

Troponinas de alta sensibilidad como factor de riesgo cardiovascular

High sensitivity troponins as cardiovascular risk factor

Alex Morales MD. MSc.¹ <https://orcid.org/0000-0002-7991-0685>
Cristóbal Espinoza MD. MSc. PhD(c)^{2,3} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>
Andrea Molina MD.¹ <https://orcid.org/0009-0002-0349-976X>
María Yaguachi MD.¹ <https://orcid.org/0000-0003-2639-8988>
Mauricio Vizcaino MD.¹ <https://orcid.org/0000-0002-9057-5005>
Karla Panche MD.¹ <https://orcid.org/0009-0008-2473-3723>
Nancy Betún MD. MSc.¹ <https://orcid.org/0009-0003-5634-6094>
Arianna Muñoz MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-9824-4163>
Ángel Córdova MD¹ <https://orcid.org/0009-0006-2286-8558>
Analay Astudillo MD. MSc.¹ <https://orcid.org/0000-0001-7089-0764>
Rosario García MD.¹ <https://orcid.org/0000-0003-0770-7159>
José Díaz MD.¹ <https://orcid.org/0009-0003-0857-755X>

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador.

²Universidad Católica de Cuenca, Sede Azogues, Unidad Académica de Salud y Bienestar, Azogues, Ecuador.

³Universidad Nacional de Tumbes, Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, Tumbes, Perú.

*Autor de correspondencia: Alex Morales MD. MSc. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador.

Correo electrónico: tony2803@hotmail.es

Received: 10/20/2022 Accepted: 01/19/2023 Published: 02/12/2024 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.10684592>

15

Resumen

Los eventos cardiovasculares representan una proporción importante de la morbilidad a nivel mundial, por tanto, suponen una carga importante en términos de economía y salud pública. Uno de los objetivos principales en el ámbito médico es prevenir los eventos cardiovasculares, lo cual exige la identificación de la población en riesgo. Esto ha supuesto un genuino reto desde hace décadas. Aunque existen tablas y escalas utilizables para establecer riesgo cardiovascular, estas siguen presentando fallas para predecir con eficacia todos los casos de eventos cardiovasculares, en particular en poblaciones étnicas selectas. En este sentido, la troponina I de alta sensibilidad (TASI) y la troponina T de alta sensibilidad (TAST) han emergido para dar una posible solución a esta problemática. Tanto la TASI como la TAST tienen la capacidad de predecir con bastante precisión eventos cardiovasculares, por lo que su estandarización y uso no están lejos de la actualidad. Sin embargo, se deben realizar más estudios para definir puntos de corte específico para distintas poblaciones para no caer en la misma problemática que ya se tiene con los factores de riesgo más tradicionales. El objetivo de esta revisión es examinar la viabilidad de la evaluación de las troponinas de alta sensibilidad como un factor de riesgo cardiovascular y la evidencia que las respalda.

Palabras clave: Troponinas de alta sensibilidad, riesgo cardiovascular, factores de riesgo, estimación del riesgo cardiovascular, biomarcadores.

Abstract

Cardiovascular events represent an important proportion of the worldwide morbidity and mortality, and thus, an important burden regarding economics and public health. One of the main objectives in medicine is to prevent cardiovascular events, which demands the identification of the population at risk. This has represented a genuine challenge for decades. Although several tables and scales exist to estimate cardiovascular risk, they fail to accurately predict with efficacy all cases of cardiovascular events, in particular in select ethnic populations. In this regard, high sensitivity troponin I (hs-TnI) and high sensitivity troponin T (hs-TnT) have emerged to serve as possible solutions for this scenario. Both are able to predict with fair precision cardiovascular events, so their standardization and use are not far from reality. However, further research is required to define specific cutoff points for various populations in order to avoid the same pitfalls of current more traditional risk factors. The objective of this review is to assess the viability of the evaluation of high sensitivity troponins as cardiovascular risk factors, and their supporting evidence.

Keywords: High sensitivity troponins, cardiovascular risk, risk factors, cardiovascular risk estimation, biomarkers.

