

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
CENTRO MEDICO NACIONAL " 20 DE NOVIEMBRE "  
I. S. S. S. T. E

**NIVELES DE TROPONINA I Y MIOGLOBINA EN SANGRE DE  
CORDON UMBILICAL DE RECIEN NACIDOS SANOS.**

TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO EN  
LA SUBESPECIALIDAD DE  
**NEONATOLOGIA**

PRESENTA:  
**DRA CELIA DEL AGUILA GARCIA**

ASESORA: DRA LETICIA SOLLANO CARRANZA

SEPTIEMBRE 2003



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**

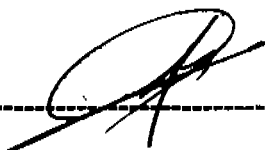
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


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.

-----  
**DR. SIEGFRIED FIGUEROA BARKOW**  
**SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

-----  
**DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ**  
**PROFESOR TITULAR DE NEONATOLOGIA**

  
-----  
**DRA LETICIA SOLLANO CARRANZA**  
**ASESORA DE TESIS**

  
-----  
**DRA CELIA DEL AGUILA GARCIA**  
**AUTOR DE LA TESIS**

  
**SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**U.N.A.M.**

## INDICE

PORTADA.....	1
INDICE.....	2
RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
MATERIAL Y METODOS.....	20
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	24
TABLAS Y GRAFICAS.....	25
BIBLIOGRAFÍA.....	26

# NIVELES DE TROPONINA I Y MIOGLOBINA EN CORDÓN UMBILICAL

## RESUMEN

Las troponinas cardíacas son proteínas que forman parte de los mecanismos de regulación de la contracción del músculo cardíaco, están presentes en las fibras miocárdicas.

La troponina es una proteína globular de gran tamaño, contiene tres subunidades polipeptídicas: troponina C (fijadora de calcio), troponina I (inhibidora de la interacción actina-miosina) y troponina T (fijadora de tropomiosina).

Cuando se necrozan las células del tejido miocárdico pierden la integridad de la membrana celular y las moléculas intracelulares difunden hacia la microcirculación y a los linfáticos. Estas macromoléculas se detectan en la circulación periférica constituyendo los marcadores bioquímicos específicos de daño al miocardio.

## JUSTIFICACION

En base a los estudios referidos en adultos y a el trabajo realizado en el CMN 20 de Noviembre en el servicio de terapia Intensiva Pediátrica nos surgió la inquietud por utilizar estos mismos marcadores en el recién nacido, que como se comento anteriormente tiene el riesgo de presentar isquemia miocárdica.

En el SCIN de este centro hospitalario las principales causas son : asfixia, cardiopatía congénita y procedimientos invasivos cardíacos diagnósticos; sin embargo no encontramos los valores de referencia para el recién nacido sano para poder comparar con los niveles de recién nacidos con daño miocárdico, motivo por el cual antes de poder valorar a estos marcadores como de ayuda diagnóstica, tenemos que conocer los valores basales de referencia. Nuestro tamaño de muestra son 100 neonatos sanos, se realiza un corte con el motivo de terminar esta tesis en 51 pacientes , pero el estudio continua hasta lograr el tamaño de muestra. Por tal motivo se reportan los mínimos, máximos y promedios de troponina I y Mioglobina, que al final del estudio se agruparan de acuerdo a edad gestacional y genero.

## **OBJETIVO**

El objetivo de este proyecto fue determinar los valores de referencia de troponina I y mioglobina en recién nacidos sanos, ya que ambos han sido utilizados en el adulto como marcadores de lesión muscular en pacientes con daño miocárdico, sobre todo si estos pacientes son sometidos a cirugía cardíaca correctiva, post cateterismo, asfixiados.

Se ha observado que los pacientes con niveles elevados de troponina I cardíaca después de la intervención coronaria percutánea (ICP) tienen peor pronóstico que aquellos que tienen niveles de troponina cardíaca I normales. En estos pacientes la necrosis miocárdica ocurre en más de 50%, asociándose los niveles elevados a muerte por infarto miocárdico.

## **METODO**

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE, se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo. En el periodo comprendido del 1 de Noviembre del 2002 al 31 de Agosto del 2003.

El médico Neonatólogo estuvo presente en los partos y cesáreas que se llevaron a cabo en este CMN "20 de Noviembre". El perinatólogo tomó con técnica estéril 3 ml de sangre de cordón umbilical y entrega la muestra al neonatólogo, el cual desliza la sangre por las paredes del tubo colector, sin heparina, ni anticoagulante, ni gel. La muestra se envió de inmediato al laboratorio, se centrifugó por 5 minutos a 3000 revoluciones por minuto, separando el plasma y procesándose inmediatamente. Las muestras que no se pudieron procesar inmediatamente se congelaron a 4°C para su análisis posterior, el cual será procesado en el laboratorio de urgencias para la determinación de Troponina I y Mioglobina.

Los niveles de mioglobina fueron medidos mediante técnica de radioinmunoensayo y la troponina I mediante método de inmunoadsorción en un equipo Opus Plus Dade Behring Germany.

