

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
FACULTAD DE MICROBIOLOGÍA**

**TROPONINA I Y ENZIMAS CARDÍACAS EN PACIENTES CON SÍNDROME
AGUDO CORONARIO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN COMO REQUISITO PARCIAL PARA OPTAR
POR EL TÍTULO DE LICENCIADA EN MICROBIOLOGÍA Y QUÍMICA CLÍNICA
GRADO PROFESIONAL DE DOCTORA EN MICROBIOLOGÍA Y QUÍMICA
CLÍNICA**

DIANA CAMPBELL BECKLES

JULIO, 2003

ARTICULO 3

Terminada la disertación, los miembros del Tribunal Examinador interrogan a la Postulante durante el tiempo reglamentario y, una vez concluido el interrogatorio, el Tribunal se retira a deliberar.

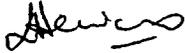
ARTICULO 4

El Tribunal considera el trabajo final de graduación satisfactorio y le confiere la calificación de: 10

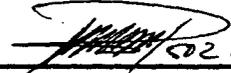
ARTICULO 5

La Presidenta del Tribunal comunica a la Postulante el resultado de la deliberación y la declara acreedora al grado de **Licenciada en Microbiología y Química Clínica** y grado profesional de **Doctora en Microbiología y Química Clínica**.

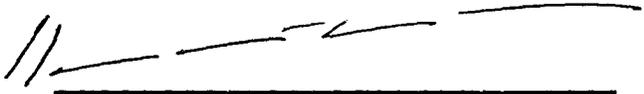
Se le indica la obligación de presentarse al acto público de juramentación, al que será oportunamente convocada. Se da lectura al acta que firman los Miembros del Tribunal Examinador y la Postulante, a las 11:00 horas.



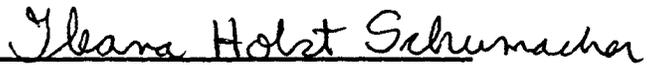
Dra. Libia Herrero Uribe
Presidenta



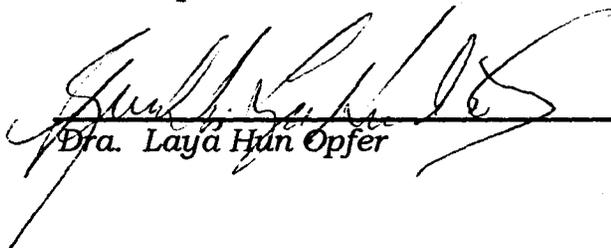
Dr. Luis Humberto Herrera
Mora



Dr. Joaquín Solano Calderón



Dra. Ileana Holst Scumacher



Dra. Layá Hun Opfer



Diana Campbell Beckles

c: Decano
Oficina de Registro
Postulante

DEDICATORIA

A mis padres (Cleone y Mario), "quienes me regalaron la oportunidad de abrir mis ojos y mente al infinito mundo del conocimiento".

A mis hermanas (Rina y Dina), cuyos ejemplos fueron mi mayor guía.

A Carolina, quien me brindó apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por guiarme en el camino.

A mi tutor, Dr. Luis Herrera Mora por su paciencia y confianza.

A la Dra. Ileana Holst y al Dr. Joaquín Solano, por sus valiosos consejos.

Al personal del Servicio de Urgencias del Hospital México.

INDICE

ANTECEDENTES	1
Troponinas	1
Propiedades deseables en un marcador bioquímico de daño cardíaco	4
Métodos Para Cuantificar Troponina I	4
Especificidad y Sensibilidad de la Tnl	5
Valor pronóstico de la Tnl	7
JUSTIFICACIÓN	8
PROBLEMA	10
OBJETIVO GENERAL	13
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
MATERIALES Y MÉTODOS	14
Diseño del estudio	14
Prueba de Troponina I	14
Análisis de datos	15
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	23

CONCLUSIONES

26

BIBLIOGRAFÍA

27

Resumen

Campbell Beckles, Diana Yolanda

Troponina I y enzimas cardíacas en pacientes con Síndrome Agudo Coronario.

Trabajo Final de Graduación. – San José, C.R.:

D.Y. Campbell B., 2003.

30h.:6il. – 25 refs.

Se propone comprobar el valor diagnóstico de las enzimas y proteínas cardíacas, en el manejo de pacientes con diagnóstico de Síndrome Agudo Coronario, específicamente Troponina I, Creatin quinasa y de la fracción MB de la Creatin quinasa.

El diseño del estudio se basó en el análisis retrospectivo de expedientes clínicos del Archivo del Hospital México. Con los datos recolectados se realizaron análisis de frecuencias relativas y absolutas de acuerdo al diagnóstico clínico, elevación de enzimas y Troponina I, al compararlos se logra comprobar una buena sensibilidad y especificidad de la prueba de Troponina I.

La Troponina I es un marcador de lesión miocárdica superior a los empleados convencionalmente en la actualidad, permite reclasificar aquellos pacientes con angina inestable, CK y/o CK-MB negativas y Troponina I positiva como Infarto Agudo al Miocardio en mayor o menor grado, los cuales deben ser monitoreados y evaluados continuamente. El empleo de la prueba de Troponina I junto a la CK y CK-MB permiten identificar mejor pacientes con Síndrome Agudos Coronarios que el empleo de un solo marcador.

Así pues, la troponina I puede ser utilizada para establecer diagnóstico diferencial y pronóstico de los pacientes que presenten un síndrome coronario agudo.

PALABRAS CLAVES: SÍNDROME AGUDO CORONARIO; INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO; TROPONINA I; CREATIN QUINASA; FRACCIÓN MB DE LA CREATIN QUINASA.

Director de la investigación; Dr. Luis Humberto Herrera Mora.

Facultad de Microbiología.

ANTECEDENTES

TROPONINAS

Las troponinas son proteínas reguladoras del complejo actina-miosina [2,3,5], encontradas en el citoplasma [2] y en los filamentos delgados del aparato contráctil muscular esquelético y cardíaco; descubiertas en 1965, por el bioquímico japonés S. Ebashi y colaboradores [5].

Se encuentran conformadas por tres subunidades o cadenas polipeptídicas diferentes; la subunidad T (37 kd) sitio de unión de la tropomiosina, la subunidad C (17 kd) fija Ca^{2+} , y la subunidad I (24 kd) inhibitoria de la ATPasa, necesaria para regular el contacto entre miosina y actina [1]; juntas forman una estructura globular de 78 kd [Fig. 1].

