REVISIÓN

La troponina I cardiaca: marcador bioquímico de elección del daño miocárdico

✉ Damián Mainet González,[1] Luis Sorell Gómez,[1,2] Maritza B Torres[3]

[1]Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. AP 6162, CP 10600, Ciudad de La Habana, Cuba. Telf.: (53-7) 21 8008; Fax: (53-7) 21 8070; E-mail: damian.mainet@cib.cigb.edu.cu
[2]Instituto de Angiología y Cirugía Vascular. Calzada del Cerro No.1551, Cerro, Ciudad de La Habana, Cuba. [3]Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Calle 17 No. 702, Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

En la actualidad, la troponina I cardiaca (TnIc) es considerada por algunos autores el marcador de oro para el diagnóstico del infarto agudo del miocardio (IAM). Su utilidad se resume en la alta sensibilidad y especificidad de los ensayos para su detección, lo que permite la confirmación y exclusión del IAM, la valoración del riesgo de los pacientes con angina de pecho inestable y diagnóstico de microinfartos, el monitoreo de los resultados de la terapia trombolítica y el diagnóstico del daño miocárdico perioperatorio. En este artículo se describen las características estructurales del complejo de troponinas, principal forma en que se libera la TnIc en el torrente sanguíneo. La cardioespecificidad de la TnIc es su ventaja fundamental sobre los marcadores de inflamación, los marcadores de trombosis y otros marcadores de necrosis cardiaca en el diagnóstico del daño miocárdico. Existen diferentes estuches comerciales para el análisis cuantitativo y cualitativo de la TnIc en el diagnóstico del IAM, los cuales difieren mucho en cuanto a sus límites de detección y al valor de corte. Existen dos factores fundamentales que pueden influir en esa variación: la utilización de anticuerpos monoclonales o policlonales diferentes en los ensayos y la ausencia de un patrón universal confiable de TnIc. Se puede considerar que la TnIc es actualmente el marcador bioquímico de elección para el diagnóstico del daño miocárdico, debido a sus ventajas sobre los demás marcadores que se utilizan con este fin.

Palabras claves: anticuerpos monoclonales, infarto agudo del miocardio, inmunoanálisis, troponina I cardiaca

Biotecnología Aplicada 2000;17:77-84

ABSTRACT

The Cardiac Troponin I: Gold Biochemical Standard of Myocardial Damage. Nowadays, cardiac troponin I (TnIc) is considered by some authors as the gold standard for acute myocardial infarction (AMI) diagnosis. The high sensitivity and specificity of detection are the main characteristics of TnIc that allow confirmation and exclusion of AMI, risk assessment of patients with unstable angina pectoris, and diagnosis of microinfarcts, monitoring of thrombolytic therapy outcome and diagnosis of perioperative myocardial damage. In this article, the structural characteristics of the troponin complex are described, which is the main form TnIc is found in the blood stream. The principal advantage of TnIc over inflammation, thrombosis and cardiac necrosis markers is its cardiospecificity. There are several quantitative and qualitative assays for TnIc in the market, but they have different detection limits and cut-off values for AMI. There are two main reasons for this variation: the use of different monoclonal or policlonal antibodies in the assays, and the absence of a reliable universal standard for TnIc. It may be considered that TnIc is the gold biochemical standard for myocardial damage because of its advantages over the other markers used.

Keywords: acute myocardial infarction, cardiac troponin I, immunoassay, monoclonal antibodies

*I*ntroducción

El infarto agudo del miocardio (IAM) es la primera causa de mortalidad en Cuba, con más de 10 000 muertes cada año [1]. En los Estados Unidos provoca más de 700 000 muertes de 1,5 millones de casos que se presentan cada año [2]. El diagnóstico del IAM se realiza básicamente a partir del cuadro clínico, los cambios electrocardiográficos y la concentración de marcadores bioquímicos, según la recomendación de la Organización Mundial de la Salud [3]. El electrocardiograma arroja aproximadamente 75% de exactitud en el diagnóstico del IAM cuando se evalúan los pacientes que acuden a los servicios de urgencia con dolor en el pecho [4, 5]. La sensibilidad y la especificidad del electrocardiograma es solamente de 70-80% en pequeños infartos de onda Q y onda no Q [6]. En alrededor de 20% de los casos de IAM el electrocardiograma es indeterminado y, por lo general, no es muy útil en la detección de microinfartos como los que se pueden manifestar en pacientes con angina de pecho inestable. Con vistas a potenciar la eficiencia del electrocardiograma en el diagnóstico de esta enfermedad tan letal, los marcadores sanguíneos de daño celular se convierten en herramientas importantes de diagnóstico. Años atrás, la determinación de los niveles de creatina-quinasa (CK, EC 2.7.3.2) y su isoenzima MB (CK-MB) era el parámetro bioquímico de elección para la detección de daño cardiaco [7]. En los últimos 10 años, se han introducido nuevos marcadores bioquímicos en la estrategia de diagnóstico de esta enfermedad, entre ellos la mioglobina y las troponinas cardiacas T (TnTc) e I.

Guest y colaboradores [8] consideran que la TnIc es el marcador de elección para el IAM debido a que: a) se encuentra únicamente en el músculo cardiaco

✉ Autor de correspondencia

© Elfos Scientiae 2000

durante la embriogénesis y la vida fetal; b) no se expresa en respuesta a un daño muscular esquelético; c) los anticuerpos contra la TnIc que se utilizan en el análisis no presentan reactividad cruzada con la TnI esquelética; d) los niveles de TnIc no se elevan en pacientes con enfermedades musculares agudas y crónicas después de realizar ejercicios físicos intensos, ni en pacientes con insuficiencia renal, a menos que tengan un daño cardiaco; e) el aumento de los niveles de la TnIc está estrechamente correlacionado con las evidencias de daño miocárdico demostrado por ecocardiografía; f) existe una concentración de TnIc 13 veces mayor que de CK-MB en el corazón; y g) la sensibilidad de detección del aumento de los niveles de TnIc es similar para la CK-MB cuando hay daño cardiaco.

En este artículo se revisan las características estructurales del complejo de troponina y, en especial, de la TnIc; se compara la TnIc con el resto de los marcadores de daño cardiaco; se describen algunas características de los estuches comerciales de TnIc y sus limitaciones; y se describe su comportamiento en el diagnóstico clínico del IAM y otras de enfermedades que involucren daño miocárdico.

