

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

SECRETARIA DE SALUD PUBLICA DEL ESTADO DE SONORA
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

**Troponina T y enzimas que expresan daño miocárdico
en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en
tratamiento dialítico sin evidencia de
cardiopatía isquémica y con atrofia muscular evidente.**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: DEL REAL LOPEZ

FECHA: 08-12-09

FIRMA: [Firma]

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE LA ESPECIALIDAD
EN MEDICINA INTERNA
PRESENTA

DR. PATRICIO DEL REAL LOPEZ

Asesores:
Dra. Ana María González Méndez
Dr. Jorge Isaac Cardoza Amador

Hermosillo, Sonora, Noviembre de 1997

0352256

2005



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

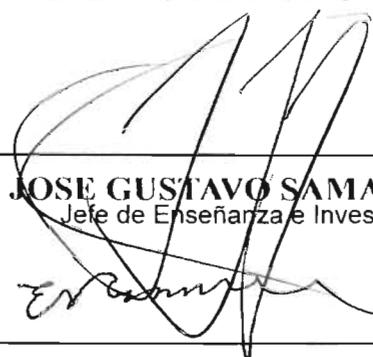
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

SECRETARIA DE SALUD PUBLICA DEL ESTADO DE SONORA
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA



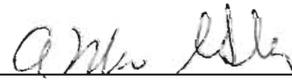
DR. JOSE GUSTAVO SAMANO TIRADO
Jefe de Enseñanza e Investigación



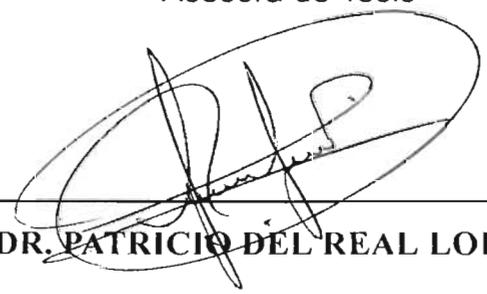
DR. ERNESTO RAMOS BOURS
Jefe del Servicio de Medicina Interna



DR. JORGE ISAAC CARDOZA AMADOR
Profesor del Curso de Medicina Interna
Asesor de Tesis



DRA. ANA MARIA GONZALEZ MENDEZ
Asesora de Tesis



DR. PATRICIO DEL REAL LOPEZ

El esfuerzo que este trabajo representa,
no hubiera sido posible sin el apoyo de
mis padres, maestros, hermanos y amigos.

El equipo perfecto.

Mil gracias.....

Troponina T y enzimas que expresan daño miocárdico en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en tratamiento dialítico sin evidencia de cardiopatía isquémica y con atrofia muscular evidente.

TESIS DE POST-GRADO

DR. PATRICIO DEL REAL LOPEZ, MEDICINA INTERNA

RESUMEN

ANTECEDENTES: En pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC), se ha detectado Troponina T cardiaca sin evidencia de daño miocárdico. En el presente estudio valoramos la prueba cualitativa Trop T en pacientes con IRC, en tratamiento con diálisis crónica intermitente, sin evidencia de daño miocárdico y correlacionamos los niveles de productos azoados y enzimas cardiacas convencionales.

MÉTODOS: Estudiamos 20 pacietes con IRC del Hospital General del Estado (HGE) de Hermosillo, Sonora a los que se le realizó ecocardiograma (ECO 2D) y electrocardiograma (ECG), valorando que no existieran datos de isquemia como hipoquinesias y aquinesias en el ECO2D o inversión de la onda T, supra e infradesnivel del ST o presencia de onda Q patológica en el ECG, tomándose niveles enzimáticos y de azoados antes de la sesión de diálisis.

RESULTADOS: De los 20 pacientes 5 (25%) dieron positiva la prueba Trop T, 18 pacientes (80%) tuvieron cardiopatía hipertensiva en ECO2D y 4 fueron normales (20%). No hubo relación entre los niveles de productos azoados y los niveles de enzimas cardiacas.

CONCLUSIONES: Se evidenció que 1 de cada 4 pacientes con IRC da positiva la prueba, siendo un valor alto de falsas positivas, limitando la confiabilidad de la prueba en este grupo de pacientes.