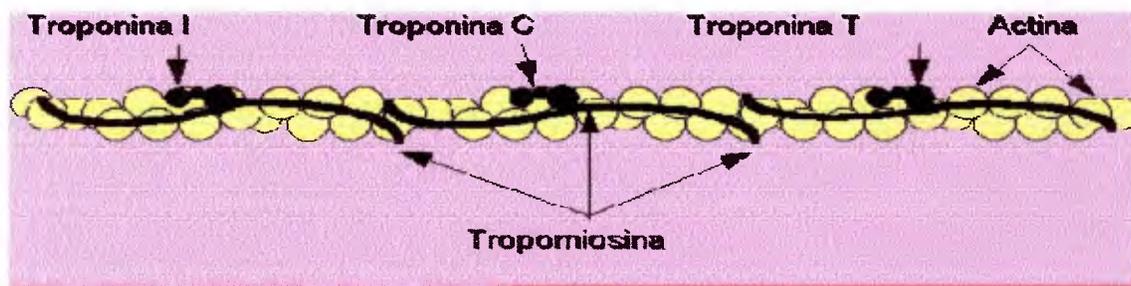


Figura 1. Representación esquemática del filamento delgado miofibrilar del músculo estriado.

Adaptado de Calderón, CL. La troponina como marcador del daño Cardíaco. *Gaceta de patología clínica* 1998, 4: 41-45.

Existen tres isoformas de subunidad I o troponina I (TnI); la del músculo esquelético rápido, la del músculo esquelético lento, y la del músculo cardíaco (cTnI), cada una es codificada por genes diferentes, presentando una variación de 40% en sus secuencias de aminoácidos[1] y con acciones diferentes [2].

Lesiones en el tejido muscular cardíaco con alteración de la membrana celular, liberan al torrente sanguíneo y linfático, estos componentes proteicos intracelulares, en concentraciones proporcionales al daño muscular ocurrido, permitiendo su utilización como marcadores bioquímicos de daño celular [1,2,3,4].

La cTnI específica de músculo cardíaco, tiene un residuo adicional de 31 aminoácidos en su extremo N-terminal, lo que permite la obtención de anticuerpos monoclonales o policlonales altamente específicos para ésta isoforma [1,2], no obstante la cTnI es muy propensa a experimentar lisis o modificación enzimática; produciéndose degradación tanto in vivo como in vitro.

El extremo N-terminal de la molécula tiende a perderse previa pérdida del extremo C-terminal; por consiguiente se requiere que los anticuerpos utilizados en los ensayos se dirijan contra la zona más estable de la molécula, que se ve menos afectada por la degradación.

Se ha demostrado que el músculo esquelético no presenta cTnI durante su fase de desarrollo ni como respuesta a estímulos. La cardioespecificidad absoluta de la cTnI, permite distinguir entre lesiones cardíacas y esqueléticas, permitiendo diferenciar el infarto de miocardio de lesiones musculares o de cirugías cardíacas.

La concentración de troponina I sérica se eleva de 2 a 6 horas ocurrido un Infarto Agudo al Miocardio (IAM), su pico se presenta entre las 18-24 horas [9] permaneciendo elevada durante 7 a 10 días, con una sensibilidad de 25-77% a las 4 h., la que se incrementa cerca de 100% a las 12 horas, con una especificidad de 94-100% [2].

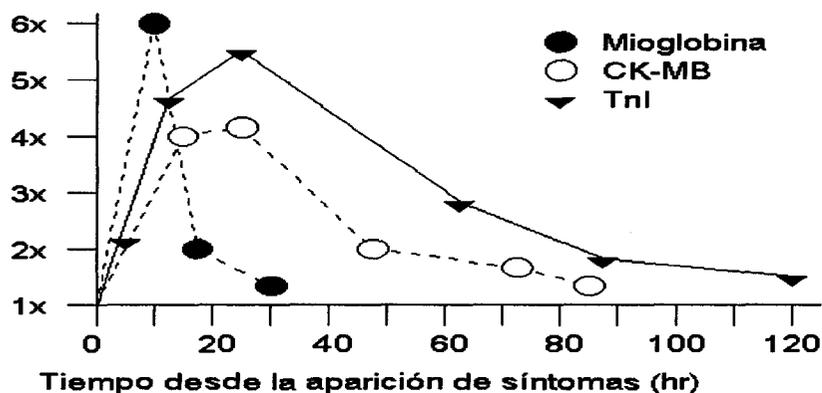


Figura 2. Marcadores séricos en el infarto agudo.

Adaptado de Calderón, CL. La troponina como marcador del daño Cardíaco. *Gaceta de patología clínica* 1998, 4: 41-45.

Tradicionalmente, los marcadores bioquímicos de daño miocárdico considerados "estándar de oro" para detectar infarto al miocardio, han sido la creatin quinasa (CK), la isoforma cardiospecífica de la CK (CK-MB) y la mioglobina, no obstante actualmente se sabe que no son suficientemente específicas.

Aproximadamente el 15% de la CK total y 1-3% de CK-MB [8] se encuentra presente en músculo esquelético. La CK-MB se eleva 4-6 h posterior a la aparición de los síntomas, con pico máximo a las 24 h., retornando a su estado basal en 48-72 h. [2], por su parte, los niveles de mioglobina se incrementan 2-4 h. luego de presentarse los síntomas, con un pico máximo en 6-12 h., volviendo a su estado normal en 36 h., lo cual evidencia una aclaración sanguínea muy rápida (Figura 2).

Frecuentemente estos marcadores se encuentran elevados en otras condiciones no cardíacas[8], incluyéndose desde cirugías hasta traumas. Gürbilek y colaboradores [10] reportaron niveles elevados de mioglobina en pacientes con fallo renal agudo sometidos a hemodiálisis, evidenciando su poca especificidad.

Determinaciones de troponina I positivas (>100 ng/L), con CK-MB negativo, en pacientes con síndrome agudo coronario sin elevación del segmento ST (angina inestable, infarto agudo al miocardio) [2], han sido reportadas en la literatura.

Falahati *et al* reportaron una baja sensibilidad de la cTnI en las primeras horas de aparición de los síntomas de IAM. Sin embargo, en pacientes sin alteraciones electrocardiográficas, sometidos a monitoreos luego del ingreso, la sensibilidad y especificidad fueron altas [11].

El segmento ST no elevado indica una obstrucción parcial de la arteria y ocurre en alrededor de la mitad de los pacientes con otros signos de enfermedad cardíaca; en estos casos, las pruebas de laboratorio son necesarias para determinar la extensión, de la lesión cardíaca. En general, se puede dar alguna de las siguientes situaciones:

- Angina (los resultados de los análisis de sangre u otras pruebas no muestran graves alteraciones y el dolor en el pecho se resuelve). La mayoría de los pacientes con angina pueden volver a casa.
- Angina inestable (los análisis de sangre no muestran marcadores positivos de infarto pero el dolor en el pecho persiste). La angina inestable es potencialmente grave.
- Infarto no-Q (los análisis de sangre sugieren que se ha producido un infarto pero, en muchos casos, la lesión en las arterias es menos grave que en un infarto completo).