Aspectos estructurales del complejo de troponina

Las troponinas T (TnT), C (TnC) e I (TnI) constituyen un grupo de proteínas específicas del tejido muscular, las cuales desempeñan un papel en la regulación de la interacción actina-miosina durante el proceso de contracción muscular. Este complejo se puede disociar a altas concentraciones (6 M) de urea o ácido etilendiaminotetracético (EDTA) [9].

La TnT tiene un peso molecular de 37 kD y su función es fijar el complejo de troponina a la tropomiosina. Está presente en dos fracciones celulares: una soluble libre en el citoplasma y otra unida al sistema fibrilar. Existen tres isoformas de TnT que difieren entre sí en 6 a 11 residuos de aminoácidos que son altamente polares.

La TnC tiene un peso molecular de 17 kD y une 2 mol de Ca^{2+} por cada mol de proteína. Es responsable de la regulación del proceso de activación de los filamentos delgados durante la contracción del músculo cardiaco y esquelético. Existen dos isoformas que son codificadas por genes diferentes de copia única. Sin embargo, no es posible desarrollar un procedimiento de detección de TnC que sea cardioespecífico, debido a que hay reactividad cruzada con la TnC del músculo esquelético [10].

La TnI tiene un peso molecular de 24 kD y ejerce un efecto inhibitorio sobre la actividad ATPasa de la actomiosina estimulada por Mg^{2+} [11]. La región de la TnI responsable de su actividad inhibitoria, ha sido identificada por Syska y colaboradores [12] y corresponde a los residuos aminoacídicos 96-115. Existen tres isoformas de esta proteína que son específicas de tejido en humanos: de músculo cardiaco (TnIc), de músculo esquelético rápido y de músculo esquelético lento. La isoforma cardiaca tiene 32 aminoácidos adicionales en el extremo amino, los cuales le confieren cardioespecificidad cardiaca. Esta región aminoterminal contiene dos residuos de serina (Ser_{23} y Ser_{24}) cuya fosforilación por la proteína-quinasa dependiente de 3'-5' AMPc participa en la contracción muscular promovida por agonistas β-adrenérgicos del corazón.

La TnI y la TnC se asocian fuertemente y la fortaleza de esta interacción depende de la saturación de los sitios de unión de Ca^{2+} de la TnC. En presencia de Ca^{2+}, la constante de asociación de los complejos de TnI y TnC es 10^8-10^9 M^{-1}. Se han identificado múltiples sitios de unión entre TnI y TnC. Supuestamente, la TnI se enrolla alrededor de la hélice central de TnC en presencia de Ca^{2+} y establece contactos con los dominios globulares de las regiones *C*-terminal y *N*-terminal de la TnC donde se encuentran los sitios de unión del catión bivalente. La TnT facilita la fijación de TnC y TnI en los filamentos de actina-tropomiosina. La interacción de la TnT con la TnC y la TnI no es tan fuerte como la del complejo TnI-TnC [13].

La TnIc presenta regiones muy antigénicas que corresponden a los extremos amino y carboxilo. Por métodos de predicción de estructura secundaria, se demostró que la TnIc humana presenta cinco regiones de hélice alfa, por lo que se clasifica como una proteína de tipo hélice alfa total. La unión de los resultados del análisis epitópico —gran cantidad de anticuerpos monoclonales (AcM) reconocen epitopos lineales— con el análisis de predicción de estructura, indica que la TnIc humana probablemente no sea una proteína globular, sino que quizás adopte una conformación extendida que permite que una gran parte de la secuencia aminoacídica sea reconocida por el sistema inmune [14]. Según la experiencia de los autores de este trabajo a partir de inmunización con la TnIc recombinante [15], cuya estructura difiere de la conformación nativa por la presencia de un segmento de la IL-2 humana en el extremo amino y una cola de seis histidinas en el extremo carboxilo, se han obtenido varios AcM contra las regiones amino terminal y carboxilo terminal, y también contra la región central de la TnI natural en forma de complejo con la TnC y la TnT. Todos los anticuerpos obtenidos reconocen péptidos de la TnIc, lo que indica que reconocen epitopos lineales de esta proteína.

La TnIc en el contexto de otros marcadores de daño cardiaco, los marcadores de inflamación y los marcadores de trombosis

Cuatro procesos fisiopatológicos transcurren durante el IAM: la adhesión, agregación y ruptura de las plaquetas; la formación del trombo intracoronario sobre una lesión previa de la pared arterial (placa aterosclerótica); la isquemia; y la necrosis miocárdica. La adhesión, agregación y ruptura de las plaquetas es el primer evento y está asociado a inflamación y liberación de marcadores como la proteína C reactiva y la proteína A amiloide [16]. Sin embargo, estos son marcadores inespecíficos y, además, la inflamación es un evento muy frecuente en los servicios de urgencia. El próximo paso es la formación del trombo. Existe un nuevo marcador para la detección de este estadio; es decir, los polímeros solubles de la fibrina o proteína precursora del trombo (PpT). La detección de precursores proteicos específicos de fibrina permiten el diagnóstico muy temprano de los procesos trombóticos, aun antes del inicio del daño miocárdico [2]. Los niveles de la PpT también aumentan en las demás enfermedades trombóticas; por ejemplo, en el embolismo pulmonar y la trombosis venosa profunda. Sin embar-

go, en el contexto clínico de dolor torácico, la PpT puede suministrar evidencias de oclusión parcial o total en algún lugar de la circulación arterial coronaria [17]. Pero aun así sigue siendo un marcador inespecífico.

La liberación de proteínas miocárdicas en la isquemia y la necrosis cardiacas se produce de la siguiente manera: hay pérdida de la integridad de las membranas y las macromoléculas difunden primero hacia el intersticio y luego hacia el torrente intravascular y/o linfático. El modo y tiempo de aparición de las proteínas miocárdicas en la sangre, dependen de la localización intracelular, del peso molecular, de si está libre o en forma de complejos en el flujo local linfático o sanguíneo, y del índice de aclaramiento de la sangre. Los daños del miocardio por la isquemia, los venenos, los traumas o la miocarditis, producen daños directos en la membrana plasmática o alteran indirectamente la permeabilidad de la membrana por interrupción de vías metabólicas que reducen o inhiben la producción de energía intracelular. El resultado es la liberación de macromoléculas intracelulares y una acidosis intracelular que activa enzimas proteolíticas. Estas enzimas degradan las estructuras intracelulares, incluido el aparato contráctil. La desintegración del aparato contráctil es un proceso lento y sus proteínas unidas estructuralmente (TnI, TnT y la cadena pesada de la miosina) aparecen en la sangre más tarde que las proteínas citoplasmáticas (mioglobina, glucógeno-fosforilasa y CK citoplasmática). La aparición de enzimas mitocondriales (CK mitocondrial) y del complejo de proteínas contráctiles unidas estructuralmente, es considerado, por lo general, un indicador de muerte celular.

