

TROPONINA ȘI NOUA DEFINIȚIE A INFARCTULUI MIOCARDIC

GABRIELA EMINOVICI¹, I. MANIȚIU², CRISTINA REZI³

^{1,2,3}Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu

Cuvinte cheie: infarct miocardic, noua definiție, biomarkeri, troponina

Rezumat: În 2000, criteriile de diagnostic ale infarctului miocardic au fost redefinite. Noua definiție recunoaște faptul că nici anamneza, nici modificările electrocardiografice nu au suficientă sensibilitate sau specificitate. În centrul redefiniției s-a situat utilizarea troponinei pentru a detecta necroza miocitară. Redefiniția a condus la o creștere dramatică a cazurilor de infarct miocardic. Troponinele crescute sunt astăzi instrumentul cel mai utilizat în selecționarea pacienților cu sindrom coronarian acut fără ST supradenivelat pentru coronarografie. A crescut interesul pentru determinarea precoce a injuriei miocardice. Cu cât clinicienii se vor familiariza cu testările, se anticipează că troponinele vor detrona creatinkinaza din punctul de vedere al diagnosticului, dar și al reperfuziei, reinfarctizării și estimării mărării infarctului. Există și cazuri de rezultate fals pozitive, dar contextul clinic și schimbarea în dinamică a nivelurilor de troponină orientează diagnosticul. Această nouă definiție se sprijină puternic pe necesitatea utilizării troponinei și disponibilitatea dozării ei devine chiar o problemă de interes național.

Keywords: myocardial infarction, new definition, biomarkers, troponine

Abstract: In 2000, the diagnosis criteria of myocardial infarction were redefined. The new definition recognizes the fact that neither anamnesis, nor electrocardiographic changes have sufficient sensibility or specificity. In the centre of the new definition, there is the utility of troponin for detecting the myocardial necrosis. The new definition brought to a dramatic increase of the cases of myocardial infarction. The increased level of troponin is now the most used marker for selecting patients with acute coronary syndrome without ST elevation for coronarography. The interest for an early determination of the myocardial injury has increased. As long as clinicians will be more familiarized with the testing, troponins will dethrone the role of creatinokinases regarding the diagnosis, but also the reperfusion, the re-infarction and the estimation of the infarction proportions. There are also cases of false positive results, but a good clinical assessment, together with a follow-up of the level of troponin, will orientate the diagnosis. This new definition sustains the necessity of dosing the troponin.

Nou versus tradițional în diagnosticul de infarct miocardic

Au fost utilizate de-a lungul anilor diferite definiții despre ce anume constituie infarctul miocardic. Spitale în același oraș și doctori în același spital au utilizat definiții diferite. Pacienții cu infarct asemănătoare erau calmi sau înspăimântați, aveau patru - cinci medicamente sau deloc, erau capabili să conducă sau nu, bazându-se pe „capriciile” unui doctor care era la lucru în „memorabila” zi în care o placă aterosclerotică s-a rupt sau a fisurat. În mod similar, statisticile au fost conduse pe criterii variate. Este necesar a avea criterii precise și general acceptate în diagnosticul de infarct miocardic în condițiile în care trialurile clinice îl apreciază ca o entitate cu diverse definiții.(1)

Diagnosticul clasic necesită 2 din 3 criterii: istoric de durere toracică coronariană, modificări electrocardiografice evolutive însoțite de o creștere și scădere (în dinamică) a markerilor cardiaci. O variabilitate considerabilă există în abordarea infarctului miocardic, respectând aceste trei criterii, după cum exemplifică statisticile. Supradenivelarea ST și undele Q pe electrocardiogramă (ECG), două elemente cu înaltă specificitate, sunt prezente doar la jumătate dintre cazuri. Pentru diagnosticul infarctului miocardic, sensibilitatea ECG se situează undeva între 55 și 75 %.