La angina inestable y el infarto no-Q son dos formas de lo que se denomina conjuntamente **Síndrome Agudo Coronario (SAC)**, porque se tratan de manera

diferente que un infarto establecido. La depresión del segmento ST representa un problema potencial muy grave.

PROPIEDADES DESEABLES EN UN MARCADOR BIOQUÍMICO DE DAÑO CARDÍACO

Según la Estandarización de Marcadores de Daño Cardíaco, un marcador bioquímico de daño miocárdico requiere a) encontrarse en altas concentraciones en el miocardio y ausente en tejidos no miocárdicos; b) ser liberado rápidamente al torrente circulatorio después de ocurrido un daño miocárdico; c) se mantienen en niveles anormales por varios días; y d) poder ser detectado mediante una técnica rápida [2].

MÉTODOS PARA CUANTIFICAR TROPONINA I

Existen diversos métodos disponibles para la determinación de TnI, entre los cuales se destacan la inmunocromatografía, ELISA [1], la inmunoluminiscencia [6], inmunoensayos enzimáticos de micropartículas (MEIA) [22] y otros. Todos los procedimientos involucran el uso de anticuerpos monoclonales, en personas con trauma de músculo esquelético y en otras patologías (12).

Recientemente se ha manufacturado una técnica inmunocromatográfica para la determinación de CK-MB y mioglobina, ambas en una misma unidad de prueba, facilitando la medición de estos parámetros que antes sólo podían ser determinados por técnicas más sofisticadas.

ESPECIFICIDAD Y SENSIBILIDAD DE LA Tnl:

Una elevación de la troponina cardiaca en suero ha sido detectada en pacientes con fallo cardíaco descompensado, miocarditis aguda [2] y en una minoría de pacientes clínicamente diagnosticados con angina inestable [19].

En un estudio reciente, pequeñas elevaciones de cTnl fueron encontradas en 89% pacientes hospitalizados, con severo fallo cardíaco agudo sin aumento de la CK-MB [2].

Los pacientes con elevación de CK por infarto de miocardio muestran una elevación de troponina I. Una proporción CK-MB / CK mayor del 5% es también sensible para el diagnóstico, pero es posible que no se encuentre elevada en las primeras horas. Los pacientes con elevación de CK por procesos distintos al IAM (traumatismos, rabdomiolisis, convulsiones, etc) muestran una troponina I negativa y una proporción CK-MB masa o actividad / CK total menor de 5% [17].

Algunos autores han propuesto la existencia de variaciones en la sensibilidad, selectividad y especificidad de varias pruebas comerciales para detección de Tnl, debido principalmente a [1] la falta de estandarización mundial, [2] modificaciones séricas de cTnl después de su liberación por el miocardio y [3] reacciones cruzadas entre las formas detectables de cTnl [18].

Según Morjana, la fosforilación del cTnl por proteína quinasa - AMPc dependiente reduce la sensibilidad a la degradación proteica, esta degradación se duplica al ser fosforilada por proteína quinasa C. [10], lo que también podría influir en la sensibilidad de las pruebas.

VALOR PRONÓSTICO DE LA Tnl:

En diversos estudios se demuestra que aquellos pacientes con Troponinas cardíacas elevadas tienen un mayor riesgo de muerte y/o sufrir un Infarto Agudo al Miocardio y presentar trombos visibles o lesiones complejas en la Angiografía. Cuanto más elevada la concentración de Troponina cardíaca, mayor el riesgo evidente en la Angiografía. La concentración total de Troponina I liberada al torrente circulatorio correlaciona con el tamaño del IAM [12].

JUSTIFICACIÓN

La cardiopatía isquémica se presenta cuando las arterias coronarias empiezan a disminuir su calibre o se bloquean, reduciendo el suministro de oxígeno al músculo cardíaco (miocardio), por interrupción o deficiencia del flujo sanguíneo, generando un Síndrome Agudo Coronario (SAC), que puede presentarse como una angina inestable o un infarto agudo al miocardio, dando lugar a necrosis y muerte tisular.

El diagnóstico se realiza con base en tres criterios: clínico, electrocardiográfico y enzimático, de los cuales, al menos dos deben resultar alterados. El diagnóstico por el laboratorio se establece basado en los cambios generados en las concentraciones enzimáticas presentes en el músculo cardíaco, que pueden llegar a niveles muy elevados en casos de isquemia o necrosis tisular.

La enzima creatín fosfoquinasa en su fracción MB (CK-MB) es una de ellas. Se comienza a elevar a las 4-6 horas, con un pico máximo de 12- 24 horas y un retorno a la normalidad a los dos o tres días [2]; se encuentra en el músculo cardíaco y en menor medida en intestino delgado, lengua, diafragma, útero y próstata; es de baja especificidad y se aclara rápidamente de la circulación sanguínea, características poco deseables en un marcador bioquímico.

Recientemente han sido introducidas en el mercado, las troponinas; de las cuales la isoforma cardíaca de la subunidad I (cTnI) presenta una cardioespecificidad cercana al 100%. La determinación de esta subunidad proteica, ha permitido distinguir a pacientes con infarto agudo del miocardio, de aquellos que presentan dolor en el pecho (no-cardíaco), permitiendo establecer el diagnóstico diferencial y el pronóstico de los pacientes que presenten un Síndrome Agudo Coronario.

Los niveles séricos de troponinas son habitualmente muy bajos y en circunstancias normales resultan indetectables. Por lo tanto, son altamente sensibles y específicas. Su elevación se produce a partir de las 3 o 4 h. de la aparición de síntomas de infarto, permaneciendo elevada hasta por 7 días.

Estudios recientes han demostrado que el uso de las pruebas de Troponina I para el diagnóstico del infarto del miocardio y del daño en el músculo cardíaco, pueden mejorar no sólo los resultados médicos [4,3], sino que también reducen la estancia hospitalaria en las unidades de atención y disminuyen los costos anuales asociados en las unidades de cuidado coronario.

Algunos pacientes con SAC pueden ser manejados adecuadamente en una unidad de cuidado intermedio con estrategias no invasivas a más bajo costo, mientras otros requieren estrategias invasivas más agresivas. Es crucial distinguir apropiadamente aquellos con mayor riesgo, en pro de aplicar terapias más agresivas rápidamente.

El diagnóstico inadecuado de enfermedad cardíaca, también genera admisiones hospitalarias innecesarias, y salidas inadecuadas de las salas de emergencia. Pacientes admitidos al hospital con una sospecha de enfermedad cardíaca y sin presentar problemas cardíacos o de riesgo, que son dados de alta, o pacientes a quienes se da de alta como casos no cardíacos, pero con un diagnóstico errado, habiendo tenido un infarto agudo del miocardio.

