

Valor pronóstico de las troponinas circulantes en la insuficiencia cardiaca

Roberto Latini y Serge Masson

Department of Cardiovascular Research. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri. Milán. Italia.

Las troponinas cardíacas (cTn) circulantes, que son las proteínas que regulan la interacción de actina y miosina durante la contracción muscular, son detectables en los pacientes sin síntomas característicos de los síndromes coronarios agudos. La interpretación de la elevación de estas proteínas en este contexto es un verdadero reto para el médico y para el científico. El potencial clínico de la determinación de la liberación de cTn miofibrilar al torrente circulatorio de los pacientes con insuficiencia cardíaca fue propuesto hace ya más de una década¹. Dado que las concentraciones de cTn circulantes son mínimas en comparación con el límite de detección de los métodos analíticos de que actualmente disponemos, la mayor parte de las determinaciones clínicas que siguen se limitaron a pacientes con una descompensación aguda o una insuficiencia cardíaca grave, puesto que una parte considerable de estos pacientes tenían unas concentraciones elevadas (mensurables) de cTn en plasma que estaban correlacionadas positivamente con la gravedad de la enfermedad y con un pronóstico desfavorable. En los pacientes con una insuficiencia cardíaca crónica y estable, más leve, se prevenían unas concentraciones de cTn más bajas. En estudios previos llevados a cabo en cohortes pequeñas de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se ha observado que, cuando era detectable, una elevación de la cTn constituía un factor predictivo negativo^{2,3}. En este contexto, el estudio de Pascual-Figal et al⁴ amplía nuestra perspectiva sobre la posible utilidad de la cTn circulante en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Estudiaron a 80 pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca crónica y estable, de origen no isquémico (clase II-III de la NYHA, fracción de eyección ventri-

cular izquierda < 40%) durante más de 2 años, y determinaron periódicamente la cTnT (así como el NT-proBNP) a una mediana de intervalos de 3,1 meses. Tan sólo una pequeña parte de estos pacientes (8,7%) presentaron resultados positivos para cTnT (> 0,01 ng/ml, que era el límite de detección del análisis utilizado) en la visita inicial. Sin embargo, más de la mitad de los pacientes presentaron concentraciones de cTnT elevadas durante al menos una de las determinaciones posteriores en el seguimiento. Esta población tenía una enfermedad más grave, una función cardíaca más deteriorada (concentraciones superiores de NT-proBNP en plasma) y sufría episodios clínicos adversos con mayor frecuencia (muerte cardíaca por insuficiencia cardíaca progresiva o muerte súbita, necesidad de trasplante cardíaco urgente) en comparación con la de los pacientes que no presentaban en ningún momento una elevación de la cTnT.

Causas de la elevación de las troponinas cardíacas circulantes en la insuficiencia cardíaca

Los estudios previos, al igual que esta observación de Pascual-Figal et al, plantean muchas cuestiones acerca de la trascendencia de las cTn circulantes en la insuficiencia cardíaca crónica. La principal es la relativa al origen de las troponinas cardíacas circulantes y los mecanismos que explican su liberación al torrente circulatorio en la insuficiencia cardíaca crónica. Una liberación continua de troponinas por parte del miocardio podría reflejar una muerte continuada de miocardiocitos, como se observa en los modelos animales de la disfunción ventricular izquierda tras el infarto de miocardio⁵ y en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica^{6,7}. Si se considera que la lesión cardíaca continuada es un factor determinante de las troponinas circulantes, este fenómeno parece ser independiente de una etiología isquémica de la enfermedad, tal como confirman las observaciones de Pascual-Figal et al. La distensión de los miocitos cardíacos podría dar lugar a una fuga de la acumulación citosólica de troponinas como consecuencia de una pérdida transitoria de la integridad de la membrana celular. Esta lesión reversible puede contribuir a producir el aumento de las cTn circulantes causado por la lesión irreversible de los mio-

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 678-86

Correspondencia: Dr. R. Latini.
Department of Cardiovascular Research. Istituto Mario Negri.
Via Giuseppe La Masa, 19. 20156 Milano. Italia.
Correo electrónico: latini@marionegri.it

