

REVISIÓN

Recomendaciones para el uso de biomarcadores en el paciente con COVID-19. Segunda parte

Recommendations for the use of biomarkers in COVID-19 patients. Second part

Castro, Marcela Adriana^{1,4,5*}; López, María Alejandra^{2,4,5}; Jacquier, Graciela Beatriz^{3,4}

¹Laboratorio de Terapia Intensiva y Urgencias, Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Sección Urgencias, Laboratorio Central, Departamento de Diagnóstico y Tratamiento Hospital General de Agudos Ignacio Pirovano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³Sección Urgencias, Laboratorio Central, Departamento de Diagnóstico y Tratamiento, Hospital General de Agudos José María Penna. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

⁴Comisión de Urgencias y Emergencias, Red de Laboratorios de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (REDLAB).

⁵Capítulo Bioquímico de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.

*Contacto: Castro, Marcela Adriana, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; marcelacas-tro80@hotmail.com.

Resumen Los daños que produce el virus SARS-CoV-2 en diferentes órganos del cuerpo humano (corazón, pulmón, riñón) pueden provocar complicaciones severas, que en el laboratorio clínico es posible evidenciar con el uso de biomarcadores. La presente revisión bibliográfica busca acercar a los bioquímicos de los laboratorios de Urgencias una actualización sobre las características, métodos de detección y uso adecuado de dos biomarcadores, troponina y péptidos natriuréticos, que permiten poner de manifiesto la injuria del miocardio en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes que cursan la enfermedad COVID-19.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, troponina, proBNP, biomarcadores.

Abstract The damage caused by the SARS-CoV-2 virus in different organs of the human body (heart, lung, kidney) can cause severe complications that can be evidenced in the clinical laboratory with the use of biomarkers. This bibliographical review seeks to provide the emergency biochemistry laboratory with an update on the characteristics, detection methods, and proper use of troponin and natriuretic peptide biomarkers, which allow revealing myocardial injury in the diagnosis and follow-up of patients with COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, troponin, proBNP, biomarkers.

Introducción

La detección y medición de biomarcadores (BM) es una herramienta diagnóstica que ha demostrado ser de gran utilidad en el contexto de la enfermedad COVID-19. Su implementación en los laboratorios de Urgencias posibilita la diferenciación temprana de pacientes con alto y bajo riesgo. Para los médicos de la primera línea, esto es clave a la hora de la toma de decisiones terapéuticas.

Raimondi y col., en el año 2021, en "Recomendaciones para el uso de biomarcadores en el paciente con COVID-19. Primera Parte"¹, describieron la utilidad del dímero D y la procalcitonina. En este trabajo, se detallan las características y utilidad clínica de otros dos BM de importancia en el contexto de la COVID-19: troponina (Tn) y péptidos natriuréticos (PN).

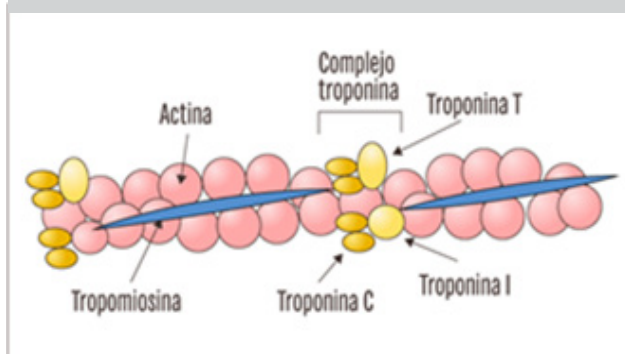
Este documento busca ser una guía para que cada centro asistencial, a través del consenso entre los profesionales del laboratorio clínico y del cuerpo médico, elabore sus propias recomendaciones según recursos económicos y profesionales, con el fin de lograr la mejor atención del paciente, ya que el uso adecuado de los biomarcadores permitirá mejorar el diagnóstico y optimizar costos.

Troponina

Las troponinas son proteínas involucradas en la regulación de la contracción del músculo cardíaco. El complejo de troponina (Figura 1), está formado por tres unidades: troponina C (TnC), de alta afinidad con el calcio, la cual se encuentra unida a la troponina I (TnI); esta cumple una función inhibitoria: siempre que se encuentra unida a la actina, inhibe la interacción de la miosina con la actina cuando se produce un descenso del calcio; la tercera unidad, la troponina T (TnT), une la TnC y la TnI a la tropomiosina. En ausencia de calcio, el músculo se encuentra en reposo y en presencia de calcio, se produce un cambio conformacional que deja expuestos los sitios G-actina, capaces de interactuar con miosina y provocar la contracción del músculo.

Las características principales son: las Tn están unidas a las miofibrillas dentro de la célula y solo el 5-8 % está libre

Figura 1. Complejo troponina en el aparato contráctil del miocito.



► Fuente: Bardají A. Rev Esp Cardiol. Sup 2005; 5(C): 19-25

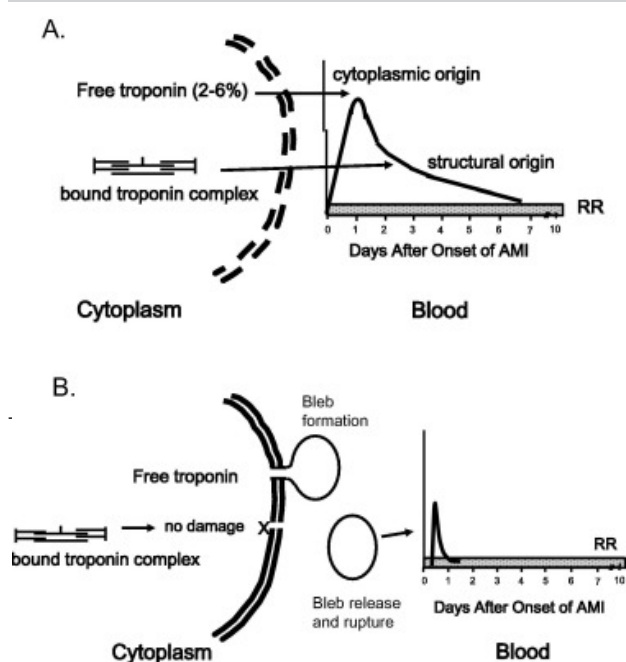
en el citosol; las isoformas cardíacas y esqueléticas de TnI y TnT son codificadas de genes separados y de estructuras diferentes; la determinación de Troponina cardíaca (Tnc) es específica del órgano, pero no de enfermedad.

