

TROPONINAS BIOMARCADORES DE LESIÓN MIOCÁRDICA

TROPONINS BIOMARKERS OF MIOCARDIC INJURY

Ana Consuelo González Patiño⁸
Guillermo Enrique Granados Ramírez⁹

Recibido: 03/10/2010
Aprobado: 20/07/2011

RESUMEN

Los Biomarcadores o Marcadores biológicos son herramientas que, por su disponibilidad, economía, sensibilidad y especificidad, son útiles en el diagnóstico, pronóstico y monitoreo de pacientes caninos y felinos con alteraciones cardiovasculares. Ampliamente utilizados y estandarizados en cardiología humana, se presentan como un excelente complemento, de fácil acceso, para pruebas especializadas como ecografía doppler y electrocardiografía que, en ocasiones, no se encuentran disponibles en la práctica clínica diaria. Las troponinas cardiacas son biomarcadores precoces sensibles y específicos, en la detección de diferentes alteraciones que afectan la integridad del miocardio; son pruebas mínimamente invasivas, de bajo costo y que aportarían información valiosa, en el abordaje de los pacientes cardiópatas; por tanto, debe plantearse la posibilidad de que hagan parte del protocolo en la evaluación rutinaria de los pacientes, con sospecha de enfermedad cardiaca.

⁸ Médico Veterinario Zootecnista. Especialista en Medicina Interna de Caninos y Felinos. Facultad de Ciencias Agrarias. Docente Fundación Universitaria Juan de Castellanos.cvzoomedica@yahoo.com.co

⁹ Médico Veterinario Zootecnista. Especialista en Medicina Interna de Caninos y Felinos. Clínica Veterinaria Zoomédica. granram11@yahoo.es

Palabras clave: Biomarcador, Troponinas, cardiópata, cardiología Veterinaria.

ABSTRACT

Biomarkers or Biological markers are tools that for their availability, economy, specificity and sensitivity are useful in the diagnosis, prognosis and monitoring of canine and feline patients with cardiovascular alterations; widely used and standardized in human cardiology, presented as an excellent complement, of easy access, for specialized tests such as Doppler ultrasound and electrocardiography that, sometimes, are not available in everyday clinical practice. The cardiac troponins are sensitive and specific biomarkers in the detection of different abnormalities that affect the integrity of the myocardium, these are minimally invasive tests, inexpensive and would provide valuable information in the treatment of cardiac patients; therefore, the possibility of making these part of the protocol in the routine evaluation of patients, with suspect of heart disease should be considered.

Key words: Biomarker, troponins, heart patient, Veterinary Cardiology

En medicina humana, el diagnóstico de las enfermedades cardiovasculares se ve apoyado por importantes ayudas complementarias a la auscultación y al examen clínico, como la radiología, ecocardiografía, electrocardiograma y serología, entre otras. Este tipo de exámenes mejoran el desempeño de los profesionales, permitiéndoles emitir diagnósticos más acertados y pronósticos mejor sustentados. De esta forma, se pueden ofrecer alternativas terapéuticas para los pacientes, mejorando la calidad de vida de los mismos.

En Medicina Veterinaria, hasta hace algún tiempo los profesionales de estas áreas solo contaban con herramientas básicas, como el examen clínico y semiológico, incluyendo la auscultación para la detección y evaluación de enfermedades del miocardio. Poco a poco, se fueron incluyendo las ayudas paraclínicas, utilizadas en medicina humana, a excepción del uso de los biomarcadores, que hasta ahora están siendo estudiados y podrían ser una herramienta útil, en el diagnóstico y pronóstico de enfermedades cardiovasculares de perros y gatos. En ese sentido, es importante tener en cuenta que las ayudas diagnósticas especializadas son muy importantes,

en la evaluación de las alteraciones cardiacas, y que por tanto, requieren de equipos sofisticados y costosos, adicionalmente, de la interpretación de resultados por parte de profesionales adecuadamente entrenados. Dichas condiciones, en muchas ocasiones, no están disponibles en la práctica clínica diaria, por el contrario, el uso de biomarcadores específicos de lesión cardiaca son pruebas mínimamente invasivas, de bajo costo y que aportarían información valiosa en el abordaje de los pacientes cardiopatas.

