

Artículo original

# Troponina T ultrasensible en pacientes asintomáticos de muy alto riesgo cardiovascular. Registro TUSARC



Isabel Álvarez<sup>a</sup>, Luis Hernández<sup>b</sup>, Héctor García<sup>c</sup>, Vicente Villamandos<sup>d</sup>,  
María Gracia López<sup>e</sup>, Jorge Palazuelos Molinero<sup>f</sup> y Diego Martín Raymondi<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero, Burgos, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero, Burgos, España

<sup>c</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero, Burgos, España

<sup>d</sup> Laboratorio de Análisis Clínicos, Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero, Burgos, España

<sup>e</sup> Laboratorio de Análisis Clínicos, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España

<sup>f</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España

## Historia del artículo:

Recibido el 15 de diciembre de 2015

Aceptado el 30 de agosto de 2016

On-line el 13 de octubre de 2016

## Palabras clave:

Troponina T ultrasensible  
Alto riesgo cardiovascular  
Registro

## Keywords:

High-sensitivity troponin T  
High cardiovascular risk  
Registry

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La troponina T ultrasensible (TnT-us) se ha cuantificado en poblaciones de ensayos clínicos y en registros poblacionales de bajo riesgo cardiovascular (RCV). El objetivo del estudio es determinar en qué proporción de la población española asintomática de muy alto RCV se puede cuantificar la TnT-us, qué proporción presenta TnT-us elevada y qué variables se asocian con la presencia de TnT-us elevada.

**Métodos:** Se incluyó a 690 pacientes. Se analizó la detección de la TnT-us y de la TnT-us elevada ( $\geq$  percentil 99 de referencia) y su asociación con las diferentes variables recogidas.

**Resultados:** Se analizó la TnT-us en 646 pacientes y se detectó en 645. Presentaron TnT-us elevada 212 pacientes (32,9%). En el análisis multivariable, la TnT-us elevada se asoció al sexo masculino (OR = 2,81; IC95%, 1,67-4,73;  $p < 0,001$ ), mayor edad (OR = 1,06; IC95%, 1,04-1,09;  $p < 0,001$ ) mayor índice de masa corporal (OR = 1,07; IC95%, 1,02-1,12;  $p < 0,002$ ), tratamiento con insulina (OR = 1,99; IC95%, 1,15-3,46;  $p = 0,01$ ), insuficiencia cardiaca previa (OR = 3,92; IC95%, 1,24-12,39;  $p = 0,02$ ) y filtrado glomerular estimado calculado por la fórmula CKD-EPI (OR = 0,96; IC95%, 0,95-0,97;  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** En una población española asintomática de muy alto RCV, la TnT-us se detectó prácticamente en todos los pacientes, y estaba elevada en un tercio de ellos. La TnT-us elevada se asoció a mayor edad, el sexo masculino, el índice de masa corporal, la insuficiencia cardiaca previa, el tratamiento con insulina y un menor filtrado glomerular.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## High-sensitivity Troponin T Assay in Asymptomatic High Cardiovascular Risk Patients. The TUSARC Registry

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** High-sensitivity troponin T assays (Hs-TnT) have been carried out in selected populations in clinical trials and in registries of the general population with low cardiovascular risk (CVR). The aim of this study was to determine the proportion of individuals with detectable Hs-TnT and the proportion of individuals with elevated Hs-TnT in a Spanish population of asymptomatic individuals with very high CVR, as well as the parameters associated with Hs-TnT elevation.

**Methods:** The study included 690 patients. Hs-TnT detection and Hs-TnT elevation ( $\geq 99$ th percentile value), as well as the association of elevated Hs-TnT and clinical, analytical, and treatment data were analyzed.

**Results:** Hs-TnT was analyzed in 646 patients and was detected in 645. Elevated TnT was detected in 212 patients (32.9%). On multivariate analysis, elevated TnT was independently associated with male sex (OR, 2.81; 95%CI, 1.67-4.73;  $P < .001$ ), older age (OR, 1.06; 95%CI, 1.04-1.09;  $P < .001$ ), a higher body mass index (OR, 1.07; 95%CI, 1.02-1.12;  $P < .002$ ), insulin therapy (OR, 1.99; 95%CI, 1.15-3.46;  $P = .01$ ), history of heart failure (OR, 3.92; 95%CI, 1.24-12.39;  $P = .02$ ), and estimated glomerular filtration rate calculated by CKD-EPI (OR, 0.96; 95%CI, 0.95-0.97;  $P < .001$ ).