Si bien es cierto que la introducción de estos nuevos marcadores involucra una alta inversión inicial, el tratamiento temprano y adecuado de pacientes con alto riesgo de IAM, probablemente reducirá costos a largo plazo [12].

Por lo tanto, en este estudio se pretende valorar la utilidad de la troponina I cardíaca, en pacientes con Síndrome Agudo Coronario en vías de mejorar la estratificación de pacientes bajo riesgo de infarto agudo de miocardio, de manera que en un futuro la sustitución del uso de múltiples marcadores cardíacos de poca especificidad, pueda disminuir costos y ayudar en el diagnóstico precoz y preciso de IAM ayudando a salvar vidas.

PROBLEMA

Los pacientes que cursan con procesos de dolor torácico se presentan frecuentemente durante la labor diaria en una Unidad de Urgencias(UU), estos plantean a menudo un problema diagnóstico. Cerca de 85% de los pacientes que se presentan a la UU con posible Síndrome Agudo Coronario, no sufren un infarto agudo al miocardio [16], siendo los niveles séricos de enzimas e isoenzimas cardíacas esenciales para diagnosticar o excluir riesgo de IAM.

En muchas ocasiones las características clínicas no ayudan a discernir entre cuadros de origen coronario y enfermedades de otra causa. Frecuentemente, los datos del ECG son inespecíficos[16] y la CK puede estar elevada. La decisión sobre la medida a seguir puede ser difícil en estos casos. Se presenta con cierta frecuencia el problema de interpretar una elevación de CK en cuadros clínicos que no incluyen al dolor torácico entre sus síntomas.

Según McCord *et al*, alrededor de 2-5% de los pacientes con infarto agudo al miocardio son dados de alta erróneamente en los servicios de emergencias, con severas consecuencias[16], atribuido en muchas ocasiones a valores de enzima falsamente normales.

Es muy conocida la falta de especificidad de la CK. La elevación de la actividad total de esta enzima, así como de su isoenzima (CK-MB), en el infarto agudo de miocardio (IAM), y en afecciones caracterizadas por un grado variable de necrosis muscular han sido documentados.

La determinación de mioglobina en las primeras dos horas de aparición de los síntomas es muy ventajosa. Sin embargo, su rápido descenso sanguíneo unido a su baja especificidad en pacientes con necrosis cardíaca, fallo renal o trauma músculo esquelético [16] disminuyen su confiabilidad.

La introducción de la troponina I como nuevo marcador cardíaco ha traído consigo muchas interrogantes. Ciertos autores le confieren una especificidad cercana al 100% [] acompañada de una alta sensibilidad, mientras otros refieren la formación de complejos, fosforilación, oxidación de la subunidad proteica consiguiendo alteración de sitios de reconocimiento antigénicos. No obstante, a pesar de esto, muchos son los estudios que le confieren mayor sensibilidad en comparación con la CK-MB en síndromes isquémicos cardíacos.

En un estudio reciente, se demostraron pequeñas elevaciones de cTnI en 89% pacientes hospitalizados por severo fallo cardíaco agudo, con niveles de CK-MB normales. Al mejorar el pronóstico, los valores de cTnI disminuyeron, evidenciando así una relación directamente proporcional a la severidad.

Según un estudio realizado por Swaanenburg *et al*, en 89 pacientes con trauma (desaceleración) cardíaca (38 con daño cardíaco y 51 con ausencia de daño cardíaco) los valores de cTnI se mantuvieron normales para aquellos sin daño cardíaco mientras las enzimas convencionales se presentaron elevadas inespecíficamente, lo que impide su uso en pacientes con daño cardíaco traumático.

La utilidad de la cTnI también ha sido demostrada en pacientes sometidos a cirugías cardíacas, valores superiores a 500 ng/L se correlacionan con la ocurrencia de complicaciones cardíacas postoperatorias, tales como infarto o muerte cardíaca [8].

La limitación de la cTnI recae sobre la poca estandarización mundial de los límites de detección, lo que dificulta la compatibilidad de resultados entre las diferentes casas comerciales. Por lo tanto, es importante que el laboratorio informe en el reporte del método empleado en su institución, y de sus límites de referencia o normalidad.

La implementación de nuevos equipos comerciales en los centros de salud conlleva un período de adaptación por parte del personal, estudios de costos y eficiencia, comparación de técnicas y estandarización, con el fin de poder asegurar la validez de los resultados obtenidos.

OBJETIVOS:**Objetivo general:**

Comprobar la utilidad de la determinación de troponina I en el manejo de pacientes con diagnóstico de Síndrome Agudo Coronario.

Objetivos específicos:

1. Seleccionar un grupo de pacientes con pruebas de CK, CK-MB y Troponina I realizadas en el servicio de Emergencias Del Hospital México, simultáneamente.
2. Analizar con frecuencias absolutas y relativas la distribución de pacientes de acuerdo a su diagnóstico clínico y elevación de enzimas y Troponina I cardíaca.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Diseño del estudio.

Se realizó un estudio retrospectivo de expedientes clínicos. Se incluyeron todos los pacientes atendidos en el Hospital México entre los meses de Noviembre 2002 y Abril 2003, a los cuales se les haya solicitado la determinación de enzimas cardíacas (CK, CK-MB) y troponina I (esta prueba sólo se realiza en el Laboratorio del Servicio de Urgencias de esta unidad), además de un electrocardiograma.

Prueba de troponina I (troponin I stat pak)

En el Laboratorio del Servicio de Urgencias del Hospital México se realizó la prueba cualitativa de Troponina I de la casa comercial Chembio Diagnostic systems, (Troponin I stat pak) , basada en un principio inmunocromatográfico, donde se utilizan anticuerpos monoclonales marcados con conjugado de oro coloidal y un segundo anticuerpo monoclonal anti-troponina I inmovilizado en una membrana de nitrocelulosa. La prueba tiene una especificidad cercana al 90% y sensibilidad de 1.0 ng/mL. Valores inferiores podrían generar una reacción débil. Las determinaciones son realizadas con suero humano fresco con una duración aproximada para obtener resultados de 30 minutos.

Las mediciones de CK y CK-MB se realizaron mediante un método cinético enzimático con el equipo Synchron cx[®] de Beckman.

Se consideraron valores de referencia, los establecidos por la casa comercial respectiva (CK 22-269 UI/L; CK-MB 2,3-9,5 U/L; TnI < 0,150 ng/ml).

