

# LA TROPONINA AD ALTA SENSIBILITÀ ENTRA NELLA PRATICA CLINICA DEL PRONTO SOCCORSO: PRO E CONTRO

*M. Galvani, C. Bachetti*

Unità Operativa Complessa di Cardiologia,  
Dipartimento Cardiovascolare ASL Romagna  
Ospedale G. B. Morgagni, Forlì.

## **Abstract**

*La troponina ad elevata sensibilità sta modificando la pratica di valutazione del paziente con dolore toracico in Pronto Soccorso (PS). Le Linee Guida della Società Europea di Cardiologia consigliano infatti di applicare due algoritmi diagnostici nei quali la valutazione clinico-elettrocardiografica del paziente passa in secondo piano rispetto alla rigida valutazione delle concentrazioni di troponina e delle loro variazioni dinamiche.*

*L'algoritmo 0-3 ore (in cui la troponina ad elevata sensibilità viene misurata all'ingresso in PS e ripetuta dopo 3 ore) consente potenzialmente sia l'esclusione che la conferma dell'infarto miocardico tipo I, ma non ha validazione prospettica sufficiente.*

*L'algoritmo 0-1 ora (la seconda misurazione viene effettuata dopo 60 minuti permettendo così un orientamento diagnostico più rapido) ha una discreta validazione prospettica, ma genera un numero elevato (circa il 50%) di pazienti (la cosiddetta "zona grigia") che vanno comunque tenuti in osservazione.*

*A quest'ultimo gruppo di pazienti corrisponde un elevato numero di patologie cardiovascolari acute (tra le quali anche l'infarto miocardico tipo I), il cui successivo percorso diagnostico-terapeutico viene necessariamente dettato da specifici approfondimenti diagnostici.*

Il dolore toracico rappresenta la seconda causa più frequente di accesso in pronto soccorso. I pazienti che accedono al PS per dolore toracico vengono tenuti in osservazione al fine di identificare quelli con Sindrome Coronarica Acuta (SCA). Dal momento che questi sono una minoranza (circa il 10-15%), il numero di coloro che vengono trattenuti in ospedale inappropriatamente è elevato. Questo atteggiamento causa aumento dei costi e affollamento del PS,

con impatto negativo sui pazienti <sup>1</sup> e sulle strutture sanitarie.

La troponina rappresenta ormai un elemento fondamentale nella diagnosi di SCA, complementare alla valutazione clinica e all'interpretazione dell'elettrocardiogramma.

La disponibilità dal 2011 in Europa, ma non ancora negli Stati Uniti, di metodi di misurazione della troponina "ad alta sensibilità" (che rilevano cioè concentrazioni del biomarcatore anche in soggetti sani asintomatici) ha sostanzialmente modificato la gestione dei pazienti con dolore toracico sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico.

### **Le troponine "ad elevata sensibilità"**

Nel corso degli anni, la precisione analitica dei metodi di misurazione della troponina è progressivamente aumentata, così da consentire la misurazione affidabile (ovvero ottenuta con un coefficiente di variazione della misurazione inferiore al 10%) di minime concentrazioni circolanti del marcatore. Per convenzione sono definite "normali" concentrazioni inferiori al 99% della distribuzione dei valori misurati in una popolazione di riferimento costituita da soggetti apparentemente sani esenti da cardiopatia <sup>2</sup>. I metodi di misurazione della troponina ad elevata sensibilità hanno alta precisione analitica a minime concentrazioni del marcatore, spesso ampiamente inferiori al 99% della popolazione di riferimento e sempre più frequentemente vicine alla minima concentrazione rilevabile (LoD, Limit of Detection).

La percentuale di soggetti sani che mostra concentrazioni misurabili di troponina definisce la sensibilità del test analitico. In base a questo parametro è possibile riconoscere, all'interno di metodi definiti "ad alta sensibilità", metodi più o meno sensibili. La rilevanza clinica di tali differenze di sensibilità è probabilmente modesta.