INDICE

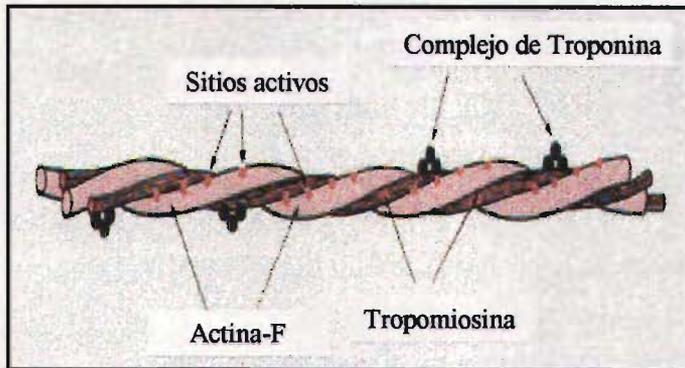
RESUMEN, INTRODUCCIÓN	1
MATERIAL Y MÉTODOS	6
RESULTADOS	7
DISCUSIÓN	8
CONCLUSIONES	9
BIBLIOGRAFÍA	10



INTRODUCCION

La troponina es un conjunto de proteínas que consta de las subunidades I, C y T que junto con la tropomiosina y la actina forman los filamentos de actina que conforman el aparato contractil de la fibra muscular esquelética.

Este complejo de tres proteínas unidas laxamente juega un papel específico en el control de la **c o n t r a c c i ó n** muscular. Una de las subunidades



El filamento de actina, compuesto por dos bandas helicoidales de moléculas de Actina-F y tropomiosina que caben laxamente en las ranuras entre las bandas de actina. Unido al extremo final de cada molécula de tropomiosina está un complejo tropomiosina que inicia la contracción.

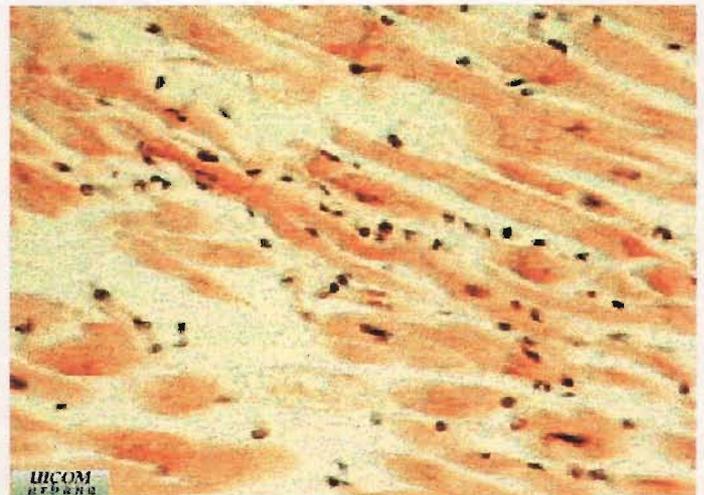
(Troponina I) tiene una fuerte afinidad por la actina, la Subunidad T para la tropomiosina y la subunidad C para los iones de calcio. Este complejo adhiere a la tropomiosina con la actina y la fuerte afinidad de troponina por el calcio, inicia el proceso de contracción muscular. La troponina T es un factor decisivo en el sistema contractil de los músculos, especialmente el estriado y está histológicamente relacionada con el músculo cardíaco. (1)

En años recientes se han desarrollado inmunoensayos que miden los niveles de Troponina T y Troponina I cardíaca. La Troponina C es expresada por las células de ambos músculos tanto esquelético como estriado. La secuencia de aminoácidos de la troponina I y la troponina T del músculo cardíaco, difiere a la secuencia del músculo esquelético. Estas diferencias han permitido desarrollar anticuerpos monoclonales contra

Troponina T cardíaca y Troponina I que tiene muy poca reacción cruzada con sus correspondientes isoformas del músculo estriado. (2)

En estudios llevados a cabo en pacientes con síndromes coronarios agudos (GUSTO IIa) la medición de troponina T y Troponina I con estos nuevos ensayos ha mostrado que son marcadores muy sensibles y específicos de daño celular miocárdico.

