



# Nuevas pruebas diagnósticas para la determinación de troponina I en pacientes con cardiopatía isquémica

Juan Carlos Corona-de los Santos<sup>1</sup>  
Débora Adalid-Arellano<sup>2</sup>  
Laura López-Pelcastre<sup>3</sup>  
Martin Domínguez-Hernández<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Jefe del área de transfusiones.

<sup>2</sup> Jefa del servicio de Admisión Continua para Adultos.

<sup>3</sup> Jefa del servicio de Laboratorio Central.

<sup>4</sup> Patólogo clínico.

Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México DF.

## RESUMEN

**Antecedentes:** el desarrollo de técnicas de detección y cuantificación de troponinas cardíacas con alta sensibilidad y especificidad ha permitido mejorar el pronóstico de pacientes con enfermedades coronarias agudas. Cuando los miocardiocitos sufren necrosis pierden la integridad de su membrana, y el contenido citosólico se libera al torrente circulatorio al comienzo de los síntomas.

**Objetivo:** determinar la sensibilidad y especificidad del método cuantitativo y cualitativo de troponina I en pacientes con cardiopatía isquémica.

**Material y métodos:** estudio transversal, analítico, descriptivo y observacional; se seleccionaron pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica a quienes se les realizaron las pruebas de tamizaje TRIAGE (se adiciona la muestra de sangre total al dispositivo y las células se separan del plasma mediante un filtro incorporado) y ZAP (la muestra se mueve a través del canal receptor por capilaridad, los anticuerpos detectores antitroponina I cardíaca e IgG leporina conjugada forman complejos cromáticos).

**Resultados:** ambas técnicas mostraron adecuada sensibilidad y especificidad, además de relacionarse con el género, la edad y el tiempo de evolución para establecer el diagnóstico y pronóstico oportunos de cardiopatía isquémica.

**Conclusiones:** el diagnóstico temprano de los síndromes coronarios agudos se asocia con atención oportuna, disminución de la morbilidad y mortalidad, y adecuada administración de recursos hospitalarios.

**Palabras clave:** cardiopatía isquémica, sensibilidad, especificidad, troponina I.

## New diagnostic tests for troponin I in patients with ischemic heart disease

### ABSTRACT

**Background:** The development of techniques for detection and quantification of cardiac troponins with high sensitivity and specificity, has improved the prognosis. When cardiomyocytes undergo necrosis

Recibido: 15 de junio 2015

Aceptado: 23 de agosto 2015

### Correspondencia

Dr. Juan Carlos Corona de los Santos  
Seris y Zaachila s/n  
02990, México, DF.  
juan.coronas@imss.gob.mx

### Este artículo debe citarse como

Corona-de los Santos JC, Adalid-Arellano D, López-Pelcastre L, Domínguez-Hernández M. Nuevas pruebas diagnósticas para la determinación de troponina I en pacientes con cardiopatía isquémica. Med Int Méx 2015;31:551-558.

lose membrane integrity and the cytosolic content is released into the bloodstream at the start of symptoms.

**Objective:** To determine the sensitivity and specificity between the quantitative and qualitative method of troponin I in patients with ischemic heart disease.

**Methods:** transversal, analytic, descriptive and observational study; patients with suspected ischemic heart disease in the Specialty Hospital National Medical Center La Raza to the triage test is conducted by adding whole blood to the device so that the cells are separated from plasma by means of a built-in filter. ZAP the sample moves through the capillary channel receiver detectors cardiac troponin I antibodies and IgG conjugated leporida chromatic form complexes.

**Results:** Both methods with adequate sensitivity and specificity as well as the association of gender, age and time of evolution for the diagnosis and evolution of ischemic heart disease were compared.

**Conclusions:** Early diagnosis of acute coronary syndromes favored access to timely care, decreased morbidity and proper management of hospital resources.

**Key words:** Isquemic heart disease, Sensitivity, Specificity, Troponin I

## ANTECEDENTES

En la valoración del paciente con sospecha de cardiopatía isquémica es preciso detectar marcadores bioquímicos con elevada sensibilidad y especificidad para: a) realizar el diagnóstico diferencial con alteraciones que evolucionan con aumento de creatincinasa (CK) y creatincinasa-MB (CK-MB); b) detectar daño miocárdico más leve, y c) estratificación rigurosa del riesgo de los pacientes.