La liberación de Tnc a la circulación puede deberse a lesiones de tipo reversible con la descarga del contenido de vesículas celulares o irreversible por disminución de sangre y desbalance de oxígeno, que provocan, en primera instancia, la liberación de Tnc citosólicas y finalmente, por la destrucción de las miofibrillas, la liberación de los complejos Tn (cTn) (ver Figura 2). Entre las causas de liberación de proteínas estructurales podemos citar: necrosis de miocitos, recambio normal de células miocárdicas, apoptosis, liberación celular de productos de degradación de cTn, aumento de permeabilidad de la membrana celular y estiramiento mecánico (apoptosis y autofagia de cardiomiocitos).

Utilidad clínica de las troponinas

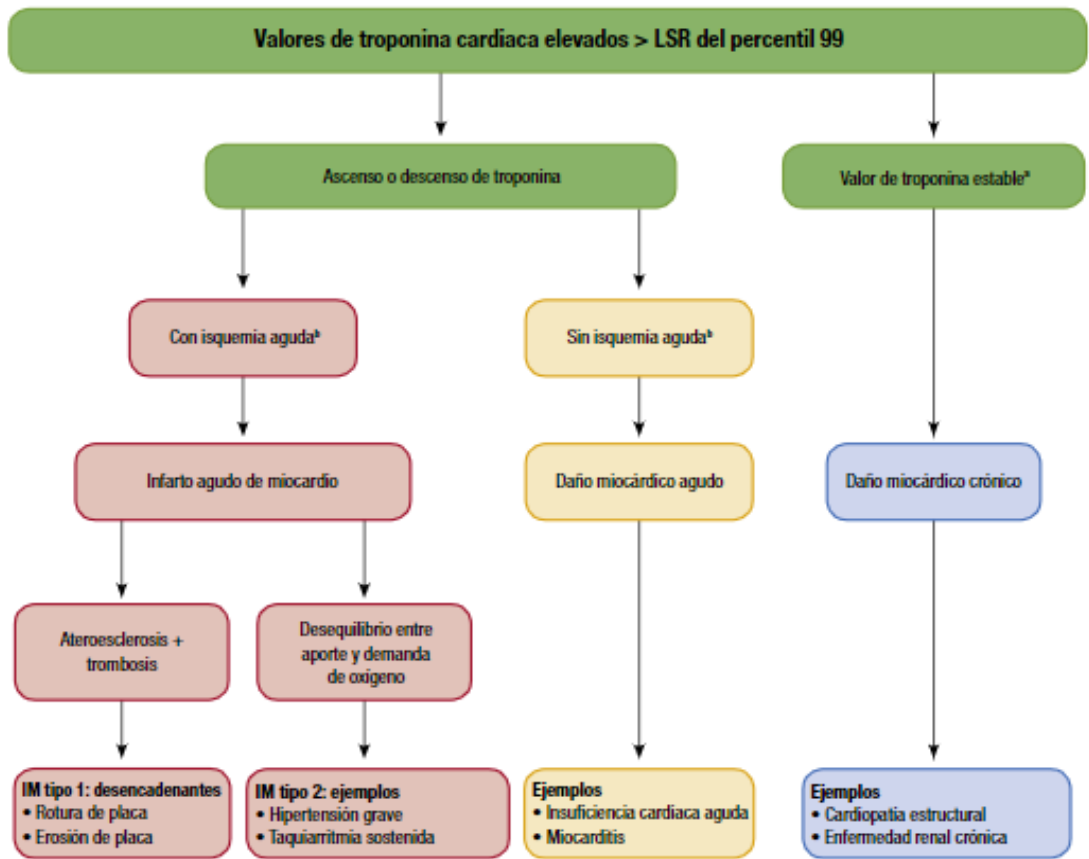
La determinación de Tnc desempeña un rol fundamental no solo en el diagnóstico, sino también en la estratificación, pronóstico y seguimiento del tratamiento en pacientes con síndrome coronario agudo. Se describe un daño agudo cuando se producen cambios dinámicos, elevación o descenso de los valores de Tnc por encima del percentil 99 del límite superior de referencia (LSR) en determinaciones consecutivas o daño crónico, cuando los valores elevados permanecen estables, como se muestra en el algoritmo de la figura

Figura 2. Mecanismos propuestos de liberación de Tnc.



► A. Liberación de troponina por lesión irreversible de miocitos. B. Liberación de troponina a través de la formación de ampollas después de una lesión miocitaria reversible. Peter Hickman et al. Clin Chem 2010; 411 (4-5): 318-323.

Figura 3. Modelo para interpretar el daño miocárdico.