## **RESULTADOS**

En base al estudio realizado se determinó el mínimo, máximo y media de Mioglobina y Troponina I en sangre de cordón umbilical de recién nacidos sanos.

## **CONCLUSIONES**

Es importante una vez teniendo nuestros valores basales y poder realizar el siguiente estudio en pacientes con asfixia, cardiopatía congénita, posoperados de corazón, pre y post cateterismo y sepsis.

La Troponina I es un marcador bioquímico considerado altamente específico de isquemia miocárdica. Apoyado por varios estudios comparativos con otros marcadores como la CK-MB, se concluye que la Troponina I presenta una especificidad superior a la CK-MB (97.37% vs 89.5%) cuando se determina en pacientes sin sospecha de enfermedad cardíaca. El 13.5% de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca sin patología coronaria previamente documentada han mostrado elevación de Troponina I. Los pacientes ingresados por angina sin necrosis, han mostrado una gran variabilidad en las cifras de Troponina I y CK-MB. La Troponina es un marcador de necrosis miocárdica más persistente que la CK-MB, encontrándose elevada al sexto día en más de la mitad de los pacientes con infarto agudo al miocardio.

Winter, en 309 pacientes con sospecha de infarto de miocardio, efectuó controles de Mioglobina, CK-MB y Troponina T, observando que en las primeras cuatro horas del comienzo de los síntomas la sensibilidad de estos marcadores es menor, comenzando a mejorar luego de las 6 horas, siendo la Mioglobina el marcador más sensible durante las primeras horas.

**PALABRAS CLAVE:** Mioglobina, Troponina I.

## MATERIAL Y METODOS

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional " 20 de Noviembre del ISSSTE, se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo. En el periodo comprendido del 1 de Noviembre del 2002 al 31 de Agosto del 2003.

El médico Neonatólogo estuvo presente en los partos y cesáreas que se llevaron a cabo en este CMN "20 de Noviembre ". El perinatólogo tomó con técnica estéril 3 ml de sangre de cordón umbilical y entrega la muestra al neonatólogo, el cual desliza la sangre por las paredes del tubo colector, sin heparina, ni anticoagulante, ni gel. La muestra se envió de inmediato al laboratorio, se centrifugo por 5 minutos a 3000 revoluciones por minuto, separando el plasma y procesándose inmediatamente. Las muestras que no se pudieron procesar inmediatamente se congelaron a 4°C para su análisis posterior, el cual será procesado en el laboratorio de urgencias para la determinación de Troponina I y Míoglobina.

Los niveles de míoglobina fueron medidos mediante técnica de radioinmunoensayo y la troponina I mediante método de inmunoabsorbencia en un equipo Opus Plus Dade Behring Germany.

Existen diversos métodos disponibles para la determinación de TnT y TnI, entre los cuales se destacan la inmunocromatografía, ELISA, la quimioluminiscencia, Inmunoensayos enzimáticos de micropartículas (MEIA) y otros. Todos los procedimientos involucran el uso de anticuerpos monoclonales. Es importante hacer determinaciones en pacientes con antecedente de asfixia, con insuficiencia renal aguda sometidos a hemodiálisis, en personas con trauma de músculo esquelético, post operados de cateterismo, angioplastia o cirugía de tórax ( principalmente correcciones cardiacas quirúrgicas).

Para la determinación de la TnT y la TnI; hay técnicas inmunocromatográficas rápidas que son semicuantitativas y también inmunoensayos cuantitativos (ELISA). La **sensibilidad** para estos métodos diagnóstico varía en función del tiempo de medición: 50% a las 4 horas (umbral entre 0,1 y 0,2); 89% a las 6 horas; 100% a las 10-12 horas. La **especificidad** a las 6 horas es del 84%.



## INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica se presenta cuando las arterias coronarias empiezan a disminuir su calibre o se bloquean, reduciendo el suministro de oxígeno al músculo cardíaco (miocardio), por interrupción o deficiencia del flujo sanguíneo, generando un Síndrome agudo coronario, que puede presentarse como una angina inestable o un infarto agudo al miocardio dando lugar a necrosis y muerte tisular. El diagnóstico por el laboratorio se establece en base a los cambios en las concentraciones de las enzimas presentes en el músculo cardíaco, que pueden llegar a niveles muy elevados en casos de isquemia o necrosis tisular. La enzima creatín fosfoquinasa en su fracción MB (CPK-MB) es una de ellas; se empieza a elevar a las 4-6 horas, con un pico máximo de 12- 24 horas y un retorno a la normalidad a los dos o tres días (1).