El desarrollo de técnicas de detección y cuantificación de las troponinas cardíacas T y I, con su alta sensibilidad y especificidad, ha permitido conseguir estos objetivos de una forma decisiva. La incorporación de las troponinas cardíacas para el tratamiento de la cardiopatía isquémica ha sido tan importante que ha obligado a revisar, recientemente, el concepto de infarto agudo de miocardio por la comisión de expertos de la *European Society of Cardiology* y del *American College of Cardiology*.<sup>1</sup>

El complejo troponina está formado por tres subunidades diferentes: troponina C (proteína de unión al calcio), troponina T (proteína de unión a la tropomiosina) y troponina I (proteína inhibidora). Estas proteínas regulan la interacción entre actina y miosina en el músculo estriado durante el fenómeno de contracción-relajación muscular. La secuencia de aminoácidos de las subunidades T y I del miocardio del paciente adulto es diferente a la del músculo esquelético, pues está codificada por distintos genes. Estos pequeños fragmentos proteicos proporcionan la especificidad del músculo esquelético, y a la vez permiten utilizarse como epítomos para la preparación de anticuerpos monoclonales, que posibilitan su detección y cuantificación.<sup>1,2</sup>

La troponina T (TnTc) fue la primera proteína cardíaca en ser aislada. Su peso molecular es de 33 kDa y el de la troponina I (TnIc) de 23 kDa. Son moléculas mucho más ligeras que la isoforma-MB de la creatincinasa (86 kDa). Un pequeño porcentaje de ambas troponinas



se encuentra disuelto en el citoplasma de los miocardiocitos, que constituye entre 6 y 8% de la troponina T y entre 2 y 3% de la troponina I cardíacas en humanos.<sup>3,4</sup>

La mayor parte de la troponina cardíaca, a diferencia de la creatincinasa-MB, permanece unida con las miofibrillas del miocito. Esta distribución explica la particular cinética observada durante un evento de infarto agudo de miocardio. Cuando los miocardiocitos sufren necrosis pierden la integridad de su membrana y el contenido citosólico se libera al torrente circulatorio desde la microcirculación y los vasos linfáticos.<sup>5</sup> La rápida liberación de la fracción citosólica de las troponinas permite su detección entre 3 y 12 h, desde el comienzo de los síntomas coronarios hasta alcanzar su concentración máxima entre las 12 h y el día 21 para la troponina T y sobre las 24 h para la troponina I. Sus concentraciones se normalizan de 5 a 14 días.<sup>6</sup>

Las troponinas cardíacas permiten detectar grados más leves de necrosis que la creatincinasa-MB. Algunos autores denominan “microinfarto” o “daño miocárdico menor” a la elevación de troponinas cardíacas, con concentraciones normales de creatincinasa y creatincinasa-MB. Además de este aumento en la sensibilidad para detectar necrosis miocárdica, las troponinas cardíacas tienen un valor predictivo importante en los pacientes con cardiopatía isquémica.<sup>7,8</sup> No obstante, cada laboratorio debe determinar sus propios valores de referencia. La sensibilidad en la determinación de las troponinas cardíacas ha evolucionado paralelamente con las mejoras tecnológicas de los últimos años. El trabajo de Morrow y sus colaboradores sugiere puntos de corte más predictivos para el riesgo de mortalidad e infarto agudo de miocardio en pacientes con síndrome coronario agudo de 0.1 ng/mL para troponina I y de 0.01 ng/mL para troponina T, mientras que el límite recomendado para diagnosticar infarto agudo de miocardio es de

0.4 ng/mL para la troponina I y de 0.1 ng/mL para la troponina T<sup>11</sup>.<sup>9</sup> Con el desarrollo de técnicas analíticas de rápida respuesta se ha reducido el grado de interferencias e incrementado la sensibilidad para las pruebas cualitativas.

Algunos estudios han detectado posibles interferencias en la cuantificación de troponina I de pacientes con concentraciones elevadas de bilirrubina y hemólisis grave, con diferentes tipos de reactivos. En la determinación debe considerarse la posible subestimación de la concentración de troponinas cardíacas, principalmente cuando se utiliza plasma heparinizado, en lugar de suero.<sup>10</sup> Sin embargo, la mayor parte de los métodos actuales presentan problemas preanalíticos, analíticos y postanalíticos, en específico: falta de estandarización e imprecisión en el nivel de decisión o de corte.<sup>11</sup>

Los pacientes con síndrome coronario agudo representan una población muy heterogénea, con amplia variabilidad en el riesgo mortalidad o recurrencia de eventos isquémicos. Con base en esta variabilidad, es absolutamente necesario establecer métodos que permitan estratificar el riesgo, que tendrá implicaciones inmediatas en la elección del tratamiento.<sup>12</sup>

La utilidad de las troponinas radica en su gran cardioespecificidad;<sup>13</sup> por lo tanto, evaluar e identificar las nuevas pruebas de diagnóstico para el tratamiento de enfermedades coronarias simplifica la posibilidad de mayor expectativa de vida.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio trasversal, analítico, descriptivo y observacional realizado en pacientes con cardiopatía isquémica, adscritos al Hospital de especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, del Centro Médico Nacional La Raza (IMSS), entre enero y julio de 2014.