Un Biomarcador es una sustancia elaborada por un tejido determinado y puede ser medida en la circulación. Para que sean, clínicamente útiles, los Biomarcadores deben ser liberados en forma proporcional al daño tisular y brindar información sobre la presencia, severidad y pronóstico de un proceso patológico, así como respuestas farmacológicas a intervenciones terapéuticas, señalan algunos estudios de Reynolds y Oyama (2008), Bielekova & Martin (2004), así como Boswood *et al.* (2008). Cuando los miocitos sufren necrosis, se desarrolla alguna lesión celular de consideración, pierden la integridad de su membrana y permiten el paso de moléculas al tejido intersticial, en el que son absorbidas por los capilares y el sistema linfático, alcanzando la circulación sistémica. Estas moléculas son las que se denominan “**Biomarcadores o Marcadores Biológicos**”, que sirven para determinar el daño del músculo cardiaco, como sostienen los trabajos de López (2003), de Wess, *et al.* (2010), Ljungvall *et al.*, (2010), y Guyton & Hall (2001).

Los trabajos teóricos de Berlante (2001), Spratt, *et al.* y Archer (2005) Adin, *et al.* (2006), señalan que todos los marcadores séricos proporcionan información pronóstica, pero las troponinas evidencian daño cardiaco, aun cuando los demás biomarcadores se encuentran normales.

Marcadores biológicos como la CK (creatinin cinasa), la CK-MB (isoenzima MB de creatinin cinasa), la mioglobina, lactato deshidrogenasa, entre otros, ayudan a la detección temprana de problemas de isquemia del miocardio siendo bastante sensibles; sin embargo, carecen de especificidad, debido a que sus niveles séricos tienden a aumentar cuando se presentan lesiones en otros sistemas orgánicos (enfermedad hepática o renal, lesión de músculo esquelético), según Spratt *et al.* (2005), y Erling & Mazzaferro (2008). En la actualidad, se están investigando biomarcadores más precoces, sensibles y específicos, en la detección, no solo de procesos de isquemia transitoria, sino también en ausencia de necrosis; uno de los marcadores que cumplen con dichas características es la troponina.

Las troponinas

Las troponinas son proteínas que se localizan en los filamentos delgados de las fibras musculares y que regulan la interacción de la actina y la miosina, en la contracción de las células musculares. El complejo troponina está formado por tres moléculas o subunidades. La troponina T, la troponina I y la troponina C, afirman Babuin (2005), Spratt *et al.*, (2005), y Reynolds & Oyama (2008). La subunidad T es la responsable de la ligadura al complejo Tropomiocina, la troponina I actúa inhibiendo la interacción actina, miosina, al descender la afinidad del calcio por la subunidad C. Esta última regula la contracción del músculo al ligarse con el calcio, luego de la inhibición de la troponina I. La troponina C es común para músculo esquelético y cardíaco, según los estudios de Zoysa (2004), Thygesen *et al.* (2010), y De Jossi, *et al.* (2006).

La Troponina T y la Troponina I, son las que revisten interés diagnóstico miocárdico, ya que codifican proteínas en el músculo esquelético, diferentes a las del músculo cardíaco, como se mencionó anteriormente. Las Troponinas cardíacas, tienen una pequeña fracción, disuelta en el citoplasma de los cardiomiocitos, alrededor del 2 al 8% en humanos. Esta característica hace que estas enzimas sean una alternativa eficaz, en la detección precoz de las lesiones reversibles como la isquemia, o irreversibles como la necrosis, afirman Yeshitila (2009), Thygesen, *et al.* (2010), y Appelbaum *et al.* (2004).

La troponina T (TnT) pesa 37 Da, y la troponina I (TnI) pesa 21 Da. Estas están ausentes en el plasma de pacientes normales y aumentados en lesión miocárdica. Se pueden identificar a través de Ac Monoclonales o pruebas de serología. A través de diferentes ensayos y estudios, se ha podido comprobar que la TnT, tiene gran sensibilidad y especificidad cardíaca y es de gran utilidad en el diagnóstico del infarto agudo del miocardio en humanos, como lo han señalado recientemente Babuin (2005), Spratt *et al.* (2005), Lym *et al.* (2006), Perel & Echin (2006), y Perna (2007).