La determinación de Troponina, nos permite distinguir a pacientes con infarto agudo al miocardio, de aquellos que presentan dolor en el pecho que no es de origen cardíaco. Las troponinas cardíacas (cTn) son proteínas que forman parte de los mecanismos de regulación de la contracción del músculo cardíaco, están presentes en las fibras miocárdicas. Las isoformas cardíacas específicas son: Troponina T cardíaca (cTnT) y Troponina I cardíaca (cTnI), que pueden ser medidas en el Laboratorio utilizando sistemas Inmunoenzimáticos. La cTnT fue descrita en 1989 y la cTnI en 1992, y en la actualidad son consideradas el estándar de oro dentro de los marcadores bioquímicos para el diagnóstico del daño miocárdico, arrebatándole el título a la CK-MB la cuál no tiene un papel pronóstico para los pacientes con síndrome agudo coronario. La cTnT aparece en el plasma en casos de isquemia o muerte tisular, con una especificidad del 98% para el infarto agudo al miocardio; es un marcador temprano, que refleja datos sobre la extensión y evolución del mismo, también se utiliza en el diagnóstico de microinfartos en pacientes con angina inestable y en la monitorización de la fibrinólisis. (1, 2)

## DESARROLLO BIOQUÍMICO DEL MÚSCULO ESTRIADO

El tejido muscular se caracteriza por presentar agregados de células especializadas alargadas y dispuestas en forma paralela, cuya principal función es la contracción. Con la contracción celular se asocian dos tipos de filamentos: finos (6-8 nm de diámetro), compuestos principalmente por actina y gruesos (aproximadamente 15 nm de diámetro), compuestos principalmente por miosina. El músculo se clasifica según el aspecto de las células contráctiles en: Músculo estriado y Músculo liso. A su vez el tejido muscular estriado, se subdivide según su localización en músculo esquelético (unido al hueso), músculo estriado visceral (tejidos blandos) y músculo cardíaco (corazón) (3).

En el músculo estriado cada célula muscular (fibra muscular), forma un sincicio multinucleado; por fusión de pequeñas células musculares individuales, los mioblastos, durante el desarrollo. Los núcleos de la fibra muscular se localizan inmediatamente por debajo de la membrana plasmática o sarcolema. Las fibras de músculo se clasifican en rojas, blancas e intermedias de acuerdo a su diámetro, contenido de mioglobina, citocromos y mitocondrias (4).

La subunidad estructural y funcional de la fibra muscular es la miofibrilla. Las fibras musculares están formadas por estas subunidades, dispuestas en forma longitudinal. Las miofibrillas se componen de haces de miofilamentos que son polímeros filamentosos individuales de miosina (filamentos gruesos) y de actina y sus proteínas asociadas: tropomiosina y troponina (filamentos finos). Son los elementos contráctiles del músculo estriado. Los haces de miofilamentos que componen la miofibrilla están rodeados por retículo endoplásmico liso, denominado retículo sarcoplásmico, alineado en forma precisa con respecto al patrón de bandeo de las miofibrillas.

Las estriaciones transversales son la principal característica histológica del músculo estriado, que se evidencian como bandas claras y oscuras alternas que se denominan banda A, banda I y línea Z (zona densa que divide en dos a la banda I). Existen además una zona H (que divide en dos a la banda A) y la línea M que se puede ver a la mitad de la banda H.

En la zona de unión de la banda A con la banda I el retículo sarcoplásmico se expande para formar las cisternas terminales. Las dos cisternas terminales paralelas se asocian estrechamente a un tubo transversal (T), formando un complejo denominado triada.

La contracción de una fibra muscular requiere de la contracción simultánea de todas sus miofibrillas. La forma y distribución del sistema T permite que la onda de despolarización, responsable de la contracción muscular, se distribuya rápidamente desde la superficie celular hacia el interior del citoplasma alcanzando a cada miofibrilla (5).

El sarcómero es la unidad estructural y funcional de las células musculares estriadas. El análisis de la estructura y composición del sarcómero, permite entender el mecanismo de contracción de las fibras musculares estriadas, basado en el deslizamiento de los miofilamentos gruesos sobre los miofilamentos finos. Los filamentos gruesos formados principalmente por miosina se localizan a lo largo de la banda A y los filamentos finos corresponden a microfilamentos de F-actina; estos se anclan en la línea Z, luego cursan a lo largo de la banda I y penetran en la banda A, donde corren paralelos a los filamentos gruesos, terminando a nivel de la banda H que contiene solo filamentos gruesos. En la banda A se observan puentes que se extienden desde los filamentos gruesos hacia los finos y que corresponden a las cabezas de las moléculas de miosina. A nivel de la línea M cada filamento grueso se asocia a 6 filamentos finos adyacentes, a través de puentes proteicos dispuestos radialmente.

Durante el proceso de contracción los filamentos finos de los sarcómeros adyacentes son empujados hacia el centro de la banda A, lo que produce el acortamiento del sarcómero. Como consecuencia de este proceso, se oblitera la banda H y disminuye la longitud de la banda I, sin que se modifique la longitud de la banda A. El grado de traslapamiento entre los filamentos gruesos y finos explica este fenómeno. (3,4)

La miosina constituye la principal proteína del filamento grueso. La molécula de miosina está formada por 2 cadenas polipeptídicas de 220 KD cada una (cadenas pesadas) y por 4 polipéptidos de 20 KD cada uno (cadenas livianas). Está organizada en tres dominios estructuralmente y funcionalmente distintos: cabeza, cuello y cola. En el extremo amino terminal las dos cadenas pesadas presentan una estructura globular, llamada cabeza, la que se continúa en una zona con forma de bastón, de unos 150 nm de largo, cuya porción inicial corresponde al cuello de la molécula y el resto a la cola.

