



Troponina I en el diagnóstico del síndrome de dificultad respiratoria aguda

Karla Isis Avilés-Martínez,^{1,*} Mónica Cecilia Mercado-Uribe,² Iram Alberto Villa-Manzano,³ Adriana López-Enríquez,¹ María Santos Hernández-Flores⁴

¹ Hospital Civil Fray Antonio Alcalde. Pediatra Urgencióloga; ² Hospital Civil Fray Antonio Alcalde. Maestría en Ciencias con Orientación Pediátrica. Pediatra Infectóloga; ³ Instituto Mexicano del Seguro Social. Doctor en Farmacología Clínica, Médico Familiar; ⁴ Hospital Civil Fray Antonio Alcalde. Pediatra Cardiólogo Intervencionista.

RESUMEN

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una enfermedad heterogénea, multidimensional y potencialmente letal. Los marcadores biológicos como la troponina I (TI) pueden ser útiles para el diagnóstico y pronóstico. **Objetivo:** Determinar la utilidad de la TI como marcador para la identificación temprana del SDRA y pronóstico de muerte. **Material y métodos:** Estudio de prueba diagnóstica. Se incluyeron niños de un mes a 14 años de edad con choque; se excluyeron aquellos que presentaron SDRA al ingreso, antecedente de ingesta de tóxicos, enfermedad renal. Se determinó la TI en sangre en el momento del diagnóstico de choque. Se dio seguimiento por siete días en búsqueda de desarrollo de SDRA. **Resultados:** Ingresaron 65 niños con choque, 32 desarrollaron SDRA; de ellos, 16 (50%) mostraron incremento de la TI, rango 0.06-4.6 ng/dL. La TI como prueba diagnóstica mostró sensibilidad de 50% (IC 95% 0.33-0.67), especificidad de 85% (IC 95% 0.73-0.97), valor predictivo positivo 76% (IC 95% 0.58-0.94), valor predictivo negativo 0.64 (IC 95% 0.49-0.78), coeficiente de verosimilitud positivo 3.3 (IC 95% 1.4-7.9), coeficiente de verosimilitud negativo 0.59 (IC 95% 0.40-0.87). Los niños que tuvieron incremento de la TI presentaron mayor severidad del SDRA; en este grupo fallecieron nueve (43%) niños ($p = 0.98$). **Conclusiones:** La TI parece ser un marcador para la identificación temprana

ABSTRACT

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a heterogeneous, multidimensional, and potentially lethal disease. Biological markers such as troponin I (TI) may be useful for diagnosis and prognosis. **Objective:** To determine the usefulness of TI as a marker for early identification of ARDS and as a prognostic factor of death. **Material and methods:** Diagnostic test study. We included children from one month to 14 years of age with shock; those who presented ARDS on admission, history of toxic intake, and renal disease were excluded. TI was determined in blood at the time of shock diagnosis. Follow-up was given for seven days in search of ARDS development. **Results:** Sixty-five children with shock were enrolled; 32 developed ARDS, of which 16 (50%) showed an increase in TI, range of 0.06-4.6 ng/dL. TI as a diagnostic test showed sensitivity 50% (CI 95% 0.33-0.67), specificity 85% (CI 95% 0.73-0.97), positive predictive value 76% (CI 95% 0.58-0.94), negative predictive value 0.64 (CI 95% 0.49-0.78), positive likelihood ratio 3.3 (CI 95% 1.4-7.9), negative likelihood ratio 0.59 (CI 95% 0.40-0.87). Children who had an increase in TI had a higher severity of ARDS; in this group, nine (43%) children died ($p = 0.98$). **Conclusions:** TI seems to be a marker for early identification of ARDS in children with shock; it requires further research to verify its true usefulness.

www.medigraphic.org.mx

INTRODUCCIÓN

* Correspondencia: KIAM, draispediatra@yahoo.com.mx

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no tienen.

Citar como: Avilés-Martínez KI, Mercado-Uribe MC, Villa-Manzano IA, López-Enríquez A, Hernández-Flores MS. Troponina I en el diagnóstico del síndrome de dificultad respiratoria aguda. Rev Mex Pediatr 2017; 84(4):149-153.