**Conclusions:** In a Spanish population of asymptomatic individuals at very high CVR, Hs-TnT was associated with older age, male sex, higher body mass index, insulin therapy, history of heart failure, and lower glomerular filtration rate.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Santos Reyes, Avda. Ruperta Baraya 6, 09400 Aranda de Duero, Burgos, España.  
Correo electrónico: [dmartinr@saludcastillayleon.es](mailto:dmartinr@saludcastillayleon.es) (D. Martín Raymondi).

## Abreviaturas

CKD-EPI: fórmula de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

FG: filtrado glomerular

HVI: hipertrofia ventricular izquierda

IC: insuficiencia cardiaca

RCV: riesgo cardiovascular

TnT-us: troponina T ultrasensible

## INTRODUCCIÓN

La troponina cardiaca es un componente del aparato contráctil del cardiomiocito liberado al torrente sanguíneo tras producirse un daño miocárdico. El uso de la troponina T ultrasensible (TnT-us) detecta cantidades inferiores a las detectadas con la troponina convencional, lo que permite un diagnóstico más precoz y específico de los eventos coronarios, con la consecuente mejora en el tratamiento terapéutico<sup>1</sup>. No obstante, el empleo de la TnT-us lleva aparejado que una mayor proporción de pacientes atendidos en urgencias o en consulta ambulatoria presenten valores detectables de troponina T cardiaca. La TnT-us se detecta no solo en la fase aguda de los eventos coronarios, sino también en poblaciones seleccionadas de ensayos clínicos con pacientes afectados de cardiopatía isquémica<sup>2</sup>, insuficiencia cardiaca (IC)<sup>3</sup> o insuficiencia renal, en poblaciones sanas sin cardiopatía evidente<sup>4-6</sup> y en pacientes atendidos en la consulta de urgencias no afectados de evento coronario<sup>7</sup>.

Actualmente se desconoce la prevalencia de TnT-us detectable y TnT-us elevada ( $\geq$  percentil 99 de referencia) en la población española de muy alto riesgo cardiovascular (RCV), asintomática y con tratamiento médico estable. El objetivo del estudio es determinar en qué proporción de la población española asintomática y de muy alto RCV se puede cuantificar la TnT-us, qué proporción presenta TnT-us elevada y qué variables se asocian con la presencia de TnT-us elevada.

## MÉTODOS

### Población del estudio

El registro TUSARC (Troponina T UltraSensible en pacientes de muy Alto Riesgo Cardiovascular) se ha realizado en una cohorte poblacional prospectiva, compuesta por individuos asintomáticos que cumplen criterios de muy alto RCV, según definición previa de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>8</sup> (enfermedad cardiovascular documentada por métodos tanto invasivos como no invasivos, infarto de miocardio previo, revascularización coronaria ya sea mediante intervencionismo percutáneo o cirugía, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad arterial periférica, diabetes mellitus tipo 1 o 2 con algún otro factor de RCV asociado y/o afectación de órgano diana, riesgo SCORE  $\geq$  10% o filtrado glomerular (FG)  $\leq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Aprobó el registro el Comité Ético del Hospital Universitario de Burgos (ref. CEIC 1008) y todos los participantes dieron por escrito su consentimiento informado para participar.

El reclutamiento se llevó a cabo entre los pacientes consecutivos atendidos en las consultas externas de cardiología y medicina interna. Los pacientes debían cumplir al menos 1 de los criterios de muy alto RCV previamente citados, no haber tenido modificaciones en el tratamiento médico en los 3 meses previos a la inclusión y estar asintomáticos en el momento del reclutamiento. Se entiende

por asintomático: a) no haber sufrido un evento clínico cardiovascular en los 3 meses previos a la inclusión (angina, infarto agudo de miocardio [IAM], accidente cerebrovascular isquémico, episodio clínico de IC); b) plazo de 3 meses desde la revascularización quirúrgica de la afección coronaria o arterial periférica, o c) plazo de 6 meses desde la revascularización percutánea de la enfermedad coronaria. Se determinó un periodo de 6 meses desde la revascularización coronaria, pues ese tiempo es el de mayor riesgo de reestenosis del *stent* implantado. Ninguno de los pacientes estaba en el momento de la inclusión en clase funcional de la *New York Heart Association* III-IV. Ninguno mencionó limitación funcional a las actividades cotidianas. El diagnóstico de evento clínico de IC se basó en la revisión de la historia clínica del evento, donde debía haber evidencia objetiva de retención hídrica en la radiografía de tórax, descripción de edemas o síntomas compatibles con IC o mejoría clínica tras terapia con diuréticos.

