



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Los otros biomarcadores. ¿Qué debe saber el reumatólogo?

Lucía Silva Fernández*, Carmen Barbadillo Mateos, Mónica Fernández Castro y Teresa Otón Sánchez

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de enero de 2011
Aceptado el 24 de enero de 2011

Palabras clave:

Procalcitonina
Péptido natriurético
Troponina

R E S U M E N

Un biomarcador es un parámetro biológico medible y cuantificable que se puede utilizar como indicador de un estado de enfermedad o de cualquier otro estado biológico de un organismo. En medicina, los biomarcadores tienen aplicación en el establecimiento del diagnóstico y pronóstico de la enfermedad así como en el campo de la investigación. En los últimos años se ha despertado un gran interés por la búsqueda de nuevos biomarcadores, a la vez que se ha evaluado la posible aplicación de biomarcadores bien conocidos en patologías distintas a las de su uso rutinario. En este artículo se revisa la utilidad de diversos biomarcadores que no son de uso habitual en el campo de la reumatología (procalcitonina, péptidos natriuréticos y troponinas cardíacas) en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas.

© 2011 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

The other biomarkers: What should rheumatologists know?

A B S T R A C T

Keywords:

Procalcitonin
Natriuretic peptide
Troponin

A biomarker is a biological parameter that can be measured in blood or other body fluids or tissues and used as a sign of a normal or abnormal process, or of a condition or disease. In medicine, a biomarker can be used to diagnose a disease, to establish its prognosis or as a surrogate marker of outcome in research. In recent years, there has been strong interest in discovering new biomarkers, as well as in the development of new uses for well-known biomarkers in distinct diseases. In this article, the utility of several biomarkers not routinely used in rheumatology (procalcitonin, natriuretic peptides and cardiac troponins) in the diagnosis and follow-up of patients with systemic autoimmune diseases is reviewed.

© 2011 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Un biomarcador es un parámetro biológico medible y cuantificable que se puede utilizar como indicador de un estado de enfermedad o de cualquier otro estado biológico de un organismo como el embarazo, una exposición ambiental, diversos procesos metabólicos, etc. Los biomarcadores pueden ser enzimas, hormonas, genes, células o todo tipo de moléculas detectables en tejidos y líquidos biológicos y que son reflejo de procesos fisiológicos o alterados¹⁻³.

En medicina, los biomarcadores tienen tres aplicaciones fundamentales: en relación con la enfermedad, en relación con el tratamiento y en el campo de la investigación. En cuanto a la historia natural de la enfermedad, permiten determinar susceptibilidad a determinadas patologías, así como establecer su diagnóstico y

pronóstico; en relación con el tratamiento permiten evaluar su eficacia monitorizando la respuesta y su seguridad; por último, en el campo de la investigación se usan rutinariamente como medidas subrogadas de desenlace³⁻⁵.

El diagnóstico y seguimiento de pacientes reumáticos requiere el uso habitual de múltiples biomarcadores tanto inmunológicos –factor reumatoide (FR), anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)– como bioquímicos –velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), complemento, creatincinasa (CK), ácido úrico– o genéticos –HLA-B27, epítipo compartido–. Además de los mencionados, existen infinidad de biomarcadores que, aunque no son de uso habitual para un reumatólogo, sí pueden ser de gran utilidad en el cuidado de pacientes reumáticos en determinadas situaciones.

En este artículo se revisa la utilidad de diferentes biomarcadores de uso no habitual en la práctica clínica de un reumatólogo para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades reumáticas.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: l.silva.hpth@salud.madrid.org (L. Silva Fernández).

Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) es una proteína de 13 kD, precursora de la calcitonina, que aunque habitualmente se produce en las células C del tiroides en respuesta a la hipercalcemia⁶, se sabe que durante la infección bacteriana puede ser sintetizada en otros lugares como el hígado y las células sanguíneas mononucleares^{7,8}. Es detectable desde las tres primeras horas de la infección y puede persistir varios días elevada, siendo su vida media de 22-33 h^{9,10}. La PCT sérica no se eleva en pacientes sanos, con infecciones virales o neoplasias^{11,12}.

En los últimos 15 años los valores séricos de PCT se han usado de forma rutinaria como marcadores de infección bacteriana, parasitaria o fúngica^{13,14}, y también como herramienta para la toma de decisiones terapéuticas en patologías como la neumonía^{15,16}, la meningitis^{17,18}, la pancreatitis¹⁹⁻²¹ o la fiebre postoperatoria²². La PCT es el marcador que mejor se correlaciona con la presencia de sepsis y es superior a otros marcadores comúnmente usados como la PCR. En un metaanálisis²³ con 22 estudios y 1.386 pacientes en el que se comparaba la utilidad de la PCT con la PCR para el diagnóstico de infecciones bacterianas, se vio que la PCT alcanzaba una sensibilidad de 88% comparada con 75% de la PCR y una especificidad de 81% versus 67% de la PCR. Así mismo, la razón de verosimilitud positiva de la PCT para el diagnóstico de infección bacteriana era de 3,58 y la razón de verosimilitud negativa de 0,18, ambas mejores que las de la PCR. En otro metaanálisis más reciente²⁴, con 25 estudios y 2.966 pacientes que comparaba la utilidad de la PCT con la PCR para el diagnóstico de sepsis en pacientes posquirúrgicos o politraumatizados, la PCT obtuvo una *odds ratio* (OR) casi tres veces superior a la PCR (15,7 (IC del 95%, 9,1-27,1) para la PCT versus 5,4 (IC del 95%, 3,2-9,2) para la PCR; $p < 0,0001$). Además la PCT se mostró mejor que la PCR para diferenciar las infecciones virales de las bacterianas.