[Troponin I in the diagnosis of acute respiratory distress syndrome]

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una lesión pulmonar inflamatoria aguda y difusa que genera edema agudo pulmonar no cardiogénico y resulta en hipoxemia e infiltrados radiográficos.¹ Su diagnóstico es complicado; se sustenta en criterios clínicos,

de SDRA en niños con choque; se requiere de mayor investigación para comprobar su verdadera utilidad.

Palabras clave: SDRA, niños, troponina I, sensibilidad, prueba diagnóstica.

Key words: ARDS, child, troponin I, sensitivity, diagnostic test.

radiográficos y gasométricos. La presentación en niños es menos frecuente que en adultos, pero tiene elevada mortalidad (30-90%);²⁻⁴ lo anterior, sumado a la falta de predictores clínicos sólidos de desenlace, favorece un constante interés para la búsqueda de marcadores biológicos. Los biomarcadores pueden servir en el ámbito clínico para apoyar el diagnóstico, tratamiento y pronóstico.^{4,5} Los datos procedentes de biomarcadores poco invasivos, como los obtenidos de sangre, pueden ofrecer información diagnóstica oportuna, particularmente si se considera que, en muchos casos, los niños con lesión pulmonar no toleran el lavado bronquial. La troponina I (TI) es un marcador empleado para identificar principalmente lesión cardíaca; también se ha documentado su incremento en pacientes críticos sin enfermedad coronaria, así como en niños con procesos infecciosos respiratorios, sepsis o choque que progresan a SDRA.^{6,7} Es por esto que el objetivo de este estudio fue determinar la utilidad de la TI para la identificación temprana de SDRA y, en segundo lugar, como marcador pronóstico de muerte.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio de prueba diagnóstica realizado en un hospital universitario de tercer nivel, en las unidades pediátricas de urgencias y cuidados intensivos durante el transcurso de cuatro años. Los criterios de inclusión fueron niños de un mes a 14 años de edad con choque; se excluyeron aquellos que presentaron SDRA al ingreso, antecedente de ingesta de tóxicos o enfermedad renal urémica. Para el diagnóstico de choque se emplearon los lineamientos *Pediatric Life Support* dictados por la *American Heart Association* y la Academia Americana de Pediatría. Al ingreso a urgencias, se realizó electrocardiograma y ecocardiograma a todos los niños que cumplieron con los criterios de inclusión. El electrocardiograma se repitió en aquellos con incremento de TI, así como también un nuevo ecocardiograma a las 24 horas. La TI se tomó al momento del diagnóstico de choque; se obtuvo un mililitro de sangre, procesado en los siguientes 10 minutos con prueba de ELISA sándwich por fluoroinmunoanálisis, reactivo *Enzyme*

Immunoassay for the Quantitative Determination of Cardiac-Specific Troponin-I in Human Serum (cTnI ELISA)[®] (San Diego, California, USA). El seguimiento fue por siete días en búsqueda de desarrollo de SDRA (sus elementos diagnósticos fueron los de la definición de Berlín, 2012):¹ enfermedad aguda < 7 días, factor predisponente, hipoxemia progresiva e incremento de lesiones parenquimatosas radiográficas no explicables por sobrecarga de volumen o insuficiencia cardíaca. La severidad se estimó por el índice de Kirby (IK) ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$): < 300 leve, < 200 moderado, < 100 grave. El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital.

Análisis estadístico. Las variables cuantitativas no tuvieron una distribución normal, de acuerdo con la prueba de Shapiro-Wilk, por lo que se optó por medianas y rangos para la estadística descriptiva; para las cualitativas, se utilizaron proporciones, y como medida de precisión, los IC 95% (intervalo de confianza al 95%). La comparación de medianas se realizó con las pruebas U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis. La prueba χ^2 se empleó para comparación de proporciones. Consideramos significativo un valor de $p < 0.05$. De la TI como prueba diagnóstica obtuvimos sus valores para medir su desempeño mediante elaboración de una curva ROC (AUC, IC 95%), sensibilidad, especificidad, valores postprueba, predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) e índices de probabilidad [coeficientes de verosimilitud positivo (CVP) y negativo (CVN)]. Los datos se procesaron con el programa SPSS versión 20.0 de IBM para Windows 7; Epidat de la Xunta de Galicia y Organización Panamericana de la Salud versión 3.1, y Epi Info versión 7.0 de la CDC de Atlanta.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 65 niños con choque; son los que se muestran en el análisis estadístico. Treinta y dos niños desarrollaron SDRA (*Figura 1*). El género masculino predominó en ambos grupos ($p = 0.214$); se encontró que los niños de dos años de edad desarrollaron SDRA con mayor frecuencia ($p = 0.043$). No se encontraron diferencias respecto a anormalidades electrocardiográficas ($p = 0.512$), ecocardiográficas ($p = 0.335$) o mortalidad