Se ha determinado que la isquemia resulta en la liberación de Troponina T del área dañada del miocardio en donde concentraciones arriba de 0.2ng/ml son patológicas y pueden ser detectados por un test inmunológico cualitativo llamado Trop T. (3). La Troponina T se libera en sangre a partir de las 2 a 8 horas tras la lesión del miocardio y puede permanecer positiva hasta por 14 días. (3).



Necrosis miocárdica focal
The Urbana Atlas of Pathology, University of Illinois,
College of Medicine at Urbana-Champaign



Se ha encontrado que elevaciones de la Troponina T cardíaca cerca de 0.1ng por mililitro a la hora de la admisión de pacientes al hospital con síndromes isquémicos agudos, están asociados con una alta mortalidad dentro de los primeros 30 días del evento agudo. (2).

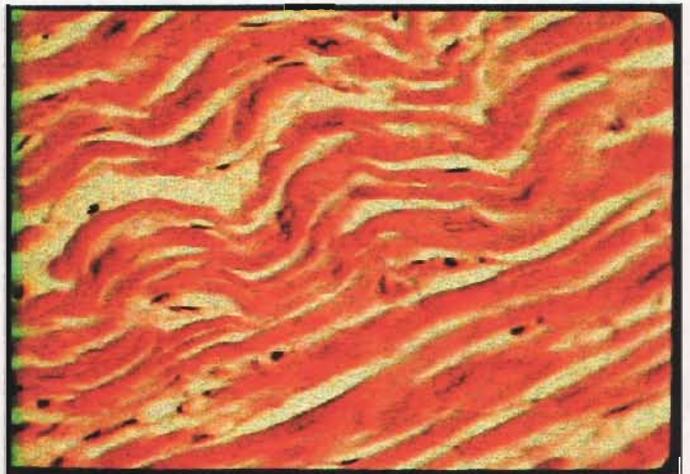
Recientemente se han propuesto nuevos marcadores para el diagnóstico de síndromes coronarios agudos como la glucógeno fosforilasa isoenzima BB(GPBB), la proteína unida a ácidos grasos, la fosfoglicerilmutasa ácida isoenzima MB, la isoenzima alfa beta enolasa, SIOOaO, y anaexin V. La GPBB es la mas promisoría ya que se eleva dentro de las primera y cuarta hora del dolor precordial y esta aparición temprana parece ser esencialmente dependiente de lesión isquémica miocárdica.(4).

En la actualidad el diagnóstico de cardiopatía isquémica aguda es llevado acabo de acuerdo al cuadro clínico, enzimas cardíacas convencionales (DHL-1, CK-MB, TGO) y electrocardiográfico, los cuales en conjunto integran el diagnóstico (5,6), ya que por separado presentan ciertas limitantes. En el cuadro clínico, la presencia de cuadros atípicos, isquemia silenciosas etc. El diagnóstico electrocardiográfico de infarto puede ser difícil en presencia de algunos trastornos de la conducción como el bloqueo de rama izquierda. Cuando la necrosis no es transmural la onda Q suele faltar y el diagnóstico debe realizarse por los cambios

de repolarización (depresión del segmento ST) y, en ocasiones por una disminución del voltaje de la onda R. En estos casos, las determinaciones enzimáticas, la historia clínica, el vectocardiograma y, eventualmente, los estudios isotópicos permiten el diagnóstico definitivo. (7).

Respecto a las enzimas cardíacas, la tasa de liberación difiere después de un infarto agudo al miocardio, siendo el patrón temporal de liberación de importancia diagnóstica.

La creatinfosfoquinasa (CK), se eleva dentro de las primeras 8-24 horas y generalmente regresa a la normalidad en 48-72 horas. La deshidrogenasa láctica (DHL-1), se eleva después de las 24-48 horas y se mantiene elevada de 7 a 14 días. La enzima aspartato-aminotransferasa antiguamente designada TGO, fue utilizada en el diagnóstico de infarto agudo al miocardio por