Aunque en estos metaanálisis se demuestra la utilidad de la PCT para el diagnóstico de infección bacteriana sistémica, ninguno de los estudios analizados en ellos incluyó pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas en el grupo control, por lo que no se pueden extraer conclusiones extrapolables a pacientes reumáticos.

Existen muy pocos datos sobre la utilidad de la PCT en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas. En uno de los primeros estudios publicados, Eberhard et al²⁵ revisaron retrospectivamente las muestras séricas de 53 pacientes (18 con lupus eritematoso sistémico [LES] y 35 con vasculitis asociadas a ANCA), de los cuales 11 tenían una infección bacteriana sistémica (11 vasculitis ANCA y ningún LES). En los 42 pacientes con brote de su enfermedad autoinmune sistémica pero sin infección bacteriana, los valores de PCT se mantuvieron por debajo de 0,5 ng/ml a pesar de que sí hubo elevación de otros parámetros de inflamación como la PCR, la neopterina o la IL-6. Sin embargo, en los 11 pacientes con infección hubo una elevación muy marcada de la PCT que fue disminuyendo progresivamente una vez que la infección estaba controlada. Los autores concluyen que la medición sérica de la PCT es una herramienta útil para distinguir entre brote de la enfermedad o infección bacteriana sistémica en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas. No obstante, la fiabilidad de esta conclusión debe ser matizada por las limitaciones del estudio, ya que se incluyó un número muy pequeño de pacientes, hubo muy pocas infecciones y ninguna en pacientes con LES, y el diseño es retrospectivo.

En otra serie²⁶, con 99 pacientes con diversas enfermedades autoinmunes sistémicas –LES, artritis reumatoide (AR), polimialgia reumática, vasculitis, dermatomiositis, granulomatosis de Wegener (GW), artritis psoriásica, etc.– que requirieron ingreso hospitalario por exacerbación clínica, los autores encontraron que en los 29 pacientes en los que finalmente se diagnosticó una infección bacteriana, los valores séricos de PCT estaban mucho más elevados que en los pacientes que tenían un brote de su enfermedad de base ($4,539 \pm 9,677$ ng/ml versus $0,116 \pm 0,127$ ng/ml;

$p < 0,0001$). Considerando como positiva una PCT por encima de 0,53 ng/ml, su detección en suero obtuvo una sensibilidad del 51,7% (IC del 95%, 33,5-69,9%) y una especificidad del 97,1% (IC del 95%, 93,2-100%) para el diagnóstico de infección bacteriana. Los valores de PCT permanecieron dentro del rango normal en la mayoría de los pacientes del grupo con brote de la enfermedad. Sólo en 2 de 70 casos sin infección (una aortitis y una enfermedad de Still del adulto) hubo una discreta elevación (0,55 ng/ml y 0,78 mg/ml, respectivamente). Sin embargo, los valores de PCR estaban elevados en todos los pacientes del grupo con brote de su enfermedad independientemente de la patología de base. En el análisis multivariante tras ajustar por edad, sexo, dosis de glucocorticoides y tratamiento inmunosupresor, la OR de una PCT $\geq 0,5$ ng/ml fue significativa para identificar infección bacteriana (OR, 59,085; IC del 95%, 7,705-453,088; $p < 0,0001$).

Más concretamente, en pacientes con LES, en el año 2001 Shin et al²⁷ demostraron que 7 pacientes con LES e infección bacteriana o fúngica tenían unos valores de PCT significativamente más elevados ($0,98 \pm 0,12$ ng/ml) que los pacientes con infección viral ($0,13 \pm 0,04$ ng/ml), los pacientes con brote de LES ($0,24 \pm 0,18$ ng/ml) y los pacientes del grupo control que incluía 11 lupus inactivos ($0,12 \pm 0,03$ ng/ml). Además, observaron que los valores de PCT tendían a incrementarse continuamente en el grupo de infecciones no virales y que disminuían tras el tratamiento. En contraposición con estos hallazgos, en una serie publicada recientemente²⁸, los autores revisaron retrospectivamente las muestras séricas de 60 pacientes con LES ingresados por diferentes motivos, de los cuales 5 tenían sepsis, sin encontrar ninguna diferencia en los valores de PCT. Tampoco hubo diferencias entre los pacientes con LES activo o inactivo ni entre los que tenían una enfermedad estable o inestable. En otro estudio prospectivo, Quintana et al²⁹ compararon la PCT sérica en dos grupos de pacientes con lupus (21 inactivos y 32 activos). El nivel medio de PCT en los pacientes sin actividad fue 0,08 ng/ml frente a 0,418 ng/ml en los activos, sin que esta diferencia fuese significativa. De hecho, los únicos 3 pacientes con una determinación de PCT francamente alta tenían, además del brote de lupus, una neumonía, una infección urinaria y un fallo renal, respectivamente. Ningún paciente tenía sepsis o infección sistémica grave, por lo que no se pudieron extraer conclusiones respecto a la utilidad de la PCT en el diagnóstico de sepsis de origen bacteriano en el LES.