► El umbral isquémico varía considerablemente en relación con la magnitud del factor de estrés y el grado de enfermedad cardíaca subyacente. IM, infarto de miocardio; LSR, límite superior de referencia. ^aPor estable se acepta una variación $\leq 20\%$ de los valores de troponina en el contexto clínico adecuado. ^bPor isquemia se entiende signos o síntomas de isquemia miocárdica clínica. Kristian Thygesen et al. Rev Esp Cardiol. 2019;72(1):72. e1-e27

3.²

Las TnI y TnT ultrasensibles (Tnus) son consideradas biomarcadores de elección para descartar o confirmar el daño miocárdico. La elevación y descenso gradual de estos marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica (Tnus) en el contexto de síntomas de isquemia o intervención coronaria basados en el criterio clínico, síntomas / signos, cambios en el ECG e imágenes cardíacas compatibles permitirá establecer el diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM).

La determinación de Tnc es específica del órgano, pero no de enfermedad; esto implica que existen diversos procesos clínicos en los que puede existir una elevación de troponina, pero que no corresponden al concepto clínico de IAM como en el tromboembolismo pulmonar, edema agudo de pulmón, insuficiencia renal crónica, miocarditis, contusión cardíaca, cardioversión, estimulación eléctrica, hipotiroidismo (lesión del miocito y pericarditis), amiloidosis, toxicidad por drogas y cualquier proceso grave, entre otros.^{3,4} También, han sido descriptos incrementos en los niveles de TnT como consecuencia de daño en tejidos no cardíacos.^{5,6}

Desde el punto de vista operativo, el coeficiente de varia-

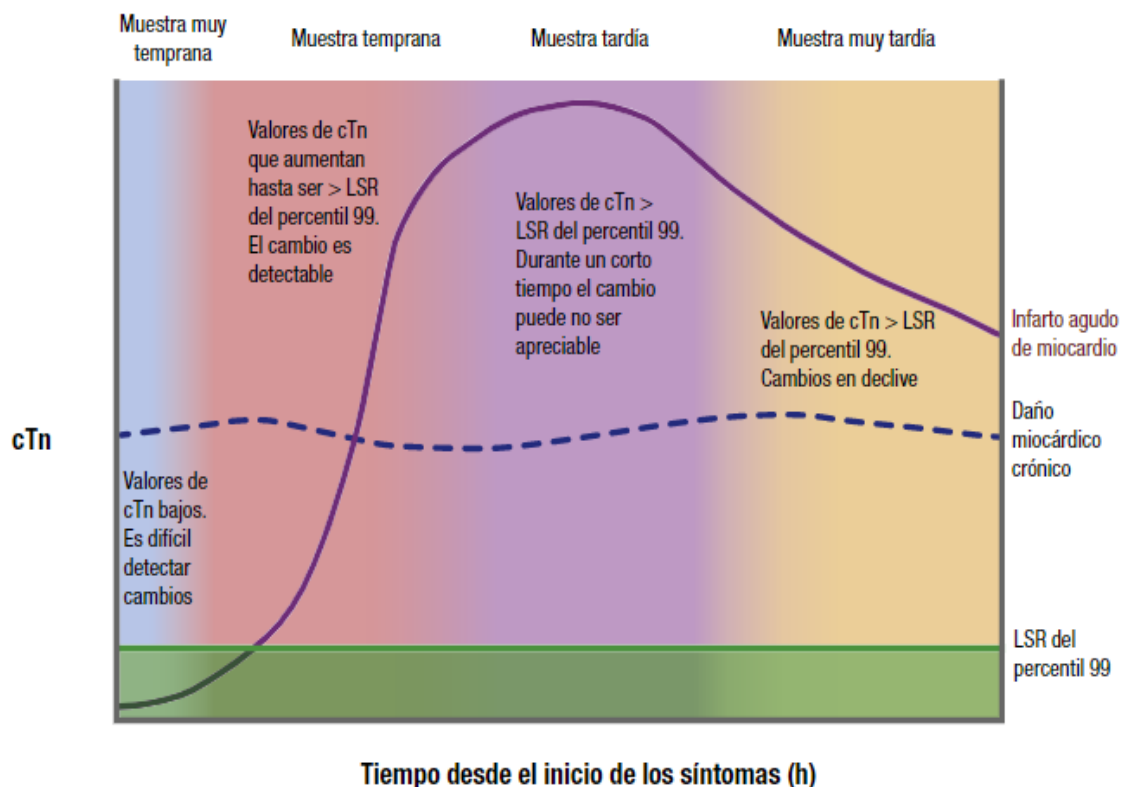
ción (CV) permitido para ensayos de Tnus debe ser menor que 10% (CV < 10 %) en el percentil 99 del LSR.⁷

Existen ensayos convencionales de TnT y TnI, pero solo algunos cumplen con el criterio recomendado: CV $\leq 10\%$ en el percentil 99 del LSR; no obstante, se consideran aceptables para uso clínico ensayos convencionales con CV entre 10 y 20 % y deben ser desestimados aquellos ensayos con CV > 20 %.⁸⁻⁹

Cinética de troponinas cardíacas

La liberación de Tnc depende del flujo sanguíneo^{10,11} y del momento en que se realice la toma de muestra (Figura 4). Un patrón de cambio puede ser más difícil de detectar cuando los valores estén más próximos al pico de la curva de liberación, donde la curva tiempo-concentración presenta una pendiente de descenso menos pronunciada que en la subida. La variabilidad biológica y analítica de los ensayos: debe ser de 50 – 60 % (valores basales \leq percentil 99 del LSR).^{12,13}

Los ensayos de Tnus tienen el potencial para mejorar el diagnóstico precoz del IAM.

Figura 4. Cinética de las troponinas cardíacas.

► Kristian Thygesen et al. en Rev Esp Cardiol. 2019;72(1):72.e1-e27

Metodología de laboratorio

En la actualidad, existen diferentes metodologías (Tabla I) para el dosaje de Tn: se pueden encontrar métodos convencionales, *point of care* (POC) y ensayos ultrasensibles. Estos últimos son los métodos recomendados por presentar menor imprecisión y mayor sensibilidad.