Aproximativ ¼ dintre pacienții cu infarct miocardic nu

se prezintă cu durere toracică clasică, iar trasee ECG nondiagnostice sunt prezente la ½ dintre pacienții prezenți cu durere toracică sugestivă și care, în cele din urmă sunt diagnosticați cu infarct miocardic. Prin urmare, la o majoritate de pacienți, medicii trebuie să obțină măsurători repetate ale biomarkerilor cardiaci pentru a exclude infarctul miocardic. Aceste măsurători pot fi deasemeni utile pentru o apreciere grosieră a mărării infarctului. Disponibilitatea markerilor cardiaci cu o sensibilitate tot mai crescută pentru afectarea miocardică vor face posibil diagnosticul la aproximativ 1/3 dintre pacienții ce nu au întrunit criteriile vechi. Creșterea utilizării acestor biomarkeri cu dezvoltarea de tehnici mult mai precise imagistice au necesitat stabilirea de noi criterii de diagnostic.(2)

În 2000, criteriile de diagnostic ale infarctului miocardic au fost redefinite prin consens între Societatea Europeană de Cardiologie și Societatea Americană. Noua definiție recunoaște faptul că nici anamneza, nici modificările ECG nu au suficientă sensibilitate sau specificitate.

În centrul redefiniției s-a situat utilizarea troponiei, în plus față de mai vechea utilizată creatinkinază MB (CK-MB) pentru a detecta necroza miocitară. Troponina s-a dovedit a fi mult mai sensibilă și mai specifică (ca și marker de necroză miocitară) decât CK-MB, care a fost detronată din „criteriul de aur” în diagnosticul de infarct miocardic.(3)

¹Autor Corespondent: Gabriela Eminovici, Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu, Secția Cardiologie, Bulevardul Corneliu Coposu 2-4, Sibiu, Romania, e-mail: geminovici@ymail.com, tel +40-0722625639

ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2010; 2(1):35-38

ASPECTE CLINICE

Creșterea troponinei sunt patognomonice pentru necroza miocitară (având valoare diagnostică de 9 ani și prognostică de 8 ani). În populația generală, creșterea troponinei pot să apară, dar sunt rare, la mai puțin de 1% (studiul Dallas). Aceste creșteri ale troponinei au legătură cu necroza miocitară, minimă, subclinică, ce apare la pacienți cu diabet, hipertrofie ventriculară stângă, insuficiență cardiacă congestivă sau insuficiență renală cronică. În absența criteriilor clinice sau ECG de ischemie, acestea nu vor fi interpretate ca și infarct miocardic.(4)

Determinarea concentrației troponinei dă ocazia clinicienilor de a identifica chiar și cantități mici de miocard necrozat (în condiții de criterii clinice sau ECG prezente). Poate identifica infarctele chiar prea mici și inaccesibile ochiului liber. În condițiile în care troponina identifică infarctele mai mici decât cele CK – MB pozitive, prognosticul pe termen scurt este mai bun decât al pacienților cu CK – MB și troponină pozitivă. Diagnosticul precoce în infarctul miocardic poate fi efectuat la 80% dintre pacienți în primele 3 - 4 ore. Diagnosticul tardiv este de asemeni facilitat, în condițiile în care troponina rămâne crescută timp de 4 – 7 zile după infarct.(5)

Redefiniția a condus la o creștere dramatică a cazurilor de infarct miocardic și această creștere poate să ascundă tendința la descreștere a incidenței infarctului miocardic. Ca și rezultat, studiile epidemiologice au fost confruntate cu o creștere substanțială a numărului de pacienți diagnosticați și aparent o îmbunătățire a prognosticului general datorat acelei proporții mici de pacienți rămași cu infarct transmural, mare, expuși a dezvoltării remodelare și insuficiență cardiacă. Pe de altă parte, chiar înainte de a fi acceptată, noua definiție este pusă sub semnul întrebării: doar aproximativ jumătate dintre doctori acceptă diagnosticul de infarct miocardic în prezența simptomatologiei și a troponinei crescute (în absența modificărilor ECG sau a nivelurilor crescute de CK și CK-MB). Este important ca noua definiție să fie acceptată astfel încât infarctele care poate ar fi rămas nediate diagnosticate conform vechilor criterii, vor putea beneficia de revascularizare și terapie modernă antitrombotică.(6)

Au fost totuși exprimate o serie de nelămuriri cu privire la redefiniție, incluzând eșecul acesteia de a acoperi acele cazuri fatale în primele ore de la instalarea simptomelor de ischemie miocardică, înainte de a da timp pentru o creștere a troponinei sau în cazurile nefatale în care testele lipsesc. Noua definiție, adoptată în 2007, zdruncină rolul de „piatră de temelie” al troponinei în prezența simptomelor și/sau a semnelor de ischemie, adăugând evidența imagistică de pierdere „nouă” de miocard viabil sau de anormalități noi regionale de cinetică.