($p = 0.557$). De los 32 niños que desarrollaron SDRA, 16 (50%) mostraron TI > 0.04 ng/dL ($p = 0.003$) (*Cuadro 1*). De la TI como prueba diagnóstica se obtuvo una curva ROC (AUC 0.67, IC 95% 0.54-0.80) (*Figura 2*); el mejor nivel de corte para TI fue 0.05 ng/dL, para este nivel, la sensibilidad fue de 50% (IC 95% 0.33-0.67), especificidad 85% (IC 95% 0.73-0.97), VPP 76% (IC 95% 0.58-0.94), VPN 0.64 (IC 95% 0.49-0.78), CVP 3.3 (IC 95% 1.4-7.9), CVN 0.59 (IC 95% 0.40-0.87). Quienes tuvieron incremento de TI presentaron mayor gravedad del SDRA por IK ($p = 0.015$). Veintiocho niños fallecieron, nueve (43%) en el grupo con incremento de TI; de ellos, seis (28.6%) desarrollaron SDRA. No hubo diferencia respecto a la mortalidad entre ambos grupos (*Figura 1*).

DISCUSIÓN

Desde la descripción inicial del SDRA (1967), han existido grandes avances en la investigación de su fisiopatología y cómo mejorar el cuidado de los niños que lo desarrollan. La investigación de nuevos biomarcadores han sido de capital trascendencia para el entendimiento y manejo de esta heterogénea y devastadora enfermedad.⁸ Es por este motivo que investigamos la utilidad de la TI como prueba diagnóstica. Encontramos que sus

valores pueden ayudar al clínico. Debido a que hubo mejor especificidad que sensibilidad, entonces resultados de TI superiores a 0.05 ng/dL parecen identificar mejor a quienes no desarrollarán SDRA. Por otro lado, es necesario comentar que aquellos niños que incrementaron la TI desarrollaron SDRA dentro de las siguientes 48 horas del ingreso al hospital ($p < 0.001$). Es posible que el desequilibrio entre la demanda y sustratos de oxígeno, así como de nutrientes durante el choque genere una probable lesión miocárdica subclínica en ausencia de síndrome coronario agudo, con aumentos de TI como consecuencia, y que predisponga una respuesta pulmonar anómala como el SDRA.⁹ Por otro lado, se ha insinuado que estos resultados son consecuencia de una lesión miocárdica reversible mediada, posiblemente, por citocinas y apoptosis.^{2,10} También se ha descrito que la TI es un marcador de estrés pulmonar por hipoxia, e incluso, un biomarcador de estrés metabólico que se correlaciona con la severidad del daño orgánico.¹⁰⁻¹² Rivara y sus colaboradores concluyeron que la elevación de otra troponina, la T, es común en pacientes con SDRA en ausencia de anomalías electrocardiográficas y algunas anomalías ecocardiográficas, pero sin evidencia de isquemia coronaria.² Sin embargo, la fisiopatología de estos sucesos no ha sido esclarecida. Recientemente,