Existen muy pocos estudios que hayan valorado la utilidad de la PCT en pacientes con AR. En el estudio de Tamaki²⁶ comentado anteriormente, en el que se comparaba la PCT sérica en pacientes con enfermedad autoinmune con o sin infección, se incluyeron 6 pacientes con AR en el grupo con enfermedad activa sin infección bacteriana sistémica. Todos ellos mantuvieron una PCT sérica por debajo de 0,5 ng/ml a pesar de tener una elevación marcada de la PCR. Sin embargo, de los 7 pacientes con AR que había en el grupo con infección bacteriana sistémica, sólo 2 elevaron la PCT sérica (por una sepsis urinaria y un absceso hepático, respectivamente). Los otros 5 pacientes mantuvieron valores normales de PCT a pesar de haber sido diagnosticados de espondilodiscitis, endocarditis, celulitis o neumonía. En otra serie publicada por Schwenger et al³⁰ con 133 pacientes con enfermedad autoinmune de los cuales 27 eran AR, los autores compararon los valores de PCT entre los pacientes con AR activa y AR inactiva, ya que no hubo ninguna infección sistémica. La PCT sérica se mantuvo en valores normales en todos los pacientes independientemente de la actividad de la enfermedad. Este estudio también incluía 81 pacientes con vasculitis asociadas a ANCA (63 GW y 18 poliangitis microscópica). Aunque ningún paciente con poliangitis tuvo infección bacteriana sistémica, en los 7 pacientes con GW que sí estaban infectados los valores de PCT sérica estaban significativamente más elevados que en los pacientes con GW sin infección (1,36 versus 0,19; $p < 0,01$)³⁰.

En resumen, la baja calidad de los estudios publicados hasta el momento sobre la PCT en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas no permite extraer conclusiones definitivas sobre su utilidad diagnóstica. Los datos publicados sugieren que podría ser de utilidad en la diferenciación entre infección bacteriana sistémica y actividad de la enfermedad en pacientes con vasculitis asociadas a ANCA. En pacientes con AR por el momento no se ha demostrado ninguna utilidad ni en el diagnóstico de infección ni en el de actividad de la enfermedad. En cuanto al LES, los hallazgos son contradictorios y la mayoría de ellos procedentes de estudios retrospectivos y con pocos pacientes incluidos, por lo que habrá que realizar nuevos estudios de mayor calidad para poder caracterizar mejor el papel de la PCT en el manejo de los pacientes con LES.

Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos (PN) son hormonas sintetizadas por el corazón, el cerebro y otros órganos. La mayoría de estos péptidos se secretan en el corazón o los vasos en respuesta a la sobrecarga de presión y/o volumen. El primero en ser descubierto fue el péptido natriurético atrial, que progresivamente ha sido suplantado por los PN de tipo B, que son el péptido natriurético cerebral (BNP) y el propéptido natriurético cerebral aminoterminal (NT-proBNP). Estos péptidos de tipo B se sintetizan principalmente en el miocito, y su síntesis y liberación están reguladas a nivel génico. Los PN intervienen en la regulación del balance de sodio y agua, el volumen sanguíneo y la presión arterial. Inducen dilatación venosa, y por lo tanto disminuyen la presión venosa central reduciendo el gasto cardíaco por disminución de la precarga. También dilatan las arterias disminuyendo la resistencia vascular y, por tanto, la presión arterial. Por último, incrementan la tasa de filtrado glomerular aumentando la diuresis. Todas estas acciones se traducen en una disminución de la presión arterial, del volumen sanguíneo, de las presiones venosa central y capilar pulmonar, y del gasto cardíaco^{31,32}. En la actualidad los valores de PN se usan ampliamente como marcadores de fallo cardíaco agudo y crónico y están incluidos en las guías de práctica clínica de insuficiencia cardiaca. Su determinación en suero en pacientes con insuficiencia cardiaca permite estratificar el riesgo, decidir la necesidad de ingreso, predecir rehospitalización y muerte y diagnosticar disfunción ventricular asintomática en pacientes de alto riesgo³³. En el campo de la hipertensión pulmonar (HTP) también han demostrado su utilidad para estratificar el riesgo mejor que otras variables hemodinámicas y que el test de la marcha³⁴, su correlación con el estatus funcional y pronóstico³⁵, y su capacidad para predecir mortalidad de forma independiente³⁶.