Análisis de datos

Los datos obtenidos de los pacientes fueron divididos en dos grupos. En un subgrupo se incluyeron aquellos individuos con alteración del electrocardiograma (depresión segmento ST o elevación onda T) y en un segundo subgrupo se incluyeron aquellos pacientes sin alteraciones en el electrocardiograma (EKG). Solo fueron incluidos en esta revisión sujetos cuyo protocolo de análisis químico incluyera la determinación de CK, CK-MB y Troponina I, simultáneamente.

RESULTADOS

Luego de realizar la revisión de expedientes clínicos y hojas de puerta del archivo del Hospital México, se obtuvieron 60 datos de Troponina I, CK-MB, CK, EKG, diagnóstico médico y algunos datos epidemiológicos, de individuos que acudieron al servicio de Emergencias Médicas de dicho hospital entre los meses de Noviembre 2002 y Abril 2003.

Del total de 60 expedientes, se excluyeron tres de ellos por contener datos insuficientes; 28 de los 57 pacientes (49%) habían sido diagnosticados con angina inestable, 11 (19%) con infarto agudo al miocardio y 18 (32%) con cardiopatías diversas; entre ellas cardiopatía valvular, miocardiopatía dilatada y cardiopatía hipertensiva (Gráfico 1).

De la muestra obtenida, se colectaron datos de 34 (60%) pacientes del sexo masculino y 23 (40%) del sexo femenino, con edades entre 26 a 87 años; 25 (44%) individuos eran residentes del área metropolitana , 29 (51%) de otras áreas del país y 3 (5%) sin datos de procedencia.

En el gráfico 2. se observa la distribución absoluta de los 57 pacientes de acuerdo al electrocardiograma y resultado de la prueba de Troponina I, 34 (60%) de los pacientes no presentaron alteración del EKG, mientras 23 (40%) si evidenciaron alteraciones.

Entre los 34 pacientes sin alteraciones del EKG, 30 (88%) presentaron la cTnI negativa, de entre ellos 18 (60%) fueron diagnosticados con angina inestable, 11(37%) con otras cardiopatías y 1(3%) con IAM, los 4 (12%) restantes tuvieron una prueba de Troponina I positiva.

De 23 pacientes con EKG alterado, 18 (78%) presentaron la cTnI negativa, 11 (61%) fueron diagnosticados con angina inestable, 2 (11%) con IAM y 5 (28%) con otras cardiopatías; de los 5 (22%) pacientes restantes con EKG alterado y prueba de Troponina I positiva, 4 (80%) presentaron IAM y 1 (20%) angina inestable.

En la tabla 1. se tabulan los datos epidemiológicos de los pacientes como: edad, sexo, electrocardiograma alterado o normal y el diagnóstico (IAM, angina inestable y otras cardiopatías) según niveles de cTnI positivo / negativo y enzimas cardíacas (CK, CK-MB) elevadas o normales.

Tabla 1. Datos epidemiológicos, electrocardiograma y diagnóstico de acuerdo a la elevación de cTnI, CK-MB, CK en la población estudiada.

Variable	cTnI Positivo, (n=9)	cTnI Negativo, (n=48)	CK-MB* Normal/Bajo, (n=46)	CK-MB* Elevado, (n=11)	CK* Normal/bajo, (n=45)	CK* Elevado, (n=12)
Edad, años	62±28**	56±30	57±30	53±18	60±26	52±25
Sexo, M/F (%M)	5/4 (56)	28/20 (58)	26/20 (57)	8/3 (73)	23/20 (53)	11/3 (21)
Diagnóstico						
IAM, n (%)	7 (78)	4 (8)	5 (11)	6 (55)	3 (7)	8 (18)
Angina Inestable, n(%)	1(11)	27 (56)	24 (52)	4 (36)	24 (53)	4 (9)
Otras cardiopatías,n(%)	1(11)	17 (35)	17 (37)	1 (9)	18 (40)	0 (0)
EKG						
Alterado, n (%)	4 (44)	20 (42)	17 (37)	8 (73)	8 (18)	8 (67)
Normal, n (%)	5 (56)	28 (58)	29(63)	3 (27)	37 (82)	4 (33)

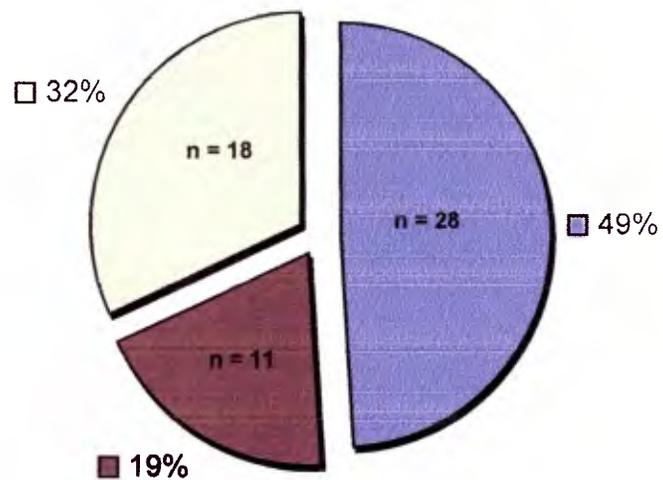
* CK 22-269 UI/L, normal, CK <22 UI/L bajo, CK elevado >269 UI/L

CK-MB 2.3-9.5 U/L normal, CKMB < 2.3 U/L bajo, CKMB > 9.5 U/L elevado.

** Promedio ± D. S.

En el gráfico 3 y 4 se comparan la elevación de las enzimas CK-MB, CK y Troponina (positiva) en los diferentes grupos de pacientes, 7 (78%) de los pacientes con IAM tuvieron la Troponina I positiva, mientras que en 6 (55%) de ellos se elevó también la CK-MB y solamente 8 (18 %) presento CK total aumentada, mientras en los pacientes con angina inestable en 4 (36%) se elevó la CK-MB y 1 (11%) la Troponina I, cabe destacar que en 1 (11%) de los pacientes con otras cardiopatías se reportó la troponina I positiva.

Gráfico 1.
Distribución de pacientes según el diagnóstico. 2003.
(Fuente: Expedientes Clínicos, Hospital México)



■ pacientes con angina inestable ■ pacientes IAM □ pacientes con otras CARDIOPATÍAS

Gráfico 2.
Distribución absoluta de pacientes según electrocardiograma y Troponina I, 2003.