Con el pasar de las últimas décadas, los índices de mortalidad se han inclinado de forma importante hacia el extremo de las enfermedades crónicas no transmisibles, fenómeno que se ha denominado transición epidemiológica. Esto se ha dado a raíz del surgimiento y evolución de los antibióticos, que han permitido desplazar las enfermedades infecciosas a tasas de mortalidad sumamente bajas en los países desarrollados¹. En este orden de ideas, dada la elevada prevalencia de enfermedades como la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA) y la obesidad, se ha visto afectada la prevalencia de enfermedades cardiovasculares (ECV)²⁻⁸, ya que la mayoría de las enfermedades crónicas no transmisibles actúan de una forma directa o indirecta como factor de riesgo cardiovascular⁹.

Estimar el riesgo cardiovascular ha sido una temática imperante desde los primeros estudios realizados en Framingham¹⁰. En efecto, existe un modelo de riesgo realizado basado en las experiencias en Framingham que permite estimar las probabilidades de infarto agudo al miocardio (IAM) en los próximos 10 años en función de factores de riesgo como la HTA, DM, obesidad, dislipidemias, entre otros¹¹. Sin embargo, algunos autores consideran que los factores evaluados en este modelo, aunque consistentes, son insuficientes para ser aplicados en todas las poblaciones. Por tanto, surge la necesidad de investigar nuevos factores de riesgo medibles que permitan estimar el riesgo cardiovascular en las poblaciones a las que no es aplicable el modelo Framingham¹².

En este orden de ideas, la evaluación de las troponinas a través de un método altamente sensible que permite detectar fracciones hasta 10 veces menor a las convencionales ha sido propuesta como un posible factor de riesgo cardiovascular¹³. Evidencia reciente sugiere que este subtipo de troponina de alta sensibilidad (TAS) podría ser capaz de detectar lesiones subclínicas en pacientes asintomáticos¹³. En relación a lo anterior, se ha demostrado que las lesiones de índole cardiovascular pueden preceder incluso años a los eventos tipo IAM, he allí la importancia de ser capaz de detectar este subgrupo de individuos a tiempo¹⁴. El objetivo de esta revisión es examinar la viabilidad de la evaluación de las TAS como un factor de riesgo cardiovascular y la evidencia que los respalda.

TROPONINAS DE ALTA SENSIBILIDAD: EVIDENCIA ACTUAL

La necesidad por un nuevo marcador como factor de riesgo cardiovascular surge de la premisa que la mayoría de los estudios que han validado las escalas de riesgo se han realizado en población blanca, por lo que en otros grupos étnicos se puede sobreestimar o subestimar el riesgo relativo¹³. La circulación de ciertos biomarcadores ha emergido como una poderosa herramienta para mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular en la población general y así poder identificar los individuos de alto riesgo con la finalidad de implementar medidas preventivas de forma oportuna¹⁵. Tomando como ejemplo los péptidos natriuréticos, estos han sido validados para el despistaje y prevención de la insuficiencia cardíaca (IC)¹⁶, y eso solo por mencionar uno de ellos.

La Troponina I (TASI), determinada por un método de súper alta sensibilidad, puede ser detectada de manera consistente en aproximadamente el 90% de toda la población adulta¹⁷. Estudios recientes han demostrado que existe correlación entre los niveles circulantes de TASI y la presencia de isquemia silente, hipertrofia ventricular, disfunción ventricular e hipertrofia atrial izquierda¹⁸. Al ser un marcador identificable en virtualmente toda la población, la TASI se postula como un excelente biomarcador para estratificar riesgo cardiovascular, dada la relación íntima que tiene con múltiples procesos mórbidos cardíacos; pero el uso de las TAS es un concepto relativamente nuevo que aún debe ser elucidado en muchas poblaciones¹³.