La CK es una enzima que participa en la transferencia de energía de la mitocondria al citosol. Es una molécula dimérica compuesta por dos subunidades diferentes designadas M (músculo; peso molecular 43 kD) y B (cerebro: peso molecular 44,5 kD), las cuales dan lugar a tres isoenzimas: CK-MM, CK-BB y CK-MB. Ambas subunidades son codificadas por genes diferentes, por lo que la CK tiene cierta especificidad tisular. La CK-MB es la isoforma más abundante en el corazón y la menos presente en el músculo esquelético, pero también se encuentra en la sangre, el útero y la placenta de la mujer embarazada (Tabla 1).

La mioglobina es una proteína compuesta por una cadena polipeptídica y un grupo prostético hemo. La mioglobina es abundante en el citoplasma de las células del músculo cardiaco y esquelético, pero no en el músculo liso. La mioglobina transporta oxígeno de la membrana celular a la mitocondria y tiene una función de reservorio de oxígeno en el músculo. Debido a que no se conoce ninguna isoforma específica de tejido de la mioglobina, su liberación hacia la sangre después del IAM no constituye un marcador específico de daño miocárdico. El trauma esquelético también está asociado a una mioglobinemia marcada [18].

Las proteínas de unión de ácidos grasos se encuentran en el citosol y participan en el transporte intracelular y metabolismo de los ácidos grasos. En el corazón, el hígado y el intestino existen diferentes proteínas de unión de ácidos grasos. Sin embargo, cada una de esas proteínas se encuentra en otros tejidos que emplean los ácidos grasos como metabolitos. Por ejemplo, la proteína cardiaca de unión de ácidos grasos es detectada en el músculo esquelético y en los riñones. Esta proteína es una de las más abundantes en el citoplasma de los cardiomiocitos humanos: representa alrededor de 15% del total de proteínas citosólicas (0.5 mg/g de peso húmedo de tejido cardiaco humano). Debido a que para esta proteína existe una relación de concentración tisular corazón/músculo esquelético mayor que para la mioglobina, aquélla es relativamente más cardioespecífica.

La glucógeno-fosforilasa (EC 2.4.1.1) es una enzima dimérica que desempeña un papel esencial en la regulación del metabolismo de los carbohidratos a través de la movilización del glucógeno. Existen tres isoenzimas diferentes en los tejidos humanos: LL (hígado), MM (músculo) y BB (cerebro). Estas isoenzimas recibieron su nombre por el tejido donde primero fueron encontradas y preferiblemente expresadas. Estas tres isoenzimas son codificadas por genes diferentes y también pueden ser diferenciadas por sus propiedades funcionales e inmunológicas. La isoforma BB es la que predomina en el corazón, pero a concentraciones tisulares similares a las encontradas en el cerebro. También se han reportado concentraciones menores en los leucocitos, las plaquetas, el bazo, los riñones, la vesícula, los testículos, el tracto digestivo y la arteria aorta. La glucógeno-fosforilasa se expresa en el mús-

Tabla 1. Características de los principales marcadores moleculares usados actualmente en el diagnóstico del daño miocárdico.

Marcador de daño cardiaco	Peso molecular (kD)	Tiempo de aparición (h)	Regreso al rango normal (días)	Fortaleza	Limitaciones
CK-MB	86 000	3-12	2-3	Sensibilidad, específica de órgano, disponibilidad, bajo costo	Retraso en los resultados positivos, no cardioespecífica
Mioglobina	17 800	1-4	1	Respuesta rápida en los resultados positivos, sensible	No cardioespecífica
Proteína de unión de ácidos grasos	15 000	1.5	1	Respuesta rápida en los resultados positivos, sensible, más cardioespecífica que la mioglobina	No totalmente cardioespecífica
Glucógeno fosforilasa	177 000	1-3	1-2	Sensibilidad, respuesta rápida en los resultados positivos	No totalmente cardioespecífica
TnTc	37 000	3-12	5-14	Sensibilidad, específica de órgano	No totalmente cardioespecífica, retraso en los resultados positivos
TnIc	24 000	3-12	5-10	Sensibilidad, cardioespecificidad	Retraso en los resultados positivos

culo esquelético de la rata en el período fetal, al igual que en los humanos, pero no se han realizado investigaciones suficientes en este sentido. Por lo tanto, con esta enzima pudiera suceder lo mismo que con la TnT y la CKMB; puede expresarse en el músculo esquelético estimulado crónicamente y con ello perder su cardioespecificidad.

La TnTc se expresa en el músculo cardiaco y esquelético durante el período fetal. Durante la ontogenia, su expresión subsecuente aumenta en el corazón y disminuye en el músculo esquelético [19]. En animales de experimentación como las ratas, la TnTc se reexpresa en respuesta a un daño del músculo esquelético o a la eliminación de la inervación cuando hay daño del músculo esquelético en un humano adulto. Como se verá más adelante, en ciertas enfermedades crónicas puede haber una reexpresión de la TnTc [20].

La expresión de las isoformas de TnI del músculo cardiaco es regulada con el desarrollo. En corazones humanos y de ratas, de las tres trponinas la TnI esquelética lenta representa el transcripto predominante aunque con bajos niveles de expresión del ácido ribonucleico (ARN) mensajero durante la vida fetal. Poco después del nacimiento, se produce una transición y la TnIc se expresa exclusivamente en corazones humanos maduros.

Por lo tanto, de todo lo expuesto anteriormente se deriva que la cardioespecificidad absoluta de la TnIc con respecto a los otros marcadores antes señalados, es el aspecto esencial que justifica y avala el empleo de esta molécula en el diagnóstico bioquímico del daño miocárdico.

Inmunoensayos para la determinación de TnIc

En 1987, Cummins y colaboradores [21] describieron, por primera vez, un radioinmunoanálisis para la medición de TnIc en suero humano, el cual requería dos días de trabajo para su realización y la concentración mínima detectable era de 10 ng/mL. Estos factores hacían poco práctico su uso rutinario.

