Valor de la troponina cardíaca en la detección de cardiotoxicidad

Value of cardiac troponin in the detection of cardiotoxicity

Drs. Anibal J. Arroyo¹, Mary Carmen Suárez², Fabiana C. Valbuena³, Ángela N. Vásquez³

¹Residente de Cardiología Clínica. Centro Cardiovascular Regional Centro Occidental ASCARDIO – UCLA. ²Especialista en Medicina Interna – Cardiología CCRCO – ASCARDIO, Coordinadora de la Unidad de Cardiooncología CCRCO-ASCARDIO. ³ResidenteAsistencial de Medicina Cardiovascular General CCRCO-ASCARDIO. Barquisimeto, Estado Lara.

RESUMEN

La troponina cardíaca es utilizada como biomarcador órgano-específico. Sin embargo, en pacientes con cáncer que van a iniciar tratamiento, su indicación para la detección precoz de disfunción cardíaca relacionada con la terapia del cáncer es limitado y las recomendaciones para su uso se basan principalmente en la opinión de expertos. Aunado a esto, existe evidencia que soporta la elevación de la troponina con respecto a sus valores basales en pacientes que reciben antineoplásicos, particularmente a altas dosis. Además, se asocia

a un incremento de riesgo de disfunción ventricular izquierda independientemente del tratamiento para cáncer utilizado. Es por esto que se presenta una revisión actualizada del uso de troponina cardíaca como biomarcador diagnóstico y pronóstico de los pacientes con cáncer que serán sometidos al tratamiento con antineoplásicos.

SUMMARY

Cardiac troponin is used as an organ-specific biomarker. However, in cancer patients about to start treatment, its indication for early detection of cancer therapy-related cardiac dysfunction is limited, and recommendations for its use is mainly based on expert opinion. In addition to this, there is evidence that supports troponin level increase compared to baseline values in patients receiving anthracyclines particularly at high doses. Furthermore, it is associated to an increased risk of left ventricular dysfunction regardless of the cancer treatment used. For this reason, an updated review of the use of cardiac troponin as diagnostic and prognostic biomarker of cancer patients who will undergo cancer treatment is presented.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Anibal J. Arroyo.
Dirección: Barrio “La Feria” prolongación carrera 17 con calle 12 Barquisimeto, Estado Lara.
Tel: +58-424-556.27.43.
E-mail: anibalarroyo24@gmail.com

Agradecimientos:

Dr. Bartolomé Finizola Celli.
Director Médico del Centro Cardiovascular Regional Centro Occidental ASCARDIO. Barquisimeto, Estado Lara.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS DE LOS AUTORES:

Ninguno

Recibido en: Abril 27, de 2023

Aceptado en: Abril 28, de 2023

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH, por sus siglas en inglés), un biomarcador se define como aquella característica biológica, bioquímica, antropométrica, fisiológica, entre otras, objetivamente mensurable, capaz de

identificar procesos fisiológicos o patológicos, o bien una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica. ⁽¹⁾

En este sentido, uno de los mayores retos de la medicina actual es intentar predecir o estimar el riesgo de sufrir un evento patológico en una persona sana o un paciente concreto. De ahí el interés creciente en el papel de los biomarcadores diagnósticos y pronósticos que puedan ser identificados en sangre o con métodos no invasivos. ⁽²⁾

Partiendo de lo anterior, los biomarcadores séricos constituyen una herramienta prometedora en la detección precoz de cardiotoxicidad, término atribuido a las manifestaciones clínicas y paraclínicas en el contexto de disfunción cardíaca relacionada con la terapia del cáncer. Su alteración en muchas ocasiones precede al desarrollo de síntomas y de disfunción ventricular detectada mediante técnicas de imagen. Además, ofrecen una serie de ventajas como herramientas diagnósticas: se trata de herramientas sensibles, con alto valor predictivo negativo que identifican daño cardíaco en etapa precoz y en tiempo real, posibilitando la vigilancia de una población amplia de pacientes con un consumo de recursos relativamente bajo y aportando valor pronóstico en una población de riesgo cardiovascular aumentado de base con múltiples comorbilidades. ⁽³⁾

Sin embargo, la literatura sobre el uso de biomarcadores para la estratificación del riesgo de disfunción cardíaca relacionada con la terapia del cáncer antes de iniciarla es limitada y las recomendaciones se basan principalmente en la opinión de expertos. ⁽⁴⁾