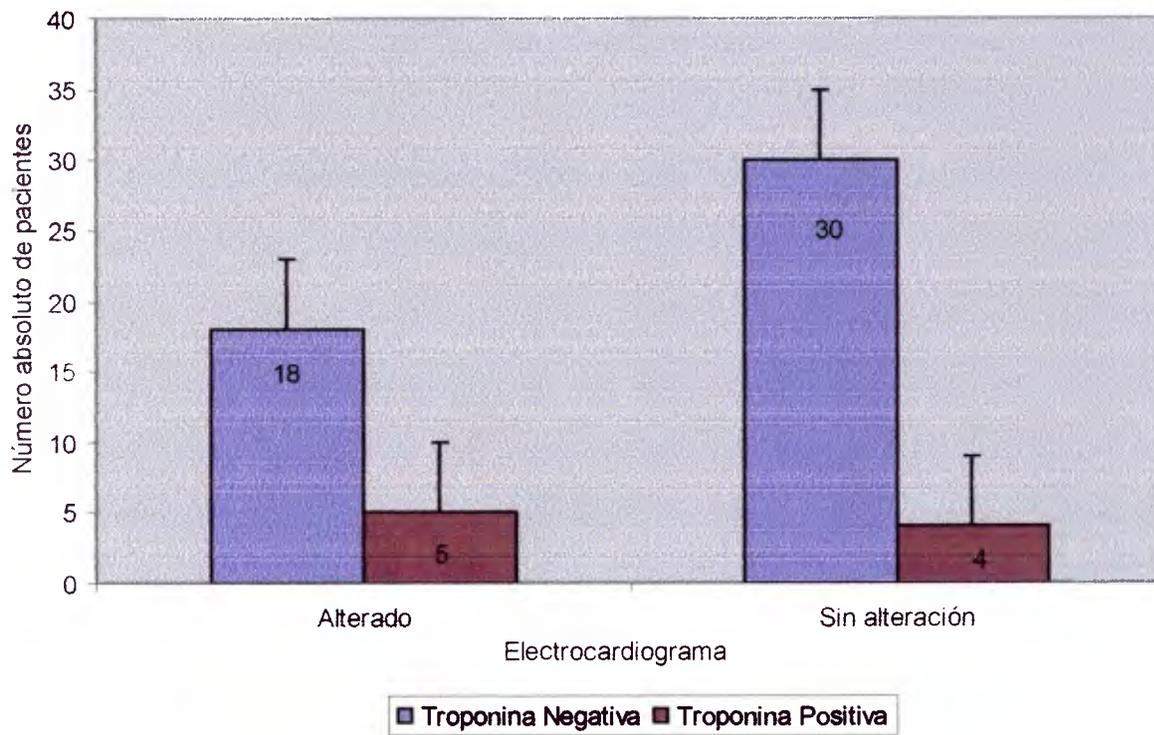


Gráfico 3.
Distribución relativa de pacientes con IAM, angina inestable y otras cardiopatías según prueba de Troponina I positiva, 2003.

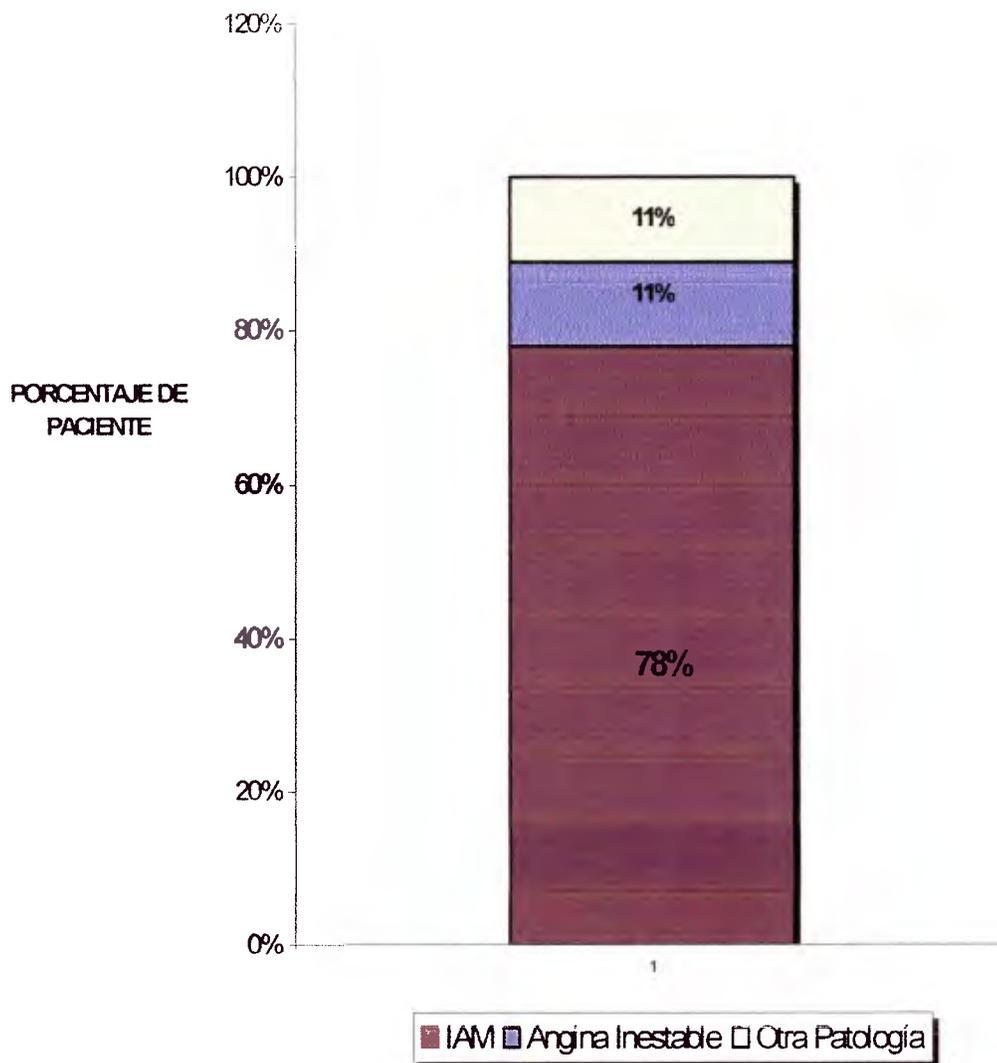
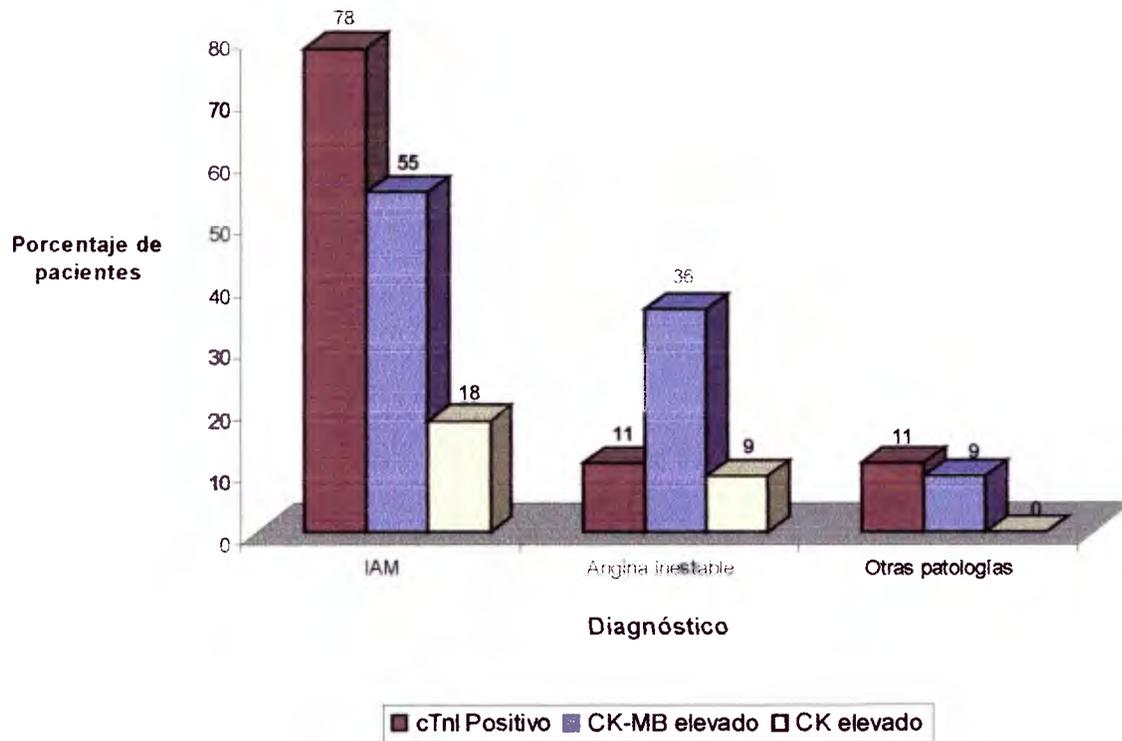