Es precisamente esta utilidad en pacientes con HTP la que más aplicación tiene en el campo de la reumatología, principalmente en pacientes con esclerosis sistémica (ES). Teniendo en cuenta que la HTP asociada a la ES no suele dar síntomas hasta estadios avanzados, parece clara la necesidad de un biomarcador que permita un diagnóstico y tratamiento más precoces. En 2003, Allanore et al³⁷ publicaron una serie en la que incluían 40 pacientes con ES (27 ES limitada y 13 ES difusa) a los que se hacían tres determinaciones del NT-proBNP en suero: una primera determinación basal tras 72 h sin recibir antagonistas del calcio; una segunda determinación tras la reintroducción del tratamiento y haber tomado al menos tres dosis, y una tercera determinación en el seguimiento a largo plazo tras 6-9 meses. En todos ellos se había descartado la insuficiencia cardíaca mediante ecocardiografía, aunque 10 pacientes ya tenían HTP definida como una presión arterial pulmonar superior a 40 mmHg en el momento de iniciar el estudio. De estos 10 pacientes, 9 presentaron una elevación del NT-proBNP en la primera determinación, mientras que ninguno de los pacientes sin HTP tuvo una determinación elevada. Con estos resultados, la prueba alcanzó una sensibilidad

y especificidad del 90%, con un valor predictivo positivo del 69% y un valor predictivo negativo del 96%. En la segunda determinación tras reintroducir el tratamiento con antagonistas del calcio, sólo 2 de los 9 pacientes con HTP que inicialmente tenían elevación del péptido lo mantenían elevado, y en el seguimiento a largo plazo 4 de los 9 iniciales mantenían el péptido por encima del percentil 97 marcado para su edad. Estos resultados sugieren que el NT-proBNP no sólo es útil en el diagnóstico de la HTP asociada a ES, sino que también tiene un papel en la monitorización de la respuesta al tratamiento. Esta utilidad también se ha observado en dos estudios preliminares^{38,39}.

En una serie posterior con 109 pacientes con ES, los autores encontraron valores mucho más elevados del NT-proBNP en los 68 pacientes con HTP (1.474 pg/ml) que en los que no la tenían (139 pg/ml), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0002$)⁴⁰. Además, los valores encontrados del péptido se correlacionaron de forma positiva con la presión arterial pulmonar ($r=0,62$; $p<0,0001$) y la resistencia vascular pulmonar ($r=0,81$; $p<0,0001$), y de forma negativa con el test de los 6 minutos ($r=-0,46$; $p<0,0001$). Estos autores encontraron que el punto de corte óptimo del nivel sérico de NT-proBNP para el diagnóstico de HTP asociada a la ES era de 395 pg/ml, punto en el que la prueba alcanzaba una especificidad y valor predictivo positivo del 95,1%, con una sensibilidad del 55,9% y un valor predictivo negativo del 56,5%⁴⁰.

En pacientes con LES se ha evaluado la utilidad de los PN para el diagnóstico de disfunción ventricular y riesgo coronario. En el estudio de Karadag et al⁴¹, que incluía 59 pacientes con LES y 33 controles, se observó que los pacientes con LES tenían significativamente más elevado el BNP que los pacientes controles (17,9 versus 14,7 pg/ml; $p=0,033$), pero que esta elevación no se correlacionaba con la disfunción ventricular diastólica. Los valores de BNP se correlacionaron positivamente con la edad ($r=0,49$; $p<0,001$) y el diámetro de la aurícula izquierda ($r=0,039$; $p=0,001$). No se encontró, sin embargo, ninguna correlación con los valores de VSG o PCR, la puntuación SLEDAI, la dosis de esteroide u otros parámetros ecocardiográficos.

Chung et al⁴² midieron la concentración sérica del NT-proBNP en 113 pacientes con LES y 80 controles en los que también se evaluó el riesgo coronario en términos de calcificación coronaria medida por tomografía computarizada según el índice de Agatston⁴³ y rigidez arterial medida por tonometría en la arteria radial por el índice de aumento de la presión arterial. Los pacientes con LES presentaron valores más altos de BNP con respecto a los controles (38,6 versus 11,7 pg/ml; $p=0,002$) y más rigidez arterial ($p=0,04$). Sin embargo, esta elevación en el BNP no se pudo correlacionar con los índices de calcificación coronaria ni de rigidez arterial. Tampoco se encontró relación entre el BNP y la actividad de la enfermedad, VSG, PCR, factor de necrosis tumoral (TNF) o la IL-6.

En pacientes con AR se han llevado a cabo más estudios sobre la utilidad de los PN. En 2006, Harney et al⁴⁴ publicaron una pequeña serie con 26 pacientes con AR sin diagnóstico previo de hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular ni síntomas cardiovasculares que tenían unos valores de BNP significativamente más elevados que los 32 pacientes controles (9,2 versus 2,5 pmol/l; $p=0,004$). Estos valores elevados de BNP se correlacionaban con los volúmenes telediastólico y telesistólico y con la masa ventricular izquierda. Usando un punto de corte de 5 pmol/l, la sensibilidad y especificidad para la detección de disfunción sistólica fueron del 70 y del 64%, respectivamente, y para la disfunción diastólica, del 60 y del 69%. Estos resultados sugieren que puede haber un elevado número de pacientes con AR con disfunción ventricular silente.

Solus et al⁴⁵ observaron que los valores de BNP estaban más elevados que en los controles tanto en los pacientes con AR precoz como en pacientes con AR de larga evolución, sin diferencias entre ellos. Esta diferencia con respecto a los controles se mantenía tras

realizar un ajuste por edad, sexo, raza, factores de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular previa. Además, los valores del BNP se correlacionaban con parámetros de inflamación como la IL-6, el TNF, la PCR, la tensión arterial sistólica, la actividad de la enfermedad y la calcificación coronaria sólo en los pacientes con AR. Esta asociación con los parámetros de actividad ha sido confirmada en un estudio posterior que incluyó a 90 pacientes con AR y a 31 controles⁴⁶.