En este orden de ideas, Willeit y cols¹⁹ publicaron un meta análisis con la intención de evaluar la asociación entre la TASI y los eventos cardiovasculares en estudios de prevención primaria. Específicamente, 28 estudios prospectivos se identificaron para una totalidad de 154000 participantes aproximadamente. De forma destacable, los niveles de TASI fueron detectables en el 80% de la población evaluada. Comparando los terciles más distantes entre sí, los niveles más altos detectables de TASI confirieron un riesgo relativo de 1.43 (1.31-1.56), 1.67 (1.50-1.86), 1.59 (1.38-1.83) y 1.35 (1.23-1.48) para eventos cardiovasculares, eventos cardiovasculares fatales, eventos coronarios e ictus respectivamente (IC 95%). Por tanto, dicho estudio concluyó que los niveles elevados de TASI estaban asociados a un incremento importante del riesgo cardiovascular en la población general¹⁹.

Otro estudio resaltable es el estudio MESA, el cual es un estudio epidemiológico prospectivo que evaluó 6814 pacientes de ambos sexos con una edad entre los 45 y 84 años, pertenecientes a 4 grupos étnicos. El objetivo del estudio era evaluar la prevalencia y la progresión de la enfermedad cardiovascular subclínica²⁰. El estudio constó de la medición sérica de Troponina T de alta sensibilidad (TAST) y compararlo con el nivel de remo-

delamamiento fibrótico cardíaco a través de estudios de resonancia magnética. El estudio realizó dos cohortes de análisis con 10 años de diferencia, repitiendo los estudios en 2831 individuos que no habían experimentado ningún tipo de evento cardiovascular durante el periodo de seguimiento.

Los resultados del estudio anterior indicaron que los individuos con niveles elevados de TAST tenían 2,5 más probabilidades de presentar algún tipo de patrón isquémico o fibrosis en el estudio de resonancia (valores mayores a 7,42 ng/L), en contraste con los individuos con valores no detectables de TAST (valores menores a 3ng/L)²⁰. En adición, los autores evaluaron en un seguimiento de 2,2 años la relación entre la incidencia de IC, aparición de IAM y mortalidad cardiovascular a través de modelos de regresión. Los resultados arrojaron que la incidencia de IC era mayor en aquellos individuos con niveles de TAST mayor a 8,81ng/L en comparación con aquellos con niveles no detectables de TAST. Asimismo, los niveles elevados de TAST también se asociaron con una mayor probabilidad de disfunción ventricular e hipertrofia ventricular, pero no con una disminución en la fracción de eyección²¹.

No obstante, a pesar de que tanto la TAST como la TASI han mostrado resultados favorecedores, todavía existe la disyuntiva sobre cómo establecer puntos de referencia para la estratificación del riesgo. Diferentes estudios han utilizado metodologías diferentes para definir la estratificación de riesgo en función de la TASI en población sana. Por ejemplo, el estudio MORGAM a través de sus análisis encontró que la curva de sus análisis determinaba que el punto de corte para mujeres era de 4,7ng/L; mientras que para hombres el punto de corte era de 7,0 ng/L²². Por el contrario, el estudio JUPITER utilizó el tercil más alto para definir riesgo, siendo los puntos de corte de 3,9 ng/L y 4,6 ng/L para mujeres y hombres respectivamente²³.

Notablemente, el estudio HUNT definió 3 categorías de riesgo para mujeres y hombres con historia de enfermedad cardiovascular en función de la TASI. Los puntos de corte para riesgo bajo, intermedio y alto fueron los siguientes: <4 ng/L para riesgo bajo, entre 4 y 10 ng/L para riesgo intermedio y >10 ng/L para riesgo elevado en mujeres, mientras que en hombres los valores fueron: <6 ng/L para riesgo bajo, entre 6 y 12 ng/L para riesgo intermedio y mayor a 12 ng/L para riesgo elevado²⁴. Las categorías de riesgo más altas se correlacionaron con una incidencia de eventos cardiovasculares 3,61 veces mayor a los individuos con valores normales de TASI (95% IC, 2,89 – 4,51). Adicionalmente, los individuos con la categoría más alta para TASI tenían un riesgo cardiovascular 9 veces mayor en comparación con la categoría más baja²⁴.

