



TROPONINA I CARDIACĂ/ (cTnI)

Utilizare preconizată

Testul pentru troponina I cardiacă (cTnI) efectuat cu ajutorul sistemului i-STAT® este un test de diagnosticare *in vitro* pentru măsurarea cantitativă a troponinei I cardiace (cTnI) în sânge integral sau plasmă. Măsurătorile troponinei I cardiace sunt utilizate în diagnosticarea și tratamentul infarctului miocardic și ca ghid în stratificarea riscului pacienților în sindroamele coronariene acute în raport cu riscul relativ de deces.

Descrierea metodei

Cartușul de testare i-STAT cTnI utilizează o metodă de analiză de imunoabsorbție legată de enzimă (ELISA) în două locuri. Anticorpi specifici troponinei I cardiace umane (cTnI) sunt amplasați pe un senzor electrochimic fabricat pe un cip de silicon. De asemenea, într-un alt loc de pe cipul de silicon cu senzor este depus un conjugat enzimatic de anticorp/fosfatază alcalină specific unei porțiuni separate a moleculei cTnI. Proba de sânge integral sau plasmă este adusă în contact cu senzorii, permițând dizolvarea conjugatului enzimatic în probă. cTnI din probă este etichetată cu fosfatază alcalină și este captată la suprafața senzorului electrochimic pe o perioadă de incubare de aproximativ șapte minute. Proba, precum și excesul de conjugat enzimatic, este spălată de pe senzori. Lichidul de spălare conține un substrat pentru enzima fosfatază alcalină. Enzima legată de anticorp/antigen/anticorp clivează substratul, eliberând un produs detectabil electrochimic. Senzorul electrochimic (amperometric) măsoară acest produs enzimatic, care este proporțional cu concentrația de cTnI din probă.

Conținut

Fiecare cartuș i-STAT cTnI conține un orificiu de admisie pentru probă, senzori pentru detectarea cTnI așa cum este descris mai sus și toți reactivii necesari pentru efectuarea testului. Cartușul conține o soluție tampon și conservanți. Mai jos este prezentată o listă a ingredientelor reactive:

Ingredient reactiv	Sursă biologică	Cantitate minimă
Conjugat de anticorp/fosfatază alcalină	IgG caprină : Intestin de bovină	0,003 µg
IgG	Ig G caprină : IgG murină	8 µg : 8 µg
Fosfat de sodiu-aminofenil	Nu este cazul	0,9 mg
Heparină	Intestin de porcină	0,45 IU
IgM	IgM murină	0,3 µg

Trasabilitate metrologică

Analiza pentru troponina I cardiacă (cTnI) efectuată cu ajutorul sistemului i-STAT măsoară concentrația (cantitatea de substanță) de troponină I cardiacă din plasmă sau din fracțiunea de plasmă din sângele integral (în ng mL⁻¹) pentru utilizare în diagnosticarea *in vitro*. Valorile troponinei I cardiace atribuite controalelor și materialelor de verificare a calibrării ale sistemului i-STAT sunt trasabile la calibratorul funcțional al i-STAT pregătit pe baza complexului ITC al troponinei cardiace umane (Hy-Test Ltd., Turku, Finlanda, nr. de catalog 8T62). Controalele și materialele de verificare a calibrării ale sistemului i-STAT sunt validate pentru utilizare numai împreună cu sistemul i-STAT și se poate ca valorile atribuite să nu fie comutabile la alte metode. Informații suplimentare despre trasabilitatea metrologică sunt puse la dispoziție de Abbott Point of Care Inc.

Interval raportabil

Testul i-STAT cTnI va raporta între 0,00 și 50,00 ng/mL (μg/L). Probele care depășesc intervalul raportabil vor afișa „>50,00 ng/mL” pe afișajul analizorului. Totuși, caracteristicile de performanță ale măsurătorii i-STAT cTnI nu au fost stabilite pentru valori cTnI peste 35,00 ng/mL (μg/L).

