
La Troponina Cardíaca, Marcador Biológico para el Diagnóstico de Necrosis Miocárdica

JOSÉ E. PEREYÓ, MD; MARIO R. GARCÍA-PALMIERI, MD

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en Puerto Rico y el mundo. De éstas la más frecuente es la enfermedad coronaria. El diagnóstico de la necrosis miocárdica en la enfermedad coronaria se basa primordialmente en la clínica, la electrocardiografía, y el uso de marcadores biológicos. En los últimos años, están disponibles las troponinas

cardíacas como el marcador biológico más útil por su alta especificidad y sensibilidad para la necrosis miocárdica. Se presenta la información fundamental que confirma la justificación de su uso.

Palabras clave: Troponina, Creatincinasa, Isoformas, Necrosis miocárdica, Infarto al miocardio, Mioglobina.

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de mortalidad en Puerto Rico y en el mundo. La mayoría de los pacientes perecen de la cardiopatía isquémica. La primera presentación de ésta es la necrosis miocárdica, que hoy día se identifica como resultado del infarto al miocardio. Tradicionalmente el diagnóstico de infarto del miocardio lo hacía el clínico a base de la sintomatología de dolor de pecho, cambios electrocardiográficos, y alteraciones en los marcadores biológicos. El electrocardiograma se consideraba diagnóstico cuando presentaba desviación del segmento ST o una onda Q diagnóstica. Sin embargo estos hallazgos no están siempre presentes cuando ha ocurrido necrosis miocárdica. Hasta hace una década, la medida preferida de los marcadores cardíacos de necrosis miocárdica, se limitaba a la medición de la actividad enzimática, creatincinasa total (CK), o la de su enzima más cardioespecífica, la creatincinasa MB (CK-MB). Sin embargo, estos dos marcadores biológicos no han provisto la sensibilidad, o especificidad diagnóstica necesaria para confirmar la necrosis miocárdica siempre que ésta esté presente.

A la luz de los adelantos en la tecnología que han ocurrido en los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología, junto al American College of Cardiology, en el año 2000, hicieron un pronunciamiento conjunto redefiniendo el infarto agudo del miocardio donde enfatizaron la

importancia del uso de marcadores biológicos más específicos y sensitivos para la necrosis del miocardio, específicamente refiriéndose a las troponinas cardíacas.

En vista de la importancia que tiene la determinación de las troponinas cardíacas para el diagnóstico y manejo de pacientes con enfermedad isquémica del corazón, es prudente repasar los mecanismo de liberación de estos marcadores biológicos. Se incluye, además, la información científica sobre la medicina basada en evidencia que ha generado múltiples estudios clínicos, confirmando la importancia y necesidad de su uso en la práctica de la medicina para el diagnóstico y manejo de la enfermedad coronaria.

Troponinas cardíacas

La troponina cardíaca es el prototipo del marcador serológico ideal. Es específico, se detecta rápidamente en el suero, y su razón de señal a ruido de fondo es alta. Por estas razones su utilización ha sobrepasado a los otros marcadores de necrosis miocárdica disponibles. La troponina es parte del complejo estructural que regula la contracción muscular. Existen tres troponinas diferentes que están codificadas por genes diferentes. Sus tres subunidades son la troponina T (TnT) que se adhiere a la tropomiosina, la troponina I (TnI), la cual se pega a la actina para inhibir su interacción con la miosina en ausencia de calcio, y la troponina C, que se adhiere a los iones de calcio (1). De estas tres subunidades, solo las troponinas T y la troponina I son útiles como marcadores de necrosis miocárdica. Las troponinas del músculo cardíaco son codificadas por genes diferentes de los que la codifican en el músculo estriado. El resultado es que la

Del Departamento de Medicina, Sección de Cardiología, Recinto de Ciencias Médicas de la Universidad de Puerto Rico.

Dirigir correspondencia a: Dr. José Pereyó, Departamento de Medicina, Sección de Cardiología, Recinto de Ciencias Médicas de la Universidad de Puerto Rico, Apartado 365067, San Juan, Puerto Rico 00936-5067.

troponina cardíaca I y T son proteínas estructuralmente diferentes a sus equivalentes en el músculo estriado y por lo tanto inmunológicamente distintas. Esta diferencia estructural es lo que le da a las troponinas T y I su especificidad como marcador sérico de necrosis miocárdica (2).

La necrosis miocárdica causa una pérdida de integridad en la membrana citoplásmica liberando componentes solubles en el citosol. Entre estos componentes se encuentran las troponinas cardíacas, las cuales se liberan rápidamente a la circulación. Las troponinas, además, están presentes como parte de multímeros estructurales del andamiaje contráctil del miosito, donde se adhieren a los filamentos finos. Estos complejos estructurales se decomponen de forma más lenta, liberando paulatinamente más troponinas al suero.

En un proceso de necrosis miocárdica la troponina cardíaca se detecta en el plasma a partir de las 4 a 6 horas del inicio de los síntomas. La troponina T tiene un pico a las 12 horas, seguida por una meseta hasta las 48 horas y luego un descenso gradual hasta los 10 días. La detección de concertación aumentada en el plasma varía entre los 7 y 21 días y depende de la extensión del infarto. La troponina I cardíaca tiene una cinética de liberación similar a la Troponina T con la ausencia de la meseta secundaria (1).

Pruebas Inmunológicas. La primera generación de pruebas para detectar la troponina T cardíaca presentó problemas al tener fijación inmunológica cruzada con la troponina T de músculo estriado. Segunda y tercera generación de estas pruebas corrigieron el problema usando tecnología de recombinación de genes humanos, dándole así, un gran nivel de precisión en la medida de pequeñas concentraciones de troponina T en el suero. La prueba de troponina I es producida por varios fabricantes utilizando distintos anticuerpos. Esto ciertamente complica su utilización pues niveles de troponina I no son equivalentes entre distintas pruebas.

La alta especificidad inmunológica de las troponinas cardíacas y su concentración diminuta en el suero de pacientes normales da a las pruebas de troponina una razón de señal a ruido sumamente alta. Tal es así que su detección en suero ha revolucionado la definición del infarto al miocardio sin elevación del segmento ST. Previamente la definición de infarto sin elevación de ST dependía de la positividad de las isoenzima CK-MB. Antman et al. demostró en un subestudio del TIMI IIIB que, en pacientes de síndrome coronario agudo con CK-MB negativas, elevaciones pequeñas de troponina I correlacionaban de forma directamente proporcional con la mortalidad a corto plazo aproximadamente 42 días (3). Esto fortaleció el concepto del microinfarto, dando a una proporción significativa de pacientes con angina inestable la reclasificación al diagnóstico de infarto.

Este concepto de micro infarto por elevación de troponina fue acogido por la Sociedad Europea de Cardiología quien redefinió junto al Colegio Americano de Cardiología el infarto del miocardio (4). Además, el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón, reconocieron en el 2002 a las troponinas cardíacas como el marcador predilecto en las guías de manejo de pacientes con angina inestable y infarto sin elevación del segmento ST (5).

Uso en la Predicción del Pronóstico. Tan temprano como el 1992 se reconoció el valor pronóstico de las troponinas cardíacas (6). Luego el estudio FRISC (7), evaluó la utilización de la troponina T para la estratificación de riesgo a largo plazo (3 años) al seguir a pacientes de síndromes coronarios agudos (SCA). Los investigadores concluyeron que cualquier elevación de troponina era predictiva de eventos cardíacos futuros. Esta habilidad de las troponinas cardíacas de proveer información pronóstica era independiente luego de ajustes estadísticos para hallazgos de riesgo en el historial clínico y el electrocardiograma. El estudio fue de los primeros en demostrar el beneficio de una terapia (heparina de bajo peso molecular) vs. placebo en aquellos pacientes con troponinas positivas (8).

Estratificación de Riesgo. Antman et al. del grupo de investigaciones de TIMI, había establecido la importancia de la troponina cuando al participar en el estudio TIMI 11B (9) se desarrolló una herramienta de estratificación de riesgo para los pacientes con síndromes coronarios agudos. Este creó un modelo mediante el análisis de variables que identificaban 7 factores independientes de riesgo en pacientes de SCA para muerte, eventos isquémicos recurrentes incluyendo infarto, e isquemia severa que requiriese revascularización. Cada uno de estos factores tenía peso estadístico similar y por lo tanto se le asignó un valor equitativo en la escala de riesgo de TIMI (10).

La escala de riesgo de TIMI la comprenden: 1) edad >65, 2) uso de aspirina en los últimos 7 días, 3) 3 factores de riesgo de enfermedad coronaria, 4) angina severa recurrente en las últimas 24 horas, 5) obstrucción coronaria >50% previamente conocida, 6) desviación electrocardiográfica en el segmento ST >0.5mm, y 7) marcadores cardíacos positivos. A cada factor se le asignó un punto, siendo una puntuación de 0-2 considerada de bajo riesgo, de 3-4 de riesgo intermedio, y de 5-7 de alto riesgo. La utilidad de esta escala de riesgo como herramienta de estratificación ha sido validada en numerosos estudios clínicos, tanto como en registros de pacientes no seleccionados.

Correlaciones clínicas. La detección de aún pequeñas cantidades de troponina cardíaca en el suero ha sido

correlacionado con los siguientes hallazgos angiográficos: aumento en el número visible de coágulos intra coronarios; aumento en el número de lesiones complejas. (11, 12); flujo reducido o alterado en la arteria coronaria afectada según la escala de flujo de TIMI y por último, la activación de la cascada de coagulación (13). Elevaciones de troponina T cardíaca mayores de 2.8 ug/l correlacionan con el hallazgo de pobre función ventricular y con una fracción de expulsión sistólica de menos de 40 % (14). Esto siendo un marcador de la magnitud de miocardio infartado o isquémico a riesgo de infartar.

Troponina para Evaluación de Terapia. No fue hasta el 2001 cuando varios estudios ayudados por el poder de estratificación de riesgo de la troponina cardíaca en pacientes con síndrome coronario agudo establecieron el beneficio de una estrategia invasiva sobre la terapia médica conservadora. El estudio TACTICS TIMI 18 demostró que en pacientes tratados con inhibidores de la glicoproteína plaquetaria IIB/IIIA, el beneficio de una terapia invasiva temprana ocurría si el nivel de la troponina T era > 0.01 . En aquellos pacientes con niveles < 0.01 ambas terapias eran equivalentes (15). Otro estudio que estableció la superioridad de la terapia invasiva temprana, fue el de Morrow et al., el cual demostró como la elevación mínima tanto de la troponina T como la troponina I, eran predictores de aquellos pacientes que se beneficiaban de esta estrategia (16).

La terapia invasiva temprana sin embargo deriva su beneficio de la revascularización temprana, definida como un lapso de tiempo no mayor de 30 días. Los pacientes que no reciben revascularización en este período, tienen resultados similares a aquellos tratados con terapia médica.

El beneficio de terapias anti trombóticas también se ha correlacionado a la elevación de troponina. La utilización de heparina de bajo peso molecular enoxaparina vs. heparina no fraccionada, tuvo un beneficio relativo mayor en aquellos pacientes con troponina I positiva en el sub estudio TIMI 11B (9). Luego el estudio ESSENCE validó estos resultados, al demostrar un aumento en el beneficio relativo, tanto como absoluto en prevenir eventos en pacientes de alto riesgo con troponinas positivas tratados con enoxaparina (17).

La inhibición de la glicoproteína plaquetaria IIB/IIIA es el paso final común en la activación plaquetaria. Múltiples estudios con los tres inhibidores de la GP IIB/IIIA como Abciximab, tirofiban y eptifibatide (18-20) demostraron como la elevación de las troponinas cardíacas es predictiva sobre el beneficio de su uso en pacientes de síndrome coronario agudo. De la estratificación de riesgo guiada por la elevación de la troponina nace el matrimonio entre la terapia invasiva temprana y la inhibición IIB/IIIA. El beneficio de esta agresiva inhibición de la agregación

plaquetaria en su mayoría depende de la protección de embolización plaquetaria durante la revascularización coronaria.

De los diversos estudios clínicos surge el uso de Eptifibatide como el más diverso por sus beneficio rápido (~45 min), independiente de la heparina, tanto en terapia invasiva temprana como manejo conservador. Tirofiban combinado con heparina muestra ser protectoro para el manejo médico y la intervención coronaria siempre que la infusión de ~24 horas la preceda. Abciximab aunque superior durante la intervención, demuestra ser perjudicial en pacientes no revascularizados recibiendo una recomendación IIIA (contraindicación) para su uso con terapia conservadora en la más reciente revisión de las guías de manejo de pacientes con síndrome coronario agudo elaboradas por el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón. Este señalamiento se basa en los hallazgos del estudio GUSTO-IV-ACS (21).

La Troponina en la Insuficiencia Renal. La importancia clínica de la elevación de la troponina T en pacientes con insuficiencia renal ha sido cuestionada. Esta preocupación se debe a que la troponina T es eliminada por el riñón, y frecuentemente se detectaban leves elevaciones crónicas de troponina en pacientes de enfermedad renal avanzada. Este enigma fue clarificado luego de que se analizara la data del estudio GUSTO-ACS IV donde la elevación de troponina T cardíaca fue evaluada en relación a la disfunción renal. Cuando se ajustaba para otras variables de riesgo, la troponina T, demostró ser un predictor independiente de eventos cardiovasculares en todo el espectro de función renal (22).

El hallazgo crónico de una elevación leve de troponinas en el suero de pacientes con disfunción severa renal se reconoce hoy día que es causado por micro insultos isquémicos. Esta elevación conlleva un pronóstico pobre al compararse con pacientes en diálisis con niveles normales de troponina. La aterosclerosis causada por la disfunción renal severa es agresiva, progresiva y conlleva una alta mortalidad. La mayoría de los pacientes en diálisis perecen de un evento cardiovascular.

Otras Causas de Aumento en Troponina. La troponina cardíaca, marcador sensitivo de la necrosis miocárdica, no es específica del infarto al miocardio o los síndromes coronarios agudos. La troponina cardíaca puede también elevarse por un sinnumero de insultos al miocardio (1). El trauma, la embolia pulmonar, la miocarditis, sepsis, fallo cardíaco descompensado, insulto neurológico, entre otros se han asociado a elevación de troponinas. Esta elevación aunque representativa de un insulto miocárdico no se beneficia de las terapias establecidas para manejo de síndrome coronario agudo. La etiología del insulto es variada y es el tratamiento de la condición primaria lo que

detiene el mecanismo nocivo al miocardio.

Es interesante que la elevación de troponina en la embolia pulmonar ha demostrado tener valor pronóstico. Su elevación refleja el insulto hemodinámico al miocardio del corazón derecho al desarrollarse cor pulmonale agudo. La sepsis también tiene una mayor mortalidad si se identifica una elevación de troponinas. Esta elevación mediada por citoquinas nocivas al miocardio causa una depresión y dilatación ventricular transitoria que se puede revertir con la mejoría clínica.

Troponinas versus Otros Marcadores. Siendo tan impresionante el desempeño de la troponina como herramienta clínica de diagnóstico y pronóstico, debemos reevaluar el rol moderno de los demás marcadores cardíacos. Fernández Portales et al. en un estudio clínico que evaluó la utilidad de múltiples marcadores cardíacos en el síndrome coronario agudo concluyeron que la troponina T, a las 6 horas de inicio del dolor de pecho, poseía la mayor especificidad y valor pronóstico como prueba aislada, al compararse con la CPK, la concentración de masa de CK-MB y la mioglobina. Sin embargo la CK-MB masa > 5ng/ml, siendo un marcador mas precoz, fue mas sensitiva a las 6 horas a expensas de menor valor pronóstico y mayor número de falsos positivos (23). DeFilippi et al concluyó, en un estudio similar, que la utilización conjunta de ambos marcadores era beneficiosa inicialmente y a las 6 horas del dolor. Medidas de ambos marcados subsiguientes no aportaron valor pronóstico. La mioglobina aunque también un marcador precoz, con sensibilidad y valor predictivo negativo en las primeras horas del infarto agudo del miocardio, sufre de pobre especificidad y su valor pronóstico es escaso lo cual ha disuadido de su utilización mas generalizada (24).

La media vida corta de la CK MB comparada con la de la troponina le asegura un nicho diagnóstico; el reinfarto. Las troponina T y I con medias vidas prolongadas permanecen en el suero elevadas por semanas siendo la troponina T la más duradera. Aunque esto permite identificar necrosis miocárdica subaguda, su presencia prolongada en el suero dificulta el diagnóstico de un nuevo insulto. La CK-MB con una media vida de horas, cumple esta función particular (1).

El uso de marcadores biológicos para necrosis miocárdica depende en gran medida de la facilidad de su determinación en el laboratorio, del tiempo que consume el producirla (rapidez analítica) y del patrón y la duración de la elevación de su nivel en el suero. La tabla 1 nos ilustra el patrón de elevación en el suero que ocurre en los marcadores biológicos que han tenido alguna utilidad para el diagnóstico de la necrosis miocárdica. La nueva definición del infarto del miocardio se basa

Tabla 1. Marcadores Biológicos y su Evolución Temporal

Prueba	Inicio	Pico	Duración
Creatinincasa y CK-MB	3-12 horas	18-24 horas	36-48 horas
Troponinas	3-12 horas	18-24 horas	Hasta 10 días
Mioglobina	1-4 horas	6-7 horas	24 horas
Dehidrogenasa láctica	6-12 horas	24-48 horas	6 a 8 horas

La tabla presenta el patrón usual de elevación de los marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica más usados postinfarto del miocardio.

fundamentalmente en las medidas de troponinas cardíacas y en su defecto en los de concentración masa de CK-MB. Al medir la mioglobina se puede descartar eficazmente la necrosis miocárdica en las primeras 6 horas del ingreso del paciente (23).

En conclusión las troponinas cardíacas por sus características ya mencionadas han sido abrazadas por la comunidad médica, la cual ha madurado su idiosincrasia para ofrecer al paciente de síndrome coronario agudo una estratificación de riesgo temprana acompañada de una terapia apropiada guiada por medicina basada en evidencia clínica. Hoy día las troponinas cardíaca se han establecido como el “patrón oro” frente al cual se comparan los otros marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica.

Abstract

Cardiovascular diseases are the main cause of death in Puerto Rico and all over the World. Among these, the most frequent one is ischemic heart disease. The diagnosis is primarily based upon clinical findings, electrocardiography, and the use of biological markers for cardiac injury and necrosis. In the last years, cardiac troponins have been available as the most useful biological markers due to its high sensitivity and specificity for myocardial necrosis. Information concerning the fundamental studies and trials that confirm the justification for the use of cardiac troponins as biological markers for myocardial necrosis is presented.

Referencias

1. Santalo Bel M, Guindo Soldevilla J, Ordoñez Llanos J. Marcadores biológicos de necrosis miocárdica. Rev Esp Cardiol 2003;56:703-720
2. Antman EM. Decision making with cardiac troponin tests. N Engl J Med 2002;346:2079-2082
3. 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. N Engl J Med 1996;335:1342-1349.
4. Myocardial infarction redefined- a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committe for the Redefinition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 2002;21:1502-1513.

5. Braunwald E, Antman E, Beasley J, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force in practice guidelines. Bethesda Md: ACC 2002
 6. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:146-50
 7. Lindahl BE, Toss HE, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to the long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-1147
 8. Lindahl BE, Venge P, Wallentin L, and the FRISC study group. Troponin T identifies patients with acute coronary syndromes who benefit from long term antithrombotic protection. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:43-48
 9. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI 11B substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1812-1817
 10. Antman EM, Cohen M, Bernick PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/ non-ST-elevation MI: A method for prognostication and decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-842
 11. Benamer H, Steg PG, Veneciano J, et al. Elevated cardiac troponin I predicts a high risk angiographic anatomy of the culprit lesion in unstable angina. *Am Heart J* 1999;137: 815-20
 12. Heeschen C, Van Den Brand MJ, Hamm CW, et al. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation* 1999; 1000:1509-14
 13. Terres W, Kummel P, Sudrow A, et al. Enhanced coagulation activation in troponin T positive unstable angina pectoris. *Am Heart J* 1998;135:281-6
 14. Rao AC, Collinson PO, Canepa-Anson R, et al. Troponin T measurement after infarction can identify left ventricular ejection fraction less than 40%. *Heart* 1998; 80:223-5
 15. 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. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87
 16. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, et al. Ability of minor elevation of troponin I and T to predict benefit in early invasive strategy in patients of unstable angina and non- ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA.* 2001;286:2405-2412
 17. Antman EM, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of treatment of enoxaparin for unstable angina/ non-Q-wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1994;89:1545-56
 18. Januzzi JL, Chai CU, Sabatine MS, et al. Elevation in serum troponins predicts Benefit of tirofiban. *J Thromb Thrombolysis.* 2001;11:211-215
 19. PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIB/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339:436-43
 20. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999;340:1623-9
 21. Simoons ML. Effect of glycoprotein IIB/IIIa receptor blocker abciximab on outcome of patients with acute coronary syndromes without early revascularization: the GUSTO IV-ACS randomized trial. *Lancet* 2001;357:1915-24
 22. Aviles R, Askari A, Lindahl BE, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047-52
 23. Fernandez-Portales et al. Utilidad clínica de los distintos marcadores biológicos CPK, CPK MB masa, mioglobina y troponina T en una unidad de dolor torácico. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:913-20
 24. DeFilippi CR, Tochi M et al. Cardiac troponin T in chest pain unit patients without ischemic electrocardiographic changes: angiographic correlates with long term outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1827-34
-