Los filamentos gruesos contienen otras proteínas, estas son proteína C (peso molecular de 140 KD) que se fija fuertemente a la cola de la miosina y está enrollada alrededor del filamento grueso a intervalos regulares. Puede servir para sujetar juntos a los filamentos del haz y la proteína de la línea M, que fija las moléculas de miosina de un filamento grueso a nivel de la línea M. (4,5)

## **Estructura molecular de los miofilamentos delgados**

Estos están formados por actina, tropomiosina y troponinas, proteínas que se relacionan directamente con el proceso de acortamiento del sarcómero. (Fig.1) La actina es una proteína; en ausencia de sales adopta una forma globular (actina G), con un peso molecular de 47 KD, si se añade ATP forma dímeros y en presencia de KCl 0.1 M y ATP se polimeriza para dar fibras de actina F.

Los microfilamentos de actina están constituidos por dos hebras proteicas, que se enrollan para formar una estructura helicoidal doble. Cada hebra corresponde a un polímero de moléculas asimétricas de G actina, lo que otorga a los microfilamentos de actina una polaridad definida.

La **tropomiosina** ( peso molecular de 64 KD) está constituida por dos subunidades, con forma de bastón, de alrededor de 40 nm de longitud, son dos cadenas hélice idénticas, que se enrollan una con respecto a la otra para formar filamentos que corren a lo largo de ambos bordes del microfilamento de la F-actina.

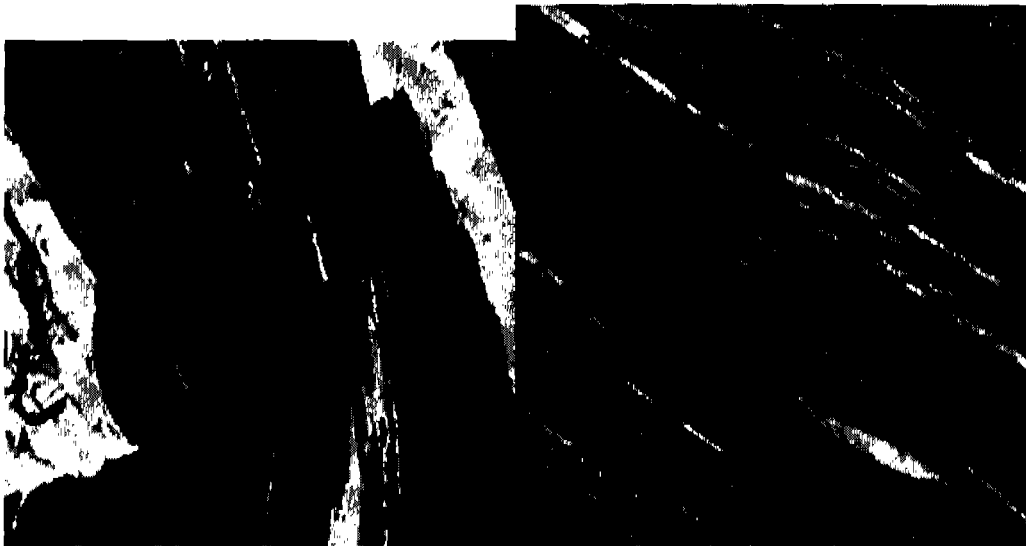
La **troponina** es una gran proteína globular consiste de un complejo formado por tres subunidades, que se disponen en forma discontinua a lo largo del microfilamento. El complejo está formado por TnT, que se une fuertemente a la tropomiosina, TnC (18 KD) que une iones calcio y TnI (23 KD) que se une a la actina. En los filamentos finos cada molécula de tropomiosina recorre siete moléculas de G-actina y tiene un complejo de troponina unido a su superficie. Las 2 cadenas de actina F, compuesta cada una por monómeros de actina G, están enrolladas entre sí formando los filamentos delgados. (4,5)

## **MÚSCULO CARDIACO**

El músculo cardiaco (Fig. 2) está formado por células musculares ramificadas, que poseen uno o dos núcleos y que se unen entre sí a través de discos intercalares (Fig. 3). Los discos intercalares son los sistemas de unión que asocian a las células musculares cardiacas para formar las fibras del miocardio,

estas estructuras se encuentran en regiones de la membrana donde los extremos de dos células se enfrentan y se ubican en lugar de un disco Z. Los discos intercalares presentan una porción transversa, en la cual se ubican dos tipos de uniones intercelulares: la fascia adherens es un tipo de unión propia del corazón, su estructura es semejante a la de las zonas de adhesión de los epitelios. Estas estructuras anclan filamentos de actina a la membrana plasmática y también unen las membranas de células adyacentes; de esta manera se asocian el aparato contráctil de cada célula con el de la célula vecina y la mácula adherens corresponde a desmosomas típicos que se ubican en las porciones transversas y paralelas del disco, anclan filamentos intermedios de la fibra cardiaca y participan junto con la fascia adherens, en la adhesión de las membranas plasmáticas de células vecinas.