En el estudio EURIDISS se evaluó la relación entre el NT-proBNP y la actividad de la enfermedad y la mortalidad en pacientes con AR. En un primer análisis⁴⁷ con 238 pacientes con AR de menos de 4 años de evolución de los que 35 tenían elevación del péptido, se observó que existía una correlación entre el NT-proBNP y la PCR, y que esta correlación se mantenía en el seguimiento a 10 años. No se encontró, sin embargo, asociación entre la elevación del péptido y el tratamiento con corticoides, antiinflamatorios no esteroideos o fármacos modificadores de la enfermedad incluyendo los anti-TNF- α , ni con la hipertensión arterial o el tabaquismo. Esta asociación entre el NT-proBNP y la PCR se podría explicar por la existencia de un remodelado ventricular de naturaleza inflamatoria. Por otro lado se sabe que los brotes de actividad de la AR favorecen el desarrollo de insuficiencia cardiaca crónica más que la exposición a un bajo grado de actividad mantenida⁴⁸.

En otro subanálisis del mismo estudio⁴⁹ se evaluó la mortalidad de un grupo de 182 pacientes con AR de media de 7 años de evolución. Se encontró que los pacientes que habían fallecido en el seguimiento a 10 años tenían una determinación basal del NT-proBNP significativamente superior a los que seguían vivos (61 versus 11,2; $p < 0,001$). En el análisis multivariante, el NT-proBNP demostró ser el marcador que mejor predecía mortalidad por encima de las variables demográficas, las comorbilidades, los índices de actividad de la enfermedad y el estatus funcional con una OR de 26,85 (IC del 95%, 3,56-202,40; $p = 0,001$). Muy probablemente, esto se pueda explicar por la gran importancia de la enfermedad cardiovascular como causa de muerte en la AR.

Aunque los fármacos anti-TNF- α están relativamente contraindicados en pacientes con insuficiencia cardiaca, recientemente se ha sugerido que el adalimumab desciende los valores del NT-proBNP en un 18% en pacientes sin insuficiencia cardiaca evidente⁵⁰. Esto indicaría que los anti-TNF- α no sólo no deterioran la función cardiaca, sino que podrían tener un potencial efecto beneficioso en el riesgo cardiovascular.

En resumen, los estudios publicados hasta el momento sobre la utilidad de los PN en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas apoyan su uso rutinario en pacientes con ES como ayuda en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con HTP secundaria, ya que permiten estratificar el riesgo y pronóstico y monitorizar la respuesta al tratamiento. En pacientes con LES no se ha podido demostrar hasta el momento ninguna utilidad, ya que no se correlacionan con la disfunción ventricular ni con el riesgo coronario, y tampoco se ha encontrado ninguna asociación con la actividad de la enfermedad. En pacientes con AR se ha visto que pueden ser útiles en la detección precoz de la disfunción ventricular asintomática y que son predictores independientes de mortalidad. Además, diversos estudios han observado una correlación con otros parámetros de actividad de la enfermedad en AR.

Troponinas

Las troponinas cardíacas son proteínas reguladoras que controlan la interacción mediada por calcio de la actina y la miosina, que se traduce en la contracción y la relajación del músculo estriado. El complejo de las troponinas se compone de tres subunidades: la troponina C, que se une al calcio; la troponina I, que inhibe la interacción actina-miosina, y la troponina T, que se une a la tropomiosina y facilita la contracción. La troponina C se expresa

tanto en células cardíacas como en el músculo esquelético, mientras que las troponinas I y T lo hacen únicamente en el músculo cardíaco^{51,52}.

Las troponinas cardíacas I y T son actualmente los biomarcadores estándar para el diagnóstico del infarto de miocardio⁵³ y la estratificación del riesgo en pacientes con enfermedad coronaria aguda⁵⁴. A pesar del desarrollo de numerosos marcadores asociados con la isquemia y el daño miocárdico, las troponinas cardíacas siguen siendo los biomarcadores más utilizados debido a su especificidad sobre el tejido miocárdico y a su ya establecida utilidad en la toma de decisiones terapéuticas⁵³⁻⁵⁵. Aunque la cinética de las troponinas no permite detectar con fiabilidad la necrosis miocárdica en las 2 primeras horas, ya son detectables aproximadamente entre las 2 y las 4 h postinfarto^{55,56} y sus valores pueden permanecer elevados hasta 7 días en el caso de la troponina I y hasta 14 días si se trata de la troponina T⁵⁷.

La troponina I es la más específica del tejido miocárdico⁵⁸⁻⁶⁰ y es tan sensible como la fracción MB de la CK (CK-MB) para el diagnóstico de infarto de miocardio^{61,62}. Sin embargo, se ha observado que esta troponina puede estar elevada en patologías distintas a los síndromes coronarios agudos como algunas enfermedades musculoesqueléticas, la afectación del sistema nervioso central, la infección por VIH, la insuficiencia renal, las sepsis, algunas enfermedades pulmonares, el hipotiroidismo o el LES, y también en enfermedades cardíacas no isquémicas como la miocardiopatía dilatada^{63,64}. En pacientes con ES no se han encontrado diferencias significativas en las troponinas séricas respecto a pacientes controles⁶⁵.