Actualmente, en el mercado existen varios análisis inmunoenzimáticos cuantitativos en fase sólida para la detección de TnIc, los cuales son útiles para detectar el daño miocárdico. Estos inmunoensayos son de tipo "sandwich", entre ellos Stratus II (Dade Diagnostics, Munich, Alemania), Access (Sanofi Diagnostics, Pasteur, Marnes-La Coquette, Francia), Opus (Behring Diagnostics, Westwood, Mass., E.U.A.) y Cobas (Roche Diagnostic Systems, Bazel, Suiza). Las características más sobresalientes de estos sistemas se mencionan en la Tabla 2.

Como se puede observar en la Tabla 2, los rangos de referencias difieren para los distintos ensayos. Las muestras analizadas en los diferentes estudios para establecer el valor umbral de diagnóstico de IAM, no están bien definidas o se trata de diferentes grupos poblacionales, por lo que resulta difícil establecer un valor umbral definitivo.

En el caso de las pruebas cualitativas de TnIc, se trata de tiras reactivas basadas en un ensayo inmunocromatográfico que permite un análisis rápido de las muestras. Hasta el momento, estas tiras son comercializadas por la firma Spectral Diagnostics, (Toronto, Canadá) [29]. El valor discriminante de este sistema es 0,1 ng/mL y el resultado positivo aparece a los 15 min de aplicada la muestra [30].

Tabla 2. Características de cuatros estuches comerciales para la detección de la TnIc.

Características	Stratus II	Opus	Access	Cobas
Tipo de muestra	P, S	P, S	S	S
Procesamiento	En lote	Aleatorio	Aleatorio	Aleatorio
Tiempo	10 min	22 min	30 min	45 min
Limite de referencia superior	0,35 ng/mL	0,5 ng/mL	0,1 ng/mL	0,2 ng/mL
Valor umbral del IAM	1,5 ng/mL*	2 ng/mL	0,1 ng/mL	0,2 ng/mL
Rango de medición	Hasta 50 ng/mL	150 ng/mL	50 ng/mL	6 ng/mL
Límite de detección	0,35 ng/mL	0,5 ng/mL	0,03 ng/mL	0,09 ng/mL
Formato del análisis	2 AcM	2 AcP	2 AcM	1 AcP y 2 AcM
Detección	Fluorimétrico	Fluorimétrico	Colorimétrico	Colorimétrico
Interferencia	No	Bilirrubina > 50 μg/mL	No	No
Referencia	22, 23	24	25	26

*Valor de corte reportado por el fabricante. Para ese mismo ensayo comercial, otros autores han reportado los siguientes valores: 3,2; 1,2; 0,8; 0,43 ng/mL [27, 28]. P, plasma con heparina; S, suero; AcM, anticuerpos monoclonales; AcP, anticuerpos policlonales.

Existen cuatro factores que afectan las propiedades de los estuches comerciales de detección de la TnIc:

1. El reconocimiento de la molécula de TnIc por los anticuerpos monoclonales o policlonales usados en los ensayos diagnósticos. Este aspecto influye la especificidad de los anticuerpos, la presentación de la TnIc (libre o en forma de un complejo), la oxidación de los grupos sulfhidrilos de la TnIc, la fosforilación de los residuos de serina de la TnIc y la estabilidad de la región central de la TnIc frente a la degradación proteolítica.
2. La ausencia de un material de referencia calibrada de acuerdo a la cantidad de TnIc.
3. El agente anticoagulante utilizado en las muestras de sangre de los donantes o pacientes.
4. La conservación de la muestra de sangre, suero o plasma.

Por lo general, se emplean proteínas altamente purificadas para la obtención de anticuerpos monoclonales o policlonales. Esta aproximación ha sido utilizada para obtener anticuerpos monoclonales o policlonales contra la TnIc [31, 32]. La TnI se asocia fuertemente con otros dos componentes del complejo de troponina (TnC y TnT) y su separación se logra únicamente en presencia de altas concentraciones de urea y EDTA. Por esta razón, la estructura de la TnI aislada es diferente a la que forma parte del complejo. Por otro lado, la reactividad de los grupos sulfhidrilos de la TnIc purificada es diferente a la reactividad de la TnIc del complejo de troponina [33]. La TnC afecta significativamente la fosforilación de TnI por diferentes proteína-quinasas [34]. También, la TnC y la TnT afectan la accesibilidad de los residuos de lisina de TnI a la modificación química [35]. Todos estos factores provocan que la interacción de la TnIc con los otros componentes del complejo, induzca cambios significativos en la estructura global de la molécula. Por lo tanto, los anticuerpos producidos contra la TnI altamente purificada reconocerán ciertos epitopos que están ausentes o modificados significativamente en el complejo total de troponina (TnI-TnC-TnT), o en el complejo binario de TnI con TnC o TnT. Además, la TnC y la TnT cubren ciertas regiones de la superficie de TnIc [36] e impiden de esa forma su interacción con los anticuerpos. Estos aspectos estructurales pueden influir

en la divergencia de los resultados entre los diferentes inmunoensayos de TnIc.

Por otro lado, la TnIc humana contiene dos residuos de Cisteína (Cys_{80} y Cys_{97}) y la oxidación de sus grupos sulfhidrilos afecta la interacción con los componentes del complejo de troponina. La TnIc en forma reducida liberada por el tejido dañado, puede oxidarse con la exposición al aire en 5 h. Las diferencias de reactividad entre la forma oxidada y la forma reducida, también puede representar problemas de estabilidad para algunos estuches de reactivos.

Otro factor que influye en la discrepancia de los valores reportados por los distintos inmunoensayos de TnIc, son las diferencias en los materiales de referencia utilizados para la calibración de los ensayos. El complejo de TnI es la forma principal de liberación de la TnIc cuando hay daño miocárdico. La TnI es una molécula estable en condiciones de conservación y brinda la posibilidad de disminuir las variaciones en la concentración de TnIc de los diferentes estuches comerciales en uso, por lo que se perfila como un buen candidato para ser el patrón de TnIc.

En relación con la utilización de diferentes agentes anticoagulantes en la toma de muestras de sangre, en las muestras recogidas con EDTA disminuye la fuerza de interacción entre los componentes del complejo de troponina y, por lo tanto, aumenta la probabilidad de interacción de ciertos AcM con la TnIc. Para la heparina no se ha reportado ningún efecto hasta la fecha [37]. Por la influencia del EDTA, se puede añadir a la muestra con vistas a obtener una mayor sensibilidad analítica. Los valores de TnIc son mayores en el suero que en las muestras de plasma-citrato [27], lo que puede deberse, en parte, a la dilución por el citrato sódico. Por esta razón, es necesario obtener un valor de referencia para cada tipo de anticoagulante.