En total, 690 pacientes firmaron el consentimiento informado para participar en el registro entre marzo de 2013 y marzo de 2015; 44 pacientes que inicialmente dieron su consentimiento no acudieron a la extracción sanguínea programada y se los excluyó del análisis. La determinación de TnT-us se realizó en un total de 646 pacientes, que constituyen la población con la cual se realizó el análisis estadístico. Se obtuvieron los datos antropométricos, los factores de RCV, las características clínicas, las comorbilidades relevantes y el tratamiento de todos los pacientes según la hoja de recogida de datos diseñada para el registro. De todos los pacientes, además de la determinación de la TnT-us, se obtuvo la determinación analítica de diferentes parámetros bioquímicos, entre los que destaca el estudio de la función renal. Dicha función se estudió determinando la creatinina sérica, la microalbuminuria, el índice de albúmina-creatinina (en muestra de orina de primera hora de la mañana) y el FG mediante la fórmula de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) se definió según los criterios de Cornell en el electrocardiograma. La enfermedad vascular periférica y la aterosclerosis carotídea se definieron como la presencia documentada de placas ateroscleróticas  $\geq$  50%.

### Parámetros del laboratorio

Se obtuvieron muestras sanguíneas en tubos de EDTA. Tras un centrifugado en las primeras 4 h o menos desde la obtención de la sangre, se obtuvo el plasma, que se congeló a  $-21$  °C. Se enviaron periódicamente las muestras de plasma congelada al laboratorio central (Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España) para su procesamiento a través de un servicio de mensajería especializado. En el presente estudio, la concentración de troponina se midió usando una determinación ultrasensible en la plataforma Cobas 6000, con un nivel mínimo de detección de 3 ng/l y un valor previamente descrito para el percentil 99 de referencia de la población sana de 14 ng/l. Para garantizar la calidad de los datos se emplearon controles de calidad tanto internos como externos. El control interno fue proporcionado por Roche Diagnostics (Preci Control Troponin). Se empleó un control para concentraciones bajas (n.º de lote 17568000) con un coeficiente de variación calculado del 2,4% y un control para concentraciones altas (n.º de lote 17405200) con un coeficiente de variación del 3%. Como control externo se empleó Seronorm Immunoassay Liq L-1/Inmunoproteinliq. La asignación del valor se estableció de conformidad con los requisitos básicos de la directiva sobre DIV 98/79/CE y el estándar internacional ISO 17511. El lote utilizado fue el 1208448, con un coeficiente de variación del 5,1%.

Se consideró que la TnT-us estaba elevada cuando el valor era  $\geq$  14 ng/l.

## Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con Stata 13.1 (StataCorp; College Station, Texas, Estados Unidos). Las variables cuantitativas se describen como media  $\pm$  desviación estándar. Las variables cualitativas como número y frecuencia. Las variables cuantitativas se estudiaron mediante la prueba de la *t* de Student y las variables cualitativas, mediante la prueba de la  $\chi^2$ . En el modelo ajustado para el análisis multivariable, se introdujeron todas las variables que habían resultado significativas en el análisis univariable. Se determinaron la *odds ratio* (OR), el intervalo de confianza del 95% (IC95%) y su significación estadística (valor de *p*). Además se calculó el estadístico C del modelo predictivo final. El modelo predictivo final se seleccionó a partir de todas las posibles ecuaciones que incluían las variables con significación en el análisis multivariable, eligiendo la que presentaba mayor área bajo la curva.

## RESULTADOS

### Análisis univariable

La TnT-us se detectó en 645 de los 646 pacientes (99,85%), y era  $\geq 14$  ng/l (TnT-us elevada) en un total de 212 pacientes (32,9%; IC95%, 29-36,2). La media de TnT-us en los pacientes sin troponina elevada ( $n = 434$ ) fue  $7,92 \pm 3,11$ . La media de la TnT-us en los pacientes con TnT-us elevada fue  $27,7 \pm 38,23$ . Las características demográficas, los factores de riesgo, los valores analíticos, la historia cardiovascular previa y el tratamiento de la población en función de los valores de TnT-us se indican en la [tabla 1](#). Los pacientes con valores de TnT-us elevados eran de más edad, con mayor sobrepeso valorado por el índice de masa corporal (IMC) y predominantemente varones. En relación con los factores de RCV, los pacientes con TnT-us elevada eran más hipertensos, pero no se hallaron diferencias significativas en los parámetros analíticos estudiados, salvo los que hacen referencia a la función renal: creatinina sérica, microalbuminuria, índice albúmina-creatinina y FG estimado mediante la fórmula CKD-EPI. Los pacientes con TnT-us elevada tenían más HVI, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad arterial periférica/revascularización periférica y antecedentes de evento clínico de IC. La presencia de  $FG \leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> era significativamente mayor entre los pacientes con TnT-us elevada. Ninguno de los eventos específicamente coronarios (angina, IAM, revascularización coronaria percutánea o quirúrgica) presentaba diferencias entre ambos grupos. Se hallaron diferencias significativas en el tratamiento en relación con el acenocumarol, el empleo de insulina para control de la diabetes mellitus y el uso de antagonistas del receptor de la angiotensina II y antagonistas del calcio.