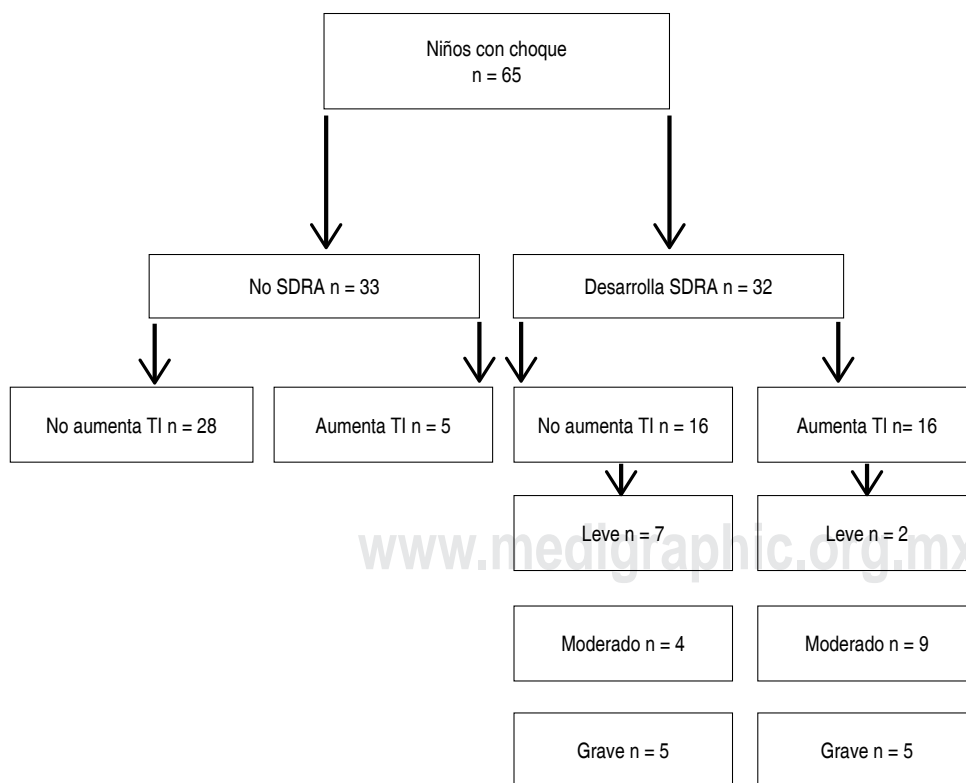


Figura 1.

Diseño general del estudio.

Cuadro 1. Características de los grupos.

Variables	No desarrolla SDRA n = 33	Desarrolla SDRA n = 32	p
Género masculino (%)	23 (69.7)	26 (81.2)	0.214*
Edad en años (mínimo-máximo)	0.66 (0.08-14.75)	2.9 (0.8-13.66)	0.043**
Anormalidad en electrocardiograma (%)	2 (6.1)	1 (3.1)	0.512*
Anormalidad en ecocardiograma (%)	13 (39.4)	10 (31.2)	0.335*
Hipotensión arterial al ingreso (%) [‡]	22 (66.7)	19 (59.4)	0.363*
PRISM (<i>Pediatric Risk Mortality Score</i>) (mínimo-máximo)	13 (11-15)	13 (0-28)	0.358 [§]
Mortalidad (%)	14 (42.4)	14 (43.8)	0.557*
Troponina I ng/mL (mínimo-máximo)	0 (0-0.17)	0.03 (0-4.58)	0.004**
Niños con incremento de troponina I (%)	5 (15.2)	16 (50)	0.003*
Lactato (mínimo-máximo)	4 (0.5-15)	5 (0.8-15)	0.313**
Leucocitos (mínimo-máximo)	14,600 (3,810-27,590)	13,050 (0.5-89,500)	0.868**

SDRA = Síndrome de dificultad respiratoria aguda. [§] t Student. * χ^2 . **U de Mann-Whitney. [‡] TAS <P5 para la edad. Los valores cuantitativos se presentan en mediana.