Adicionalmente, se ha observado que la precisión de la TASI calculada por análisis estadístico es de 0,753, la cual es mayor que la de ciertos factores tradiciona-

les como el colesterol total (0,652), el colesterol HDL (0,536) y el hábito tabáquico (0,506), pero sigue siendo menor a la edad y la DM (0,862 y 0,823 respectivamente). Con base en lo anterior, los autores aseveraron que existe la posibilidad de que en un futuro la TASI sustituya otros biomarcadores utilizados para el despistaje de eventos cardiovasculares, teniendo la TASI en favor una mayor precisión y costo-efectividad en comparación con varios factores de riesgo tradicionales²⁵.

Conclusiones

Los eventos cardiovasculares representan un grueso importante en relación a la morbilidad a nivel mundial, por tanto, suponen una carga importante en términos de economía y salud pública. Uno de los objetivos principales en el ámbito médico es prevenir los eventos cardiovasculares, lo cual exige la identificación de la población en riesgo. Esto ha supuesto un genuino reto desde hace décadas. Aunque existen tablas y escalas utilizables para establecer riesgo cardiovascular, estas siguen presentando fallas para predecir con eficacia todos los casos de eventos cardiovasculares, sobre todo en ciertas poblaciones como las asiáticas donde se han conducido pocos estudios para validar dichas escalas. En este sentido la TASI y la TAST han emergido para dar una posible solución a esta problemática. Tanto la TASI como la TAST tienen la capacidad de predecir con bastante precisión eventos cardiovasculares, por lo que su estandarización y uso no están lejos de la actualidad. Sin embargo, se deben realizar más estudios para definir puntos de corte específico para distintas poblaciones para no caer en la misma problemática que ya se tiene con los factores de riesgo más tradicionales.

References

1. Santosa A, Wall S, Fottrell E, Högberg U, Byass P. The development and experience of epidemiological transition theory over four decades: a systematic review. *Glob Health Action*. 15 de mayo de 2014;7:10.3402/gha.v7.23574.
2. Bermúdez V, Mendoza L, Cabrera M, Leal N, Nucette L, Nuñez J, et al. Niveles séricos de óxido nítrico en pacientes con crisis hipertensiva. *Latinoamericana de Hipertensión*. 2009;4(2):39-43.
3. Contreras F, Terán L, Barreto N, de la Parte M, Simonovis N, Velasco M. Aspectos Funcionales del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y Bloqueantes de los Receptores ati de Angiotensina II en Hipertensión Arterial. *AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2000;19(2):121-8.
4. Contreras F, Lares M, Sánchez de Mayorca E, Fragoza S. Indicadores bioquímicos de disfunción endotelial en pacientes diabéticos e hipertensos. *Diabetes Internacional*. 2012;4(1):12-7.