Algunos autores han sugerido que la presencia de anticuerpos como el FR podría causar falsas elevaciones de la troponina I sérica⁶⁶⁻⁷². Sin embargo, en el estudio de Kenny et al⁷³ en 60 pacientes con AR seropositiva, no se encontró ninguna determinación positiva para la troponina I utilizando dos métodos distintos de detección. Por su parte, Bas et al⁷⁴ encontraron un único falso positivo para la troponina I en una serie de 35 pacientes con AR seropositiva.

Las miopatías inflamatorias (MI) constituyen la patología autoinmune sistémica en la que más frecuentemente se ha evaluado la utilidad de las troponinas cardíacas. Aggarwal et al⁷⁵ estudiaron la relación entre la CK y las troponinas I y T en 49 pacientes con MI (23 polimiositis, 16 dermatomiositis y 10 miositis asociadas a conectivopatía). La troponina I y la CK se elevaron simultáneamente en 28 pacientes, encontrándose una fuerte correlación positiva de estos dos biomarcadores ($r = 0,62$; $p = 0,001$) en pacientes con MI en ausencia de afectación miocárdica isquémica. Sin embargo, sólo encontraron elevación de la troponina T en uno de los 29 pacientes en los que estaba elevada la CK ($r = 0,15$; $p > 0,5$). En otra serie de 11 pacientes con MI de reciente diagnóstico en los que se había descartado afectación miocárdica, los autores encontraron que la troponina T sérica se podía elevar igual que en pacientes con síndrome coronario agudo, y que esta elevación no se correlacionaba con la elevación de la CK⁷⁶. En este estudio la elevación de la troponina T sin afectación miocárdica se asoció con una mayor gravedad de la miositis. Erlacher et al⁷⁷ obtuvieron resultados similares al estudiar las muestras de 39 pacientes con MI. A pesar de que mediante electrocardiografía y ecocardiografía se descartó cualquier afectación miocárdica, el 51% de los pacientes presentaron elevación de la CK-MB y el 41% de la troponina T. Por el contrario, la troponina I sólo se elevó en un paciente (2,5%). Los autores también encontraron una correlación entre la elevación de la troponina I y otros biomarcadores de daño muscular como la CK y la mioglobina, así como con la gravedad de la miositis en ausencia de afectación miocárdica. No hubo diferencias entre los pacientes con polimiositis o dermatomiositis.

En la serie de Kiely et al⁷⁸ se observó que las concentraciones de troponina I y tanto la CK total como la CK-MB se correlacionaban

en 15 de 16 pacientes con MI en un análisis transversal y también en el seguimiento longitudinal tras la inducción de remisión con el tratamiento.

En resumen, los datos publicados sugieren que la troponina I puede estar elevada en pacientes con miopatías inflamatorias en ausencia de patología miocárdica y que su determinación en suero podría ser útil para el seguimiento de la enfermedad, ya que tiene una estrecha correlación con los valores de CK. No obstante, se requieren más estudios antes de incluirla en el estudio rutinario de las miopatías. En cuanto a la troponina T, se ha observado que no tiene ninguna correlación con la CK en pacientes con MI, pero que su elevación en ausencia de afectación miocárdica podría sugerir una mayor gravedad de la miopatía. Los datos sobre la determinación de troponinas cardíacas en otras enfermedades autoinmunes sistémicas son muy escasos y no permiten extraer conclusiones al respecto.