Interval de referință

Probe de sânge integral și plasmă de la 162 de donatori aparent sănătoși au fost analizate în duplicat folosind trei loturi diferite de cartușe i-STAT cTnI. Intervalul de rezultate 0 - 97,5% s-a încadrat între 0,00 ng/mL (μg/L) și 0,03 ng/mL (μg/L). Intervalul de rezultate 0 - 99% s-a încadrat între 0,00 ng/mL (μg/L) și 0,08 ng/mL (μg/L).

Observație: Fiecare centru trebuie să își stabilească propriul interval de referință folosind analiza i-STAT cTnI.

Semnificația clinică

Markerii cardiaci biochimici, inclusiv cTnI, sunt utili în diagnosticarea infarctului miocardic și în stratificarea riscului care poate ghida opțiunea terapeutică aleasă.

Pentru utilitate optimă în diagnosticare, un marker cardiac trebuie să fie specific țesutului cardiac, să fie eliberat rapid în circuitul sangvin cu o relație direct proporțională între gradul de afectare a miocardului și nivelul măsurat al markerului, și trebuie să persiste în sânge suficient timp pentru a asigura un timp de diagnosticare convenabil.¹ Troponinele cardio-specifice, troponina I (cTnI) și troponina T (cTnT), sunt considerate markerii biochimici preferați în evaluarea sindroamelor coronariene acute (ACS), inclusiv infarct miocardic cu supradenivelări de segment ST, infarct miocardic fără supradenivelări de segment ST și angină instabilă.^{2,3} Nivelurile crescute ale troponinelor cardio-specifice oferă informații asupra prognosticului în plus față de cele furnizate de semnele și simptomele clinice ale pacienților, ECG-ul de la prezentare și testul de efort prealabil externării.¹ Antman et al. au raportat că pacienții cu niveluri ridicate ale cTnI au un risc de deces semnificativ crescut ($p < 0,001$).⁴ Alte studii au arătat creșteri ale numărului altor evenimente cardiace non-fatale, precum IM (MI) non-fatal, insuficiență cardiacă congestivă și revascularizare urgentă cu niveluri crescute ale cTnI.^{5,6,7}

Capacitatea de măsurare a cTnI în concentrații scăzute permite luarea în considerare a intervenției terapeutice la orice creștere peste intervalul normal. Pacienții care nu prezintă o supradenivelare de segment ST pe ECG, dar au o ușoară creștere a cTnI sau cTnT, pot beneficia mai mult de pe urma tratamentului cu anumite medicamente, precum inhibitorii GP IIb/IIIa sau heparina cu greutate moleculară mică.^{8,9,10}

Un Grup operativ global aflat sub conducerea comună a European Society of Cardiology (ESC), American College of Cardiology Foundation (ACCF), American Heart Association (AHA) și World Heart Federation (WHF) a îmbunătățit criteriile infarctului miocardic printr-o definiție universală a acestuia care susține utilizarea cTnI ca biomarker preferat pentru leziunile miocardice. Definiția universală a IM (MI) conform acestui grup operativ este creșterea tipică și scăderea graduală a biomarkerilor cardiaci (de preferință, troponina) cu cel puțin o unitate peste percentila 99 a limitei superioare de referință împreună cu dovezi de ischemie miocardică cu cel puțin una dintre următoarele: simptome de accident ischemic, unde Q patologice pe electrocardiogramă (ECG), modificări specifice ischemiei pe ECG sau dovezi imagistice de noi pierderi de miocard viabil sau apariția de noi anomalii de cinetică parietală regională.² O valoare crescută a troponinei luată izolat nu este suficientă pentru diagnosticarea unui infarct miocardic. Este recomandat ca prezentarea clinică a pacientului (antecedente, examen fizic) și ECG-ul să fie

utilizate împreună cu valoarea troponinei în evaluarea diagnosticului de infarct miocardic suspectat.³ Se recomandă un protocol de recoltare de probe în serie pentru a facilita identificarea modificărilor temporare ale nivelurilor troponinei caracteristice IM (MI).^{2,3,11}