Dentro de los biomarcadores cardíacos se encuentran la troponina y el péptido natriurético cerebral (N-terminal pro) (BNP/NT-proBNP), que han demostrado ser pilar para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades cardíacas. Un valor de troponina elevada indican lesión miocárdica, como por ejemplo, en el infarto de miocardio. De igual manera, los niveles elevados de NT-proBNP en plasma indican distensión o disfunción miocárdica, como por ejemplo, en la insuficiencia cardíaca aguda o crónica, mientras que el BNP/

NT-proBNP negativo sirve como criterio de exclusión. Asimismo, el cáncer y la terapia de este desafían al sistema cardiovascular de muchas maneras y la insuficiencia cardíaca representa la entidad más preocupante dentro del espectro de la cardiotoxicidad, y los equipos de Cardio-Oncología tienen como objetivo brindar un diagnóstico oportuno para un tratamiento óptimo. ⁽⁵⁾

De acuerdo a la reciente publicación de la Sociedad Europea de Cardiología acerca del manejo de Cardio-Oncología, la definición de Disfunción Cardíaca Relacionada con el Tratamiento del Cáncer (CTRCD por sus siglas en inglés), se establece con una nueva elevación de biomarcadores cardíacos dentro de los cuales se incluyen: Troponina cardíaca I (cTnI, por sus siglas en inglés) y troponina cardíaca T (cTnT, por sus siglas en inglés) > al percentil 99 de la normalidad, péptido natriurético cerebral ≥ 35 pg/mL, terminal NT del péptido natriurético cerebral ≥ 125 pg/mL o nuevo aumento significativo desde su valor basal más allá de la variación biológica y analítica del ensayo utilizado. Sin embargo, la mayoría de los estudios publicados no han informado sobre el valor pronóstico de las mediciones basales de troponina cardíaca. ⁽⁴⁾

Parece entonces necesario que, para establecer el diagnóstico de CTRCD, se requieren mediciones basales de biomarcadores en suero cardíaco si se va a utilizar el grado de cambio en los mismos para identificar lesiones cardíacas subclínicas durante el tratamiento del cáncer. Además, la guía de la Sociedad Europea de Cardiología de 2022 establece como recomendación IC la medición de estos biomarcadores en todos los pacientes con cáncer que presenten riesgo de CTRCD. ⁽⁴⁾

En diferentes estudios se ha demostrado que la troponina muestra elevaciones de sus niveles tan pronto como 72 horas posteriores a la quimioterapia; y su elevación prolongada predice mayor riesgo de cardiotoxicidad ⁽⁶⁾. La importancia de esto radica, en que la disfunción cardíaca es detectada por los métodos de imagen de manera más tardía, incluso con la utilización de técnicas precisas como la deformación miocárdica por ecocardiografía conocida como Strain Longitudinal Global. ⁽⁷⁾ En efecto, es necesario conocer los niveles de troponina

de los pacientes con cáncer que van a ser sometidos a tratamiento para poder establecer una correlación posterior con la elevación de sus niveles durante el tratamiento con antineoplásicos.

De esta misma forma se muestra en una revisión sistemática y meta análisis, la utilidad de la troponina en la predicción de disfunción sistólica asociada al tratamiento neoplásico en pacientes con cáncer. Esta revisión incluyó 61 estudios con 5 691 pacientes adultos sometidos a tratamiento oncológico que incluyeran la realización de troponina convencional o de alta sensibilidad (troponina I/T y/o péptidos natriuréticos, con una mediana de seguimiento de 5 meses (rango intercuartil de 5 a 12 meses). De acuerdo con sus objetivos se evaluó la correlación de estos biomarcadores con la detección de disfunción sistólica estimada mediante ecocardiografía, resonancia magnética cardíaca o ventriculografía isotópica. ⁽⁵⁾

En relación con el tipo de cáncer, el más frecuente fue el de mama en un 43 % de los pacientes estudiados, y en relación con el tipo de tratamiento antineoplásico más frecuentemente recibidos fueron las antraciclinas (36%) y los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). Además, 4 % de los pacientes recibieron radioterapia.

En este estudio, se documentó cardiotoxicidad en 17 % de los pacientes ⁽⁵⁾. Según los resultados, el valor de troponina se encontró elevado en un 22,4 % de los pacientes. Sus niveles se objetivaron significativamente incrementados durante el tratamiento respecto a los niveles basales (OR 14,3, intervalo de confianza del 95 % 6,0 – 34,1), especialmente en pacientes tratados con antraciclinas y dosis altas de quimioterápicos (OR 17,5, intervalo de confianza del 95 % 10,1- 30,2; y OR 230,4, intervalo de confianza del 95 % 46,1– 1 151,7, respectivamente). La elevación de troponina se asoció a un incremento de riesgo de disfunción ventricular izquierda (OR 11,9; intervalo de confianza del 95 % 4,4-32,1). Por otro lado, la radioterapia y la terapia con inhibidores de HER2 sin quimioterapia concomitante no tuvieron un efecto detectable sobre los niveles de troponina

debido a que al evaluar el estadístico los intervalos de confianza incluyeron la unidad. ⁽⁵⁾