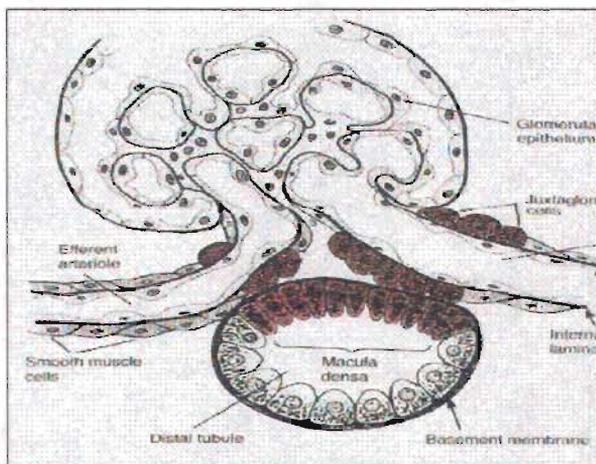
Infarto Agudo de Miocardio en fase temprana
The Urbana Atlas of Pathology, University of Illinois
College of Medicine at Urbana-Champaign



muchos años, pero ha decaído el uso, por que se ha reconocido que su tiempo de elevación es intermedio entre la CK y DHL, de esta manera ofreciendo pocas ventajas, además de tener poca especificidad tisular. (6).

La isoenzima MB de la CK, tiene la ventaja sobre la CK y DHL porque no está presente en concentraciones significativas en tejidos extracardiacos y por lo tanto es mas especifica. (6).

Es importante recordar que estas enzimas no son específicas del corazón por lo que se encuentran en otros tejidos, por consiguiente, un valor anormal de cualquiera de ellas puede deberse a un proceso distinto al infarto, como son distrofias musculares, miopatías, polimiositis, cardioversión eléctrica, hipotiroidismo, lesión muscular esquelética secundario a traumatismo y convulsiones.



Glomérulo renal normal
Guyton, Textbook of Medical Physiology



Nefropatía Diabética

The Urbana Atlas of Pathology, University of Illinois,
College of Medicine at Urbana-Champaign

Una de las patologías actualmente estudiadas con respecto a la elevación de marcadores de daño miocárdico, principalmente la Troponina T, es la insuficiencia renal crónica (IRC), un síndrome caracterizado por el inexorable deterioro de la función renal y por la repercusión que esta alteración tiene sobre los aparatos y sistemas del cuerpo. Las enfermedades renales que con mayor frecuencia dan lugar a este síndrome son: Las distintas formas de glomerulonefritis, las nefritis tubulointersticiales, la nefropatía diabética y la nefroesclerosis. (8). El deterioro progresivo de la función renal con frecuencia se asocia a desnutrición calórica y trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas, éstas últimas se pierden aún mas por el tratamiento dialítico y dietas restrictivas.

La Troponina T es un Test inmunológico cualitativo, para la detección de troponina T



en el infarto agudo al miocardio, la cual no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia renal crónica, sin daño miocárdico, pero con atrofia muscular evidente.

El examen histoquímico de las biopsias de músculo en pacientes urémicos muestran atrofia de las fibras tipo II ricas en enzimas

forma similar a la CKMB y DHL en el músculo esquelético humano crónicamente dañado, por lo que la troponina I es probablemente el marcador mas específico.(4,9).

Validar la utilidad y confiabilidad de la prueba (Trop T) y enzimas cardiacas

MARCADORES BIOLOGICOS EN EL INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

TROPONINAS CARDIACAS

	<i>Mioglobina</i>	<i>cTnI</i>	<i>cTnT</i>	<i>CK-MB</i>	<i>MB-isoformas</i>
Peso Molecular	17	23	33	86	86
Detección (horas)	1 - 2	2 - 4	2- 4	3 -4	2 - 4
Sensibilidad 100% (horas)	4 - 8	8 - 12	8- 12	8 - 12	6 - 10
Pico (horas)	4 - 8	10 - 24	10 - 24	10 - 24	6 - 12
Duración (días)	0.5- 1.0	5 - 10	5 -14	4 -4	0.5- 1.0

glucolíticas, en contraste, las fibras tipo I están menos afectadas y son ricas en enzimas oxidativas. De acuerdo a lo anterior este tipo de pacientes puede presentar alteraciones de las enzimas convencionales cardiacas, debido a atrofia muscular y últimamente existen reportes en la literatura mundial de un incremento de la Troponina T en pacientes con insuficiencia renal con miopatía sin evidencia de daño miocárdico, no habiéndose detectado así, la Troponina I, lo que sugiere que la troponina T podría reexpresarse en

convencionales de daño miocárdico (CKMB, TGO Y DHL), y buscar si existe alguna relación entre los niveles de productos azoados y enzimas cardiacas en dichos pacientes, sería de utilidad, ya que existe una población numerosa en el Hospital General del Estado con insuficiencia renal crónica y muchos de ellos se encuentran en rango de edad de riesgo para isquemia miocárdica, por lo que debemos contar con un método diagnóstico confiable, seguro, rápido y suficientemente sensible y específico.