Full English text available from: www.revespcardiol.org

citocardiacos. No se sabe en qué medida la apoptosis contribuye a producir la elevación de la troponina T en la insuficiencia cardiaca crónica, si es que tiene tal efecto⁸. Sin embargo, hay varias alternativas para explicar la causa de la elevación de las concentraciones de troponinas cardiacas, como la enfermedad cardiopulmonar y la insuficiencia renal crónica⁹. Además, varios sistemas neuroendocrinos (sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema simpático, endotelina) y mecanismos inflamatorios que están activados también crónicamente en los pacientes con insuficiencia cardiaca podrían contribuir a producir la lesión de los miocitos y la muerte celular. Parece claro que necesitamos obtener un mejor conocimiento básico del papel que desempeña cada uno de estos mecanismos. Las investigaciones experimentales con el empleo de modelos animales bien caracterizados de lesión cardiaca (infarto de miocardio, sobrecarga cardiaca, diabetes, disfunción renal, activación neuroendocrina) y/o cultivos de miocitos aislados (hipoxia, hiperglucemia, estimulación hormonal) probablemente serán útiles para descifrar la complejidad biológica que subyace a la determinación aparentemente intrascendente de la proteína contráctil cardiaca en la sangre de los pacientes con insuficiencia cardiaca.

El espectro de la liberación de troponinas cardiacas

Aunque es algo extremadamente infrecuente, la liberación de troponinas cardiacas puede detectarse en el plasma de individuos aparentemente sanos con métodos analíticos tradicionales. En un estudio de base poblacional, se observó una elevación de la cTnT ($\geq 0,01$ ng/ml) en un 0,75% de 3.557 habitantes del Condado de Dallas, y ello presentaba una asociación estadística con un perfil de riesgo cardiovascular elevado (diabetes mellitus, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardiaca)¹⁰. Sin embargo, esta observación podría corresponder tan sólo a la punta del iceberg. De hecho, en la actualidad, diversos fabricantes están desarrollando nuevos análisis automatizados de determinación de las troponinas cardiacas circulantes, con una sensibilidad mucho mayor y unos límites de detección que son del orden de pocos picogramos por mililitro¹¹. Con estos nuevos análisis, es probable que la proporción de individuos con cTn detectables aumente de forma drástica, incluso en la población general. Por ejemplo, la cTnI circulante es detectable con un inmunoanálisis de gran sensibilidad en 3 de cada 4 caucásicos sanos en quienes se ha descartado enfermedad cardiaca o sistémica, aguda o crónica¹². Las consecuencias del uso de un método de determinación de gran sensibilidad para las cTn en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica son aún más notables: en el ensayo Valsartan Heart Failure (Val-HeFT), se obtuvieron muestras de plasma en el

momento de la incorporación al estudio de casi 4.000 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y estable, y se determinó la cTnT con un método tradicional (límite de detección en 0,01 ng/ml) y con un método de alta sensibilidad recientemente desarrollado (0,001 ng/ml)¹³. Mientras que la cTnT fue detectable tan sólo en un 10,4% de la población con el método tradicional (cifra que concuerda con los datos presentados por Pascual-Figal et al), el porcentaje aumentaba de forma brusca hasta el 92% con el método de alta sensibilidad. Y lo que es más importante, la cTnT permitía predecir los episodios clínicos adversos (principalmente la muerte y la hospitalización por insuficiencia cardiaca) dentro de un margen de concentraciones muy bajas que no eran detectables con el método tradicional. Puede hacerse un notable paralelismo con los péptidos natriuréticos cerebrales (BNP o NT-proBNP), que muestran un buen rendimiento pronóstico en los pacientes con enfermedades cardiovasculares a unas concentraciones que están muy por debajo de su respectivo umbral diagnóstico para descartar la insuficiencia cardiaca.