Deoarece cTnI nu este detectabilă în mod neechivoc prin analize comerciale în probe recoltate de la persoane sănătoase, măsurătorile care depășesc limita superioară a intervalului de referință prezintă o probabilitate semnificativă de asociere cu ischemia sau necroza;¹² această probabilitate crește odată cu concentrația măsurată a troponinei. Cu toate acestea, prin definiție, rezultatele în afara intervalului de referință vor apărea într-o populație normală la persoane sănătoase în lipsa necrozei miocardice, ceea ce înseamnă că un rezultat peste percentila 99 nu confirmă prezența troponinei cu certitudine deplină. Fiecare instituție trebuie să determine intervalul de referință și nivelurile decizionale corespunzătoare populației de pacienți și practicilor clinice specifice.

Leziunile miocardice acute sunt evidențiate prin modificări temporare ale nivelurilor de troponină, iar creșterile consistente ale troponinei pot sugera alte afecțiuni cardiace sau non-cardiace cronice. Există numeroase afecțiuni clinice care pot duce la creșterea nivelului de troponină, excluzând bolile coronariene ischemice. Printre acestea se numără loviturile cu obiecte contondente, miocardita, insuficiența cardiacă congestivă, hipertrofia ventriculară stângă etc.^{13,14} Aceste afecțiuni clinice trebuie avute în vedere la interpretarea rezultatelor. Utilizarea recoltării de probe în serie cu o metodologie consecventă pentru troponină poate identifica modificările temporare ale valorilor troponinei și poate furniza informații suplimentare care pot ajuta la diagnosticarea pacienților cu rezultate scăzute. Dacă există neconcordanțe între informațiile clinice sau dacă criteriile de diagnosticare nu sunt îndeplinite, trebuie admisă posibilitatea unor rezultate distorsionate (consultați Limitările testului).

Caracteristici de performanță

Datele de precizie au fost colectate în mai multe centre după cum urmează: Duplicate ale fiecărui control au fost testate zilnic timp de 20 de zile, ceea ce a condus la un total de 40 de duplicate. Mediile conform statisticii sunt prezentate mai jos.

Datele pentru comparația metodelor au fost colectate conform orientării CLSI EP9-A2.¹⁵ Probele de sânge venos au fost recoltate în eprubete cu vacuum heparinizate și analizate în duplicat cu ajutorul sistemului i-STAT. O parte a probei a fost centrifugată și plasma separată a fost analizată în duplicat prin metoda comparativă în decurs de 1 oră de la recoltare.

Analiza de regresie Deming¹⁶ a fost efectuată pe primul duplicat al fiecărei probe. În tabelul de comparație a metodelor, n este numărul de probe din primul set de date, S_{xx} și S_{yy} se referă la estimări privind imprecizia bazate pe duplicatele pentru metodele comparative și, respectiv, metodele i-STAT. $S_{y.x}$ este eroarea standard a estimării, iar r este coeficientul de corelație.*

Comparațiile metodelor vor varia de la un centru la altul datorită diferențelor de manipulare a probelor, de calibrare a metodelor comparative și altor variabile specifice centrelor.

Studiile privind interferențele au avut la bază orientarea CLSI EP7.¹⁷

*Avertismentul uzual privind folosirea analizei de regresie este rezumat aici ca reamintire. Pentru orice analit, „dacă datele au un interval restrâns, estimarea parametrilor de regresie este relativ imprecisă și poate fi influențată. Prin urmare, predicțiile făcute pe baza acestor estimări pot fi nevalide.”¹³ Coeficientul de corelație, r , poate fi folosit ca ghid pentru evaluarea caracterului adecvat al intervalului metodelor comparative pentru combaterea acestei probleme. În scop orientativ, intervalul de date poate fi considerat adecvat pentru $r > 0,975$.