Conclusiones

Los biomarcadores constituyen una herramienta de uso habitual en la práctica clínica diaria. Su utilidad diagnóstica ha despertado en los últimos tiempos un gran interés por la búsqueda continua de nuevos biomarcadores detectables en suero que permitan un diagnóstico temprano de múltiples patologías en diversos campos de la medicina. Además, constantemente se está evaluando la utilidad de biomarcadores bien conocidos en patologías distintas a las de su uso habitual. En este sentido, se ha estudiado la posible aplicación de biomarcadores como la PCT, los PN, las troponinas o los marcadores tumorales (recientemente revisados en un artículo de *Seminarios*) en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Aunque hasta el momento hay muy pocos datos concluyentes, muy probablemente en los próximos años asistamos no sólo al descubrimiento de nuevos biomarcadores en patologías reumáticas, sino también al establecimiento de nuevas aplicaciones de biomarcadores que ya son de uso habitual en otras áreas de la medicina.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Aruoma OI, Bahorun T. The future of biomarkers. *Toxicology*. 2010;278:161-4.
- Jones R. Biomarkers: casting the net wide. *Nature*. 2010;466:S11-12.
- Ghasemzadeh N, Wilhelmsen TW, Nyberg F, Hjerten S. Precautions to improve the accuracy of quantitative determinations of biomarkers in clinical diagnostics. *Electrophoresis*. 2010;31:2722-9.
- Hendrick S. Measuring chemicals in humans: state biomonitoring policies. *NCSE Legisbrief*. 2010;18:1-2.
- Holliday EG, Scott RJ, Attia J. Evidence-based medicine in the era of biomarkers: teaching a new dog old tricks? *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88:740-2.
- Russwurm S, Oberhoffer M, Zipfel PF, Reinhart K. Procalcitonin – a novel biochemical marker for the mediator-directed therapy of sepsis. *Mol Med Today*. 1999;5:286-7.
- Nishikura T. Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient. *Intensive Care Med*. 1999;25:1031.
- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341:515-8.
- Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta*. 2002;323:17-29.
- Preas 2nd HL, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, White JC, Agosti JM, et al. Effects of anti-inflammatory agents on serum levels of calcitonin precursors during human experimental endotoxemia. *J Infect Dis*. 2001;184:373-6.
- Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guerin S, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:875-81.
- Muller B, Peri G, Doni A, Perruchoud AP, Landmann R, Pasqualini F, et al. High circulating levels of the IL-1 type II decoy receptor in critically ill patients with sepsis: association of high decoy receptor levels with glucocorticoid administration. *J Leukoc Biol*. 2002;72:643-9.
- Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin – a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection*. 1997;25:329-34.
- Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin, a marker of bacterial infection. *Infection*. 1997;25:133-4.
- Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000;28:977-83.
- Nylen ES, Snider Jr RH, Thompson KA, Rohatgi P, Becker KL. Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia. *Am J Med Sci*. 1996;312:12-8.
- Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med*. 2000;28:1828-32.
- Marc E, Menager C, Moulin F, Stos B, Chalumeau M, Guerin S, et al. Procalcitonin and viral meningitis: reduction of unnecessary antibiotics by measurement during an outbreak. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;9:358-64.
- Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, Buchler MW, Wegscheider K, Bassi C, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg*. 2007;245:745-54.
- Kylänpää-Back ML, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Haapainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2001;88:222-7.
- Ammori BJ, Becker KL, Kite P, Snider RH, Nylen ES, White JC, et al. Calcitonin precursors: early markers of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Pancreas*. 2003;27:239-43.
- Laifer G, Wasner M, Sendl P, Gruber P, Gratzl O, Huber P, et al. Dynamics of serum procalcitonin in patients after major neurosurgery. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:679-81.
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:206-17.
- Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2006;34:1996-2003.
- Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1250-6.
- Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, Nakazawa T, Hatachi S, Kageyama G, et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol*. 2008;35:114-9.
- Shin KC, Lee YJ, Kang SW, Baek HJ, Lee EB, Kim HA, et al. Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patients with SLE. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:988-99.
- Lanoix JP, Bourgeois AM, Schmit J, Desblache J, Salle V, Smail A, et al. Serum procalcitonin does not differentiate between infection and disease flare in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20:125-30.
- Quintana G, Medina YF, Rojas C, Fernandez A, Restrepo JF, Rondon F, et al. The use of procalcitonin determinations in evaluation of systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2008;14:138-42.
- Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection*. 1998;26:274-6.
- Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2357-68.
- Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi Jr JL. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol*. 2008;101:3-8.
- Maisel A, Mueller C, Adams Jr K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:824-39.
- Souza R, Jardim C, Julio Cesar Fernandes C, Silveira Lapa M, Rabelo R, Humbert M. NT-proBNP as a tool to stratify disease severity in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2007;101:69-75.
- Leucht HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Neurohr C, Vogeser M, Behr J. Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2005;128:2368-74.
- Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2006;98:525-9.
- Allanore Y, Borderie D, Meune C, Cabanes L, Weber S, Ekindjian OG, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3503-8.
- Simeoni S, Lippi G, Puccetti A, Montagnana M, Tinazzi E, Prati D, et al. N-terminal pro-BNP in scleroderma patients on bosentan therapy for PAH. *Rheumatol Int*. 2008;28:657-60.
- Dimitroulas T, Giannakoulas G, Karvounis H, Koliakos G, Sfetsios T, Dimitroula H, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biochemical marker in the evaluation of bosentan treatment in systemic-sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Clin Rheumatol*. 2008;27:655-8.
- Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2006;27:1485-94.
- Karadag O, Calguneri M, Yavuz B, Atalar E, Akdogan A, Kalyoncu U, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) levels in female systemic lupus