Se determinaron la sensibilidad y especificidad del método cuantitativo TRIAGE y del cualitativo ZAP, según las concentraciones de troponina I cardiaca.

Se seleccionaron pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica, que por el tiempo de evolución se encontró en un periodo de 2 a 24 horas de iniciar los síntomas coronarios. Se eliminaron los pacientes con datos de interferencia analítica para la determinación de troponina I como: insuficiencia renal aguda o crónica, deportistas de alto rendimiento, quienes tuvieran concentraciones de triglicéridos mayores de 1,000 mg/dL y bilirrubina total o mayor de 30 mg/dL.

**Protocolo de estudio:** el procedimiento de la prueba incluyó la adición de 35 a 40  $\mu$ L de la muestra de sangre recolectada con ácido etildiaminotetracético (EDTA) en el orificio del dispositivo de prueba TRIAGE. Después de depositar la muestra, las células sanguíneas se separaron del plasma mediante un filtro incorporado en el dispositivo de prueba. La muestra reaccionó por conjugados de anticuerpos fluorescentes y pasaron por el dispositivo de prueba por acción capilar. Los complejos de cada conjugado de anticuerpos fluorescentes fueron capturados en zonas determinadas, que resultaron en la unión específica para cada analito.

El dispositivo de prueba contiene: anticuerpos monoclonales murinos contra creatincinasa-MB; la mioglobina y troponina I incluye anticuerpos policlonales murinos contra creatincinasa-MB y la mioglobina tiene anticuerpos policlonales de cabra contra troponina I, además de tinte fluorescente, una fase sólida y estabilizadores. Se analizaron las muestras de sangre en el dispositivo de prueba inmediatamente o después de 4 horas de su obtención. Para el control de calidad y validación del método de cada dispositivo se utilizó un equipo para la determinación

cuantitativa con dos materiales de control de concentraciones diferentes, que se procesaron automáticamente con cada muestra del paciente, solución de controles líquidos externos o muestras para pruebas de aptitud.

Después de analizar las muestras de los pacientes o controles externos, si un analito fallaba por alguna razón (falla de un control incorporado o un control externo fuera del intervalo), no se contempló como resultado para este protocolo. Los intervalos de medición de troponina I fueron: 0.05-30 ng/mL.

El sistema ZAP Tnl (troponina I) consistió en un ensayo inmunocromatográfico de fase sólida. La carcasa de plástico contiene una tira reactiva constituida por varias capas, en donde una muestra de sangre total (plasma o suero) se aplica en la hendidura mediante un dispositivo de transferencia (aproximadamente 1 gota o 35 a 40  $\mu$ L). La muestra se mueve a través del canal receptor por capilaridad y la prueba se inicia solamente cuando existe suficiente cantidad de la muestra para llenar por completo el canal receptor. La muestra migra a través de las membranas separadoras, que retrasan la migración de los eritrocitos. En el separador de fibra de vidrio los anticuerpos detectores antitroponina I cardiaca e IgG leporina conjugada con oro coloidal se unen a la troponina I cardiaca de la muestra para formar complejos cromáticos. Los complejos cromáticos migran hacia la ventana de prueba, donde son capturados por otros anticuerpos murinos monoclonales antitroponina I cardiaca, y se inmovilizan en las regiones de prueba de la membrana analítica de nitrocelulosa T. Los anticuerpos no conjugados continúan migrando hacia la banda de control, donde son capturados por anticuerpos de cabra policlonales antiinmunoglobulinas leporinas. La detección de una banda de color rojo a morado, en la ventana de prueba de la posición T, indica que la muestra contiene troponina I cardiaca igual



o mayor de 0.5 ng/mL. Únicamente la aparición de la banda de control indica que las concentraciones de troponina I cardíaca son indetectables. Se considera negativa la muestra que no tiene reacción después de transcurrir 15 minutos. El control de calidad y la validación de la prueba se apoya con la visualización de la banda de control en toda prueba realizada, que garantiza que la migración de la muestra haya sido completa. Los intervalos de medición de troponina I se consideraron positivos con concentraciones mayores de 0.5 ng/mL y negativos con menores de 0.5 ng/mL.