Date de precizie (ng/mL)

Control	Medie	SD (DS)	%CV
Nivelul 1	0,53	0,04	7,8
Nivelul 2	2,17	0,18	8,5
Nivelul 3	31,82	2,42	7,6

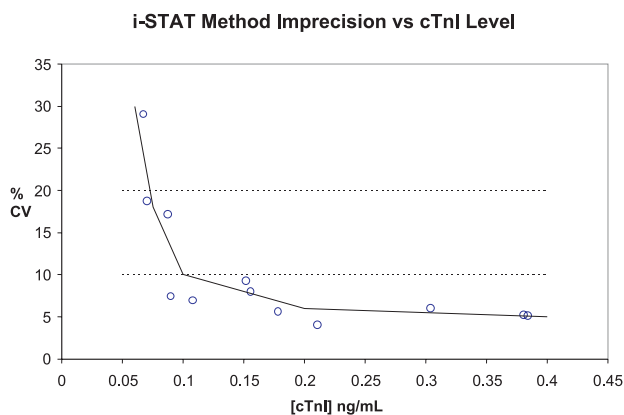
Comparația metodelor (ng/mL)

Dade Behring Stratus® CS	
n	189
Sxx	0,28
Syy	0,31
Pantă	0,883
Inter.	0,029
Sy.x	1,40
Xmin	0,00
Xmax	46,27
r	0,975

Sensibilități analitice și funcționale

Sensibilitatea analitică a metodei cTnI este de 0,02 ng/mL, care este cel mai mic nivel cTnI diferit de zero. Sensibilitatea analitică este definită ca fiind concentrația situată la două deviații standard dintr-o probă la 0,00 ng/mL.

O altă caracteristică a măsurătorii analitice este sensibilitatea funcțională, care este definită ca nivelul cTnI la care metoda de testare prezintă un anumit coeficient de variație procentual (%CV). Estimările sensibilității funcționale de 20% și 10% pentru metoda cTnI au fost determinate pe baza unor măsurători cu sânge integral. Sensibilitățile funcționale de 20% și 10% pentru metoda cTnI sunt de 0,07 ng/mL și, respectiv, 0,10 ng/mL (consultați graficul de mai jos).



Specificitatea analitică

Metoda cTnI este specifică pentru troponina I cardiacă. Următoarele proteine din masa musculară au fost testate și s-a constatat că au un efect nesemnificativ asupra valorii cTnI măsurate.

Substanță cu reactivitate încrucișată	Concentrație	Reactivitate încrucișată procentuală
Troponina C (cardiacă)	1000 ng/mL	<0,002%
Troponina T (cardiacă)	1000 ng/mL	0,65%
Troponina I (scheletală)	1000 ng/mL	<0,002%
Troponina T (scheletală)	1000 ng/mL	<0,002%

Recuperarea

Liniaritatea diluției pentru testul i-STAT cTnI a fost analizată folosind probe de sânge integral și plasmă heparinizate provenite de la 3 donatori diferiți. Pentru fiecare donator, au fost preparate o probă de cTnI negativă originală și o probă de cTnI îmbogățită. În urma acestui proces s-au obținut trei probe de sânge integral cu cTnI pozitivă care au fost apoi analizate în duplicat pentru fiecare din cele trei loturi de cartușe i-STAT cTnI diferite. Aceste probe de sânge integral au fost apoi diluate folosind o cantitate egală de sânge integral neîmbogățit original și analizate în duplicat. Pe baza datelor despre acest sânge integral, s-a calculat recuperarea cTnI.

Plasma provenită de la acești trei donatori a fost combinată în cantități egale și în toate combinațiile de perechi. Aceste combinații au fost apoi analizate în duplicat pentru fiecare din cele trei loturi de cartușe i-STAT cTnI diferite. Recuperarea cTnI pentru fiecare pereche a fost calculată folosind media celor 6 rezultate. Recuperările procentuale sunt menționate în tabelele de mai jos.