- erythematosus patients: what is the clinical significance? *Clin Rheumatol.* 2007;26:1701-4.
42. Chung CP, Solus JF, Oeser A, Avalos I, Kurnik D, Raggi P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic lupus erythematosus: relationship with inflammation, augmentation index, and coronary calcification. *J Rheumatol.* 2008;35:1314-9.
 43. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte Jr M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:827-32.
 44. Harney SM, Timperley J, Daly C, Harin A, James T, Brown MA, et al. Brain natriuretic peptide is a potentially useful screening tool for the detection of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:136.
 45. Solus J, Chung CP, Oeser A, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, et al. Amino-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2662-9.
 46. Armstrong DJ, Gardiner PV, O'Kane MJ. Rheumatoid arthritis patients with active disease and no history of cardiac pathology have higher Brain Natriuretic Peptide (BNP) levels than patients with inactive disease or healthy control subjects. *Ulster Med J.* 2010;79:82-4.
 47. Provan SA, Angel K, Odegard S, Mowinkel P, Atar D, Kvien TK. The association between disease activity and NT-proBNP in 238 patients with rheumatoid arthritis: a 10-year longitudinal study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R70.
 48. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Jacobsen SJ, Roger VL, et al. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:76-80.
 49. Provan S, Angel K, Semb AG, Atar D, Kvien TK. NT-proBNP predicts mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from 10-year follow-up of the EURIDISS study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1946-50.
 50. Peters MJ, Welsh P, McInnes IB, Wolbink G, Dijkmans BA, Sattar N, et al. Tumour necrosis factor $\{\alpha\}$ blockade reduces circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1281-5.
 51. Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:691-9.
 52. Missov ED, De Marco T. Clinical insights on the use of highly sensitive cardiac troponin assays. *Clin Chim Acta.* 1999;284:175-85.
 53. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2007;116:2634-53.
 54. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey Jr DE, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation.* 2007;116:e148-304.
 55. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2007;115:e356-75.
 56. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1-11.
 57. Adams 3rd JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990's? *Circulation.* 1993;88:750-63.
 58. D'Costa M, Fleming E, Patterson MC. Cardiac troponin I for the diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department. *Am J Clin Pathol.* 1997;108:550-5.
 59. Wu AH, Feng YJ, Contois JH, Pervaiz S. Comparison of myoglobin, creatine kinase-MB, and cardiac troponin I for diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Clin Lab Sci.* 1996;26:291-300.
 60. Martins JT, Li DJ, Baskin LB, Jialal I, Keffer JH. Comparison of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for the late diagnosis of myocardial injury. *Am J Clin Pathol.* 1996;106:705-8.
 61. Pervaiz S, Anderson FP, Lohmann TP, Lawson CJ, Feng YJ, Waskiewicz D, et al. Comparative analysis of cardiac troponin I and creatine kinase-MB as markers of acute myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 1997;20:269-71.
 62. Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, Miller EA, Sharkey SW. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem.* 1997;43:2047-51.
 63. Khan IA, Tun A, Wattanasuwann N, Win MT, Hla TA, Hussain A, et al. Elevation of serum cardiac troponin I in noncardiac and cardiac diseases other than acute coronary syndromes. *Am J Emerg Med.* 1999;17:225-9.
 64. Simpson JA, Labugger R, Collier C, Brison RJ, Iscoe S, Van Eyk JE. Fast and slow skeletal troponin I in serum from patients with various skeletal muscle disorders: a pilot study. *Clin Chem.* 2005;51:966-72.
 65. Montagnana M, Lippi G, Volpe A, Salvagno GL, Biasi D, Caramaschi P, et al. Evaluation of cardiac laboratory markers in patients with systemic sclerosis. *Clin Biochem.* 2006;39:913-7.
 66. Krahn J, Parry DM, Leroux M, Dalton J. High percentage of false positive cardiac troponin I results in patients with rheumatoid factor. *Clin Biochem.* 1999;32:477-80.
 67. Fitzmaurice TF, Brown C, Rifai N, Wu AH, Yeo KT. False increase of cardiac troponin I with heterophilic antibodies. *Clin Chem.* 1998;44:2212-4.
 68. Onuska KD, Hill SA. Effect of rheumatoid factor on cardiac troponin I measurement using two commercial measurement systems. *Clin Chem.* 2000;46:307-8.
 69. Dasgupta A, Banerjee SK, Datta P. False-positive troponin I in the MEIA due to the presence of rheumatoid factors in serum. Elimination of this interference by using a polyclonal antisera against rheumatoid factors. *Am J Clin Pathol.* 1999;112:753-6.
 70. Katwa G, Komatireddy G, Walker SE. False positive elevation of cardiac troponin I in seropositive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28:2750-1.
 71. Fleming SM, O'Byrne L, Finn J, Grimes H, Daly KM. False-positive cardiac troponin I in a routine clinical population. *Am J Cardiol.* 2002;89:1212-5.
 72. Al-Awadhi AM, Olusi S, Hasan EA, Abdullah A. Serum concentrations of cardiac troponin-I in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, primary Sjogren's syndrome and Graves' disease. *Singapore Med J.* 2007;48:847-9.
 73. Kenny PR, Finger DR. Falsely elevated cardiac troponin-I in patients with seropositive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:1258-61.
 74. Bas S, Genevy S, Mensi N. False positive elevation of cardiac troponin I in seropositive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29:2665.
 75. Aggarwal R, Lebiedz-Odrobina D, Sinha A, Manadan A, Case JP. Serum cardiac troponin T, but not troponin I, is elevated in idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheumatol.* 2009;36:2711-4.
 76. Fisher C, Agrawal S, Wong WM, Fahie-Wilson M, Dasgupta B. Clinical observations on the significance of raised cardiac troponin-T in patients with myositis of varying etiologies seen in rheumatology practice. *Clin Rheumatol.* 2010;29:1107-11.
 77. Erlacher P, Lercher A, Falkensammer J, Nassonov EL, Samsonov MI, Shtutman VZ, et al. Cardiac troponin and beta-type myosin heavy chain concentrations in patients with polymyositis or dermatomyositis. *Clin Chim Acta.* 2001;306:27-33.
 78. Kiely PD, Bruckner FE, Nisbet JA, Daghir A. Serum skeletal troponin I in inflammatory muscle disease: relation to creatine kinase, CKMB and cardiac troponin I. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:750-1.