Material y Métodos

El presente estudio prospectivo, observacional, abierto, se realizó en el Hospital General del Estado, captando su población de pacientes con insuficiencia renal crónica, que acuden a diálisis peritoneal crónica intermitente y hemodiálisis. Esta alta incidencia de pacientes en tratamiento dialítico son ampliamente conocidos por el servicio de Medicina Interna y Nefrología, teniendo conocimiento de su evolución y el deterioro físico paulatino secundario a la enfermedad y de pertenecer a un medio socioeconómico bajo con las repercusiones que esto implica. Se solicitó su aprobación para el ingreso al estudio, una vez aceptado, se revisó el expediente clínico, para comprobar el diagnóstico de IRC, los cuales deberían contar con una depuración de creatinina en 24 horas menor de 20, ultrasonido renal, con atrofia renal o pérdida de la relación médula corteza, así como elevación de azoados con urea mayor de 80 y creatinina mayor de 2.5, corroborándose dichos datos en el 100% de los pacientes.

Como criterios de inclusión para ingreso al estudio, debían estar en tratamiento dialítico o hemodiálisis, mínimo 6 meses previos al estudio, presentar atrofia muscular clínicamente evidente, ser mayor de 18 años de edad y máximo 60 años como rango de edad. Presentar estudio electrocardiográfico así como, ecocardiograma 2D normales sin evidencia de isquemia, lesión o necrosis miocárdica.

Los criterios de exclusión que se utilizaron fueron pacientes con antecedentes de cardiopatía aterosclerosa, infarto agudo al miocardio (IAM) con menos de 4 semanas de evolución, angina de pecho o que refirieran angor durante el estudio, excluyéndose también los pacientes que presentaran ECG y ecocardiograma 2D con daño miocárdico y pacientes recién operados de cualquier etiología que significase cirugía mayor y principalmente cardíaca.

Los criterios de eliminación fueron que tuvieran expediente incompleto, defunción durante el periodo de estudio o pase a otra institución de salud.

Se estudiaron un total de 20 pacientes, 10 en tratamiento de diálisis peritoneal y 10 en hemodiálisis. Se realizó un ECG, el cual no debía presentar datos de isquemia evidentes como inversión de la onda T, ondas Q patológicas, depresión o elevación del segmento ST, corroborándose que no existieran datos de isquemia se realizó el ecocardiograma 2D evaluándose hipoquinesias, aquinesias y disquinesias, como datos de daño miocárdico.

Antes de su sesión de diálisis (Peritoneal o hemodiálisis), se procedió a la extracción de sangre para cuantificación de productos azoados y enzimas cardíacas, siendo los valores de referencia de TGO de 10 a 35, DHL de 150 a 454 y la CKMB hasta 25, realizándose además la prueba Trop T, la cual consiste en verter sangre venosa



(150mcl), anticoagulada con EDTA o heparina a la tira reactiva, que contiene anticuerpos monoclonales específicos para troponina T, en su ventana respectiva y se espera 15 minutos para leer el resultado, interpretándose de la siguiente manera. Aparece una línea de control en la ventanilla de lectura lo cual significa ser negativa o contener troponina $<.2\text{ng/ml}$ y si aparecen 2 líneas en el periodo de 15 minutos, es positiva, significando ser mayor la concentración a la cifra antes señalada.

RESULTADOS

De los 20 pacientes estudiados, 50% hombres y 50% mujeres, tuvieron un rango de edad (19 a 59), con una media de 38 y una mediana y desviación estándar de 16.40 y 10.8 respectivamente con error estándar de 2.65. El ecocardiograma demostró en 18 pacientes (80%) cardiopatía hipertensiva con leve a moderada repercusión hemodinámica, sin evidencia de isquemia en los 20 pacientes (100%).