Se utilizó estadística descriptiva para las variables nominales,  $\chi^2$  con corrección de Yates para resultados  $> 5$  y prueba exacta de Fisher para  $< 5$  en cualquiera de los valores introducidos en los cuadros de contingencia. Se consideró estadísticamente significativa la  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Se procesaron 178 muestras de pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio: 129 (72%) correspondieron a hombres y 49 (28%) a mujeres ( $p < 0.05$ ). Se observaron 45 muestras de hombres vs 16 de mujeres con elevadas concentraciones de troponina I. Entre los resultados negativos se obtuvieron 84 muestras de hombres y 33 de mujeres con valores normales ( $< 0.04$  ng/mL),  $p < 0.05$  con corrección de Yates por tamaño de muestra (Cuadro 1).

De acuerdo con la edad media calculada para estratificación, se registraron 104 pacientes mayores *versus* 74 menores de 60 años de edad ( $p < 0.05$  estadísticamente significativa). (Cuadro 2)

Según el tiempo de inicio de los síntomas coronarios, se observó mayor número de pruebas positivas con concentraciones de troponina I en pacientes con cuadros clínicos de más de 12 h (128 muestras) *versus* menos de 12 h (50

muestras), con significación estadística  $p < 0.05$ . (Cuadro 3)

Los pacientes analizados con el método ZAP se incluyeron en un cuadro de contingencia y se calculó una sensibilidad de 75%, especificidad de 94%, valor predictivo positivo de 86% y negativos de 88% (Cuadro 4). De acuerdo con la prueba cuantitativa TRIAGE, se obtuvo una sensibilidad y especificidad de 100%, respectivamente (Cuadro 5).

## DISCUSIÓN

El diagnóstico oportuno de pacientes con síndromes coronarios agudos aumenta de manera significativa la posibilidad de recibir atención médica especializada y ayudar a establecer un mejor pronóstico.

Según la bibliografía internacional, las enfermedades coronarias afectan con mayor frecuencia a los hombres mayores de 60 años de edad, principalmente en países industrializados.

El tiempo de inicio de los síntomas coronarios es un factor fundamental para la determinación analítica de troponina I en sangre. Pueden utilizarse las pruebas cualitativas (ZAP) con alta sensibilidad para el tamizaje de pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica y las cuantitativas (TRIAGE) por gran especificidad para determinar la evolución después establecer el tratamiento. Esta información es útil para definir si el tratamiento es eficaz en la reducción paulatina de las concentraciones plasmáticas de troponina I.

El desarrollo de nuevos métodos diagnósticos facilita el desempeño clínico de áreas críticas; el objetivo sigue siendo delimitar el margen de error, descartar falsos-negativos y contar con una prueba de tamizaje con excelente sensibilidad para el tratamiento oportuno, desde al acceso a

**Cuadro 1.** Relación de cardiopatía isquémica por género mediante la prueba TRIAGE ( $p < 0.05$  con corrección de Yates)

		Hombres	Mujeres	Total
Resultados de la prueba TRIAGE	(+)	45	16	61
	(-)	84	33	167
	<b>Total</b>	129	49	178

  

Análisis estadístico de las variables (resultados de la prueba versus género)				
Ho	Prueba	Valor estadístico	Valor de $p$	Resultados
Independientes el resultado de la prueba y el género	$\chi^2$	0.078	0.779	No se rechaza Ho
	Corrección de Yates	0.011	0.026	Se rechaza Ho
	Prueba exacta de Fisher	0.000	0.000	Se rechaza Ho

**Cuadro 2.** Distribución por edad ( $p < 0.05$  pacientes mayores de 60 años de edad)

TRIAGE (prueba cuantitativa; patrón de referencia)				ZAP (prueba cualitativa; comparación)			
Conteo < PCE (+)	Conteo < PCE (-)	Conteo > PCE (+)	Conteo > PCE (-)	Conteo < PCE (+)	Conteo < PCE (-)	Conteo > PCE (+)	Conteo > PCE (-)
24	50	37	67	24	50	29	75
<b>Punto de corte para edad (PCE): 60</b>							
Conteo < PCE (+)	Conteo < PCE (-)	Conteo > PCE (+)	Conteo > PCE (-)	Conteo < PCE (+)	Conteo < PCE (-)	Conteo > PCE (+)	Conteo > PCE (-)
24	50	37	67	24	50	29	75
178				178			

**Cuadro 3.** Distribución por tiempo de inicio de los síntomas de enfermedad coronaria aguda ( $p < 0.05$  pacientes mayores de 60 años de edad)