Fig. 2 Músculo cardiaco Fig. 3 Discos Intercalares



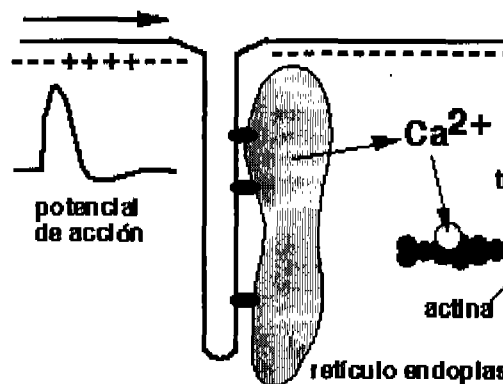
## CONTRACCIÓN MUSCULAR

El músculo cardiaco se contrae de forma involuntaria como el músculo liso. En el corazón existen unas fibras especializadas que producen potenciales de acción espontáneamente, a una frecuencia de 60 por minuto aproximadamente. Estos potenciales de acción se propagan a las demás fibras a través de conexiones eléctricas que comunican a todas las fibras del corazón. En el corazón existe inervación simpática que

acelera la contracción y parasimpática que la vuelve lenta. Los músculos transforman la energía química del ATP en fuerza o movimiento. En el músculo existen filamentos finos (formados por actina, troponina y tropomiosina) y filamentos gruesos (formados por miosina) que forman haces que se entrelazan entre sí (6,7).

Cuando llega un potencial de acción por los axones de los nervios motores se libera el neurotransmisor acetilcolina en las sinapsis de estos axones con las fibras musculares. La acetilcolina se une a receptores, que producen un potencial de acción en la fibra muscular estimulando la liberación de calcio desde las cisternas del retículo sarcoplásmico. El calcio liberado se une a la troponina de los filamentos finos lo que modifica la posición de la tropomiosina que descubre la región de la actina en la que esta proteína se puede unir con la miosina. La miosina se une con la actina, y establece puentes entre los filamentos finos y gruesos haciendo que estos se deslicen entre sí, lo que produce acortamiento de la fibra muscular.(Fig.4) El calcio es rápidamente recaptado por las cisternas del retículo sarcoplásmico y la fibra muscular se relaja. (6)

#### MECANISMO DE LA CONTRACCIÓN EN EL M



#### BASES MOLECULARES DE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR

La cabeza de miosina que carece de un nucleótido unido, se encuentra estrechamente unida al filamento de actina. La unión de ATP a la cabeza de la miosina, reduce la afinidad de esta por la actina. La hidrólisis parcial del ATP (durante la cuál ADP + Pi permanecen unidos a la miosina), activa la cabeza de la miosina que experimenta un cambio conformacional y se desplaza respecto del filamento fino. La miosina activada hace contacto con una molécula de actina y se une a ella produciéndose liberación de Pi. Una vez unida a la

actina, la miosina experimenta un nuevo cambio conformacional que se traduce en desplazamiento del filamento fino y en la liberación de ADP. De esta manera cada cabeza de miosina se desplaza hacia el extremo positivo del filamento fino adyacente. Mientras la concentración de calcio sea alta y exista ATP disponible, los ciclos de formación de puentes actina-miosina continúan y el sarcómero se contrae. En ausencia de ATP el complejo actina-miosina se estabiliza (7,8).

La contracción muscular está regulada por variaciones en los niveles de  $Ca^{++}$ , lo que afectan las interacciones entre las cabezas de miosina y los filamentos de actina a través de las dos proteínas accesorias asociadas a la actina en el filamento fino: tropomiosina y troponina.

En el músculo en reposo la concentración de  $Ca^{++}$  es de  $10^{-7}$  M, la miosina no puede asociarse a la actina debido a que los sitios de unión para las cabezas de miosina en la G-actina, están bloqueados por la tropomiosina. Al aumentar las concentraciones citosólicas de  $Ca^{++}$  a  $10^{-5}$  M, la subunidad TnC de la troponina une  $Ca^{++}$ , produciéndose un cambio conformacional en la molécula de troponina y el desplazamiento de la molécula de tropomiosina hacia la parte más profunda de la hendidura de la hélice de la actina. Como resultado, los sitios en la G-actina, capaces de interactuar con las cabezas de la miosina quedan libres (9).

Las variaciones en las concentraciones de  $Ca^{++}$ , se producen en respuesta a los estímulos nerviosos que inducen la contracción muscular y que actúan desencadenando la liberación de  $Ca^{++}$  desde el retículo sarcoplásmico hacia el citosol.

## **MARCADORES BIOQUIMICOS**

Cuando las células cardíacas se dañan, liberan diferentes enzimas y otras moléculas en el torrente sanguíneo. Los niveles elevados de estos marcadores de lesión cardíaca en sangre pueden ayudar a predecir el infarto en pacientes con dolor torácico importante. Algunos de estos factores incluyen a los siguientes:

**Troponinas.** Las llamadas Troponina I y troponina T se liberan cuando se lesiona el músculo cardíaco. Ambas son la mejor prueba diagnóstica que indica un infarto de miocardio. Troponina T: es un marcador específico del músculo cardíaco; es de fácil acceso a la información por el método rápido, pero para el diagnóstico de IAM tiene los mismos inconvenientes en cuanto a que no es un marcador más temprano. Contrariamente a otras enzimas ofrece información adicional que es útil a la hora de evaluar la repercusión del dolor torácico. Ajustando el umbral de dosificación (0,1 mg/ml) se puede detectar daño celular en pacientes con angina inestable, aún en aquellos que no sufrieron IAM, este dato es de singular importancia ya que permite descubrir el posible origen isquémico en pacientes con dolor torácico atípico. El otro gran aporte que hace este marcador es que es un excelente indicador pronóstico *per se* desde la primera dosificación, estratificando riesgos de eventos fatales a los 30 días (8).