A continuación, consignamos las consideraciones a tener en cuenta en la determinación de troponinas:

- Realizar dos determinaciones de Tnus: una muestra basal (hora cero) y segunda muestra (3-6 h).
- Tnus acorta el tiempo diagnóstico desde el inicio de los síntomas (2-3 h).
- El patrón descendente puede tardar en ser observado en pacientes que se presenten tardíamente (12-18 h).
- Valores por encima del LSR del percentil 99 siempre deben alertar.
- Respetar el tipo de muestra recomendado por el fabricante.

Troponina y SARS-CoV-2

Si bien la mayoría de las personas (80 %) se recuperan de la infección por SARS-CoV-2 sin necesidad de tratamiento hospitalario, un 20 % se enferma de gravedad y de este 20 %, alrededor del 5 % requiere cuidados intensivos.

Este porcentaje de pacientes que ingresa a cuidados críticos plantea la necesidad de evaluar factores de riesgo

asociados con desenlaces fatales. Se observó que ciertas personas tienen mayor riesgo de complicaciones asociadas a la edad (>65 años), hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares, diabetes, obesidad, cáncer y enfermedades renales crónicas.

Por otro lado, se observaron efectos a nivel cardíaco como consecuencia de la enfermedad por coronavirus y se describieron posibles mecanismos de acción. Es frecuente encontrar valores anormales de troponinas en pacientes con COVID-19 y esto se asocia con un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria.^{14,15} Las posibles causas del dolor precordial en pacientes COVID-19 (Figura 5) son:

1. Isquemia miocárdica «primaria», como en el IAM Tipo I o accidente de placa.
2. Isquemia miocárdica «secundaria» o IAM Tipo II o desbalance entre oferta y demanda de O₂.
3. Miocarditis, lesión directa por el virus e indirecta por la tormenta de citoquinas.
4. Tako-tsubo (miocardiopatía por estrés), por liberación de catecolaminas.

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario envuelto que, a semejanza de otros coronavirus, utiliza la proteína enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2) para ingresar en la célula a través de endocitosis mediada por receptores.¹⁶

ACE 2 es una proteína de membrana ubicua que cumple muchas funciones fisiológicas en los pulmones, el corazón,

Tabla I. Características de diferentes métodos para la medición de troponinas.

Instrumento	Tipo de ensayo	Biomarcador	LoD (ng/l)	Percentil 99 del LSR (ng/l)	% CV en el percentil 99 del LSR	Tipo de muestra
ARCHITECT Abbott	Cuantitativo	Tnlus	1,1	F: 15,6 M: 34,2	F: 5,3 M: 3,5	Plasma con heparina litio, EDTA K2, EDTA K3, Suero
ACCESS 2 Beckman Coulter	Cuantitativo	Tnlus	1,0 a 2,0	F: 11,6 M: 19,8	F: 4,2 M: 3,6	Plasma con heparina
VIDAS Biomerieux	Cuantitativo	Tnlus	3,2	F: 11 M: 25	7,00	Suero Plasma con heparina
PATHFAST LSI Medience	Cuantitativo	Tnlus	1	F: 11,46 M: 16,91	<6	Sangre entera Plasma
Cobas e801 Roche	Cuantitativo	TnTus	3	F: 9 M: 16	<10	Suero Plasma con heparina, EDTA
ADVIA Centauro XP Siemens	Cuantitativo	Tnlus	1,6	F: 39,6 M: 58	<4,9	Suero Plasma con heparina litio

los vasos, el hígado, los riñones y otros órganos.¹⁴ Se expresa altamente en el pulmón en las células alveolares de tipo 2 en el endotelio sanguíneo, lo que proporciona una explicación de los síntomas respiratorios que experimentan los pacientes con COVID-19.¹⁵

Más del 7,5 % de las células del miocardio tienen expresión positiva de ACE 2, según secuenciación de ARN unicelular¹⁷, que podría mediar el ingreso de SARS-CoV-2 en los cardiomiocitos y causar la cardiotoxicidad directa. Otras consecuencias sistémicas de la infección por COVID-19, incluida la sepsis y la coagulación intravascular diseminada (CID), también pueden desencadenar la lesión cardíaca.