TRIAGE (prueba cuantitativa; patrón de referencia)				ZAP (prueba cualitativa; comparación)			
Conteo < PCT (+)	Conteo < PCT (-)	Conteo > PCT (+)	Conteo > PCT (-)	Conteo < PCT (+)	Conteo < PCT (-)	Conteo > PCT (+)	Conteo > PCT (-)
47	81	14	36	43	85	10	40
<b>Punto de corte para tiempo (PCT): 12</b>							
Conteo < PCT (+)	Conteo < PCT (-)	Conteo > PCT (+)	Conteo > PCT (-)	Conteo < PCT (+)	Conteo < PCT (-)	Conteo > PCT (+)	Conteo > PCT (-)
47	81	14	36	43	85	10	40
128				128			
178				178			

la unidad médica hasta la adecuada utilización de los recursos hospitalarios, además de permitir al equipo médico administrar adecuadamente los recursos físicos y diagnósticos.

## AGRADECIMIENTOS

A la Unidad de Admisión Continua del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional

**Cuadro 4.** Cálculo de valores operativos: cuadro de contingencia para las pruebas ZAP versus TRIAGE (p<0.05)

Prueba ZAP	Prueba TRIAGE		Total
	(+)	(-)	
(+)	46	7	53
(-)	15	110	125
<b>Total</b>	61	117	178
Sensibilidad	0.7541		
Especificidad	0.9402		
VP (+)	0.8679		
VP (-)	0.8800		
LR (+)	12.6042		
LR (-)	0.2615		
$\chi^2$	0.5625		
lo	0.8764		
le	0.5636		
k	0.7168		

  

Características operativas de la prueba ZAP				
Variable	Valor	n	IC (95%)	
			Límite superior	Límite inferior
Sensibilidad	0.7541	61	0.6332	0.8449
Especificidad	0.9402	117	0.8816	0.9707
Valor predictivo positivo	0.8679	53	0.7745	0.9612
Valor predictivo negativo	0.8800	125	0.8224	0.9375
Razón de verosimilitud positiva	12.6042		6.059	26.219
Razón de verosimilitud negativa	0.2615		0.168	0.407

**Cuadro 5.** Cálculo de valores operativos: cuadro de contingencia para la prueba TRIAGE (p<0.05)

Resultados TRIAGE	Pacientes con síndrome coronario agudo	Pacientes sin síndrome coronario agudo
Positivo	61	
Negativo		117
Sensibilidad	100%	
Especificidad	100%	

La Raza, por el acceso y la recolección de resultados para este proyecto. A la empresa *IL Diagnostics* por su apoyo en la investigación institucional. A *GAHP Pharma* por sus aportaciones y compromiso con la investigación y formación de nuevas tecnologías para el bienestar social.

## REFERENCIAS

1. Tobacman LS. Thin filament-mediated regulation of cardiac contraction. *Annu Rev Physiol* 1996;58:447-81.
2. Bucher EA, Maisonpierre PC, Konieczny SF, Emerson CP. Expression of the troponin complex genes: transcriptional coactivation during myoblast differentiation and independent control in heart and skeletal muscles. *Mol Cell Biol* 2008;8:4134-42.
3. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001;67:1360-7.
4. Voss EM, Sharkey SW, Gernert AE, Murakami MM, Johnston RB, Hsieh CC, et al. Human and canine cardiac troponin T and creatine kinase-MB distribution in normal and disease myocardium. Infarct sizing using serum profiles. *Arch Pathol Lab Med* 2005;119:799-806.
5. Adams JE, Schechtman KB, Landt Y, Ladenson JH, Jaffe AS. Comparable detection of acute myocardial infarction by

- creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. Clin Chem 2004;40(7 Pt 1):1291-5.
6. Galán A. Diagnóstico bioquímico de la isquemia coronaria aguda. Med Clin (Barc) 2000;115:671-6.
7. The 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.
8. Panteghini M. Acute coronary syndrome. Biochemical strategies in the troponin era. Chest 2002; 122:1428-35.
9. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. JAMA 2010;286:2405-12.
10. Stiegler H, Fischer Y, Vázquez-Jiménez JF, Graft J, Filzmaier K, Fausten B, et al. Lower cardiac troponin T and I results in heparin-plasma than in serum. Clin Chem 2000;46:1338-44.
11. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. Circulation 2007;115: 356-75.
12. Apple FS. Analytical issues for cardiac troponin. Prog Cardiovasc Dis 2004;47:189-95.
13. Parmacek MS, Solaro RJ. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. Prog Cardiovasc Dis 2004;47:159-76.