Las Troponinas constituyen un complejo de proteínas estructurales y regulatorias del músculo cardíaco y esquelético. Los niveles séricos de troponinas son habitualmente muy bajos y en circunstancias normales resultan indetectables. Por lo tanto son altamente sensibles y específicas. Su elevación se produce a partir de las 3 o 4 hs de iniciado el IAM. Katus y col. determinaron una sensibilidad del 100 % para diagnóstico de IAM y una especificidad del 78%, significativamente menor que el 92% comunicada para CPK-MB.

El complejo de las Troponinas consiste de tres sub-unidades: Troponina T, Troponina I y Troponina C. Ambas troponinas TnT y TnI están presentes en el músculo esquelético y cardíaco, sin embargo por ser codificadas por diferentes genes y tener diferente secuencia de aminoácidos producen anticuerpos diferentes que permiten ser detectados independientemente. Varios estudios han demostrado su utilidad en el diagnóstico y pronóstico de los Síndromes Coronarios Agudos (8,9).

Dado que la troponina I es muy sensible para la detección temprana de lesión miocárdica se utiliza para evaluar pacientes con el Síndrome de Dolor Torácico Agudo.

La elevación de las Troponinas cardíacas en los Síndromes Coronarios Agudos ha llevado al Dr Braunwald a modificar la clasificación de angina propuesta por él en 1989. Publicada recientemente en *Circulation* en Julio de este año propone dividir a la angina en reposo con menos de 48 hrs. de evolución Clase 3B en un grupo TnT positiva y otro TnT negativo. El riesgo de infarto o muerte en el primer grupo es entre 15-20% comparado con el segundo que es de menos del 2%. (9,10)



**Creatin fosfoquinasa (CK-MB).** La CK-MB ha sido el marcador estándar, pero no el más preciso ya que sus niveles elevados pueden aparecer en personas sin daño cardíaco. Ciertas formas de CK-MB puede mejorar la especificidad de esta prueba en la lesión cardíaca. del infarto, pero hay que recordar que dicho aumento se observa también en el 15 % de pacientes con enfermedades musculares, intoxicación alcohólica, diabetes sacarina, traumatismos de músculos esqueléticos, ejercicio violento, convulsiones, inyecciones intramusculares, síndrome braquial, embolia pulmonar, de manera que pueden obtenerse falsos positivos.

**Creatinin fosfoquinasa MB (CPK MB):** Isoenzima de la CPK que se encuentra en el músculo cardíaco y en menor medida en Intestino delgado, lengua, diafragma, útero y próstata. Su determinación aumenta la especificidad diagnóstica para IAM comparada con la CPK total. Sin embargo una única determinación al ingreso no es suficiente para un correcto diagnóstico. Las mediciones seriadas de CPK-MB presentan una sensibilidad y una especificidad de alrededor de 92 y 98 % respectivamente, pero la sensibilidad y especificidad de una muestra inicial aislada no se asocia con el mismo valor predictivo. Backer y col. Evaluaron a 290 pacientes consecutivos y confirmaron el diagnóstico de IAM en 153. La primera muestra tomada de CPK-MB al momento del ingreso de los pacientes resultó positiva solo en el 35 % de los casos. Aunque la sensibilidad y la especificidad relativas cambian según el momento de presentación después del comienzo de los síntomas, ninguna determinación inicial de un marcador aislado posee el valor predictivo negativo suficiente como para excluir definitivamente el diagnóstico de IAM. (10)

La CK-MB existe en una sola forma en el tejido miocárdico pero en diferentes sub-formas en el plasma. Una es CK-MB1 (Plasma) y CK-MB2 (tisular).

En las primeras 6 horas de la evolución de un infarto, un nivel absoluto de CK-MB2 > 1.0 U/lit y una relación de CK-MB2 a CK-MB1 > 1.5 es más sensible y específica para el diagnóstico de IAM que la CK-MB.

**Mioglobina.** Es una proteína que se encuentra en el músculo cardíaco. Se libera precozmente en el corazón dañado y puede ser útil en combinación con las CK-MB y las troponinas. Es una proteína de peso molecular relativamente bajo presente en el músculo cardíaco y esquelético, es liberada con rapidez desde los miocitos necróticos y por lo general puede ser detectada en el suero dentro de las dos horas posteriores al comienzo

del IAM, con un valor pico entre 3 y 5 horas. Las muestras seriadas mejoran la capacidad diagnóstica. Gibler y col. estudiaron a 59 pacientes con dolor de pecho y en 21 diagnosticaron posteriormente un IAM. Entre las muestras iniciales 13 fueron positivas para mioglobina, mientras que solo 3 lo fueron para CPK-MB; las muestras obtenidas a las tres horas fueron positivas para mioglobina en los 21 pacientes, mientras que solo 19 fueron positivas para CPK-MB. (10,11)

Las mioglobinas se elevan muy tempranamente en el IAM pero no son específicas para músculo cardíaco y se pueden encontrar elevadas cuando hay daño en el músculo esquelético.