Este introdusă moartea subită datorată infarctului miocardic – există o critică majoră în redefiniție. Există pacienți care mor înainte de 3-4 ore de la instalarea simptomelor și modificărilor ECG, fără ca troponina să aibă timp să crească. Conform noii definiții, infarctul miocardic apare când există simptome de ischemie plus ST supradenivelat sau bloc major de ramură stângă, sau criterii angiografice (există trombi!) sau când apare moartea înainte ca să poată fi prelevate probe sau înainte de creșterea markerilor de necroză. Este introdus infarctul miocardic asociat cu By-pass. Este introdusă noua clasificare a infarctului miocardic (tabelul 1).(7)

Interpretarea creșterii nivelului troponinei: avem nevoie de mai multe diagnostice?

Atât „vechea” cât și noua universală definiție a infarctului reclamă detectarea în dinamică (creștere și/sau scădere) a biomarkerilor – de preferat troponina, cu cel puțin o valoare deasupra celei de-a 99 percentile din valoarea determinată la grupul de control – în condiții de ischemie miocardică. Noul document clarifică ideea conform căreia un pattern crescător este cheia diagnosticului dar și o singură

dozare crescută în condiții de ischemie este suficientă. Există însă temeri conform cărora rezultate fals pozitive pot să apară: insuficiență renală, insuficiență ventriculară stângă sau insuficiență cardiacă.(8)

Tabelul nr. 1. Clasificarea infarctului miocardic

Tip I – Infarct miocardic spontan	În legătură cu ischemia, datorată unui eveniment coronarian primar precum placă ruptă, erodată, fisurată sau disecată.
Tip II – Infarct micardic secundar	Secundar ischemiei, datorate creșterii nevoilor de oxigen sau descreșterii aportului prin: spasm coronarian, embolie coronariană, anemie, aritmie, hipertensiune arterială.
Tip III – Moartea subită cardiac	Inclusiv oprirea cardiacă, adesea asociată cu simptome sugestive pentru ischemie miocardică, acompaniate de ST supradenivelat nou apărut, sau BRS nou, sau obstrucție nouă de arteră coronară (evidențiată angiografic sau anatomopatologic); moartea subită aparută înainte de a putea fi prelevate probe.
Tip IVa – Infarct miocardic asociat cu PTCA Tip IVb – Infarct miocardic asociat trombozei de stent	Sunt necesare creșteri de 3ori limita superioară pentru biomarkeri.
Tip V – Infarct miocardic asociat CABG	Sunt necesare creșteri de 5ori limita superioară pentru biomarkeri.

Pentru pacienți cu PTCA sau by-pass aortocoronarian, când oricum sunt detectate niveluri crescute de troponină, valorile admise ca diagnostice sunt de trei ori peste limita superioară pentru PTCA și de cinci ori limita superioară pentru CABG.(7) Creșterea mai modeste ale troponinelor sunt datorate tot necrozei miocitare. Creșterea troponinelor este frecventă în unitățile de terapie intensivă. Complicațiile cardiace intraspitalicești sunt frecvente, iar pacienții ce suferă infarct miocardic în timpul spitalizării pentru alte probleme diferă substanțial în evoluție și prognostic comparativ cu cei ce suferă infarct miocardic acut inițial.(9)

Ghidurile americane pentru tratamentul pacienților cu angină instabilă și sindrom coronarian acut (SCA) fără ST supradenivelat (NSTEMI) promovează o abordare agresivă a acestor entități, dar fără a particulariza recomandările pentru tipul 2 de infarct miocardic. Strategia terapeutică optimă pentru acești pacienți rămâne oarecum incertă. Prin includerea unui nou diagnostic, cum este tipul 2 de infarct, este posibil a încuraja progresul în terapia acestor bolnavi și interpretarea cu acuratețe a creșterilor troponinei. Apare de importanță majoră a clarifica între: creșteri cronice ale troponinelor, creșteri tranzitorii asociate cu evenimentele acute și creșteri tranzitorii asociate cu stres miocardic de altă natură.

Noua clasificare este capabilă a diferenția diferitele terapii focalizate pe mecanisme fiziopatologice. De exemplu, pacientul cu tip 2 de infarct nu va necesita angiografie de urgență comparativ cu pacientul cu tipul 1 de infarct. Tipul 2 de infarct datorat hipotensiunii (în context de chirurgie generală de exemplu) nu va necesita terapie antitrombotică ce va crește riscul de sângerare.(10) În plus este justificată temerea în ce privește sensibilitatea și specificitatea dozărilor. Rezultă consecințe clinice. Sunt frecvente întrebări ca: “Am internat justificat pacientul?”, “Am trimis acasă pacientul potrivit?”, “Troponina este crescută dar angiografia arată normal. Va primi pacientul consiliere și tratament?”, “Am minimă încredere în metoda de dozare, de ce aș avea încredere în alta?”

Astfel, limitările curente ale specificității troponinei

ASPECTE CLINICE

sunt completate cu context clinic specific (adecvat) și schimbarea în dinamică a nivelurilor de troponină. Rezultate fals pozitive pot fi cauzate de diagnostice alternative (toate de mai jos, plus efort fizic intens). Eliberarea biomarkerilor cardiaci în absența unui nou eveniment coronarian a fost recunoscută. Creșteri mici, constante au fost detectate la pacienți cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă, hipertrofie ventriculară stângă și diabet zaharat.

Ghidurile americane de abordare a anginei instabile și a sindromului coronarian acut fără ST supradenivelat folosesc termenul de „angină secundară” sau „creștere nontrombotică” sau „afectare miocardică concomitentă” sau „sindrom coronarian acut non troponin pozitiv” sau „injurie miocardică secundară”.

Rezultatele fals pozitive pot ocazional să apară și din interacțiunea nespecifică dintre anticorpii antitroponină și anticorpii heterofili, situație ce poate fi tranșată prin apreciere clinică, lipsa dinamicii concentrației și rezolvată prin interogarea laboratorului de biochimie.(11)

Tablel nr. 2. Troponina între infarctul miocardic acut și injuria nonischemică

cTnT >0,2microg/L	Infarct miocardic acut	Post ablatie Miocardita
cTnT >0,1microg/L	NSTEMI (cu markeri pozitivi)	
cTnT >0,05microg/l	NSTEMI (cu markeri negativi)	TaKO-Tsubo Trombembolism pulmonar Implant de pacemaker Insuficiență cardiacă Sepsis Insuficiență renală
cTnT >0,01microg/l	Angina instabilă Angina stabilă	Toxicitate medicamentoasă Patologie neurologică Biopsie endomiocardică Stenza aortică severă Cord pulmonar
cTnT <0,01microg/l	Injurie reversibilă Populație cu risc	HVS Vârstă înaintată Sex masculin

Troponinele crescute sunt astăzi instrumentul cel mai utilizat în selecționarea pacienților cu SCA fără ST supradenivelat pentru coronarografie. Se sugerează că pacienții cu SCA fără supradenivelare ST, cu risc înalt, evident ar beneficia de revascularizare mai precoce decât este astăzi prevăzut în ghiduri. Prin urmare, a crescut interesul pentru determinarea precoce a injuriei miocardice. Se încearcă încă găsirea „biomarkerului perfect”, care ar permite o mai bună selecție a pacienților pentru revascularizare precoce. De fapt, troponina, ca și marker surrogat pentru tromboza locală cu embolizări distale consecutive a devenit „piatra de temelie” a stratificării riscului la pacienții cu SCA. Mai mult, decizia terapeutică în termeni de conservativ sau invaziv, ca și selectarea tratamentului antitrombotic va fi ghidată de rezultatul troponinei. Dintr-o perspectivă clinică este deci de dorit a avea teste cu o mai înaltă specificitate pentru a înlătura cazurile „fals pozitive” incorect tratate ca și infarct miocardic și cu o mai înaltă sensibilitate pentru a înlătura cazurile „fals negative” și a crește cazurile corect identificate ca infarct miocardic.(12)

Pare rezonabil pentru clinician a măsura ambele troponine (cTnT și cTnI) la toți pacienții cu infarct miocardic suspionat. Nu este necesar a măsura și nivelul troponinei și al CK-MB. La 8-12 ore ar fi suficientă cTnT sau cTnI sau CK-MB. Diagnosticul retrospectiv sau prezența injuriei scheletale obligă la măsurători cTnT sau cTnI. Cu cât clinicienii se vor familiariza

cu testările, se anticipează că troponinele vor detrona CK-MB nu numai din punct de vedere al diagnosticului, dar și din punct de vedere al reperfuziei, reinfarctizării și estimării mărimii infarctului. Deși aceste considerații se aplică direct pacienților cu angină instabilă sau SCA fără ST supradenivelat, pentru pacienții cu STEMI, clinicienii nu trebuie să aștepte pozitivarea biomarkerilor, reperfuzia urgentă conform ECG în 12 derivații trebuie inițiată.

Efectele utilizării noii definiții bazată pe determinarea troponinei sunt multiple. Au crescut dramatic numărul cazurilor diagnosticate și s-a îmbunătățit prognosticul, în condițiile în care statisticile au înglobat pacienți cu infarcte mici, troponin pozitive (altfel interpretate ca și angină pectorală instabilă) – un studiu arată o creștere cu 26,1% a cazurilor suplimentar diagnosticate; 33% - au fost încadrați anterior în alte cauze. Au existat creșteri cu 74% a cazurilor depistate (față de folosirea CK) și creșteri cu 41% (față de folosirea CKMB).

În concluzie, natura „universală” a acestei definiții se sprijină puternic pe necesitatea unei dozări de înaltă calitate. Devine chiar o problemă „de stat” disponibilitatea dozării troponinei.(13)

BIBLIOGRAFIE

- Alpert JS, Thygesen K, Jaffe A, White HD. The universal definition of myocardial infarction: a consensus document. Heart, Oct 2008; 94: 1335 – 1341
- Knight CJ, Keeble TR, Wilson S, Cooper J, Deaner A, Ranjadayalan K, Timmis AD. Short term prognosis of patients with acute coronary syndromes: the level of cardiac troponin T elevation corresponding to the "old" WHO definition of myocardial infarction. Heart 2005;91:373-374
- Alcalai R, Planer D, Culhaoglu A, Osman A, Pollak A, Lotan C. Acute coronary syndrome vs nonspecific troponin elevation: clinical predictors and survival analysis. Arch Intern Med (2007) 167:276–281
- Gordon L, Pierpont, Edward O. McFalls. Interpreting troponin elevations: do we need multiple diagnoses? European Heart Journal 2009 30(2):135-138
- Younger JF, Plein S, Barth J, Ridgway PJ, Ball SG, Greenwood JP. Troponin-I concentration 72 h after myocardial infarction correlates with infarct size and presence of microvascular obstruction. Heart, Dec 2007; 93: 1547 - 1551
- Trevelyan J, Needham EWA, Smith SCH, Mattu RK. Sources of diagnostic inaccuracy of conventional versus new diagnostic criteria for myocardial infarction in an unselected UK population with suspected cardiac chest pain, and investigation of independent prognostic variables. Heart, Dec 2003; 89: 1406 – 1410
- Hall AS, Barth JH. Universal definition of myocardial infarction. Heart, Feb 2009; 95: 247 - 249
- Blich M, Sebbag A, Attias J, Aronson D, Markiewicz W. Cardiac troponin I elevation in hospitalized patients without acute coronary syndromes. Am J Cardiol (2008) 101:1384–1388
- Landesberg G, Vesselov Y, Einav S, Goodman S, Sprung CL, Weissman C. Myocardial ischemia, cardiac troponin, and long-term survival of high-cardiac risk critically ill intensive care unit patients. Crit Care Med (2005) 33:1281-1287
- Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, Haenseler E, Joller-Jemelka HI, Oechslin E, Minder EI, Rickli H, Fehr T. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. J Am Coll

Cardiol (2003) 41:2004–2009

11. Blich M, Sebbag A, Attias J, Aronson D, Markiewicz W. Cardiac troponin I elevation in hospitalized patients without acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* (2008) 101:1384–1388
12. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* (2007) 50:652–726
13. Jørgen Graving and John Kjekshus. The perfect biomarker in acute coronary syndrome: a challenge for diagnosis, prognosis, and treatment. *Eur Heart J* 2008 29: 2827-2828.