Sânge integral

Probă	Concentrație	Concentrație diluată	Recuperare %
A	2,05	1,04	101%
B	6,31	3,14	100%
C	27,04	14,05	104%

Plasmă

Probă	Concentrație	Concentrație diluată	Recuperare %
A	2,41	----	----
B	7,50	----	----
C	29,35	----	----
A+B	----	4,69	95%
B+C	----	18,90	103%
A+C	----	16,89	106%

Limitările testului

Frecvența rezultatelor suprimate este influențată de presiunea atmosferică. Ratele rezultatelor suprimate pot crește odată cu altitudinea (presiune barometrică scăzută) și pot deveni persistente dacă testarea se efectuează la peste 2286 de metri (7500 de picioare) peste nivelul mării. Dacă indisponibilitatea rezultatelor este inacceptabilă, i-STAT recomandă punerea la dispoziție a unei metode de testare alternative.

Probele de la pacienți care au intrat în contact cu animale sau cărora li s-au administrat proceduri terapeutice sau diagnostice care folosesc imunoglobuline sau reactivi derivați din imunoglobuline pot conține anticorpi, de exemplu HAMA sau alți anticorpi heterofili, care pot interfera cu imunoanalizele și pot determina rezultate eronate.¹⁸⁻²⁴ S-a raportat producerea de anticorpi potențial interferenți ca răspuns la infecții bacteriene.¹⁶ Deși acest produs conține reactivi care efectul acestor interferenți și algoritmi pentru controlul calității concepuți să detecteze efectele lor, posibilitatea unei interferențe care determină rezultate eronate trebuie evaluată cu atenție în cazurile în care există neconcordanțe între informațiile clinice. Rezultatele analizei i-STAT cTnI trebuie luate în considerare în contextul tuturor informațiilor clinice disponibile. Deciziile medicale nu trebuie bazate pe o singură măsurătoare i-STAT.¹⁴

Este posibil ca troponina cardiacă să nu apară în circulație timp de 4-6 ore după debutul simptomelor de IM (MI). Prin urmare, un singur rezultat negativ este insuficient pentru a exclude IM (MI). Metoda recomandată este utilizarea unui protocol de recoltare de probe în serie.¹¹

Rezultatele diferitelor analize pentru troponină nu sunt comparabile în general: cTnI și cTnT sunt molecule distincte și rezultatele nu sunt intersanjabile, nici comparabile. În plus, se poate observa variația semnificativă a valorilor absolute ale troponinei pentru o anumită probă de la un pacient dacă se utilizează metode analitice diferite.¹³

Probele parțial coagulate pot determina rezultate ale cTnI crescute peste intervalul de referință, precum și erori cod de verificare a calității. Pentru a preveni acest lucru, la recoltarea probei de sânge integral într-o eprubetă de recoltare heparinizată, proba trebuie răsturnată ușor de cel puțin 10 ori pentru a asigura dizolvarea uniformă a anticoagulantului cu heparină.

Probele intens hemolizate pot determina o activitate redusă a fosfatazei alcaline, ducând la detecția scăzută a cTnI, fundaluri de analiză crescute și/sau coduri de verificare a calității.

S-a demonstrat că valorile hematocritului cuprinse între 0-65 % PCV nu afectează rezultatele. Probele cu niveluri ale hematocritului care depășesc acest interval au determinat creșteri ale impreciziei testului și coduri de verificare a calității.

Analizorul trebuie amplasat pe o suprafață orizontală cu afișajul orientat în sus în timpul testării. Mișcarea analizorului în timpul testării poate crește frecvența rezultatelor suprimate sau a codurilor de verificare a calității. Și pentru utilizarea dispozitivului mobil în descărcător/incărcător este necesară o suprafață orizontală.