Puede concluirse entonces que si bien estas enzimas son sensibles para el diagnóstico de IAM son muy poco específicas.

### **TROPONINA MARCADOR BIOQUÍMICO ESPECÍFICO**

Los filamentos delgados del músculo estriado, además de estar formados por actina, contienen dos proteínas principales accesorias, que ejercen una función reguladora, controlando la construcción y la ruptura de los puentes transversales entre los filamentos gruesos y delgados, así como la producción de energía mecánica. Una de ellas es la *tropomiosina*, molécula fibrosa que consta de dos cadenas, alfa y beta que se adhieren a la actina F en el surco entre los dos polímeros, representa del 10 al 11% de la proteína contráctil total del músculo; fue aislada por primera vez en forma cristalina por K. Bailey en la

década de los 40. Las moléculas de tropomiosina se asocian por los extremos y cuando cristalizan forman un retículo cuadrangular. Tiene un peso molecular de 64,000 daltons

Las largas y delgadas moléculas de tropomiosina están dispuestas de extremo a extremo en las poco profundas ranuras de los filamentos arrollados de actina F, de forma tal, que cada molécula de tropomiosina está en contacto con solo uno de los dos filamentos de la actina F. Cada una de las moléculas de tropomiosina se extiende a lo largo de siete monómeros de actina G. Las moléculas de tropomiosina no están en posición fija, sino que pueden moverse a lo largo de ranuras que existen entre las hebras de actina F.

La segunda proteína reguladora importante es la **TROPONINA**, proteína globular de gran tamaño descubierta por el bioquímico japonés S. Ebashi y sus colaboradores en 1965; tiene un peso molecular de 78,000 daltons. La troponina contiene tres subunidades polipeptídicas, cada una de las cuales tiene una función específica.

La subunidad fijadora de  $\text{Ca}^{++}$  de la troponina es la TnC, tiene un peso molecular de 18,000 daltons. Cada molécula de TnC enlaza fuertemente a dos iones  $\text{Ca}^{++}$ , y simultáneamente experimenta un cambio de conformación.

La subunidad inhibidora de la troponina es la TnI, tiene un peso molecular de 23,000 daltons y posee un centro de unión específico para la actina; su función consiste en inhibir la interacción de la actina con los puentes cruzados de la cabeza de la miosina. La subunidad TnI es fosforilada por la fosforilasa-quinasa, que normalmente activa a la fosforilasa b transformándola en la fosforilasa a, activa.

El tercer componente de la troponina, TnT, es la subunidad fijadora de tropomiosina, tiene un peso molecular de 37,000 daltons.

La molécula completa de la troponina tiene forma globular y contiene una de cada una de las subunidades TnC, TnI y TnT. Cada Molécula de troponina está fijada al filamento delgado por dos centros de unión, uno de ellos específico de una hebra de actina, y el otro específico para una hebra de tropomiosina. La unión a la tropomiosina, parece que tiene lugar en un punto fijo, pero la unión al filamento de actina experimenta su formación y ruptura dependiendo de la unión de  $\text{Ca}^{++}$ . A lo largo de un filamento delgado, se encuentra una

molécula de troponina cada 40 nm, así que por cada siete monómeros de actina G, existe una molécula de tropomiosina y otra de troponina. (11)

Cuando se da algún daño en el tejido muscular es cuando se podrían encontrar en el torrente sanguíneo algunos de los componentes proteicos que tienen que ver con el proceso de contracción-relajación. Las troponinas son marcadores bioquímicos que pueden ser utilizadas para la detección de daño celular. Las subunidades T, C e I de la troponina son proteínas del aparato contráctil que se presentan en diversas isoformas, dependiendo del músculo específico de que provengan.

La determinación de estas sustancias junto con otros marcadores bioquímicos abre nuevas posibilidades diagnósticas en diversas patologías, en especial en el infarto agudo del miocardio.

El valor diagnóstico de la troponina ha sido ampliamente discutido en tiempos recientes. La determinación que se mantuvo en boga por cierto tiempo fue la medición de la troponina T (TnT). Sin embargo, recientemente se ha insistido en que es la troponina I (TnI) es la que posee mayor sensibilidad y eficiencia en el diagnóstico del infarto agudo del miocardio. Las referencias que existen al respecto son numerosas y se han descrito comparaciones con otros parámetros: las isoenzimas de deshidrogenasa láctica (LDH), creatina kinasa (CK) y sus isoenzimas como la CK-MB, mioglobina e incluso con la misma TnT. Con estas comparaciones se ha llegado a la conclusión de que es la TnI la mejor opción para el diagnóstico del infarto.