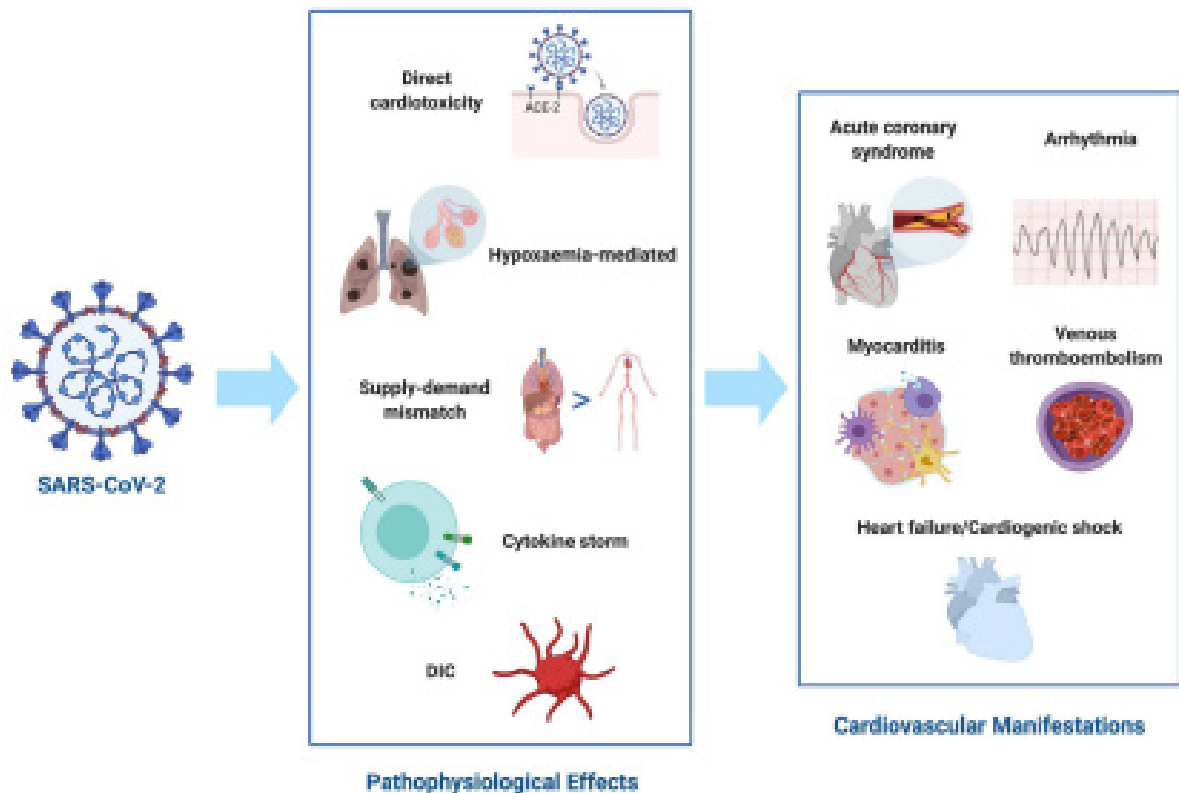
Los mecanismos de la lesión cardiovascular por COVID-19 no se han aclarado completamente y muy probablemente tengan un origen multifactorial. Un resumen de estudios de prevalencia de lesión miocárdica y riesgo de enfermedad grave o mortalidad muestra que el aumento de los niveles de Tnc también es significativo, desde un punto de vista pronóstico. Esto nos permite pensar que la monitorización de los niveles de Tnc cada 24 o 48 h podría ser de utilidad en

pacientes hospitalizados.¹⁸

En la figura 6, se observa una propuesta conceptual sobre el uso de la Tnc en COVID-19. Los criterios analizados pueden facilitar la clasificación por etapas (S) y el triaje inicial (pasos 1 y 2); esto puede ayudar a la estratificación del riesgo a corto y largo plazo (paso 3). Esta información, probablemente, sea más beneficiosa en aquellos pacientes en quienes el estadio de la enfermedad y el nivel de riesgo sean inciertos, y es allí donde las Tnus pueden colaborar para la toma de decisiones.

Trabajos recientes evidenciaron que jóvenes sanos que padecieron COVID-19 leve posteriormente presentaban una patología cardíaca insospechada.¹⁹ ¿Por qué ciertas personas tienen una propensión a la afectación cardíaca después de la infección por SARS-CoV-2? Reconocida a los pocos meses de comenzar la pandemia, la expectativa era que la afectación cardíaca ocurriera principalmente en pacientes con COVID-19 grave. Claramente, es más común de lo esperado, pero se desconoce la verdadera incidencia.¹⁹

La información que pueden aportar las Tnc en el contex-

Figura 5. Posibles mecanismos de la injuria cardiovascular debido al COVID-19.

► Fuente: Yu Kang et al. Heart 2020; 106:1132-1141

to de la infección por SARS-CoV-2 permitiría realizar intervenciones más tempranas, oportunas y agresivas en este subgrupo de pacientes para anticipar y, en lo posible, evitar complicaciones con la intención de preservar la vida del paciente. Sin embargo, debe realizarse un cauteloso análisis de esta recomendación y una selección adecuada de los pacientes de alto riesgo cardiovascular y con COVID-19, pues generalizar podría implicar un aumento innecesario de los costos en salud.

Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos (PN) son péptidos bioactivos, con múltiples efectos biológicos, que comprenden las siguientes familias: péptido natriurético atrial (ANP), péptido natriurético cerebral, tipo B (BNP) y péptido natriurético tipo C (CNP). Actualmente, son considerados la primera herramienta diagnóstica para la insuficiencia cardíaca aguda y crónica (ICA e ICC).^{20,21} Sus acciones son: la reducción de la resistencia vascular periférica con el incremento de la natriuresis y la diuresis, la inhibición de renina – aldosterona, y la fibrosis.

Los PN de tipo B son los de mayor interés por su utilidad clínica demostrada. La producción de PN de tipo B está regulada de forma mecánica y proporcional al aumento de tensión en los cardiomiocitos. Su síntesis es rápida tras el

estímulo, sin la existencia de depósitos intracelulares significativos, tras lo cual el péptido pasa a ser secretado a la circulación. El daño miocárdico también conlleva su secreción. En la práctica, la insuficiencia cardíaca (IC) es la principal causa (aunque no la única) de aumento de las concentraciones de PN circulantes y ello ocurre tanto en presencia de disfunción sistólica como diastólica.