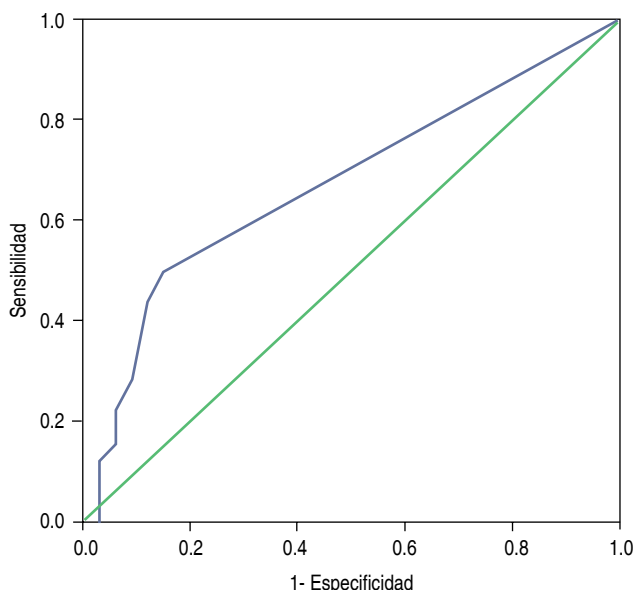


Figura 2. Curva ROC de la capacidad de TI para identificar casos de SDRA.

Calfee y su grupo han realizado avances preliminares en la descripción de un panel de biomarcadores para SDRA y la caracterización de sus subfenotipos (hiper- e hipoinflamatorios),^{4,13} pero los estudios son en pacientes adultos. Hasta el día de hoy, el diagnóstico del SDRA se sustenta en los criterios clínicos, radiográficos y gaseométricos con los índices de oxigenación; sin embargo,

de acuerdo con nuestros resultados la TI parece ser prometedor que funciona como marcador predictor¹⁴ de la aparición de SDRA en niños con choque. La esperanza es continuar con esta línea de investigación para caracterizar otras poblaciones de niños para tratar de conducir al desarrollo de estrategias para mejorar la supervivencia y evitar o minimizar las complicaciones que desencadena el SDRA.

CONCLUSIONES

La TI parece ser un marcador para la identificación de SDRA en niños con choque; se requiere la realización de mayor número de estudios, a fin de verificar los hallazgos de este estudio.

REFERENCIAS

1. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012; 307(23): 2526-2533.
2. Rivara MB, Bajwa EK, Januzzi JL, Gong MN, Thompson BT, Christian DC. Prognostic significance of elevated cardiac troponin-T levels in acute respiratory distress syndrome patients. *PLoS One*. 2012; 7(7): e40515.
3. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Me*. 2015; 16(5): 428-439.
4. Orwoll BE, Sapru A. Biomarkers in pediatric ARDS: future directions. *Front Pediatr*. 2016; 4: 55.

5. Swaroopa D, Bhaskar K, Mahathi T, Katkam S, Raju YS, Chandra N et al. Acute physiology and chronic health evaluation II score with clinical outcome in patients with acute respiratory distress syndrome. *Indian J Crit Care Med.* 2016; 20(9): 518-525.
6. Oliveira NS, Silva VR, Castelo JS, Elias-Neto J, Pereira FE, Carvalho WB. Serum level of cardiac troponin I in pediatric patients with sepsis or septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2008; 9(4): 414-417.
7. Nye S, Whitley RJ, Kong M. Viral infections in the development and progression of pediatric acute respiratory distress syndrome. *Front Pediatr.* 2016; 4: 128. doi: 10.3389/fped.2016.00128.
8. Maeder M, Fehr T, Rickli H, Ammann P. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest.* 2006; 129(5): 1349-1366.
9. Nassar Y, Monsef D, Abdelshafy S, Hamed G. NT-proBPN, troponin I and troponin T are elevated in ARDS patients without structural heart disease: a single initial reading of cardiac markers is not different from serial daily readings. *Crit Care.* 2011; 15(Suppl 1): P131.
10. Blondonnet R, Constanti JM, Sapin V, Jabaudon M. A pathophysiologic approach to biomarkers in acute respiratory distress syndrome. *Dis Markers.* 2016; 2016: 3501373. doi: 10.1155/2016/3501373.
11. Mtaweh H, Trakas EV, Su E, Carcillo JA, Aneja RK. Advances in monitoring and management of shock. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60(3): 641-654.
12. Tanindi A, Cemri M. Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes. *Vasc Health Risk Manag.* 2011; 7: 597-603.
13. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay MA et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomized controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014; 2(8): 611-620.
14. Schouten LR, Veltkamp F, Bos AP, van Woensel JB, Serpa NA, Schultz MJ et al. Incidence and mortality of acute respiratory distress syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2016; 44(4): 819-829.