### Análisis multivariable

Se realizó un modelo de regresión logística multivariable con la TnT-us elevada ( $\geq 14$  ng/l) como variable dependiente ([tabla 2](#)) para todas las variables que mostraron significación estadística en el modelo univariable ( $p < 0,05$ ). Tan solo la edad, el sexo masculino, el IMC, el antecedente de episodio clínico de IC y el uso de insulina mostraron una asociación independiente con la TnT-us elevada. Entre los parámetros que medían la función renal, tan solo el FG estimado por la fórmula CKD-EPI se asoció con una TnT-us elevada. El área bajo la curva del modelo resultante final es de 0,8001 (IC95%, 0,76-0,84) ([figura](#)).

## DISCUSIÓN

Este registro evalúa la presencia de TnT-us basal y elevada en una población asintomática de muy alto RCV y su asociación con

los diferentes parámetros recogidos. Los principales hallazgos de este registro son: *a*) la TnT-us se detecta en la práctica totalidad de los pacientes incluidos en el registro; *b*) una tercera parte de estos pacientes (32,9%) presentan valores de TnT-us elevados; *c*) la TnT-us elevada se asoció a mayor edad, mayor IMC y ser varón; *d*) el único evento clínico asociado a la elevación de la TnT-us es el antecedente de un episodio clínico de IC; no hay correlación alguna entre un antecedente cardiovascular de evento coronario o revascularización coronaria y la presencia de TnT-us elevada; *e*) la TnT-us elevada es independiente del control de la glucemia o el colesterol en el momento de la inclusión, de la microalbuminuria o el índice albúmina-creatinina y se asocia con un menor FG estimado por la fórmula CKD-EPI, y *f*) salvo el uso de insulina, ningún otro tratamiento se asocia a la TnT-us elevada.

El valor de la TnT-us se ha valorado previamente en diferentes registros de población general<sup>4-6</sup>. Los registros poblacionales aportan datos de la vida real, sin la limitación de los sesgos de selección inherentes a los ensayos clínicos.

Aunque el número de pacientes incluidos en los registros arriba mencionados es superior al de nuestra población, los resultados son difícilmente comparables. En todos estos registros, a diferencia de nuestro trabajo, la prevalencia de factores de RCV o de enfermedad cardiovascular previa es baja.

No obstante, al igual que en nuestro registro, en ellos es constante la asociación existente entre el sexo y la edad con los valores de TnT-us<sup>9</sup>, y es mayor en los pacientes varones y cuanto mayor sea la edad del paciente.

Las diferencias existentes en la detección de la TnT-us entre los diferentes registros parecen explicarse por la diferencia del RCV. Así por ejemplo, en el registro *Cardiovascular Health Study*<sup>5</sup>, donde los pacientes incluidos eran mayores de 65 años y un 18% de ellos tenían antecedente de enfermedad cardiovascular (ambos parámetros superiores que en los demás registros poblacionales<sup>4,6</sup>), la TnT-us se detectó hasta en el 66,2% de los pacientes.

Esta diferencia de riesgo explicaría no solo por qué en nuestra población la TnT-us se detecta en la práctica totalidad de los pacientes, sino el elevado porcentaje de ellos con TnT-us elevada (32,3%). Obviando los sesgos de inclusión propios de los ensayos clínicos, nuestros resultados son similares a los de poblaciones de ensayos clínicos que tienen la cardiopatía isquémica<sup>2,3,9</sup> o la IC como criterio de inclusión, y en los que la TnT-us se detecta en la práctica totalidad de los pacientes y se encuentra elevada en un 11-50%.