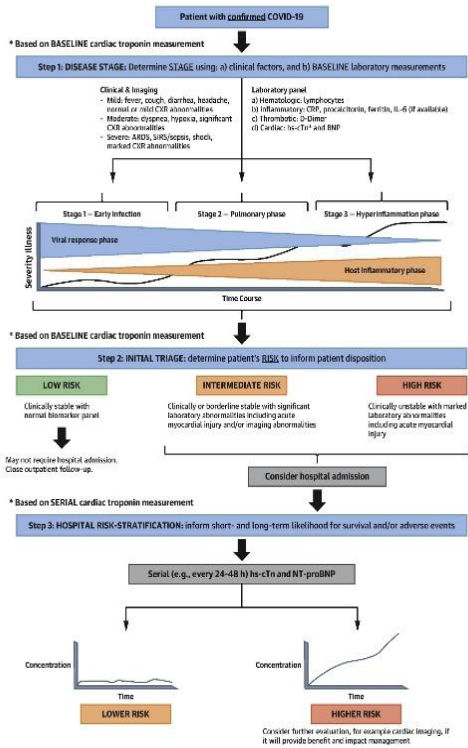
En la circulación encontramos 3 formas mayoritarias de PN de tipo B: el segmento amino terminal NT-proBNP de 76 aminoácidos, biológicamente inactivo; el BNP de 32 aminoácidos, biológicamente activo y la molécula precursora, proBNP de 108 aminoácidos, cuya actividad biológica es de aproximadamente un 10 % de la de BNP. Aunque su liberación es equimolecular, sus vidas medias son diferentes y esto se puede explicar por los diferentes mecanismos de depuración. BNP y NT-proBNP son igualmente aclarados por los riñones, pero existen mecanismos adicionales de depuración activos para BNP.

El aclaramiento del BNP circulante se produce de forma activa por su unión al receptor tipo C (NPR-C) y por acción de la neprilisina.

La neprilisina es una endopeptidasa neutra de membrana que degrada la estructura de anillo existente y provoca proteólisis de las moléculas en el BNP, proBNP y pre-proBNP, pero no en el NT-proBNP. En condiciones de homeosta-

Figura 6. Propuesta conceptual sobre el uso de la Tnc en COVID-19.

CENTRAL ILLUSTRATION: Conceptual Proposal to Use Cardiac Troponin in COVID-19



► Fuente: Sandoval et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76

sis, predomina el aclaramiento mediante fijación al NPR-C; en situación de sobrecarga de volumen o presión (p.ej. en la IC), predomina el aclaramiento por neprilisina.

Bioquímica y métodos de medida

NT-proBNP es estable en suero o plasma heparinizado cuando se almacena a 4 °C durante al menos 72 horas o hasta 1 año a -80 °C. Los distintos métodos pueden usar diferentes tipos de muestras: suero o plasma heparinizado. No se debe usar plasma con EDTA porque produce valores de 10 a 13 % más bajos. Es importante seguir siempre las recomendaciones del fabricante del test y utilizar siempre la misma matriz para que los resultados sean comparables. Teniendo en cuenta el valor diagnóstico de la prueba, se debe evitar cualquier factor que pueda interferir con el resultado.

Los inmunoensayos existentes para medir BNP utilizan anticuerpos que reconocen no solo el BNP circulante, sino también, de forma variable, los fragmentos de este y el proBNP. Esto genera significativas diferencias entre los distintos inmunoensayos y dificulta la comparación de valores entre los mismos.²² Los inmunoensayos existentes para medir NT-proBNP utilizan los mismos anticuerpos o similares y detectan mayoritariamente NT-proBNP y residualmente, proBNP.²²

La variabilidad analítica de los métodos es baja. Es mayor en los equipos analíticos de tipo POC que en los automatizados. Esto nos permite detectar diferencias entre determina-

ciones sucesivas, atribuibles a cambios en el estado clínico y no a la variabilidad analítica.²² La *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)* establece que las determinaciones de BNP y NT-proBNP deben tener una imprecisión total [CV %] de ≤10 % a concentraciones correspondientes según edad y límites superiores de referencia definidos por género. Se ha afirmado que un cambio del 30 % en las concentraciones de PN, a lo largo del tiempo, en un paciente individual es significativo en la valoración de la IC.

Las concentraciones de BNP y NT-proBNP aumentan con la edad y son mayores en mujeres que en hombres. En cambio, disminuyen en pacientes obesos. Se han publicado valores de referencia estratificados por edad para ambos PN.²²

Existen causas extracardíacas de incremento de las concentraciones circulantes de PN tipo-B, ya sea por conllevar un estrés cardíaco o un aumento de volemia, que deben interpretarse en cada contexto clínico. De ellas, la insuficiencia renal y la hipertensión pulmonar son las más relevantes clínicamente.²³ En el caso de la disfunción renal, los valores son mayores cuanto más grave sea la misma. El uso de valores de referencia estratificados por edad minimiza el efecto de la disfunción renal sobre los valores de NT-proBNP.²⁴

Utilidad diagnóstica

La medición de PN con fines diagnósticos representa la principal aplicación clínica, la más extensamente estudiada y con mayor evidencia científica.²⁵

1. En ámbito de Urgencias:

- Es una recomendación del tipo 1 A: se deben medir los PN tipo B en todos los pacientes que se presentan en Urgencias por disnea y en los que existe sospecha de IC *de novo* (sin diagnóstico previo establecido).
- Su uso ha demostrado ser costo-efectivo en este escenario y tener impacto en el diagnóstico y tratamiento del paciente.
- Es mayor su utilidad en situaciones de incertidumbre clínica, previa valoración inicial compuesta por anamnesis, exploración física, electrocardiograma y radiología de tórax.
- Se debería solicitar en la primera muestra sanguínea del paciente a su llegada a Urgencias. La disponibilidad precoz del resultado facilita un mejor diagnóstico y tratamiento.
- Un valor bajo (NT-proBNP < 300 pg/ml o BNP < 100 pg/ml) permite excluir la presencia de IC independientemente de la edad, con un VPN del 98 % para el NT-proBNP y del 90 % para el BNP (ver tabla II).
- Para el NT-proBNP, el uso de valores ajustados por edad permite mejorar la capacidad para identificar la presencia de IC: >450 pg/ml (<50 años), >900 pg/ml (50-75 años) y >1.800 pg/ml (>75 años). En conjunto, el VPP de estos resultados es del 88 % [Tabla II].
- Un valor de BNP > 400 pg/ml, independientemente de la edad, debe hacer considerar el diagnóstico de IC como

probable con un VPP del 86 %.