En Medicina Veterinaria, se ha reevaluado la utilidad de la TnT, ya que esta patología no es de alta presentación en caninos y felinos, pero estudios recientes, desarrollados en estas especies han demostrado la utilidad de estas enzimas, en el diagnóstico de lesiones reversibles, isquemias silentes y asintomáticas y, especialmente, en lesiones donde los períodos de isquemia son prolongados. Aun, sin la existencia de necrosis, se detectan aumentos significativos en sangre a las pocas horas de la

lesión, consideran Capdvila (2001), Herndon, *et al.*, (2002), y Reynolds & Oyama (2008).

De igual forma, se ha determinado que las concentraciones séricas de TnI, pueden ser útiles en establecer la presencia y severidad de la insuficiencia cardiaca, lo cual se relaciona con los hallazgos que indican que la hipertrofia del miocardio, asociada a la insuficiencia cardiaca implica apoptosis y remodelación del miocito (Spratt *et al.*, 2005); los niveles de troponina I se consideran, altamente, sensibles y específicos de daño celular y necrosis miocárdica; la homología de la troponina cardiaca I, entre las diferentes especies de mamíferos, permite una medición acertada en perros y gatos, utilizando inmunoensayos, desarrollados para humanos (Reynolds & Oyama, 2008).

Las troponinas y su detección en sangre siempre se relacionaron con el infarto agudo y con la necrosis del miocardio, y se ha descrito la relación entre el aumento de la troponina I (TnI) y la presencia de fallo cardiaco, insuficiencia cardiaca, tromboembolismo pulmonar, enfermedad aórtica, miocardiopatía, asociada a insuficiencia renal aguda, miocarditis, pericarditis, taquí y bradiarritmias, trauma cardiaco, entre otras. Asimismo, se encuentran reportes de niveles altos de troponina cardiaca en condiciones no relacionadas con el daño del miocardio, tales como accidente cerebro-vascular, hemorragia subaracnoidea, enfermedad endocrina, polimiositis y dermatomiositis (Zoyza, 2004), dilatación vólculo gástrico, trauma cerrado de tórax y Babesiosis (Adin *et al.*, 2006).

La ausencia de troponinas no descarta enfermedad cardiaca, siempre hay que relacionar los resultados obtenidos con la evidencia clínica. Por ello, el clínico no debe basar sus decisiones, únicamente, en la normalidad del parámetro para las troponinas; debe tenerse en cuenta el valor del ensayo utilizado y la información obtenida por medio de las demás pruebas paraclínicas apropiadas para el diagnóstico y manejo de las alteraciones cardiacas.

CONCLUSIÓN

La detección de troponinas, junto con otros marcadores, son una herramienta diagnóstica y pronóstica que proporcionan un soporte en la toma de decisiones terapéuticas, además de permitir identificar y abordar pacientes con alteraciones cardiacas y pacientes de alto riesgo, críticamente enfermos, en medicina humana. Por esta razón, es importante continuar

con el desarrollo de estudios y ensayos clínicos, en Medicina Veterinaria, que permitan determinar la utilidad de los diferentes biomarcadores, para alteraciones específicas en pequeños animales.

Las troponinas, a diferencia de otros marcadores, son altamente sensibles y específicas en la detección y evaluación de alteraciones cardiacas tales como el infarto agudo del miocardio, la insuficiencia cardiaca congestiva entre otras. Estas evidencias han motivado la investigación del papel que pueden jugar las troponinas en Medicina Veterinaria y, de hecho, varios autores han demostrado su utilidad en la práctica clínica diaria, planteando la posibilidad de que la medición de los niveles séricos de troponinas hagan parte del protocolo en la evaluación rutinaria de los pacientes con sospecha de enfermedad cardiaca, puesto que la prueba es poco invasiva, rápida y económica, además de específica y sensible.