Un aspecto destacado de nuestro trabajo es la ausencia de asociación entre la TnT-us y la cardiopatía isquémica previa, manifestada como angina, IAM o revascularización, a pesar de que un elevado porcentaje de nuestros pacientes (54%) tienen antecedentes de angina o IAM. Aunque inicialmente este hallazgo pudiera crear sorpresa, concuerda con series previamente publicadas. Así por ejemplo, en el registro poblacional de *The Dallas Heart Study*<sup>4</sup>, si bien la incidencia de enfermedad coronaria previa es muy baja (3,3%), la inmensa mayoría de los pacientes con enfermedad coronaria tenían valores de TnT-us por debajo de 14 ng/l (83%). Del mismo modo, destaca que en los ensayos clínicos en que la cardiopatía isquémica es criterio de inclusión, el porcentaje de pacientes con TnT-us elevada no es  $> 40\%$ <sup>2,10</sup>. Este hallazgo refuerza la idea de que en los pacientes asintomáticos de alto RCV no solo hay que pensar en la cardiopatía isquémica previa como causa de elevación de la TnT-us.

En este sentido, otro de los hallazgos importantes de nuestro trabajo es la asociación entre un episodio clínico de IC previo y la TnT-us elevada en el análisis multivariable. La TnT-us elevada es un hallazgo en casi todos los pacientes con IC, no solo aguda<sup>11</sup>, sino también crónica<sup>3,12</sup> con disfunción ventricular sistólica asociada. En nuestra población, el 70% de los pacientes con antecedente de episodio clínico de IC tienen TnT-us elevada. Los mecanismos

**Tabla 1**  
Características demográficas y clínicas y tratamiento de los pacientes clasificados según tuvieran o no TnT-us elevada de desviación estándar

	TnT-us < 14 ng/l (n = 434)	TnT-us ≥ 14 ng/l (n = 212)	p
<i>Varones</i>	285 (71,97)	148 (81,32)	0,016
<i>Edad (años)</i>	66,53 ± 14,59	75,11 ± 11,55	< 0,0001
<i>IMC</i>	66,80 ± 10,27	74,16 ± 8,7	< 0,046
<i>Factores de riesgo CV</i>			
Tabaco	62 (15,7)	17 (9,34)	0,063
DM	246 (62,12)	117 (64,29)	NS
HTA	295 (74,24)	162 (89,01)	< 0,001
Dislipemia	335 (84,81)	157 (86,26)	NS
Antecedentes familiares de CI	59 (14,9)	16 (8,79)	0,042
<i>Parámetros analíticos</i>			
Glucosa (mg/dl)	126,81 ± 36,97	125,53 ± 40,88	NS
HbA <sub>1c</sub> (%)	6,8 ± 4,52	7,30 ± 6,94	NS
Colesterol total (mg/dl)	169 ± 34,78	167,87 ± 36,59	NS
HDL (mg/dl)	53,04 ± 13,76	51,66 ± 15,76	NS
LDL (mg/dl)	89,97 ± 27,58	90,01 ± 31,06	NS
Triglicéridos (mg/dl)	131,33 ± 92,88	131,60 ± 98,44	NS
Creatinina (ml/min)	0,94 ± 0,28	1,23 ± 0,47	< 0,001
Microalbuminuria (mg/l)	29,83 ± 195,11	118,49 ± 493,39	0,001
Índice albúmina-creatinina (mg/gCr)	31,12 ± 161,41	157,19 ± 616,42	0,001
TFGe-CKD-EPI (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	81,18 ± 4,23	62,24 ± 20,85	< 0,001
<i>Antecedentes cardiovasculares</i>			
Angina	97 (24,49)	43 (23,63)	NS
Infarto	137 (34,68)	57 (31,32)	NS
HVI	82 (20,71)	59 (32,42)	0,002
ACV isquémico	39 (9,85)	32 (17,58)	0,009
EAP/revascularización periférica	27 (6,82)	26 (14,29)	0,004
Revascularización coronaria (percutánea o cirugía)	203 (51,26)	85 (46,7)	NS
Aclaramiento de creatinina ≤ 60 ml/min	49 (12,37)	77 (42,31)	< 0,001
Fibrilación auricular	44 (11,11)	30 (16,48)	0,073
Placas carotídeas	24 (6,06)	12 (6,59)	NS
IC	6 (1,52)	14 (7,69)	0,001
<i>Tratamiento médico</i>			
AAS	238 (60,1)	115 (63,19)	NS
Clopidogrel	39 (9,85)	22 (12,09)	NS
Acenocumarol	51 (12,88)	43 (23,63)	0,001
AAS + clopidogrel	18 (4,55)	13 (7,14)	NS
IECA	115(29,04)	53 (29,12)	NS
ARA-II	131 (33,08)	79 (43,41)	0,017
AC	100 (25,25)	64 (36,16)	0,014
AINE	18 (4,55)	11 (6,04)	NS
Insulina	49 (12,37)	46 (25,27)	< 0,001
Bloqueadores beta	142 (35,86)	73 (40,11)	NS
ADO	221 (55,81)	98 (53,85)	NS
Estatina	316 (72,8)	149 (70,2)	NS