Por último, como se ha dicho anteriormente, la TnIc es susceptible a la degradación proteolítica. Por lo tanto, la conservación de la muestra desempeña un papel importante en su estabilidad. Kuhr y colaboradores [27] reportaron una disminución de la concentración de TnIc de hasta 30% en muestras de sueros conservadas a -20 ºC durante 3 meses. En otro estudio se observó que en condiciones de almacenamiento a -70 ºC durante 16 meses, la estabilidad de la TnIc es buena en muestras de suero con niveles de concentración entre 4,2 ng/mL y 20 ng/mL, sin que haya un deterioro evidente dependiente del tiempo o la concentración de TnIc [38]. Este elemento garantiza los estudios retrospectivos de daño miocárdico mediante el uso de determinaciones de TnIc.

El hecho de que existan problemas relacionados con el diagnóstico de daño miocárdico a través de la detección de la TnIc, no significa que los ensayos actuales presentes en el mercado no sean útiles para indicar un daño miocárdico, o que invalidan la utilidad de este marcador. Existe un estudio que muestra que todos los ensayos comerciales o los prototipos actuales de TnIc, cumplen con el requerimiento fundamental: detectar el daño miocárdico [37]. Todos estos ensayos detectaron la TnIc después del daño, aunque existen diferencias en las respuestas por las distintas formas de aparición de la TnIc en la sangre. En el caso de la TnTc, la variabilidad es menor debido a que todos los estuches comerciales son producidos por un mismo fabricante (Boehringer Mannheim, Alemania). Esta empresa posee los derechos de patentes y los sistemas de análisis de TnTc en los cuidados intensivos, y en los laboratorios son calibrados con el mismo material de referencia. En el análisis de masa de la CKMB, inicialmente no había estandarización y se utilizaban diferentes tipos de anticuerpos monoclonales o policlonales para el diagnóstico. Posteriormente, se desarrolló un patrón de CKMB y se comenzó a utilizar un tipo de anticuerpo anti-CKMB. Por esta razón, los problemas que se plantean para la TnIc son susceptibles de ser resueltos en el futuro.

Reportes clínicos del uso de la TnIc como marcador de daño miocárdico

La terapia trombolítica es más beneficiosa si se aplica en el período de 1-2 h después del dolor torácico, aunque se comienza una reducción importante de la mortalidad cuando la trombolisis ha comenzado a las 6-12 h después del IAM. La TnIc tarda 3 h en aparecer en el torrente sanguíneo desde el inicio de los síntomas, pero este inconveniente no ha limitado su importancia en el diagnóstico del daño miocárdico. Este diagnóstico comprende cuatro grandes áreas: la confirmación y exclusión del infarto del miocardio, la valoración del riesgo de pacientes con angina de pecho inestable y el diagnóstico de microinfartos, el monitoreo de la evolución de la terapia trombolítica, y el diagnóstico del daño miocárdico perioperatorio.

Confirmación y exclusión del infarto del miocardio

El interés en las proteínas estructurales cardiacas (TnI, TnT y mioglobina) como marcadores diagnósticos del daño miocárdico celular, ha aumentado en los últimos años en relación con las enzimas cardiacas: la isoforma MB de la creatina-quinasa, la deshidrogenasa láctica (EC 1.1.1.27), la aspartato-aminotransferasa (EC 2.6.1.1), entre otras. La cardioespecificidad de la TnIc ofrece la ventaja selectiva sobre la CK-MB como marcador de infarto agudo del miocardio, de que permite discriminar el infarto miocárdico agudo del trauma muscular esquelético generalizado asociado con ejercicio físico intenso [39]. Los niveles de TnTc y TnIc en sangre permanecen alterados durante una semana o más y no es necesario medir las concentraciones de las isoenzimas de la deshidrogenasa láctica. Los niveles de la TnTc se elevan en pacientes con rabdomiolisis, polimiositis/dermatomiositis, insuficiencia renal o mantenimiento de hemodiálisis, e insuficiencia renal crónica, pero no aumenta en pacientes con artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico. La TnIc, que es altamente específica para el daño miocárdico, no ha sido detectada en pacientes con rabdomiolisis, politrauma, enfermedad muscular crónica, ni en maratonistas —a menos que exista algún daño miocárdico asociado. Algunos resultados recientes sugieren pruebas positivas para la TnIc en pacientes con enfermedades renales, pero con menor incidencia que para la TnTc [40]. Por lo tanto, la mayor cardioespecificidad de la TnIc hace que los investigadores aumenten su interés en esta proteína como marcador de daño miocárdico.

Existen múltiples ejemplos de enfermedades pediátricas adquiridas y congénitas en las cuales el daño

miocárdico y la necrosis celular son fenómenos fisiopatológicos esenciales en una descompensación cardiaca y de su cuadro clínico. Entre las enfermedades congénitas se encuentran el origen anómalo de las arterias coronarias y el infarto del miocardio en el recién nacido. Entre las enfermedades adquiridas se encuentra la enfermedad de Kawasaki [41], y sus secuelas a largo plazo (aneurisma coronario y la estenosis coronaria) y la cardiotoxicidad por antraciclina en el tratamiento del cáncer [42]. Los niveles de la TnIc pueden coadyuvar en la selección de donantes de corazón para transplantes, lo que permitiría el pesquizaje bioquímico de injertos potencialmente útiles [43], aunque no como predictor de rechazo agudo de transplante. Los marcadores de muerte de los cardiomiocitos han sido inadecuados como predictores del rechazo agudo del transplante [44]. La medición de las concentraciones de la TnIc puede ser un nuevo marcador biológico para el diagnóstico temprano de la miocarditis aguda en pacientes con la enfermedad de Kawasaki, y pudiera ayudar en la evaluación de la eficacia de la gammaglobulina intravenosa en la prevención de anomalías cardiovasculares y en la cura de esta enfermedad [41].

Existen resultados falsos negativos de IAM cuando las muestras de suero son analizadas antes de las 6 h y después de los 5 a 10 días de dolor torácico. Con el sistema de Stratus II, se ha reportado un caso de un paciente de 69 años sometido a una operación electiva de derivación de la arteria coronaria, donde la TnIc no fue detectada en el período postoperatorio a pesar que la TnTc y la CKMB mostraron una curva de concentración en el tiempo según se esperaba. La IgG del suero de este paciente fue la responsable de la interferencia en el análisis, la cual dio origen a un resultado falso negativo. Esta IgG no pertenece a la categoría de anticuerpo heterofílico y, probablemente, corresponda a autoanticuerpos circulantes que muestran una alta afinidad por la TnIc e impiden su reconocimiento por los anticuerpos del ensayo [45].