REFERENCIAS

- Adin, D.B., Oyama, M., Sleeper, M. & Rowan, J. (2006). Comparison of Canine Cardiac Troponin I Concentrations as Determined by 3 Analyzers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 1136-1142.
- Appelbaum, E., Uroojzafar, M., Glick, C., Stec, S., Southern, W., Sarkozi, L., Wallenstein, S., Chesebro, J. & Farkouhduer, M., (2010). The Incremental Value of Troponin-I Testing in Patients with Intermediate Risk Unstable Angina. *Clinical Cardiology*, 27, 646-651.
- Babuín, L. & Jaffe, A. (2005). Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *Canadian Medical Association Journal*, 173 (10), 1191-1202.
- Berlante, E. 2001. Marcadores bioquímicos de injuria miocárdica: rol pronóstico en la angina inestable y el infarto. *Revista del Consejo Argentino de Residentes en Cardiología*, 17 (64), 215-235.
- Bielekova, B. & Martin, R. (2004). Development of biomarkers in multiple sclerosis. *Brain*, 127, 1463-1478.
- Boswood, A., Dukes-McEwan, J., Loureiro, J., James, R., Martin, M., Stafford-Johnson M., Smith P., Little, C. & Attree, S. (2008). The

diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. *Journal of small animal practice*, 49, 26-32.

- Capdevila, C., Portolés, M., Herndon, A., Pallarés, V. & Cosin, J. (2001). La troponina T como posible marcador del daño miocárdico menor. Su aplicación en el miocardio aturdido y en la isquemia silente. *Revista española de cardiología*, 54, 580-591.
- Erling, P. & Mazzaferro, E. (2008). Left-sided Congestive Heart failure in dogs: Pathophysiology and diagnosis. *Compendium on continuing education*, 30 (2), 79-91.
- Guyton, A.C. & Hall, J.E. (2001). *Tratado de fisiología Médica*. Madrid: Interamericana Mc Graw Hill.
- Herndon, W., Kittleson, K., Sanderson, K., Drobatz & Clifford, C. (2002). Cardiac troponin in feline hypertrophic cardiomyopathy. *Journal fo Veterinary Internal Medicine*, 16, 558-564.
- Jossi, S., Gordon, S., Legge, M. & Armstrong, G. (2006). All troponins are not created equal. *Internal Medicine Journal*, 36 (5), 325-327.
- Lim, W., Qushmag, I., Devereaux, P., Tacones-Ansdell, D., Lauzier, F., Ismail, A., Crowther, M. & Cook, D. (2006). Elevated Cardiac Troponin Measurements in Critically III Patients. *Archives of Internal Medicine*, 166, 2446-2454.
- Ljungvall I., Höglund K., Tidholm A., Olsen L., Borgarelli M., Venge P. & Häggström J. (2010). Cardiac Troponin I Is Associated with Severity of Myxomatous Mitral Valve Disease, Age, and C-Reactive Protein in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 153-159.
- López J. (2003). Troponinas y otros marcadores de daño miocárdico. Mitos y realidades. *Revista española de cardiología*, 56, 34-37.
- Perel, C. & Echin, M. (2006). Insuficiencia cardiaca y tiroides Daño miocárdico en el hipotiroidismo. *Insuficiencia Cardiaca*, 1(1), 43-51.
- Perna, E. (2009). Utilidad de los marcadores serológicos en el diagnóstico y estratificación de riesgo de la insuficiencia cardiaca. *Insuficiencia cardiaca*, 2 (2), 55-61.

- Reynolds, C. & Oyama, M. (2008). Biomarkers in the diagnosis of canine heart disease. *Veterinary Focus*, 18 (3), 2-6.
- Spratt, D., Mellanby, R., Drury, R. & Archer, J. (2005). Cardiac troponin I: evaluation of a biomarker for the diagnosis of heart disease in the dog. *Journal of small animal practice*. 46 (3), 139-145.
- Thygesen, K., Mair, J., Katus, H., Plebani, M., Venge, P., Collinson, P., Lindahl, B., Giannitsis, E., Hasin, Y., Galvani, M., Tubaro, M., Alpert, J., Biasucci, L., Koenig, W., Mueller, C., Huber, K., Hamm, K. & Jaffeit, A. (2010). Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *European Heart Journal*. 31, 2197–2206.
- Wess, G., Simak, J., Mahling, M. & Hartmann, K. (2010). Cardiac Troponin I in Doberman Pinschers with Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 843-849.
- Yeshitila, A. (2009). Elevated Serum Cardiac Troponin in Non-acute Coronary Syndrome. *Clinical Cardiology*, 32 (1), 15-20.
- Zoysa, J. (2004). Cardiac troponins and renal disease. *Nephrology*. 9 (2), 83-88.