Determinaciones seriadas de la troponina T cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y estable

Otra observación de posible importancia clínica de Pascual-Figal et al es que la determinación repetida de las cTn circulantes durante un período bastante largo puede ser útil para predecir episodios clínicos distantes y facilitar la vigilancia clínica de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. El estudio confirma ahora una observación previa de que la elevación persistente de la cTn en pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática era un factor pronóstico negativo³. Considerados conjuntamente, estos datos son prometedores, aunque ciertamente deberán ser confirmados en estudios multicéntricos mucho más amplios y con un diseño robusto. Nuevamente, el ejemplo de los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardiaca crónica nos indica que, aun estando indudablemente entre los marcadores más potentes de la evolución en la insuficiencia cardiaca, los ensayos iniciales del tratamiento bajo la guía de los péptidos natriuréticos han producido hasta ahora resultados diversos en la insuficiencia cardiaca.

En resumen, la aparición de un parámetro candidato a ser un nuevo marcador circulante de la evolución en la insuficiencia cardiaca es un hecho relativamente frecuente desde el estudio fundamental de Cohn et al¹⁴, que puso de relieve que las concentraciones plasmáticas elevadas de noradrenalina predecían una mala evolución en la insuficiencia cardiaca crónica de moderada a grave.

El estudio que se comenta, junto con otros, propone ahora el uso de las troponinas como marcadores de la

evolución en la insuficiencia cardíaca crónica. Evidentemente, serán necesarios más estudios para demostrar que las troponinas añaden una información pronóstica sustancial en los pacientes con insuficiencia cardíaca en comparación con el patrón de referencia que constituyen los péptidos natriuréticos.

Una nueva información adicional, posiblemente trascendente, de este estudio es la relativa a la disminución de la troponina T inducida por los bloqueadores beta. Si se confirma en cohortes de pacientes controladas más amplias, esto respaldaría el empleo de TnT para el ajuste y la monitorización de la eficacia de uno de los pocos tratamientos que puede salvar la vida de los pacientes con insuficiencia cardíaca. El otro biomarcador sustitutivo candidato para el seguimiento de la eficacia de los bloqueadores beta son los péptidos natriuréticos, si bien la evidencia al respecto es todavía contradictoria.

Además, necesitamos disponer de una perspectiva fisiopatológica más profunda sobre los mecanismos celulares que conducen a la liberación de troponinas cardíacas por parte del miocito en tensión, especialmente a concentraciones muy bajas, para poder interpretar el significado y apreciar el potencial de las troponinas circulantes en la insuficiencia cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation*. 1997;96:2953-8.
2. Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, Ogawa T, Sasaki K, Harada A, et al. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1999;84:608-11.
3. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagai K, Makiyama T, Okada H, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation*. 2001;103:369-74.
4. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, Pastor F, Garrido IP, Casas T, Sánchez Más J, et al. Usefulness of troponin-T monitoring in outpatients with nonischemic heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:678-86.
5. Capasso JM, Malhotra A, Li P, Zhang X, Scheuer J, Anversa P. Chronic nonocclusive coronary artery constriction impairs ventricular function, myocardial structure, and cardiac contractile protein enzyme activity in rats. *Circ Res*. 1992;70:148-62.
6. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA, et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med*. 1997;336:1131-41.
7. Narula J, Pandey P, Arbustini E, Haider N, Narula N, Kolodgie FD, et al. Apoptosis in heart failure: release of cytochrome c from mitochondria and activation of caspase-3 in human cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:8144-9.
8. Sobel BE, LeWinter MM. Ingenuous interpretation of elevated blood levels of macromolecular markers of myocardial injury: a recipe for confusion. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1355-8.
9. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med*. 2005;142:786-91.
10. Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation*. 2006;113:1958-65.
11. Wu AH, Fukushima N, Puskas R, Todd J, Goix P. Development and preliminary clinical validation of a high sensitivity assay for cardiac troponin using a capillary flow (single molecule) fluorescence detector. *Clin Chem*. 2006;52:2157-9.
12. Clerico A, Fortunato A, Ripoli A, Prontera C, Zucchelli GC, Emdin M. Distribution of plasma cardiac troponin I values in healthy subjects: pathophysiological considerations. *Clin Chem Lab Med*. 2008 [en prensa].
13. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116:1242-9.
14. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1984;311:819-23.