Existen otras condiciones en que los niveles de la TnIc pueden aumentar por encima del límite de referencia normal y no como resultado de un IAM, como ocurre en la cardioversión con corriente directa, que sugiere un daño miocárdico sutil [46]. Missov y colaboradores [47] estudiaron 11 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva terminal y encontraron niveles circulantes mayores que en los sujetos sanos. Sin embargo, las concentraciones estuvieron por debajo del límite de referencia o de detección del análisis usado en ese estudio. Los niveles también aumentan en pacientes con angina inestable como pronóstico de un IAM o muerte cardiaca, como se discutirá más adelante. Se han reportado resultados falsos positivos con el sistema de TnIc de Stratus cuando se trabaja con sueros que presentan una coagulación incompleta de la muestra [48].

Valoración del riesgo de pacientes con angina de pecho inestable y diagnóstico de microinfartos

En una rama del estudio de trombolisis en el infarto del miocardio (TIMI) [38], se investigó la TnIc para la estratificación del riesgo en pacientes con síndromes coronarios agudos, mediante el análisis de la mortalidad a los 42 días del inicio del dolor en el pecho. En ese estudio, la TnIc fue comparada con la CKMB en 1 404 pacientes con infarto de onda no Q o angina inestable. A una concentración de TnIc ≥ 0,4 µg/mL la mortalidad a los 42 días fue significativamente mayor que a concentraciones menores en los pacientes estudiados, y fue un predictor independiente de la mortalidad a corto plazo, aun después de que algunas variables asociadas a un aumento del riesgo de complicaciones cardiacas (la edad ≥ 65 años y la depresión electrocardiográfica del segmento ST) fueron ajustadas a los niveles basales. La concentración de TnIc ≥ 0,4 µg/mL indicó un aumento del riesgo de mortalidad (relación de riesgo 3,1), aun en pacientes en los que la medición de los niveles de CK-MB no había aumentado de forma anormal. Este estudio por análisis retrospectivo concluyó que la TnIc puede ser útil para la identificación temprana de pacientes con un riesgo elevado de muerte.

Un metaanálisis de nueve ensayos clínicos sobre TnIc que incluyó 1 901 pacientes con angina inestable durante un periodo de seguimiento de 42 días, mostró altos niveles de TnIc, excepto en uno de estos estudios. Los resultados de los metaanálisis revelaron una razón de momios acumulativa de 4,2 (intervalo de confianza de 95%; 2,7 a 6,4; $\chi^2 = 42$) para los riesgos de infarto del miocardio y muerte cardiaca en pacientes con angina inestable y niveles elevados de TnIc. En este artículo [49] se concluyó que los valores pronósticos de TnIc son independientes y significativos en la predicción de la muerte cardiaca y el IAM en pacientes con angina inestable. Estos pacientes constituirían un grupo de alto riesgo. Es necesario establecer la terapia para pacientes en alto riesgo de IAM, aunque se puede valorar la dosis de antiagregantes plaquetarios y el uso de inhibidores del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa en las plaquetas, los cuales ayudarían a disminuir los riesgos [50].

Otro aspecto para determinar el pronóstico del paciente es dilucidar el tamaño del infarto agudo del miocardio. Mair y colaboradores [51] han comprobado que la liberación de la TnIc está correlacionada con el tamaño de la zona infartada. En ese artículo, los niveles de TnIc, CK y CK-MB se determinaron en muestras de sangre seriadas de 15 pacientes que tuvieron por primera vez un IAM de onda Q. Todos los pacientes recibieron trombolíticos. Los niveles de TnIc y CK-MB fueron comparados con los valores gammagráficos estimados de tomografía axial computadorizada de emisión de fotones simples de isonitrilo de tecnecio^{99} para medir la cicatriz del miocardio. En estudios previos realizados en animales, se había demostrado una correlación muy estrecha entre el tamaño histológico del infarto y el tamaño determinado por la tomografía computadorizada. Fueron significativos los coeficientes de correlación entre los tamaños de infartos detectados por tomografía, y el área bajo la curva de la TnIc o la liberación de la actividad de la CK-MB ($r = 0,53$; $p = 0,042$ y $r = 0,64$; $p = 0,01$, respectivamente).

Monitoreo de la evolución de la terapia trombolítica

La angiografía coronaria es el procedimiento de elección para valorar el flujo sanguíneo de la arteria relacionada con el infarto, pero es un método invasivo asociado a riesgos para el paciente con IAM. Además,

no siempre es posible realizar una angiografía a todos los pacientes con IAM en la mayoría de los hospitales. Por lo tanto, los marcadores no invasivos han sido utilizados para analizar la reperfusión después de la trombolisis y seleccionar aquellos pacientes que pueden beneficiarse con una angiografía temprana y con una posible angioplastia de rescate. Entre esos marcadores no invasivos está la TnIc.

Los pacientes con éxito en la reperfusión exhibieron una liberación acelerada de enzimas y proteínas en relación con los pacientes infartados y la arteria ocluida. Una medida temprana de una reperfusión exitosa puede ser calculada a través de la proporción entre los resultados de los marcadores bioquímicos cardiacos obtenidos al comienzo del tratamiento trombolítico intravenoso con respecto a 90 o 120 min después del tratamiento. Apple y colaboradores compararon el análisis de masa de la CK-MB, la mioglobina y la TnIc, y encontraron que la última fue el mejor discriminador [52, 53]. Sin embargo, la liberación de la TnIc hacia el torrente sanguíneo es bifásica, a diferencia de la liberación de la mioglobina que es monofásica. El pico temprano contiene la forma citosólica de la TnIc y es afectado por el lavado después de la reperfusión. El pico tardío contiene la forma que estaba unida al aparato contráctil y no es afectado por la reperfusión.

Como se ha podido apreciar en este epígrafe, la TnIc puede ser útil para evaluar el éxito de la reperfusión después de la terapia trombolítica, a pesar de su patrón bifásico de liberación. No obstante, la TnIc no sustituye al electrocardiograma como criterio de peso para la iniciación de esta terapia [54].