Gráfico 4
Distribución relativa de pacientes con IAM, Angina inestable y otras patologías según elevación de CK-MB, CK y Troponina I, 2003.



DISCUSIÓN

En el análisis retrospectivo de 57 expedientes clínicos del Archivo del Hospital México, 28 (49%) con diagnóstico de angina inestable y 11 (19%) con IAM, se confirma que la Troponina I en pacientes con IAM, es de mayor sensibilidad a la determinación de CK-MB y esta a su vez que la CK (tabla 1. se tabulan dichos porcentajes).

Algunos autores reportan en la literatura una sensibilidad cercana al 100%, para esta proteína [17], Ibáñez y colaboradores reportaron ~91% de especificidad, en pacientes con IAM; en este estudio 1 (11%) de los pacientes con otras cardiopatías la cTnI se encontró positiva con CK-MB normal, sin embargo un diagnóstico incorrecto podría ser considerado.

Según la nueva definición de infarto de miocardio (IM) elaborada por la ESC/ACC (European Society of Cardiology/ American College of Cardiology); las troponinas han pasado a ser el marcador biológico preferido para detectar una necrosis de las células del miocardio, de este modo actualmente pacientes sin alteraciones del EKG, con presencia de síntomas y Troponina I positiva, ya se diagnostican como IAM [24].

También es importante destacar, que condiciones clínica que vayan asociadas a daño de la fibra miocárdica, pueden potencialmente ocasionar aumento de los niveles de la troponina cardíaca I por encima del valor límite esperado, además del IAM y la angina inestable, tales como: insuficiencia cardíaca, miocarditis, cirugía cardíaca, métodos de diagnóstico cardíaco invasivos, lo que podría explicar la poca especificidad hallada en este estudio [14,24].

Además, se ha constatado que los pacientes con concentraciones normales de CK-MB (isoenzima miocárdica de la creatincinasa) y concentraciones elevadas de troponina tienen un mal pronóstico [25].

Los falsos negativos obtenidos en 4 de los pacientes diagnosticados con IAM pueden ser explicados de haber sido realizada la determinación de cTnI en etapas tempranas del daño isquémico, que puede resultar en valores aún inferiores a 0.15 ng/mL, que no alcanzan el nivel de detección de la técnica utilizada en esta unidad, de manera que serían reportados como negativos. Algunos autores han sugerido se realicen varias determinaciones para obtener un resultado confiable ⁽⁴⁾.

A pesar de que la determinación de CK-MB es actualmente la prueba bioquímica para la detección de daño cardíaco ⁽⁴⁾ utilizada en muchos centros de salud, en este estudio, se observó menor sensibilidad de esta enzima que la observada para la Troponina I en pacientes con IAM, seis de cada once pacientes con CK-MB elevado sufrieron IAM (55%). La CK-MB se elevó en 9% de los pacientes con otras cardiopatías y en 27% de los pacientes con EKG normal.

Es conocida la falta de especificidad de la CK-MB en el diagnóstico de IAM, ya que se expresa también en músculo esquelético y por ello se eleva en muchas afecciones musculares, bien sean de origen traumático, infeccioso o inflamatorio. La determinación de la proporción CK-MB / CK es recomendable, ya que de esta forma se aumenta la especificidad para la CK-MB, que por sí sola es baja [17].

Hay que tener en cuenta un reciente hallazgo que indica que la sensibilidad de la troponina puede verse disminuida o incluso ser falsamente negativa por la presencia en el suero de hemoglobina libre -hemólisis por la extracción, anemia hemolítica- o de bilirrubina a concentraciones a partir de 10 mg/100 ml [17].

Algunos de los falsos positivos van a ser por interferencias de otros componentes séricos en la determinación analítica. A este respecto, hay que reseñar que en fecha

reciente se ha comprobado que la presencia en el suero de factor reumatoide produce falsos positivos para troponina-I [22] .

El problema puede solucionarse si se añade un anticuerpo policlonal anti-factor reumatoide. En adelante hay que tener en cuenta esta interferencia a la hora de evaluar la especificidad de la troponina-I.

Limitaciones del estudio

Se deben tener en cuenta algunos puntos que limitan el valor del estudio, como el hecho de que se desconocen los criterios diagnósticos del diferente personal médico.

También se deben contemplar; el tamaño de muestra, diseño del estudio y posibles sesgos de información, así como el hecho de que los pacientes estudiados eran únicamente los que ingresaban en la unidad de emergencias con solicitud de CK, CK-MB y Troponina I, simultáneamente, por lo que algún paciente con una angina de alto riesgo en la U.U sin esta triada (enzimas y proteína, EKG y diagnóstico) era excluido del estudio.