En cuatro pacientes (20%), fue normal. El electrocardiograma no mostró evidencia de isquemia o necrosis en los 20 pacientes (100%).

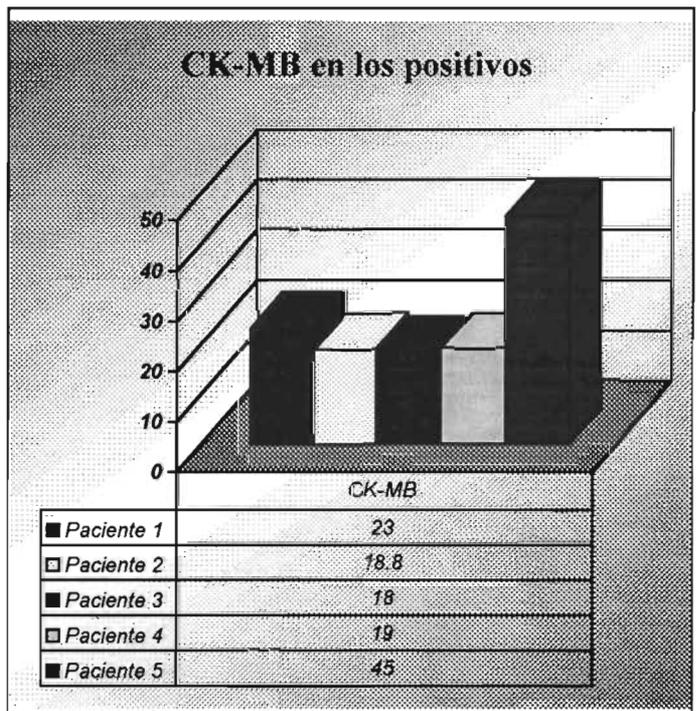
El tiempo de evolución de la IRC fue una mínima de 6 meses y una máxima de 4 años con una media de 1 año siete meses y una mediana y desviación estándar de 1 y 1.2

años respectivamente.

El tiempo con tratamiento dialítico crónico fue de una mínima de 6 meses y una máxima de 4 años con una media de 1 año 6 meses con una mediana y desviación estándar de 1 y 1.1 año respectivamente.

La prueba de la Troponina T fue negativa en 15 pacientes (75%), y fue positiva en 5 pacientes (25%).

La enzima cardíaca CKMB en los pacientes positivos a la troponina, tuvo una mínima de 18 y una máxima de 45 con una media de 24.7 y una desviación estándar y mediana de 11.4 y 21 respectivamente. La DHL tuvo una máxima de 654 y una mínima de 51 con una media de 417.8 y una