AAS: ácido acetilsalicílico; AC: antagonistas del calcio; ACV: accidente cerebrovascular; ADO: antidiabéticos orales; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CKD-EPI: fórmula de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; DM: diabetes mellitus definida por la toma de medicación antidiabética o criterios analíticos en el momento de la inclusión; EAP: enfermedad arterial periférica (presencia de síntomas de claudicación); HTA: hipertensión arterial definida por la toma de fármacos antihipertensivos o valores > 140/90 en la media de 3 determinaciones realizadas en la consulta; IMC: índice de masa corporal; dislipemia: definida por la toma de medicación hipolipemiente o LDL > 160 mg/dl; HVI: hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma según criterios de Cornell; IC: episodio clínico de insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; LDL: lipoproteínas de baja densidad; placas carotídeas: definidas por la presencia de placas que condicionan una estenosis > 50%; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; TnT-us: troponina T ultrasensible.

La microalbuminuria y el índice albúmina-creatinina se calcularon en muestra de orina de la mañana.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

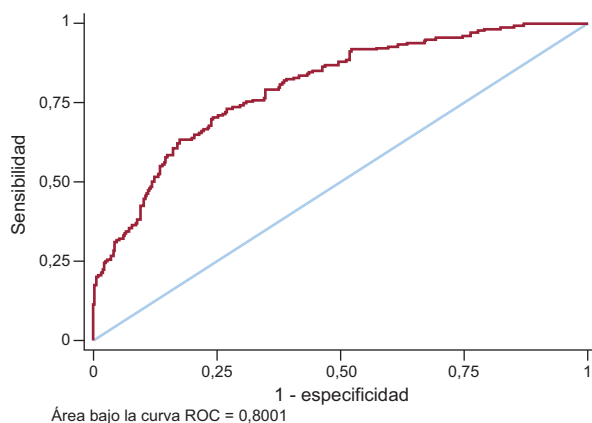
**Tabla 2**  
Modelo final de variables predictoras de troponina T ultrasensible

	OR (IC95%)	p
Edad	1,06 (1,04-1,09)	< 0,01
Varones	2,81 (1,67-4,73)	< 0,01
IMC	1,07 (1,02-1,12)	< 0,01
TFGe-CKD-EPI (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,96 (0,95-0,97)	< 0,01
IC	3,92 (1,24-12,39)	0,02
Tratamiento con insulina	1,99 (1,15-3,46)	0,01

CKD-EPI: fórmula de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; OR: *odds ratio*; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

implicados en la liberación de troponina en los pacientes con IC son numerosos, más allá de que haya o no cardiopatía isquémica, y se ha implicado el daño por las citocinas inflamatorias, el estrés oxidativo o los diferentes mecanismos iniciados como consecuencia del estrés de pared, como por ejemplo la apoptosis celular<sup>13</sup>. Si bien la elevación de la TnT-us pudiera deberse a episodios de descompensación aguda, la población de nuestro estudio no había sufrido episodios clínicos en al menos los 3 meses previos a la inclusión, lo que debería haber permitido el descenso de los valores de TnT-us a su nivel basal. La elevación crónica de la TnT-us en estos pacientes puede traducir alteraciones en la anatomía, arquitectura del músculo o función cardiaca, que se mantienen más allá de la liberación asociada a eventos agudos.

En este sentido, se ha descrito la asociación entre la presencia de HVI, valorada por resonancia magnética cardiaca, y los valores de TnT-us elevados en grupos poblacionales sanos<sup>4</sup>; en el papel de la troponina, se indica como marcador de cardiopatía estructural. En nuestro trabajo la HVI no guarda relación con la TnT-us elevada en el análisis multivariable, no así en el univariable. Con respecto al registro previamente citado, en el que se empleó la resonancia para el diagnóstico de la HVI, nuestro hallazgo está limitado por la menor sensibilidad del electrocardiograma frente a la resonancia en el diagnóstico de la HVI. En la población de bajo riesgo del registro ARIC<sup>6</sup>, en el que el diagnóstico de la HVI se realizó, al igual que en nuestro trabajo, empleando los criterios de Cornell, la HVI se asoció con la TnT-us elevada. En nuestra población de elevado riesgo, la ausencia de asociación de la TnT-us elevada con la HVI en el análisis multivariable probablemente se deba a la asociación de la primera con otros factores que son mejores predictores que la HVI.



**Figura.** Área bajo la curva del modelo final. IC95%, 0,76-0,84. IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Un mecanismo reconocido en la TnT-us elevada es la insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia renal se ha establecido claramente el origen cardiaco de la troponina. Su elevación parece deberse a una mayor prevalencia de cardiopatía estructural y/o enfermedad isquémica, más que a un efecto en su aclaramiento<sup>14,15</sup>. En la población de nuestro estudio, el análisis univariable encuentra una asociación significativa entre la TnT-us elevada y la alteración de la microalbuminuria, el índice albumina-creatinina y el FG estimado por la fórmula CKD-EPI. No obstante tan solo el FG se asocia a la presencia de TnT-us elevada tras el análisis multivariable. Aunque se ha demostrado que la presencia de TnT-us elevada es más probable cuanto menor es el FG estimado por la fórmula CKD-EPI, hay que destacar que más de la mitad de los pacientes con TnT-us elevada tienen un FG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Muchos de los pacientes de alto RCV seguidos en consultas externas presentan valores de FG ligeramente disminuidos (insuficiencia renal estadio 2: FG estimado por la fórmula CKD-EPI  $\geq 60$  y  $\leq 89$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Actualmente está bien establecido el valor de la TnT-us elevada como marcador pronóstico<sup>16</sup> de RCV en pacientes con insuficiencia renal avanzada o en diálisis. Del mismo modo, está bien establecido el aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular e insuficiencia renal aun en grados incipientes<sup>17</sup>. Los hallazgos de nuestro estudio invitan a investigar la hipótesis de que en pacientes de alto RCV con disminuciones ligeras del FG, la TnT-us elevada pudiera identificar un subgrupo con afección cardiaca subclínica y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular futura. De hecho, el síndrome cardio-renal<sup>18</sup> reconoce la estrecha interrelación entre estos 2 órganos en pacientes con insuficiencia aguda o crónica, ya sea renal o cardiaca. La TnT-us podría ser así un marcador precoz de la interacción negativa entre las disfunciones de ambos órganos.

En nuestro trabajo, además de que no hay diferencias en los distintos factores de RCV entre ambos grupos poblacionales, los 2 presentan, en el momento de la inclusión, un buen control del perfil lipídico y un control glucémico no lejos de lo deseado. Dado el diseño transversal del estudio, no puede descartarse que, aunque en el momento de la inclusión ambos subgrupos de pacientes tuvieran un control metabólico similar, su control previo fuera diferente del mismo modo que el tiempo de evolución de la diabetes o la hipertensión.

Tampoco hay diferencias en cuanto a las diferentes terapias farmacológicas, a excepción del tratamiento con insulina. La terapia con insulina se observa en en los pacientes diabéticos con mayor tiempo de evolución de la diabetes y con un control fallido a pesar de otras terapias farmacológicas. Su mayor uso en pacientes con TnT-us elevada puede traducir un mayor tiempo de evolución de la enfermedad y un peor control metabólico previo, con una afección más extensa del músculo cardiaco (hipertrofia, fibrosis, disfunción microvascular, neuropatía autonómica...). Aunque no es comparable, dado que nuestros pacientes pertenecen a un registro y los pacientes del BARI son de un ensayo clínico con criterios de inclusión establecidos (diabetes y enfermedad coronaria grave o isquemia documentada), en este, recientemente publicado, la TnT-us elevada se asocia a la terapia con insulina y el tiempo de evolución de la diabetes<sup>10</sup>.

Dada la elevada prevalencia de la diabetes mellitus en los pacientes incluidos en el estudio, la existencia de miocardiopatía diabética<sup>19</sup> podría ser una explicación plausible a la asociación hallada en nuestro trabajo entre la TnT-us elevada y la IC y la TnT-us elevada y la terapia con insulina. Es bien conocido que en el paciente diabético no solo hay enfermedad coronaria epicárdica, sino también enfermedad microvascular en relación con el estrés oxidativo, que se traduce en alteraciones en la morfología vascular que conducen a isquemia, fibrosis y rigidez muscular<sup>20</sup>. Por desgracia la enfermedad microvascular solo es valorable mediante técnicas invasivas o métodos de imagen complejos.

## Limitaciones

Son varias las limitaciones del estudio: *a)* no se realizó estudio de imagen de todos los pacientes que permitiera un diagnóstico más correcto de la HVI y aportara información en relación con la función cardiaca (tanto sistólica como diastólica). No obstante, el diagnóstico de la HVI con criterios electrocardiográficos es altamente específico; *b)* si bien todos los pacientes incluidos en el registro no indicaban síntomas compatibles con IC, no se realizó determinación de fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral que pudiera identificar formas larvadas en pacientes que no refieren síntomas; *c)* el carácter transversal del estudio obvia la información relativa al control previo de los factores de riesgo y su tiempo de evolución; *d)* el estudio se ha llevado a cabo en un solo centro, si bien la inclusión de los pacientes desde las consultas de medicina interna y cardiología ha permitido una mayor representación de los diferentes factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares, y *e)* no se realizó test de isquemia para cribado de enfermedad coronaria silente en esta población, en la que la diabetes mellitus es muy prevalente.

## CONCLUSIONES

La TnT-us se detecta en la práctica totalidad de los pacientes de muy alto RCV asintomáticos con tratamiento estable en los 3 meses previos a la inclusión. El antecedente de evento clínico de IC se asocia significativamente con valores de TnT-us elevada. No hay asociación entre la TnT-us elevada y el antecedente de IAM, angina o revascularización coronaria. Los pacientes con TnT-us elevada presentan un FG estimado por CKD-EPI significativamente menor, aunque más de la mitad de los pacientes con TnT-us elevada tienen  $FG > 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Entre las diferentes terapias farmacológicas, solo la terapia con insulina se asocia a la presencia de TnT-us elevada.

## FINANCIACIÓN

Estudio financiado por Roche Diagnostics.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La detección de la TnT-us y la prevalencia de su valor elevado se han estudiado en poblaciones «sanas» (pocos factores de riesgo cardiovascular y poca enfermedad cardiovascular previa) y en poblaciones de ensayos clínicos con criterios de inclusión y exclusión exigentes.
- No se han realizado registros poblacionales que incluyan a pacientes de muy alto riesgo cardiovascular y menos aún en una población española.
- Los resultados de estos registros y ensayos no son extrapolables a una población de alto riesgo, por lo que se desconoce qué proporción de estos pacientes tienen TnT-us elevada y a qué factores se asocia esta elevación de TnT-us.

## ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Se estudia de manera específica en una población española de muy alto riesgo cardiovascular asintomática la detección de la TnT-us y la prevalencia de TnT-us elevada. La TnT-us elevada se asocia con el antecedente de insuficiencia cardiaca y la terapia con insulina. No se asocia al antecedente de infarto, angina o revascularización coronaria.
- Se plantean varias cuestiones en relación con la TnT-us: *a)* ¿es un marcador precoz de síndrome cardiorenal?; *b)* ¿es un marcador de daño miocárdico en la población diabética asintomática?; *c)* ¿es un marcador de cardiopatía estructural?, y *d)* ¿se asocia a un peor pronóstico en el seguimiento?

## BIBLIOGRAFÍA

1. Thygesen K, Alpert JS, White HD; on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;28:2525–2538.
2. Omland T, De Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease (PEACE trial). *N Engl J Med*. 2009;361:2538–2547.
3. Masson S, Annand I, Favero C, et al. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2012;125:280–288.
4. Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA*. 2010;304:2503–2512.
5. De Filippi CR, De Lemos JA, Christenson RH, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA*. 2010;304:2494–2502.
6. Saunders JT, Nambi V, Lemos JA, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2011;123:1367–1376.
7. Bardají A, Cediél G, Carrasquer A, et al. Troponina elevada en pacientes sin síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:469–476.
8. Perk J, Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2012;33:1635–1701.
9. Odette Gore M, Seliger SL, De Filippi CR, et al. Age- and sex- dependent upper reference limits for the high sensitivity cardiac troponin assay. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1441–1448.
10. Breandan MME, Brooks MM, Viachos H, et al. for the BARI 2D Study group. Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:610–620.
11. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, Borronat M, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:718–725.
12. Latini R, Masson S, Annand IS, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116:1242–1249.
13. Kociol RD, Pang PS, Gheorghide M, et al. Troponin elevation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1071–1078.
14. De Filippi C, Wasserman S, Rosanio S, et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis and cardiomyopathy in patients undergoing long term haemodialysis. *JAMA*. 2003;290:353–359.
15. Kanderia AS, Francis GS. Cardiac troponin and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006;69:1112–1114.
16. K/DOQI workgroup. KDOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(Suppl 3):S1–S153.
17. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2034–2047.
18. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1527–1539.
19. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11:31–39.
20. Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R, et al. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic, evaluation and management. *World J Diabetes*. 2013;15:177–189.