Diagnóstico del daño miocárdico perioperatorio

El infarto miocárdico perioperatorio representa la mayor causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes quirúrgicos. Está asociado con 30-50% de mortalidad en pacientes quirúrgicos que no padecen enfermedades cardiacas. Slogoff y Keats establecieron una asociación clara entre la isquemia miocárdica perioperatoria y el infarto miocárdico postoperatorio, y su trabajo promovió el interés en la detección de la isquemia miocárdica perioperatoria [20].

La cirugía no cardiaca y la anestesia no tienen efecto en los niveles sanguíneos de la TnIc. La disponibilidad de esta proteína elimina completamente la necesidad de realizar mediciones de las concentraciones de la CK-MB con sus inherentes resultados falsos positivos. Las mediciones de los niveles de TnIc han mostrado tener sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del infarto del miocardio perioperatorio [20] y permiten excluir el infarto miocárdico postoperatorio [55].

Conclusiones

Un marcador ideal de daño miocárdico debe tener las siguientes propiedades: cardioespecificidad; sensibilidad elevada; capacidad para demostrar un daño irreversible de las fibras musculares miocárdicas y/o debe permitir la detección de un daño mínimo reversible; debe permitir la determinación de la extensión del daño miocárdico y el pronóstico del paciente; debe poseer un período de ventana diagnóstica temprana (dentro de 2-6 h) y también tardía (mayor de 7 días); debe ser útil para indicar el éxito o, más importante aún, el fallo de la terapia trombolítica en pacientes con IAM; y, por último, la medición debe ser rápida (tiempo de análisis de 30 min), fácil de hacer, cuantitativa y realizable por los servicios de emergencia.

En la actualidad, la TnIc parece cumplir con estos requisitos, de los cuales la cardioespecificidad es el más importante y el que mayor ventaja le da sobre el resto de los marcadores existentes. Existen algunos aspectos de los ensayos de TnIc que se deben definir, como, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales o policlonales a utilizar para detectar esta molécula y establecer un material de referencia universal de TnIc —que puede ser el complejo de troponina—, lo que mejoraría la reproducibilidad de los ensayos.

En resumen, y en concordancia con Guest y colaboradores, los autores de este trabajo consideran que la medición de los niveles de TnIc constituye el marcador de elección en la actualidad para el diagnóstico bioquímico del daño miocárdico.

1. Dirección Nacional de Estadística del Ministerio de Salud Pública de Cuba (MINSAP). Anuario estadístico de salud de 1998. Mortalidad. 1999:21–62.

2. Carville DGM, Dimitrijevic N, Walsh M, Digirolamo T, Brill EM, Drew N, *et al.* Thrombus precursor protein: marker of thrombosis early in the pathogenesis of myocardial infarction. Clinical Chemistry 1996; 42:1537–41.

3. World Health Organization, Copenhagen, Regional Office for Europe. Ischemic Heart Disease Registers: Report of the Fifth Working Group. Who Euro 1971;820:27–31.

4. Rude RE, Poole WK, Muller JE, Turi Z, Rutherford J, Parker C, *et al.,* and MILIS study group. Electrocardiographic and clinical criteria for recognition of acute myocardial infarction based on analysis of 3697 patients. Am J Cardiol 1983;52:936–42.

5. Vikenes K, van der Lippe G, Farstad M, Nordrehang JE. Clinical applicability of creatine kinase MB mass and the electrocardiogram versus conventional cardiac enzymes in the diagnosis of acute myocardial infarction. Int J Cardiol 1997; 59:11–20.

6. Wong SS. Strategic utilization of cardiac markers for the diagnosis of acute myocardial infarction. Ann Clin Lab Sci 1996;26: 301–12.

7. Apple FS. Acute myocardial infarction and coronary reperfusion. Am J Clin Pathol 1992;87:217–26.

8. Guest TG, Tuteur PG, Landenson JH, Jaffe AS. Myocardial injury in critically ill patients. JAMA 1995;274:1672–3. Letter.

9. Zot AS, Potter JD. Structural aspects of troponin-tropomyosin regulation of skeletal muscle contraction. Ann Rev B Chem 1987; 16:535–9.

10. Mair J, Puschendorf B, Michel G. Clinical significance of cardiac contractile proteins for the diagnosis of myocardial injury. Advances in Clinical Chemistry 1994;31:63-97.

11. Ebashi S, Wakabayashi T, Ebashi F. Troponin and its components. J Biochem 1971; 69:441–5.

12. Morjana N, Tal R. Expression and equilibrium denaturation of cardiac troponin I: stabilization of a folding intermediate during denaturation by urea. Biotechnol Appl Biochem 1998;28:7–17.

13. Ingrahan RH, Swenson CA. Binary interactions of troponin subunits. J Biol Chem 1984;259:9544–8.

14. Rerrieres G, Calzolari C, Mani JC, Laune D, Trinquier S, Laprade M, *et al.* Human cardiac troponin I: precise identification of antigenic epitopes and prediction of secondary structure. Clinical Chemistry 1998; 44:487–93.

15. Mainet D, Álvarez L, Nazábal M, Echevarría M, Sorell L. Clonación, expresión y purificación de la troponina I cardiaca y su fragmento aminoterminal en *Escherichia coli*. Biotecnología Aplicada 2000;17:16–22.

16. Christenson RH, Azzazy HME. Biochemical markers of the acute coronary syndromes. Clinical Chemistry 1998;44:1855–64.

17. Wu AHB. Use of cardiac markers as assessed by outcomes analysis. Clinical Biochemistry 1997;30:339–50.

18. Kiessling WR, Ricker K, Pflughaupt KW, Mertens HG, Haubitz I. Serum myoglobin in primary and secondary skeletal muscle disorders. J Neurol 1981;224:229–33.

19. Amderson PAW, Malouf NN, Oakeley AE, Pagani ED, Allen PD. Troponin T isoform ex-

pression in humans: a comparison among normal and failing adult heart, fetal heart, and adult and fetal skeletal muscle. Circ Res 1991;69:1226–33.

20. Bhayana V, Henderson AR. Biochemical markers of myocardial damage. Clinical Biochemistry 1995;28:1–29.

21. Cummins B, Aucklan ML, Cummins P. Cardiac specific troponin I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. Am Heart J 1987;113:1333–44.

22. Zaninotto M, Altinier S, Lachin M, Carraro P, Plebani M. Fuoroenzymometric method to measure cardiac troponin I in sera of patients with myocardial infarction. Clinical Chemistry 1996;42:1460–66.