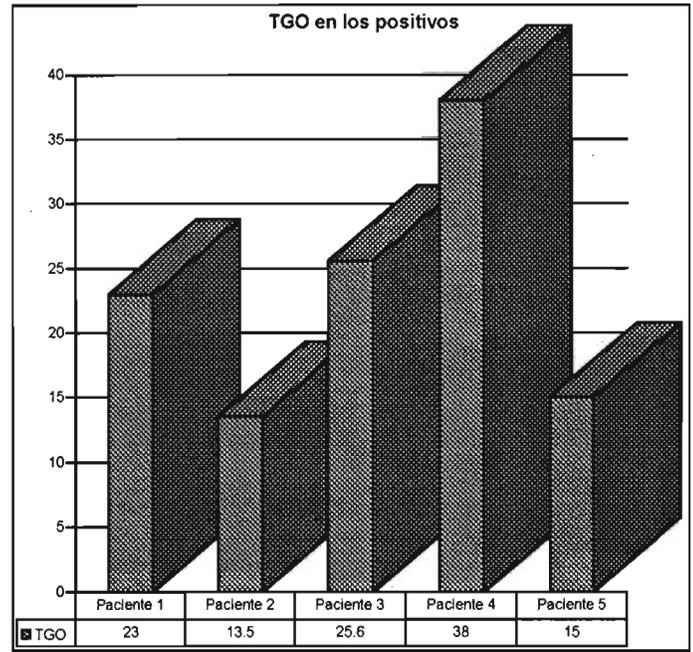
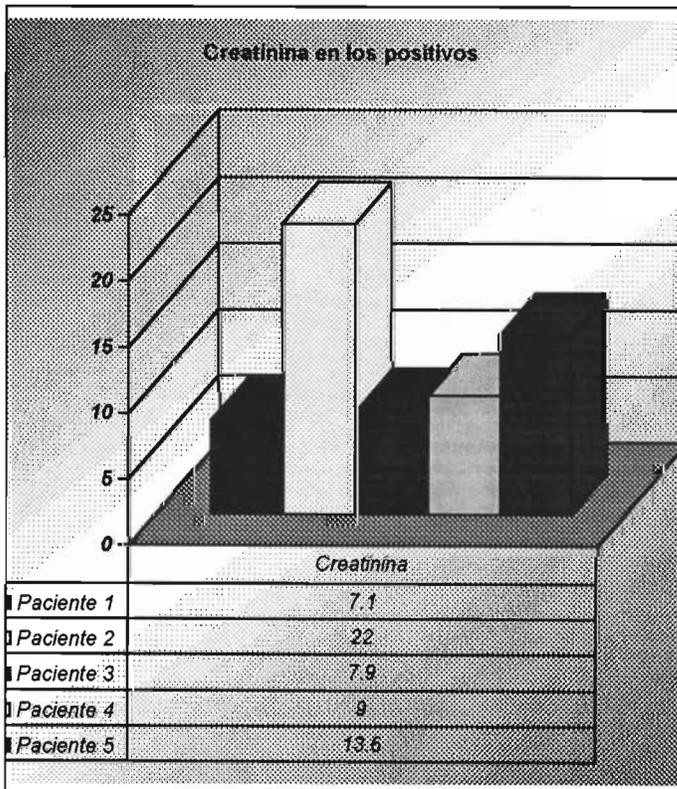




desviación estándar y mediana de 230.7 y 500 respectivamente.

La TGO con una mínima de 13.5 y una máxima de 38 con una media de 23 y con una desviación estándar y mediana de 9.8 y 23 respectivamente, con un error estándar de 4.3.

La urea en pacientes con Troponina T positiva tuvo una mínima de 83 y una máxima de 234, con una media de 160, con una desviación estándar y mediana de 60.3 y 153 respectivamente. Con un error estándar de 27. La creatinina tuvo una mínima de 7 y una máxima de 22, con una media de 12 y una desviación estándar y mediana de 6 y 9 respectivamente, con un error estándar de 2.7. No se evidenció ninguna correlación entre la elevación de enzimas cardíacas y productos azoados.



DISCUSION

Este estudio prospectivo encontró que la troponina T es detectada en 1 de cada 4 pacientes con insuficiencia renal crónica, que no muestran evidencia de daño miocárdico, por estudios enzimáticos convencionales (CKMB, TGO y DHL), electrocardiograma y ecocardiograma 2D, y no se encontró ninguna relación entre la elevación de productos azoados y la elevación de las enzimas cardíacas, tanto en los pacientes con troponina positiva con los que fueron negativos.

Esta detección de troponina T en los pacientes con IRC, corrobora lo escrito en la literatura mundial, donde se ha detectado en biopsias de músculo esquelético crónicamente dañado de pacientes en diálisis peritoneal (9). Esto lleva a pensar que la troponina T cardíaca podría expresarse en músculo esquelético, en grado menor a la del músculo

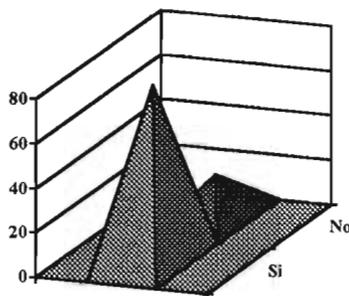


cardíaco o ser realmente una reacción cruzada con la troponina T esquelética expuesta por el daño muscular persistente en este grupo de pacientes.