In soggetti valutati per sospetta SCA, livelli inferiori al limite superiore di riferimento possono riflettere sia i livelli basali di quell'individuo che elevazioni all'interno del limite di riferimento allorché il danno sia insorto da breve tempo.

L'elevata sensibilità analitica permette anche la valutazione della variabilità biologica dei livelli circolanti di troponina sia nei soggetti sani <sup>3</sup> che nei pazienti con cardiopatia <sup>4</sup>. Di conseguenza, è possibile calcolare il cosiddetto "Reference Change Value" (RCV), che è espressione sia della variabilità biologica che di quella analitica. Per molti metodi i valori di RCV variano in un intervallo compreso tra 40-60%, fino a 86%. Di questo bisogna tener conto allorché si debbano interpretare variazioni temporali delle concentrazioni per identificare la presenza di un danno acuto del miocardio. Nel caso di concentrazioni misurabili o elevate rimane quindi opportuno ripetere la misurazione a distanza di tempo <sup>2</sup>, al fine di diagnosticare la presenza o meno di danno miocardico e di distinguere se il danno è acuto o cronico. Uniche eccezioni a tale regola sono rappresentate da:

1. riscontro di concentrazioni marcatamente elevate (secondo le Linee Guida ESC <sup>5</sup> eccedenti più di 5 volte il limite superiore di riferimento), che da solo sarebbe sufficiente a definire la presenza di danno miocardico significativo, tale da richiedere una valutazione invasiva.
2. Riscontro di livelli non misurabili in pazienti con sintomo datante da >2

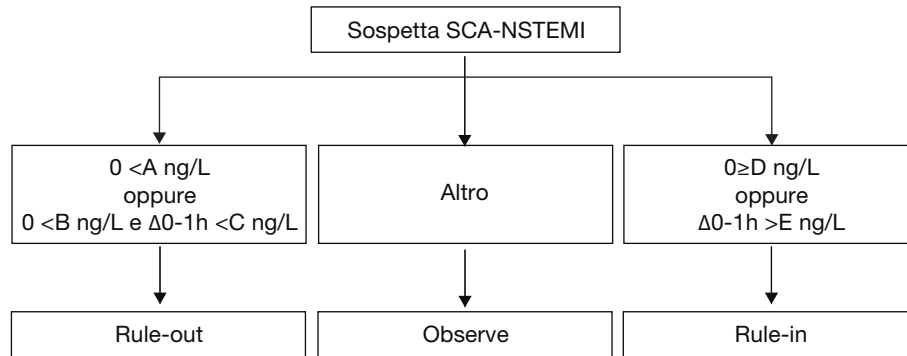
ore, tali cioè da escludere l'infarto miocardico in atto o, meglio ancora, l'evenienza di eventi coronarici maggiori nei giorni e mesi successivi (eventualità ancora non prevista nelle Linee Guida).

### Algoritmi diagnostici

Nei pazienti con sospetta SCA, l'algoritmo diagnostico raccomandato dalle attuali Linee Guida ESC prevede l'utilizzo della troponina ad alta sensibilità e la determinazione di quest'ultima al tempo 0 e dopo 3 ore dal primo prelievo. Variazioni temporali significative rispetto ai valori basali (definite a seconda del tipo di metodica utilizzata) giustificherebbero l'approccio invasivo, mentre la strategia conservativa sarebbe indicata in caso di assenza di variazioni rilevanti. L'algoritmo prevede tuttavia due eccezioni. La prima riguarda i pazienti con dolore toracico da più di sei ore in cui, se i valori basali sono inferiori al limite superiore della norma, in presenza di basso rischio clinico (definito come punteggio dello score di rischio GRACE <140) e in assenza di recidive di sintomi, è possibile la dimissione precoce o l'esecuzione di test non invasivi. La seconda eccezione è rappresentata da pazienti con valori estremamente alti di troponina (come già ricordato superiori a 5 volte il limite superiore di riferimento) in cui, se la presentazione clinica è suggestiva per SCA, non è necessaria una seconda determinazione per definire la diagnosi e quindi la successiva strategia terapeutica.

Grazie all'accuratezza diagnostica delle troponine ad elevata sensibilità e a studi recenti<sup>6-9</sup> che ne hanno ripetutamente confermato l'elevata sensibilità e specificità per la diagnosi di infarto miocardico (tipo 1), le Linee Guida ESC propongono la possibilità di utilizzare come alternativa un algoritmo basato sui livelli di marcatore al momento dell'ingresso e quelli ottenuti dopo 1 ora. In base a questo algoritmo, la diagnosi di infarto miocardico tipo 1 può essere ragionevolmente esclusa alla presentazione se i livelli di troponina basale sono molto bassi e in assenza di variazioni rilevanti al prelievo eseguito dopo un'ora. I cut-off di incremento delle concentrazioni che possono consentire la conferma della diagnosi di infarto miocardico tipo 1 sono differenti a seconda del metodo utilizzato (fig. 1). Impiegando questo algoritmo si ottengono tre tipologie di pazienti: quelli in cui l'infarto miocardico è stato escluso e che possono essere rinviiati a domicilio (rule-out), coloro in cui la diagnosi di infarto miocardico viene confermata e che necessitano di accertamento invasivo la cui precocità dipende dal profilo di rischio del paziente (rule-in), ed un terzo gruppo che richiede il prolungamento dall'osservazione per chiarire la diagnosi (observe). Vantaggi e svantaggi dei due algoritmi diagnostici sono riassunti nella tabella I.

L'algoritmo di diagnosi rapida comincia ad avere dati a supporto della sua validità. Infatti, studi recenti hanno dimostrato che nei pazienti con dolore toracico il rilievo di concentrazioni di troponina ad alta sensibilità inferiori al LoD permette di escludere l'infarto miocardico tipo 1 in atto ed il rischio di successivi eventi cardiovascolari. Il lavoro principale ha incluso 4.870 pazienti giunti in PS prevalentemente per dolore toracico (82%) e nella restante percentuale dei casi (18%) per altri sintomi di possibile natura cardiovascolare (sincope, dispnea, cardiopalmo), di età media 64 anni. La presenza di infarto



	A	B	C	D	E
hs-cTnT (Elecsys)	5	12	3	52	5
hs-cTnI (Architect)	2	5	2	52	6
hs-cTnI (Dimension Vista)	0.5	5	2	107	19

Fig. 1. Algoritmo 0-1h proposto dalle Linee Guida ESC.

Tabella 1 - Caratteristiche degli algoritmi 0-3 h e di quello 0-1 h nell'esclusione e conferma dell'infarto miocardico tipo 1 (modificata da Tavola 5, Web Addenda LG ESC).

	Algoritmo 0-3 h	Algoritmo 0-1 h
Valore predittivo negativo	98-100%	98-100%
Valore predittivo positivo	Sconosciuto, dipende dal valore di delta e dal metodo di misurazione	75-80%
Efficacia clinica <sup>1</sup>	nd	+++
Fattibilità	+++ (richiede il calcolo dello score GRACE)	+++
Problemi	L'entità delle variazioni delle concentrazioni (relative o assolute) non è definita ed è metodo-dipendente	I livelli di cut-off dipendono dal metodo e sono diversi dal 99° percentile
Validazione in studi di dimensioni adeguate	++	+++
Vantaggi ulteriori	Già di uso clinico	Tempo decisionale più breve

GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; 1) L'efficacia diagnostica viene definita dalla percentuale di pazienti con dolore toracico in cui la diagnosi di infarto miocardico tipo 1 viene correttamente esclusa o confermata (cioè non quantificabile per l'algoritmo 0-3 h e 75% per l'algoritmo 0-1 h).

miocardico tipo I è stata accertata in 782 pazienti (16% dei casi). Trentadue pazienti (1%) si sono ripresentati con una recidiva di infarto miocardico e 75 pazienti (2%) sono deceduti per cause cardiache nei primi 30 giorni. Una concentrazione di troponina <5 ng/L (troponina I ad alta sensibilità Abbott) era presente in 2.311 pazienti (61% dei casi) dei 3.799 pazienti con valori <99% al momento della presentazione. Il valore predittivo negativo di tale valore è risultato del 99.6% (IC 95% 99.3-99.8); non sono emerse differenze statisticamente significative stratificando la popolazione per sesso, età, fattori di rischio cardiovascolare e storia di precedente malattia cardiovascolare. Ad un anno, i pazienti con valori <5 ng/L hanno mostrato un basso rischio di infarto miocardico e morte cardiaca rispetto a quelli con valori maggiori o uguali a 5 ng/L (0.6% vs 3.3%; hazard ratio corretto 0.41, 95% CI 0.21-0.80;  $p < 0.0001$ )<sup>10</sup>.

Va tuttavia tenuto in considerazione che è stata evidenziata un'interazione significativa per quanto riguarda il tempo trascorso tra esordio dei sintomi e accesso al PS, essendo il valore predittivo negativo della troponina <5 ng/L significativamente inferiore in coloro in cui la durata della sintomatologia era inferiore a 2 ore (valore predittivo negativo 97.5%) rispetto a coloro in cui la durata era superiore a 2 ore (valore predittivo negativo 99.8%).

Alla luce di tale considerazione, per evitare che pazienti a rischio vengano dimessi in tempi troppo brevi, specialmente quando si presentano precocemente dall'inizio del dolore (<2 h), potrebbero risultare cruciali due misurazioni consecutive della troponina.

Più recentemente, lo studio condotto dal gruppo tedesco di Amburgo<sup>11</sup> ha infatti confermato la validità dell'algoritmo 0-1 h, documentandone la non-inferiorità rispetto all'algoritmo 0-3 h, applicando alla troponina I Abbott un cut-off di 6 ng/L<sup>2</sup>. Lo studio ha incluso 1.040 pazienti con un'età media di 65 anni. Cinquantasette pazienti sono stati esclusi perché l'ECG mostrava soprallivellamento del tratto ST. Nei restanti 983 la diagnosi di infarto miocardico tipo I veniva esclusa ("rule-out") se i valori di troponina I erano <6 ng/L all'ingresso e dopo 1 ora (o dopo 3 ore) mentre era confermata ("rule-in") se alla misurazione eseguita dopo un'ora (o dopo tre ore) dall'ingresso, i valori di troponina I erano >6 ng/L e aumentati o ridotti di almeno 12 ng/L rispetto al valore basale. Nell'algoritmo "rule out", il cut-off di 6 ng/L ha mostrato un valore predittivo negativo per infarto miocardico tipo I del 99.8% (95% CI, 98.6%-100.0%). Ugualmente, nell'algoritmo "rule-in" i livelli prescelti di troponina I hanno mostrato un valore predittivo positivo dell'82.8% (95% CI, 73.2%-90.0%). L'algoritmo 0-1 h è risultato sovrapponibile a quello 0-3 h. Dei 983 pazienti, 406 (41%) sono rientrati nel gruppo "rule-out" e dimessi precocemente. La mortalità di questo gruppo nel follow-up è stata pari all'1%. Centosedici pazienti (12%) sono rientrati nel gruppo "rule-in" e quindi trattati per la SCA, con una mortalità nel follow-up pari al 6.7%.

Quattrocentosessantuno pazienti (47%), i cui valori di troponina non ricadevano nei criteri suddetti, sono invece stati classificati nella "zona grigia", con una mortalità dell'8.2%. L'algoritmo 0-1 h, utilizzando un cut-off di troponina inferiore e più sensibile, sembrerebbe quindi essere l'approccio più rapido e sicuro per la gestione dei pazienti con dolore toracico.

Risultati simili sono stati ottenuti impiegando la troponina T ad alta sensibilità<sup>12,13</sup>.

## Conclusioni

I dati fin qui riportati permettono di valorizzare l'informazione che deriva dalla misurazione della troponina ad alta sensibilità nel paziente con sospetta SCA in PS.

È possibile affermare che:

1. la troponina ad alta sensibilità permette di escludere l'infarto miocardico in atto al momento del ricovero del paziente, quando i livelli non sono misurabili (troponina T) o sono estremamente bassi (troponina I Abbott). Ciò è valido quando i sintomi sono insorti da più di 2 ore, e quindi è spesso opportuno ripetere la misurazione dopo un'ora, quando la presentazione è particolarmente precoce. In questi pazienti, la probabilità di eventi cardiovascolari successivi all'osservazione è molto bassa (<1%).
2. Quando la probabilità di SCA in atto è elevata, è opportuno ripetere la misurazione dopo 3 ore prima di considerare definitivamente escluso l'infarto miocardico tipo 1.
3. I pazienti con concentrazioni misurabili all'ingresso e marcato aumento delle concentrazioni dopo 1 o 3 ore hanno elevata probabilità di infarto miocardico tipo 1 e richiedono quindi una rapida valutazione da parte del cardiologo al fine di decidere se il profilo di rischio è tale da richiedere una valutazione invasiva urgente. Tuttavia, l'entità dell'incremento delle concentrazioni, tale da confermare la diagnosi di infarto miocardico con ragionevole certezza, dipende dal metodo utilizzato e, anche per i metodi più studiati, non è stata ancora sufficientemente validata.
4. Il 40-50% dei pazienti ricade nella zona grigia e deve essere tenuto in osservazione. A questo gruppo di soggetti corrisponde un'ampia serie di diagnosi: alcuni hanno infarto miocardico tipo 1 sfuggito all'algoritmo diagnostico, altri infarto miocardico tipo 2 secondario a una varietà di patologie cardiovascolari acute, altri ancora scompenso cardiaco, insufficienza renale, ecc. In questi casi è necessario integrare i dati clinici, elettrocardiografici e di imaging cardiaco per giungere alla diagnosi corretta ed indirizzare conseguentemente il trattamento adeguato.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Pines JM, Pollack CV Jr., Diercks DB, et al.* The association between emergency department crowding and adverse cardiovascular outcomes in patients with chest pain. *Acad Emerg Med* 2009; 16:617-25
- 2) *Thygesen K, Mair J, E Giannitsis, et al.* How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012; 33:2252-57
- 3) *Wu AH, Lu QA, Todd J, et al.* Short- and long-term biological variation in cardiac troponin I measured with a high sensitivity assay: Implications for clinical practice. *Clin Chem* 2009; 55:52-58
- 4) *Frankenstein L, Wu AH, Hallermayer K, et al.* Biological variation and reference change value of high-sensitivity troponin T in healthy individuals during short and intermediate follow-up periods. *Clin Chem* 2011; 57:1068-71
- 5) *Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment

- elevation. *Eur Heart J* 2016; 37:267-315
- 6) *Rubini Gimenez M, Hoeller R, Reichlin T, et al.* Rapid rule-out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *Int J Cardiol* 2013; 168:3896-3901
  - 7) *Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al.* One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012; 172:1211-18
  - 8) *Body R, Carley S, McDowell G, et al.* Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1332-39
  - 9) *Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C, et al.* One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Am J Med* 2015; 128:861-870.e4
  - 10) *Shah AS, Anand A, Sandoval Y et al.* High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet* 2015; 386(10012):2481-8
  - 11) *Neumann JT, Sørensen NA, Schwemer T et al.* Diagnosis of Myocardial Infarction using a high-sensitivity troponin I 1-hour algorithm. *JAMA Cardiol* 2016; 1(4): 397-404
  - 12) *Charpentier S, Peschanski N, Chouihed T, Ray P, Chenevier-Gobeaux C.* Multi-center Evaluation of a 0-hour/1-hour algorithm in the diagnosis of myocardial infarction with high-sensitivity cardiac troponin T. *Ann Emerg Med* 2016; 67(6):793-4
  - 13) *Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ4.* Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(23):2569-78