Para interpretar los valores intermedios de NT-proBNP o BNP, debe predominar el criterio clínico de probabilidad de IC, tomando en consideración otras situaciones que puedan influir sobre las concentraciones de ambos péptidos. En pacientes que ya tienen un diagnóstico previo de IC, los PN no deben medirse de forma rutinaria a su llegada a Urgencias o durante la hospitalización. No obstante, su medición debe considerarse en pacientes en los que se disponga de un valor previo en «situación clínicamente estable» (ambulatoria o en el momento del alta por una descompensación previa) y haya dudas sobre la existencia de una descompensación aguda actual de la IC. Solo en estos casos, de forma individualizada y en un escenario de duda diagnóstica sobre el papel de la IC en el evento actual, se recomienda su medida.

2. En consultas ambulatorias:

- Recomendación tipo A.2: la medición de las concentraciones de PN debe ser accesible en las consultas ambulatorias, según criterio médico, en pacientes que presentan sospecha clínica de IC *de novo* (sin diagnóstico previo establecido).
- El resultado debe ser de utilidad para la exclusión de IC, siendo los valores de referencia de 125 pg/ml (NT-proBNP) y 35 pg/ml (BNP) (Tabla II). Las concentraciones inferiores tienen un VPN del 96-99 %.
- Un valor superior a los de exclusión hace recomendable iniciar tratamiento para IC y realizar una ecocardiografía para definir la presencia de cardiopatía.

3. En seguimiento y tratamiento:

- Recomendación tipo C.1: para los pacientes hospitalizados por IC aguda se establecen las siguientes recomendaciones: para el uso seriado de los PN, se requiere obtener un valor al ingreso (en las primeras 24 h), pues sus cambios deben interpretarse en términos de reducción relativa con respecto al valor inicial.
- La reducción de PN en términos relativos tiene mayor utilidad que en términos absolutos; una reducción del 30 % representa el umbral que se ha asociado a una mejor evolución.
- Su medición como guía terapéutica en tiempos intermedios

entre el ingreso y el alta no está justificada y debe restringirse a situaciones concretas como el ajuste diurético para la resolución de la congestión.

- Su medición seriada no debe realizarse para elegir el momento del alta, pero puede servir como apoyo al criterio clínico de alta cuando se considera la evolución de sus concentraciones.
- Recomendación tipo C.2: en el seguimiento de pacientes ambulatorios con IC se recomienda la medición de PN dentro de unidades o consultas especializadas de IC para confirmación de descompensaciones y para optimización del tratamiento médico.

PN y COVID-19

Se demostró que un nivel elevado de NT-proBNP se asoció con una mayor mortalidad en la neumonía por COVID-19, con una especificidad satisfactoria.²⁶ El NT-proBNP se puede utilizar con el propósito de estratificar el riesgo en pacientes sin ICC. De hecho, también se ha demostrado que NT-proBNP es un marcador de mal pronóstico en pacientes con sepsis y SDRA.²⁶

La lesión cardíaca se puede generar a través de mecanismos directos o indirectos. El mecanismo directo implica la infiltración viral en el tejido miocárdico. Los mecanismos indirectos incluyen estrés cardíaco debido a insuficiencia respiratoria, hipoxemia e inflamación cardíaca secundaria a hiperinflamación sistémica grave. No obstante, a la fecha, no hay evidencia concluyente.

Las elevaciones de los biomarcadores pueden simplemente reflejar una enfermedad sistémica en una gran fracción de pacientes críticamente enfermos con COVID-19.²⁶

La Sociedad Argentina de Cardiología sostiene que, dada la frecuencia y naturaleza inespecífica de resultados anormales de Tn o PN en pacientes con enfermedad COVID-19, la medición de dichos marcadores se sugiere solo si el diagnóstico de IAM o IC se considera con base clínica. Asimismo, recomienda que el uso de ecocardiografía o angiografía coronaria para pacientes con COVID-19 con lesión miocárdica o PN elevado debe restringirse solo a aquellos en los que se espera que es-

Tabla II. Valores de referencia de NT-proBNP y BNP para diagnóstico de IC.

	NT-proBNP (pg/mL)	BNP pg/mL	Valor diagnóstico
Urgencias	< 300	<100	IC muy improbable
	<50 años: 300-450 50-75 años: 300-900 >75 años: 300-1800	100-400	No determinante. Debe predominar el criterio clínico de probabilidad teniendo en cuenta otras situaciones.
	<50 años: >450 50-75 años: >900 >75 años: >1800	>400	IC con elevada probabilidad
Ambulatorio	<125	<35	IC muy improbable

tos procedimientos afecten significativamente el resultado.²⁷

Recomendaciones finales

- Los PN son una herramienta diagnóstica y pronóstica de utilidad demostrada, por lo que deberían incluirse en los laboratorios de Urgencia con algoritmos definidos.
- -Para asegurar un uso correcto y racional de los PN en el diagnóstico del paciente con disnea aguda, se recomienda establecer protocolos para su uso, de forma que la solicitud de la prueba se realice de acuerdo con criterios establecidos, consensuados por todos los profesionales implicados (bioquímicos y médicos de Urgencias, atención especializada, atención primaria).
- Su uso correcto requiere que los profesionales tengan una formación suficiente de las fases preanalítica (fisiopatología), analítica (métodos de medida) y posanalítica (interpretación en el contexto clínico).
- Se recomienda su medición para el diagnóstico de IC en todos los pacientes con disnea que acudan a Urgencias y no tengan un diagnóstico previo de IC.
- Siempre que se midan sus concentraciones, deben interpretarse como un marcador cuantitativo de riesgo de muerte y evolución desfavorable. Dicha información debe usarse en la estratificación del riesgo de forma complementaria a la valoración clínica.
- Su medición seriada o como guía terapéutica en pacientes con diagnóstico establecido de IC no debe realizarse de forma rutinaria.
- En la neumonía por COVID-19, NT-proBNP es una herramienta útil para estratificar el riesgo en los pacientes sin ICC y un marcador de mal pronóstico en pacientes con sepsis y SDRA.