Conclusiones Generales

La cTnI es un marcador de lesión miocárdica superior a los empleados convencionalmente en la actualidad, por su mayores valores de sensibilidad / especificidad y de rendimiento diagnóstico, una elevación de troponina I en pacientes con CK-MB o CK normal sugiere, una participación miocárdica en el proceso, con un grado variable de necrosis.

A pesar de las ventajas que trae consigo la utilización de la Troponina I en el servicio de Urgencias del Hospital México, la utilización de un método cuantitativo o de mayor sensibilidad, sería de gran utilidad para relacionar el grado de isquemia –nivel de cTnI y la estratificación de pacientes de alto riesgo, permitiendo se realice un adecuado y pronto diagnóstico.

Niveles de cTnI positivos, en pacientes de alto riesgo, indicarían la necesidad de monitorear y evaluar continuamente al paciente, mientras aquellos pacientes con valores normales, se les debe realizar una prueba de esfuerzo o análisis adicionales antes de ser descartados.

El empleo de multimarcaadores (CK-MB, CK y Troponina I) permiten evidenciar mejor aquellos pacientes con síndromes agudos coronarios que el empleo, de un único marcador.

RECOMENDACIONES

1. Se implemente un método cuantitativo de análisis para la determinación de Troponina I sérica.
2. Se realicen determinaciones de mioglobina, para aumentar la sensibilidad en etapas tempranas post-IAM y evaluar reinfartos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calderón, CL. La troponina como marcador del daño Cardíaco. **Gaceta de patología clínica** 1998, **4**: 41-45.
2. Fonarow G C. Troponin I diagnostic module. **UCLA division of cardiology** 1996, 1-4.
3. Sánchez, FG. Laboratorio de patología clínica MSB. **Médicasur** 2000, **1**: 2-4.
4. Goldmann BU, Christenson RH, Hamm CW, Meinertz T, Omán EM. Implications of troponin testing in clinical medicine. **Current controlled trials in cardiovascular medicine** 2001, **2**: 75-84.
5. Collinson PO. Cardiac markers into the new millennium. **Annals of clinical biochemistry** 2000; **37**: 109-113.
6. Parmley WW, Wikman-Coffelt J. Physiology of cardiac muscle contraction. **Cardiology** 19 ,**1**: 19-31.
7. Puschendorf B. Strategies for cardiac markers measurement. **Clinical chemistry and laboratory medicine** 1999, **37**: 997-999.
8. Godet G, Dumerat M, Baillard C, Ben Ayed S, Bernard MA, Bertrand M, Kieffer E, Coriat P. Cardiac troponin I is reliable with immediate but not medium-term cardiac complications after abdominal aortic. **Acta Anaesthesiologica scandinavica** 2000, **44**: 592-597.

9. IFFCC Scientific Division committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage. Premises and projects presentation. **Journal of international Federation of Clinical Chemistry and laboratory Medicine** 1999, **11(2)**: 19-23
10. Morjana N A. Degradation of human cardiac troponin I after myocardial infarction. **Biotechnology Applied Biochemistry** 1998; **28**: 105-111.
11. Gürbilek M, Vatansev H, Türk S, Akbulut M, Bor M A. Cardiac troponin I before and after renal dialysis. **Clinical Nephrology** 2000; **54(3)**: 1-4.
12. Falahati A, Sharkey W S, Christensen D, McCoy M, Miller E, Murakami M A, Apple F S. Implementation of serum cardiac troponin I as marker for detection of acute myocardial infarction. **American Heart Journal** 1999; **137(2)**:332-337.
13. Solymoss B C, Bourassa M G, Wesolowska E, Dryda I, Théroux P, Mondor L, Perrault D, Gilfix B M. the role of cardiac Troponin T and other new biochemical markers in evaluation and risk stratification of patients with acute chest pain syndromes. **Clinical Cardiology** 1997; **20**: 934-942.
14. Swaanenburg J C, Klaase J, DeJongste M J, Zimmerman W K, Duis H. Troponin I, troponin T, CKMB-activity and CKMB mass as markers for the detection of myocardial contusion in patients experiencing blunt trauma. **Clinica Chimica Acta** 1998; **272**:171-178.
15. Jaffe A S, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple F, Galván M, Katus H. It's time for a change to a Troponin standard. **Circulation**. 2000; **102**: 1216-1220.

- 16.** McCord J, Nowak M R, McCullough P, Foreback C, Borzak S, Tokarski G, Tomlanovich M C, Jacobsen G, Weaver D. Ninety-minute exclusion of acute myocardial infarction by use of quantitative point-of-care testing of myoglobin and troponin I. *Circulation*.2001; **104**: 1483-1488.
- 17.** Ibáñez J L, Sobrado R, Rivero M, Olite J M, Idoate J M, Berrozpe I, Arina E, Metola L, Sesma J. Utilidad de la troponina I, CPK-MB y mioglobina en el diagnóstico del infarto de miocardio y de los procesos de necrosis muscular de origen no cardíaco. **Anales**. <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol24/n1/orig1.html>
- 18.** Labugger R, Organ L, Collier C, Atar D, Van Eyk E. Extensive Troponin I and T Modification Detected in serum from patients with acute myocardial infarction. *Circulation*.2000;**102**:1221-1226.
- 19.** Kontos M, Jesse R, Anderson P, Schmidt K, Ornato J, Tatum J. Comparison of myocardial perfusion imaging and cardiac troponin I in patients admitted to the emergency department with chest pain. *Circulation*.1999;**99**:2073-2078.
- 20.** Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Ladenson J, Destro A, Baccos D, Rusticali F, Jaffe A. Prognostic influence of elevated values of cardiac Troponin I in patients with unstable angina. *Circulation*. 1997; **95**:2053-259.

- 21.** Pirisi A. Cardiac troponin I proves less accurate in low risk cardiac patients. **Lancet.** 1998; **352**: 41
- 22.** 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**: 753-756.
- 23.** Sosa JF, Borrayo SG, Borja TB, Granados RE, Autrey CA. Valoración diagnóstica de la Troponina I, Mioglobina, Creatinfosfocinasa-MB en Síndromes Coronarios Agudos desde la fase prehospitalaria. **Revista Mexicana de Cardiología** 2002; **13 (3)**: 90.
- 24.** Moríñigo JL, L Sánchez PL, Martín F, Pabón P, Arribas A, Nieto F, Rodríguez J, Ledesma C, Cascón M, Diego M, Luengo CM. Valor pronóstico tardío de la troponina I en los pacientes ingresados en una unidad coronaria por angina inestable. **Revista Española de Cardiología** 2003; **56**: 29 – 34.
- 25.** Alpert, Thygesen .Myocardial infarction redefined. **The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition** 2000; **36 (3)**: 959–69.