Testarea interferențelor

S-a constatat că următoarele substanțe nu au un efect semnificativ (sub 10%) asupra metodei cTnI atunci când sunt adăugate într-o bancă de plasmă care conține aproximativ 2 ng/mL de troponină I cardiacă în concentrațiile indicate:

Compus	Nivel de testare ($\mu\text{mol/L}$ dacă nu s-a indicat altfel)
Acetaminofen	1660
Alopurinol	294
Acid ascorbic	227
Acid acetilsalicilic	3330
Atenolol	37,6
Cafeină	308
Captopril	23
Cloramfenicol	155
Diclofenac	169
Digoxină	6,15
Dopamină	5,87
Enalaprilat	0,86
Eritromicină	81,6
Furosemid	181
Sodiu-heparină*	36 U/mL
Ibuprofen	2425
Isosorbid dinitrat	636
Metildopa	71
Nicotină	6,2
Nifedipină	1,156
Fenitoină	198
Propranolol	7,71
Acid salicilic	4340
Teofilină	222
Verapamil	4,4
Warfarină	64,9

*S-a constatat că heparina în concentrație de 90 U/mL scade nivelul cTnI cu aproximativ 20%.

Referințe

1. Braunwald, E, *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). 2002. Available at: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1130417>.
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD, *et al.* Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007; 116:2634-2653.
3. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, *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). *Circulation*. 2007;116:e148-e304.
4. Antman EM, Tanasijevic, MJ, Thompson B, *et al.* Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *NEJM* 1996, 335(18): 1342-1349.
5. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, *et al.* Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997, 95: 2053-2059.
6. Morrow DA, Rifai N, Tanasijevic MJ, *et al.* Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes: A thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIB substudy. *Clin Chem* 2000, 46(4): 453-460.
7. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, *et al.* Multimarker approach to risk stratification in non-ST-elevation acute coronary syndromes: Simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002, 105: 1760-1763.
8. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, *et al.* Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *NEJM* 2001, 344(25): 1879-1887.
9. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic MJ, *et al.* Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: A TIMI-IIB substudy. *JACC* 2000, 36: 1812-1817.
10. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, *et al.* Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels (CAPTURE Study Investigators). *NEJM* 1999, 340: 1623-1629.
11. Babuin and Jaffe. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *Can. Med. Assoc. J.* 2005; 173:1191.
12. Hickman *et al.* Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chem Acta* 2010; 411: 318-323.
13. See "Troponin: What Laboratorians Should know to Manage Elevated Results" at <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/TipsandArticlesonDeviceSafety/ucm109362.htm>.
14. Wu *et al.* NACB Standards of Laboratory Practice: Recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery disease. *Clin. Chem.* 1999; 45:1104.
15. CLSI. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Second Edition*. CLSI document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.
16. P.J. Cornbleet and N. Gochman, "Incorrect Least-Squares Regression Coefficients in Method-Comparison Analysis," *Clinical Chemistry* 25:3, 432 (1979).
17. CLSI. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline*. CLSI document EP7-A [ISBN 1-56238-480-5]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.

18. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Immunoassay Interference by Endogenous Antibodies; Proposed Guideline. CLSI document I/LA30-P (ISBN 1-56238-633-6) Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2007.
19. Bjerner et al. Immunometric Assay Interference: Incidence and Prevention. Clin. Chem. 2002; 48:613.
20. Kricka, Interferences in Immunoassays – Still a Threat. Clin. Chem. 2000; 46:1037.
21. Schroff et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. Cancer Res. 1985;45:879.
22. Primus et al. “Sandwich”-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. Clin Chem. 1988; 34:261.
23. Nahm et al. Heteroantibody: phantom of the immunoassay. Clin. Chem. 1990; 36:829.
24. Boscato et al. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin. Chem. 1988; 34:27.

i-STAT este o marcă comercială înregistrată a Abbott Group of Companies în diverse jurisdicții.



Abbott Point of Care Inc.
100 and 200 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064 • USA



Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
The Netherlands



©2018 Abbott Point of Care Inc. Toate drepturile rezervate. Tipărit în USA.