23. Jaffe AS, Landt Y, Parvin CA, Abendschein DR, Geltman EM, Ladenson JH. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction. Clinical Chemistry 1996;42:1770–6.

24. Panteghini M, Bonora R, Pagani F. Rapid and specific immunoassay for cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial damage. Int J Clin Lab Res 1997;27:60–4.

25. Ossendorf M, Eberle B, Ehrenthal W, Rupprecht HJ, Mayer E, Kumpmann K, *et al.* Analytical and clinical evaluation of the Access® troponin I immunoassay. Clin Lab 1997;43:627–36.

26. Davies E, Gawad Y, Takahashi M, Shi Q, Lam P, Styba G, *et al.* Analytical performance and clinical utility of a sensitive immunoassay for determination of human troponin I. Clinical Biochemistry 1997;30:479–90.

27. Kuhr PL, Baun H, Schweigert R, Hafner G, Prellwitz W, Neumeier Dieter. Evaluation of a rapid, quantitative cardiac troponin I immunoassay. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997;35:399–404.

28. Christenson RH, Duhn SH, Newby K, Ohman EM, Califf RM, Granger CB, *et al.* Cardiac troponin T and cardiac troponin I: relative values in short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes (letters to editor). Clin Chem 1998;44:1787–9.

29. Heeschen C, Goldman BU, Möller RH, Hamm CW. Evaluation of a new troponin bedsite test in acute myocardial infarction. Circulation 1996;94:Suppl 1:322.

30. Hamm CW, Goldman BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. N Engl J Med 1997;337: 1648–53.

31. Larue C, Calzori C, Bertinchart JP, Leclercq F, Grollue R, Pau B. Cardiac specific immunoenzymometric assay of troponin I in the early phase of acute myocardial infarction. Clin Chem 1993;39:972–9.

32. Bodor GS, Porter S, Landt Y, Ladenson JH. Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. Clin Chem 1992;38:2203.

33. Ingraham RH, Hodges RS. Effects of Ca^{2+} and subunit interaction on surface accessibility of cysteine residues of cardiac troponin. Biochemistry 1988;27:5891–8.

34. Cole HA, Perry SV. The phosphorylation of troponin I from cardiac muscle. Biochem J 1975;149:525–33.

35. Hitchcock-De Gregori SE. Study of the structure of troponin I by measuring the relative reactivities of lysines with acetic anhydride. J Biol Chem 1982;257:7372–80.

36. Zot AS, Potter JD. Structural aspects of troponin-tropomyosin regulation of skeletal muscle contraction. Annu Rev Biophys Chem 1987;16:535–59.

37. Wu AHB, Feng YJ, Moore R, Apple FS, McPherson PH, Buechler KF, *et al.* Characterization of cardiac troponin I subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. Clinical Chemistry 1998;44:1198–208.

38. Antmann EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schatman M, McCabe CH, Cannon CP, *et al.* Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1996; 335:1342–9.

39. Cummins P, Young A, Auckland ML, Michie CA, Stone PCW, Shepstone BJ. Comparison of serum cardiac specific troponin I with creatine kinase, creatine kinase-MB isoenzyme, tropomyosin, myoglobin and C-reactive protein release in marathon runners: cardiac or skeletal muscle trauma. Eur J Clin Invest 1987;17:317–24.

40. Dai L, Jialal I, Keffer J. Greater frequency of increased cardiac troponin I in patients with chronic renal failure. Clinical Chem 1996; 42:114–5.

41. Kim M, Kim K. Changes in cardiac troponin I in Kawasaki disease before and after treatment with intravenous gammaglobulin. Japanese Circulation Journal 1998;62:479–82.

42. Hirsch R, Landt Y, Porter S, Canter CE, Jaffe AS, Ladenson JH, *et al.* Cardiac troponin I in pediatrics: normal values and potential use in the assessment of cardiac injury. The Journal of Pediatrics 1997;130:872–77.

43. Hirsch R, Dent CL, Wood MK, Huddleston CB, Mendeloff EN, Balzer DT, *et al.* Patterns and potential value of cardiac troponin I elevations after pediatric cardiac operations. Ann Thorac Surg 1998;65:1394–9.

44. Wang CW, Steinhubl SR, Castellani WJ, Lente FV, Miller DP, James KB, *et al.* Inability of serum myocyte death markers to predict acute cardiac allograft rejection. Transplantation 1996;62:1938–41.

45. Bohner J, von Pape KW, Hannes W, Stegmann T. False negative immunoassay results for cardiac troponin I. Clinical Chemistry 1996;42:2046.

46. Allan JJ, Feld RD, Russell AA, Ladenson JH, Rogers MAM, Kerber RE, *et al.* Cardiac troponin I levels are normal or minimally elevated after transthoracic cardioversion. JACC 1997; 30:1052–6.

47. Missov E, Calzolari C, Pau B. High circulating levels of troponin I in human congestive heart failure (abstract). J Am Coll Cardiol 1996;27Suppl:338A.

48. Roberts WL, Calcote CB, De BK, Holsmstrom V, Narlock C, Apple FS. Prevention of analytical false positive increases of cardiac troponin I in the Stratus II analyzer. Clinical Chemistry 1997;43:860–1.

49. Olatidoye AG, Wu AHB, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. The American Journal of Cardiology 1998;81:1405–10.

50. Lefkovits J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in cardiovascular medicine. N Eng J Med 1995;332:1553–9.

51. Mair J, Wagner I, Morass B, Fridrich L, Lechleitner P, Dienstl F, *et al.* Cardiac troponin I release correlates with myocardial infarction size. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1995;33: 869–72.

52. Apple FS, Henry TD, Berger CR, Landt YA. Early monitoring of serum cardiac troponin for assessment of coronary following thrombolytic therapy. Am J Clin Pathol 1996;105:6–10.

53. Apple FS, Sharkey SW, Henry TD. Early serum cardiac troponin I and T concentratios after successful thrombolysis for acute myocardial infarction. Clinical Chemistry 1995; 41:1197–8.

54. Fibrinolytic Therapy Trialists (FIT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. Lancet 1994;343:311–22. [Erratum, Lancet 1994;343:742].

55. Ben Ayed S, Godet G, Foglietti MJ, Bernard M. Specificity of cardiac markers troponin I and T in excluding postoperative myocardial infarction. Ann Clin Biochem 1997;34:559–60.

Recibido en noviembre de 1999. Aprobado en marzo del 2000.