5. Espinoza Díaz CI, Morocho Zambrano A de los Á, Valencia Naranjo AL, Shiguango Shiguango NN, Morales Carrasco AP, Córdova Córdova HS, et al. Diabetes mellitus tipo 2 y su asociación con factores de riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos. *Diabetes Internacional*. 2018;10(1):8-13.
6. Garcés Ortega JP, Bermúdez V, Ortiz R, Velecela Abambari JV, Yunga Brito MB, Ludizaca González DP, et al. Hipertensión arterial y sus factores de riesgo en la población adulta de Cumbe, Ecuador. *Latinoamericana de Hipertensión*. 2017;12(4):135-40.
7. Huerfano T, Gómez E, Vecchionacce + H, Lares M, Contreras F. Angiotensina II y PCR en pacientes con síndrome metabólico e hipertensión. *Diabetes Internacional*. 2012;4(1):21-6.
8. Urina-Triana M, Urina-Jassir D, Urina-Jassir M, Urina-Triana M. Consideraciones especiales de la hipertensión arterial sistémica en afrodescendientes de América latina. *Latinoamericana de Hipertensión*. 2017;12(5):151-60.
9. Flora GD, Nayak MK. A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes. *Curr Pharm Des*. 2019;25(38):4063-84.
10. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet*. 15 de marzo de 2014;383(9921):999-1008.
11. Damen JA, Pajouheshnia R, Heus P, Moons KGM, Reitsma JB, Scholten RJPM, et al. Performance of the Framingham risk models and pooled cohort equations for predicting 10-year risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*. 13 de junio de 2019;17(1):109.
12. Hirai H, Asahi K, Yamaguchi S, Mori H, Satoh H, Iseki K, et al. New risk prediction model of coronary heart disease in participants with and without diabetes: Assessments of the Framingham risk and Suita scores in 3-year longitudinal database in a Japanese population. *Sci Rep*. 26 de febrero de 2019;9(1):2813.
13. Lam CSP, Castillo R, Ho DT, Kasliwal RR, Khurana R, Naik S, et al. High-sensitivity troponin I for cardiovascular risk stratification in the general asymptomatic population: Perspectives from Asia-Pacific. *Int J Cardiol*. 1 de mayo de 2019;282:93-8.
14. Ndumele CE, Coresh J, Lazo M, Hoogeveen RC, Blumenthal RS, Folsom AR, et al. Obesity, subclinical myocardial injury, and incident heart failure. *JACC Heart Fail*. diciembre de 2014;2(6):600-7.
15. Wong Y-K, Tse H-F. Circulating Biomarkers for Cardiovascular Disease Risk Prediction in Patients with Cardiovascular Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:1255.
16. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, Clopton P, Alberto J, Hlavin P, Maisel AS. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Feb; 37(2):379-85.
17. Zeller T, Ojeda F, Brunner FJ, Peitsmeyer P, Münzel T, Binder H, et al. High-sensitivity cardiac troponin I in the general population-defining reference populations for the determination of the 99th percentile in the Gutenberg Health Study. *Clin Chem Lab Med*. abril de 2015;53(5):699-706.
18. Nadir M, Rekhraj S, Wei L, Lim T, Davidson J, MacDonald T, Lang C, Dow E. Improving the primary prevention of cardiovascular events by using biomarkers to identify individuals with silent heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 60 (2012) 960–968.
19. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, Tschiderer L, Boachie C, Jukema JW, Ford I, Trompet S, Stott DJ, Kearney PM, Mooijaart SP, Kiechl S, Di Angelantonio E, Sattar N. High-sensitivity cardiac troponin concentration and risk of first-ever cardiovascular outcomes in 154,052 participants. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:558–568.
20. Muscente F, De Caterina R. New insights from the MESA study: increased high-sensitivity troponins as a cardiovascular risk factor. *European Heart Journal Supplements*. 1 de octubre de 2021;23(Supplement_E):E68-72.
21. Seliger SL, Hong SN, Christenson RH, Kronmal R, Daniels LB, Lima JAC, de Lemos JA, Bertoni A, deFilippi CR. High-sensitive cardiac troponin t as an early biochemical signature for clinical and subclinical heart failure: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation* 2017;135:1494–1505.
22. Zeller T, Tunstall-Pedoe H, Saarela O, Ojeda F, Schnabel RB, Tuovinen T, Woodward M, et al. High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM Biomarker Project Scottish Cohort, *Eur. Heart J*. 35 (2014) 271–281.
23. Everett BM, Zeller T, Glynn RJ, Ridker PM, Blankenberg S. High-sensitivity cardiac troponin I and B-type natriuretic peptide as predictors of vascular events in primary prevention impact of statin therapy, *Circulation* 131 (2015) 1851–1860.
24. Omland T, de Lemos JA, Holmen OL, Dalen H, Benth JS, Nygård S, Hveem K, Røsjø H. Impact of sex on the prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin I in the general population: the HUNT study, *Clin. Chem*. 61 (2015) 646–656.
25. Sigurdardottir FD, Lyngbakken MN, Holmen OL. Relative prognostic value of cardiac troponin I and C-reactive protein in the general population (from the NordTrøndelag Health [HUNT] Study), *Am. J. Cardiol*. 121 (2018) 949–955.