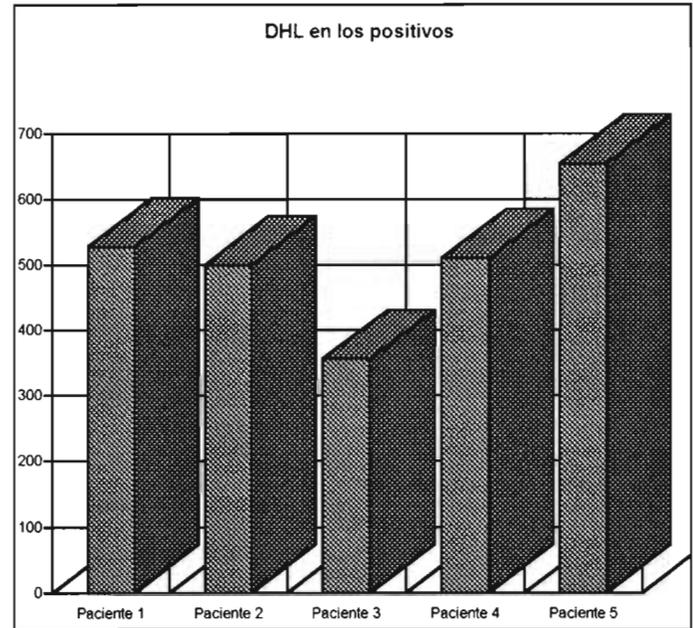
Las enzimas cardíacas convencionales se encuentran alteradas sin exceder en forma importante los límites considerados patológicos para isquemia cardíaca aguda, pero demuestran indirectamente el daño muscular que se presenta en este grupo de pacientes, principalmente con las enzimas DHL y TGO las que se encuentran en más alta concentración en el músculo esquelético.

Una observación importante en nuestro estudio es que un 80% de los pacientes, incluyendo los pacientes con troponina T positiva, presentaban cardiopatía hipertensiva (Hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda). La hipertrofia cardíaca produce una disminución de la densidad capilar que produce isquemia microvascular intracardiaca, esto daría paso a otra línea de estudio.

Cardiopatía Hipertensiva



Si	80
No	20



CONCLUSIONES

En nuestro estudio concluimos que la prueba de la troponina T (TROP T), tiene un 25% de falsas positivas en pacientes con insuficiencia renal crónica, sometidos a tratamiento dialítico, siendo este un valor elevado, pone en duda la confiabilidad de la prueba en este grupo de pacientes.

Es preciso mencionar que nuestro estudio tiene la limitante de no contar con un grupo control, que tenga enfermedad miocárdica isquémica aguda con IRC, para poder valorar la prueba diagnóstica por medio de tablas de 2x2, y así, poder conocer los valores predictivos positivo y negativo de la prueba y la sensibilidad y especificidad. Dicho protocolo sería sumamente útil.



BIBLIOGRAFIA

- 1.- Guyton C. Arthur. Textbook of Medical Physiology 8th Edition. W.B Saunders, USA. 1991
- 2.- E. Magnus Ohman, M.D y Cols. Cardiac Troponin T Levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. The New England Journal of Medicine. October 1991.
- 3.- By Daryl Shaw. Testing for Troponin-T in potential Myocardial Infarction Patient. Rettungsmagazin May/jun 93.
- 4.- Mair-J. Progress in myocardial damage detection: new biochemical markers for clinicians. Crit-Rev-Clin-Lab-Sci. 1997; 34 (1) : 1-66
- 5.- Rottbauer-W y Cols. Troponin T: A diagnostic marker for myocardial infarction and minor cardiac cell damage. Eur-Heart-J, 1996 Dec. 17 Supp 1 F: 3-8
- 6.- Harrison's, Principles of Internal Medicine. 14th edition, McGraw Hill, 1998
- 7.- Ferreras, Bazman. Medicina Interna. Decimo tercera edicion. Vol 1.
- 8.- Misael Uribe. Medicina Interna. 3era. edición.
- 9.- Malaurin MD y Cols. Cardiac troponina I, cardiac troponina T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. Clin chem Jun 1997.
- 10.- Frans Van de Werf, M.D. Cardiac troponins in acute coronary syndromes. The New England Journal of Medicine. October 1996.
- 11.- Antman-EM; Grudzien-C. Detection unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T. Am-Heart-J. May. 1997.
- 12.- Hamm-CW. Troponins-new markers for the detection of myocardial cell damage. Fortschr-Med 1996 Nov 20; 114 (32:433-6).

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA