

Troponinas y otros marcadores de daño miocárdico. Mitos y realidades

José López-Sendón

Unidad Coronaria. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Cuando los miocitos se necrosan, o sufren daño celular importante, pierden la integridad de la membrana y permiten el paso de macromoléculas al tejido intersticial, desde donde son absorbidas por los capilares y el sistema linfático, alcanzando finalmente la circulación sistémica¹. Estas macromoléculas liberadas de los miocitos reciben el nombre de marcadores biológicos de daño miocárdico y, no sin polémica, han adquirido gran relevancia en la práctica clínica, especialmente desde que se dispone de técnicas para identificar y cuantificar proteínas que son específicas del miocardio. En los años sesenta fue posible determinar las concentraciones plasmáticas de CK, GOT, LDH y, aunque no son específicas del tejido cardíaco, cambiaron los criterios empleados para diagnosticar el infarto agudo de miocardio², criterios que progresivamente se fueron adaptando o adulterando, según la mejor opinión de diversos grupos de investigadores³. De manera más reciente se demostró que algunas proteínas cardíacas, especialmente la troponina I, troponina T y en menor grado isoformas de CK-MB^{4,5} presentan una secuencia de aminoácidos exclusiva de los miocitos y pueden identificarse mediante técnicas de anticuerpos monoclonales; por tanto, son muy específicas de daño miocárdico y, además, muy sensibles^{1,4-7}, lo que provocó de nuevo un cambio en la definición de infarto agudo de miocardio⁸ y una nueva polémica³.

El presente número de la REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA incluye cuatro artículos sobre troponinas⁹⁻¹². En tres de ellos se demuestra su utilidad clínica. En el artículo de Morínigo et al⁹ se relacionan los valores elevados de troponina I con el pronóstico a largo plazo de los pacientes ingresados con el diagnóstico inicial de angina inestable. Roldán Torres et al¹⁰

analizan a pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y observan que, en este estudio a los 3 meses de seguimiento, cuando presentan concentraciones elevadas de troponina T, también tienen una evolución peor. En un tercer artículo, Pascual Figal et al¹¹ relacionan el empleo de ambas troponinas (I y T) con una mayor efectividad en el tratamiento de los pacientes con dolor precordial en urgencias y, por tanto, probablemente un menor coste. Las conclusiones en estos artículos no son únicas u originales. La relación con el pronóstico y la utilidad de los nuevos marcadores de daño miocárdico ya habían sido objeto de múltiples investigaciones, con los mismos resultados. Lo interesante es analizar el último de los estudios¹³, en el que la Sección de Cardiopatía Isquémica de la Sociedad Española de Cardiología analiza los datos de una encuesta de ámbito nacional sobre la aplicabilidad de la nueva definición de infarto de miocardio en los hospitales españoles. En la mitad no se dispone de marcadores específicos (troponinas, CK-MB masa) e incluso cuando su determinación es posible, se utilizan de forma restringida o no se consideran adecuados para establecer el diagnóstico de infarto, aunque es probable que la percepción de la utilidad y el empleo de troponinas, CK-MB masa y mioglobina esté cambiando de forma progresiva. De hecho, y aunque esto no se refleja en el artículo, en algunos hospitales la determinación simultánea de varios marcadores y su repetición en poblaciones con o sin sospecha fundada de síndrome coronario agudo se ha convertido en un problema asistencial y económico importante.

Los nuevos marcadores pueden emplearse con tres fines: el diagnóstico de infarto, la valoración del pronóstico y como guía de actuaciones terapéuticas. En los tres casos, los marcadores de daño miocárdico pueden ser muy útiles o condicionar errores importantes en la práctica clínica.

VÉASE ARTÍCULOS EN PÁGS. 23-8, 29-34, 35-42 Y 43-8

Correspondencia: Dr. J. López-Sendón.
Unidad Coronaria. Hospital Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 45. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: jlsendon@retemail.es

Full English text available at: www.revespcardiolog.org

DIAGNÓSTICO DE DAÑO MIOCÁRDICO O INFARTO AGUDO DE MIOCÁRDIO

La nueva definición de infarto, propuesta por la American Heart Association, el American College of Cardiology y la European Society of Cardiology, se

basa en la demostración de concentraciones plasmáticas anormales de troponina (I o T) o de CK-MB masa. Ambas son muy específicas de lesión de miocardiocitos y, además, muy sensibles, especialmente las troponinas. Con su utilización se puede identificar más infartos y evitar un cierto número de falsos positivos, en relación con criterios anteriores. Sin embargo, la utilización de troponinas para realizar el diagnóstico de IAM presenta varios inconvenientes o limitaciones, por lo que hay que ser cautos en su interpretación. En primer lugar, los valores pueden ser distintos en distintos laboratorios, dependiendo del método de determinación (diferencias de hasta 100 veces en los límites de valor normal)^{14,15} y de los controles de calidad realizados (en ocasiones inexistentes); en otros términos: el médico puede guiarse de resultados falsos creyendo que el dato del laboratorio expresado en un papel es infalible. En segundo lugar, la elevación de los valores de troponina corresponde a daño miocárdico, y no necesariamente a necrosis isquémica. Aumento de troponina por daño miocárdico puede encontrarse en miocarditis, embolia pulmonar, ictus, insuficiencia renal, sepsis, disección de aorta, insuficiencia cardíaca, quimioterapia, después de ejercicio físico extenuante, hipertrofia ventricular¹⁶⁻¹⁹ e incluso los valores plasmáticos pueden aumentar en ausencia de daño miocárdico²⁰, por lo que la interpretación de las concentraciones de troponina sólo puede realizarse dentro del contexto clínico general del paciente. Por otra parte, la utilidad práctica de las troponinas en el diagnóstico de infarto se circunscribe a los casos dudosos, pudiendo identificar necrosis miocárdica en situaciones que, de otra forma, serían clasificadas como de angina, sin necrosis miocárdica. Es probable que una tercera parte de los sujetos diagnosticados de angina inestable puedan ser clasificados como infarto de miocardio según las determinaciones de las troponinas, más sensibles que los marcadores de daño miocárdico convencionales²¹. Un aspecto interesante de los diferentes marcadores biológicos está relacionado con su eliminación del plasma. En este sentido, aunque no existen diferencias clínicamente significativas en la rapidez de aparición (con excepción, quizás de la mioglobina, de aparición más temprana: 1-2 h), las troponinas permanecen más tiempo (hasta 7 días en cTn-I y hasta 14 días en cTn-T) elevadas, mientras que los otros marcadores (CK-MB masa, isoenzimas de CK-MB y mioglobina), aunque no son específicos, se eliminan más rápidamente, comenzando a descender a las 24-48 h. Por ello, las troponinas presentan la utilidad de identificar necrosis miocárdica cuando ya han transcurrido varios días del episodio clínico inicial. Por el contrario, los otros marcadores son especialmente útiles en el diagnóstico de preinfarto, cuando las concentraciones plasmáticas de troponinas todavía se encuentran elevadas²²⁻²⁸. Por último, un error frecuente de los médicos sin experiencia es considerar que la presencia de

valores normales de troponina excluye el diagnóstico de síndrome coronario agudo, error que no precisa comentario.

VALORACIÓN DEL PRONÓSTICO

Todos los marcadores séricos de daño miocárdico proporcionan información pronóstica. La elevación de cualquiera de los marcadores se asocia con un aumento de la mortalidad y morbilidad en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo, y el aumento relativo de los valores plasmáticos en caso de infarto también se asocia con una evolución clínica peor^{22,29}. ¿Por qué existe un interés especial en el valor pronóstico de las troponinas? Quizá la respuesta está en que los valores plasmáticos de troponinas proporcionan información pronóstica adicional a la de los parámetros clínicos³⁰⁻³², incluso cuando los marcadores clásicos son normales²¹, lo que apoya el nuevo diagnóstico de IAM. No se han demostrado diferencias claras en la relación pronóstica de las troponinas T e I²⁹, pero sí la asociación de marcadores biológicos diversos, incluidos la proteína C reactiva y el péptido natriurético auricular^{33,34}. La incógnita, en este caso, es si deben realizarse varias determinaciones con diferentes marcadores y la respuesta, en el momento actual, es negativa. El pronóstico de los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo o infarto confirmado es multifactorial y no puede derivarse de la mera determinación analítica de marcadores de daño miocardio. Las características clínicas del paciente, en su conjunto, son las que determinan el pronóstico³⁵⁻³⁸.

TROPONINAS COMO GUÍA DE ACTUACIONES TERAPÉUTICAS

Los pacientes con valores anormales de troponinas obtienen más beneficio de ciertas intervenciones terapéuticas que los pacientes sin elevación de troponina. Aunque no existe ningún estudio en el que se haya analizado directamente esta hipótesis, subanálisis de los estudios FRISK³⁹ y TIMI 11B⁴⁰ sugieren que la anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular es más efectiva en los subgrupos con marcadores elevados (y, por el contrario, pierde la efectividad clínica en los grupos con marcadores negativos). Algo parecido se observa al analizar los subgrupos de beneficio con inhibidores de los receptores de las glucoproteínas IIb-IIIa. Prácticamente en todos los estudios, el beneficio de su utilización en pacientes con síndromes coronarios agudos es mayor en presencia de concentraciones anormales de troponina, y nuevamente se pierde en los pacientes sin elevación de marcadores⁴¹⁻⁴³. Sin embargo, al igual que sucede con el diagnóstico de infarto de miocardio y la valoración pronóstica de los pacientes, el tratamiento no puede estar determinado por un solo parámetro. Es la valoración conjunta de las caracterís-

tics de los pacientes lo que permite el diagnóstico correcto, la adecuada valoración del riesgo y el mejor planteamiento terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:1107-9.
2. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology. World Health Organization Task Force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979;59:607-9.
3. López-Sendón J, López de Sá E. Nuevos criterios de diagnóstico de infarto de miocardio: orden en el caos. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:669-74.
4. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CC, Smalling R, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1671-7.
5. Puleo PR, Meyer D, Wathen C, Tawa CB, Wheeler S, Hamburg RJ, et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;331:561-6.
6. Tsung JS, Tsung SS. Creatine kinase isoenzymes in extracts of various human skeletal muscles. *Clin Chem* 1986;32:1568-70.
7. Adams JE III, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, et al. Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88:101-6.
8. Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined. A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.
9. Morfíño JL, Sánchez PL, Martín F, Pabón P, Arribas A, Nieto F, et al. Valor pronóstico tardío de la troponina I en los pacientes ingresados en una unidad coronaria por angina inestable. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:29-34
10. Roldán Torres I, Baello Monge P, Sevilla Toral B, Salvador Sanz A, Salim Martínez M, Peláez González A, et al. Valor pronóstico de la troponina T en pacientes hospitalizados con angina o infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2003;56: 35-42.
11. Pascual Figal DA, Noguera Velasco JA, Ródenas Checa J, Murcia Alemán T, Martínez Cadenas J, Ferrándiz Gomis R, et al. El dolor torácico en la práctica clínica hospitalaria. Repercusión clínica y asistencial del uso sistemático de troponinas. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:43-8.
12. Bardají A, Bueno H, Fernández-Ortiz A, Heras M. Aplicabilidad de la nueva definición de infarto de miocardio y opinión de los cardiólogos españoles. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:
13. Christenson RH. Biochemical markers of cardiac damage. An overview. *Clin Chem* 2001;47:431-7.
14. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidman B, Wiegand U, Kampmann M, et al. Independent prognostic value of troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102:211-7.
15. Jaffe AS. Testing the Wrong Hypothesis: The Failure to Recognize the Limitations of Troponin Assays. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:999-1001.
16. James P, Ellis CJ, Whitlock RM, McNeil AR, Henley J, Anderson NE. Relation between troponin T and mortality in patients presenting with an acute stroke. *BMJ* 2000;320:1502-4.
17. Whyte GP, George K, Sharma S, Lumley S, Gates P, McKenna WJ. Cardiac fatigue following prolonged endurance exercise of differing distances. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1067-73.
18. Khan IA, Wattanasuwan N, Mehta NJ, Tun A, Singh N, Singh HK, et al. Prognostic value of serum cardiac troponin I in ambulatory patients with chronic renal failure undergoing long-term hemodialysis: a two-year outcome analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:991-8.
19. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997;96:2953-8.
20. Jaffe AS, Ritter C, Meltzer V, Harter H, Roberts R. Unmasking artifactual increases in creatine kinase isoenzymes in patients with renal failure. *J Lab Clin Med* 1984;104:193-202.
21. Goodman S, Johnson J, Sullivan J, Steg G, Eagle K, Fox K, et al. What is a myocardial infarction. Analysis of the diagnostic and prognostic impact of adding troponins to the definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;71(Suppl A):358.
22. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction 2002. Disponible en: www.americanheart.org
23. van de Werf F, Ardissino D, Betriú A, Cokkinos DV, Flak E, Fox K, et al. Management of acute myocardial infarction in patients with ST elevation. European Society of Cardiology Guidelines *Eur Heart J* 2002. (en prensa).
24. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LW, Hamm CW, McFadden, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology (en prensa). *Eur Heart J*, 2002. Disponible en: www.escardio.org
25. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction) Committee Members. Disponible en: <http://www.americanheart.org>
26. Arós F, Loma-Osorio A, Alonso A, Alonso JJ, Cabadés A, Coma-Canella I, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:919-56.
27. López Bescós L, Arós Borau F, Lidón Corbi RM, Cequier Fillat A, Bueno H, Alonso JJ, et al. Actualización (2002) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:631-42.
28. Grupo de trabajo de la sección de cardiopatía isquémica y unidades coronarias de la Sociedad Española de Cardiología. Unidades de dolor torácico. Organización y protocolos para el diagnóstico de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol* 2002;55: 143-54.
29. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:478-585.
30. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.
31. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia: GUSTO IIA investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1333-41.
32. Ohman EM, Armstrong PW, Weaver WD, Gibler WB, Bates ER, Stebbins AL, et al. Prognostic value of whole-blood qualitative troponin T testing in patients with acute myocardial infarction in the GUSTO-III trial [abstract]. *Circulation* 1998;96: I-216.
33. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol*

- 1998;31:1460-5.
34. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson M, Murphy SA, Rifai N, 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;105:1760-6.
 35. López de Sá E, López-Sendón J, Bethencourt A, Bosch X. Prognostic value of clinical variables at presentation in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. Results of the Proyecto de Estudio del Pronóstico de la Angina (PEPA). *Circulation* 2000;(Suppl II):588-9.
 36. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina / non ST elevation myocardial infarction. A method for prognostication and therapeutical decision making. *JAMA* 2000;284:835-42.
 37. Fox KKA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg G, Dabbous O, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE.) *Eur Heart J* 2002;23:1177-89.
 38. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23:1190-201.
 39. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:43-8.
 40. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, Rifai N, de Lemos JA, McCabe CH, 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;36:1812-7.
 41. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:1623-9.
 42. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet* 1999;354:1757-62.
 43. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, Moliterno DJ, Harrington RA, White HD, et al. Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin t-positive status: the paragon-B troponin T substudy. *Circulation* 2001;103:2891-6.