Conclusiones

Tnus, BNP y NT-proBNP se suman al grupo de biomarcadores que demostraron ser de utilidad en el laboratorio de Urgencias para el seguimiento de la enfermedad COVID-19.

Las mediciones seriadas de Tnus, BNP y NT-proBNP en pacientes hospitalizados con COVID-19 permiten:

- Facilitar la detección de lesión miocárdica.
- Estratificar el riesgo.
- Identificar el potencial estadio de la enfermedad por COVID-19 y el potencial pronóstico de la misma dentro del contexto clínico.

Son frecuentes los aumentos de Tnus indicativos de lesión miocárdica aguda o crónica en pacientes con COVID-19 y están asociados con resultados adversos.

El aumento de respuesta inflamatoria y trombótica después de la infección por COVID-19 aumenta el riesgo de lesión miocárdica no isquémica e IAM, en particular, IAM T2.

El daño miocárdico puede ser agudo o crónico, isquémico o no isquémico, por eso es muy importante la interpretación de las alteraciones en los valores Tnus y sus implicancias para el pronóstico y la toma de decisiones.

Al ser los PN una herramienta útil en el diagnóstico, pronóstico y evaluación del tratamiento de los pacientes con IC, una vez

más, el laboratorio clínico juega un rol fundamental respecto de la enfermedad COVID-19, tanto en el diagnóstico molecular y serológico como en el control y seguimiento de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Raimondi R, Quattrocchi G, Jacquier G. Recomendaciones para el uso de Biomarcadores en el Paciente con COVID-19. Primera parte. *ByPC* 2021; 85(3):51-57.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581–98.
3. Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Müller C, Giannitsis E, Huber K et al. European Society of Cardiology (ESC) Study Group on Biomarkers in Cardiology of the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA). How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. Published ahead of print 1 December 2017.
4. White HD. Pathobiology of troponin elevations: Do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2406–2408.
5. Rittoo D, Jones A, Lecky B, Neithercut D. Elevation of cardiac troponin T, but not cardiac troponin I, in patients with neuromuscular diseases: Implications for the diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2411–2420.
6. Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, Saenger AK, Olson KN, Apple FS. Diseased skeletal muscle: A noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1819–1824.
7. Goodman SG, Steg PG, Eagle KA, Fox KA, López-Sendón J, Montalescot G et al. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: Lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J*. 2006;151:654–660.
8. IFCC Committee on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers [C-CB]. Contemporary Cardiac Troponin I and T Assay Analytical Characteristics Designated by Manufacturer. Disponible en <https://www.ifcc.org/media/477936/contemporary-cardiac-troponin-i-and-t-assay-analytical-characteristics-designated-by-manufacturer-v062019.pdf>
9. Jaffe AS, Apple FS, Morrow DA, Lindahl B, Katus HA. Being rational about (im)precision: A statement from the Biochemistry Subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/World Heart Federation Task force for the definition of myocardial infarction. *Clin Chem*. 2010;56:941–943.
10. Vatner SF, Baig H, Manders WT, Maroko PR. The effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. *J Clin Invest*. 1978;61:1048–1056.
11. Starnberg K, Jeppsson A, Lindahl B, Hammarsten O. Revision of the troponin T release mechanism from damaged human myocardium. *Clin Chem*. 2014;60:1098–1104.
12. Wu AHB, Christenson RH, Greene DN, Jaffe AS, Kavsak PA, Ordóñez-Llanos J et al. Clinical laboratory practice recommendations for the use of cardiac troponin in acute coronary syndrome: Expert opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem*. 2018;64:645–655.
13. IFCC Committee on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers [C-CB]. High-Sensitivity Cardiac Troponin I and T Assay Analytical Characteristics Designated by Manufacturer. v082318. Disponible en <https://www.ifcc.org/media/477441/high-sensitivity-cardiac-troponin-i-and-t-assay-analytical-characteristics-designated-by-manufacturer-v08232018.pdf>

14. Lippi Giuseppe, Lavie C, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 [COVID-19]: Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63(3):390-391.
15. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-1062.
16. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):618-625.
17. Lu R., Zhao X., Li J. Caracterización genómica y epidemiología del nuevo coronavirus de 2019: implicaciones para los orígenes del virus y la unión al receptor. *Lanceta*. 2020; 395 (10224): 565–574.
18. Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jaffe AS. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10):1244-1258.
19. Kim et al, *JAMA Cardiol*. doi:10.1001/jamacardio.2020.5890. Published online October 26, 2020.
20. Steg PG, Joubin L, McCord J, Abraham W, Hollander JE, Omland T et al. B-Type Natriuretic Peptide and Echocardiographic Determination of Ejection Fraction in the Diagnosis of Congestive Heart Failure in Patients With Acute Dyspnea. *CHEST* 2005;128(1):21-9.
21. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation*. 2002;106(4):416-22.
22. Ordoñez-Llanos J, Collinson PO, Christenson PH. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: analytic considerations. *Am J Cardiol*. 2008;101:9-15.
23. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M et al; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2001-6.
24. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordoñez-Llanos A et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-pro-BNP Study. *Eur Heart J*. 2006;27:330-337.
25. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847
26. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res*. 2020;126(10):1443-1455.
27. Consejo de Emergencias Cardiovasculares y Cardiología Crítica "Dr. Rafael Bullrich" Troponina y BNP en COVID-SAC. Posted On 09 Abr 2020.