Como complemento, el análisis de troponina de alta sensibilidad no fue superior al análisis de troponina convencional (OR 22,8, Intervalo de confianza del 95 % 6,6-78,4 para los ensayos de troponina convencional y OR 4,8, Intervalo de confianza del 95 % 2,9-8,0 para los ensayos de troponina de alta sensibilidad; n=2 163). De la misma manera, no se encontró una mayor sensibilidad (69 % para troponina de alta sensibilidad frente a 75 % para troponina convencional) o especificidad (87 % para troponina de alta sensibilidad frente a 89 % para troponina convencional) en la asociación a una fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida en el seguimiento ⁽⁵⁾. En consecuencia, se puede utilizar la troponina convencional en los establecimientos de salud que no dispongan de reactivos de alta sensibilidad. Por lo tanto, es un requisito el seguimiento con este biomarcador en pacientes oncológicos durante su tratamiento. Además, la terapia cardioprotectora se asoció con una disminución del valor de troponina (OR 4,1; IC 95 %: 1,7-9,8), que fue más pronunciada con los inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina y antagonistas de receptores de Angiotensina II que con betabloqueantes. ⁽⁵⁾

Finalmente, la sensibilidad y la especificidad globales para el valor diagnóstico de las troponinas fueron del 69 % y el 87 %, respectivamente. En particular, el valor predictivo negativo de las troponinas en la predicción de la disfunción del ventrículo izquierdo fue del 93 % como se muestra en el Cuadro 1. Es por esto que los autores concluyen el meta análisis planteando que la troponina pueden aumentar significativamente durante el tratamiento con antineoplásicos. Asimismo, que la terapia cardioprotectora disminuye los niveles de este biomarcador, lo que pudiera ser motivo de estudios de mayor solidez metodológica seguimiento a futuro. ⁽⁵⁾

Sin embargo, como con todos los biomarcadores usados como subrogados, es necesario una interpretación cuidadosa de sus resultados. Particularmente en pacientes con cáncer para evitar suspensiones o modificaciones innecesarias de

tratamientos oncológicos que pueden disminuir su eficacia. Asimismo, es necesario estandarizar su combinación con métodos de imagen no invasivos para la predicción o determinación precoz de CRTCD.

Cuadro 1. Precisión diagnóstica de la troponina en la predicción de disfunción ventricular izquierda.

Sensibilidad	69 %
Especificidad	87 %
Valor predictivo positivo	52 %
Valor predictivo negativo	93%

Tomada y modificada de 5.

CONCLUSIÓN

Las troponinas cardíacas son una herramienta ideal para el cribado de cardiotoxicidad en pacientes que reciben tratamiento contra el cáncer. Desafortunadamente, en la actualidad se desconocen los puntos de corte de las diferentes troponinas para predecir la cardiotoxicidad, sin embargo, una elevación con respecto al nivel basal debe establecer el punto de alarma para evaluar la terapia dirigida contra el cáncer en un ambiente de manejo multidisciplinario. A pesar de lo anterior es necesario la realización de estudios que relacionen los niveles de troponinas y eventos clínicos como mortalidad o insuficiencia cardíaca sintomática.

REFERENCIAS

1. Strimbu K, Tave JA. What are biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2010;6:463-466.
2. Martín J, Blanco L, Tuñón J, Muñoz B, Madrigal J, Moreno J, et al. Biomarkers in cardiovascular medicine. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:677-688.
3. *Revista Cardiología hoy* [Publicación periódica en línea] 2020. Junio [citada: 2023 febrero 12]; 22 (1): Disponible en <https://secardiologia.es/blog/11630-troponinas-y-peptidos-natriureticos-para-predecir-cardiotoxicidad-en-oncologia#:~:text=El%20incremento%20de%20troponinas%20se,los%20niveles%20de%20este%20biomarcador.>
4. Lyon A, Lopez T, Couch L, Asteggiano R, Aznar M, Bergler J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiooncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2022;43:4229-4361.
5. Lars M, Raluca M, Amir M, Stephan S, Fadi A-R, Tienush R, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: A meta-analysis. *Eur J Heart Failure*. 2020;22:350-361.
6. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol*. 2002;13:710-715.
7. Sawaya H, Sebag I, Plana J, Januzzi J, Ky B, Tan T, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circulation Cardiovascular Imaging*. 2012;5:596-603.