La conclusión a la que se ha arribado es que la TnI es el marcador de elección para el diagnóstico del infarto agudo del miocardio, porque aparece rápidamente después del accidente coronario y se mantiene por mucho tiempo en la circulación. Se prefiere la TnI y no la TnT porque esta última se expresa en otros músculos aparte del corazón. Sin embargo, se ha indicado que en las dos primeras horas después de ocurrido el infarto aparece primero la mioglobina, aunque esta no es específica del músculo cardíaco.

La TnT se ha identificado como un dato de mucho valor en los pacientes con la elevación del segmento electrocardiográfico ST, mientras que la TnI se ha visto como un medio para evaluar el riesgo de los pacientes con problemas coronarios del segmento Q y angina inestable. También se ha sugerido el uso de anticuerpos que reconozcan en conjunto a la TnI junto con las otras dos subunidades, ya que se ha descrito que la TnI se libera al torrente sanguíneo, en algunas ocasiones libre y en otras formando complejos con las

otras subunidades tropónicas. Existen únicamente tres isoformas de TnI: la del músculo esquelético rápido, la del músculo esquelético lento, y la del músculo cardíaco (cTnI). Las tres isoformas están codificadas por genes diferentes y tienen una variación del 40% en sus secuencias de aminoácidos. La cTnI tiene un residuo adicional de aminoácido en su extremo N-terminal, lo que hace que éste sea un excelente analito, muy específico para el músculo cardíaco. (12)

Finalmente, aunque se recomienda el uso de la TnI como prueba diagnóstica, la evaluación de la CK-MB y la mioglobina son otros parámetros útiles, en especial para la determinación de la fase de daño y la toma de decisión terapéutica. El primer analito que se altera es la **mioglobina**, la cual se eleva en aproximadamente una hora; la **TnI** aparece en unas cuatro horas, ligeramente después de la CK-MB. La **TnT** aparece primero que la TnI, pero aquella presenta la limitación de no ser tan específica como la última. (12) .

La liberación de **Troponina T (TnT)** es típicamente bifásica: el primer pico aparece en el 50% de los pacientes a las 4 horas ( CK sólo el 25%), máxima a las 12-24 horas; ésta primera oleada se corresponde con la liberación del complejo terciario por daño de las miofibrillas, que posteriormente se degrada a complejo proteína C-cTnI + cTnT libre junto con la cTnT liberada del pool citosólico; y un segundo pico el día cuatro, sobre todo en los pacientes que han sido reperfundidos.

La presencia de cTnT en plasma no es específica de la cardiopatía isquémica, sino que se libera en casos de IC (por lesión de los miocitos); por el contrario, hay estudios hechos en cerdos bajo remodelación VI importante tras un IAM, en los que los valores de cTnI y cTnT están disminuidos entre un 40-80% de lo normal, debido a una pérdida crónica de troponinas en un miocardio dañado en el que no hay suficiente capacidad de re-expresar los genes que aumentarían la síntesis proteica. (13)

Su vida media es de 120 minutos, pero puede detectarse proteína circulante hasta 21 días después de un IAM debido a la degradación de las miofibrillas (hasta una semana más que la CK). Presenta una especificidad de órgano muy alta, por lo que una elevación de su concentración en sangre indica claramente necrosis células miocárdicas. Es un marcador de daño miocárdico.

**La Troponina I cardíaca (cTnI)** es una proteína contráctil presente exclusivamente en el músculo cardíaco. Su papel fisiológico consiste en inhibir la actividad ATPasa del complejo actina-miosina en ausencia de calcio y por consiguiente, en impedir la contracción muscular.

## **RESULTADOS**

Se realizaron mediciones de troponina y mioglobina en cordón umbilical de Recién nacidos de término, sanos de 51 pacientes.

De los cuales el 62 % fueron del sexo femenino y 38% del sexo masculino.

El nivel mínimo registrado de mioglobina fue de 2 y el nivel máximo de mioglobina fue de 143.

Con una media de 26 y desviación estandar de 14.8-

En relación al nivel mínimo registrado de troponina fue de 0.10 y el máximo de 1.09, con una

Media de 0.75 con desviación estandar de 1.0

## DISCUSION

Nuestro trabajo es un reporte preliminar en el que se tomaron muestras de sangre de cordón umbilical a 51 neonatos, siendo nuestro tamaño de muestra 100 para concluir el proyecto.

El objetivo de este proyecto fue determinar los valores de referencia de troponina I y mioglobina en recién nacidos sanos, ya que ambos han sido utilizados en el adulto como marcadores de lesión muscular en pacientes con daño miocárdico, sobre todo si estos pacientes son sometidos a cirugía cardíaca correctiva, cateterismo, asfixiados. Se ha observado que los pacientes con niveles elevados de troponina I cardíaca después de la intervención coronaria percutánea (ICP) tienen peor pronóstico que aquellos que tienen niveles de troponina cardíaca I normales. En estos pacientes la necrosis miocárdica ocurre en más de 50%, asociándose los niveles elevados a muerte por infarto miocárdico. Por mucho tiempo se consideró que el daño miocárdico solo podía presentarse en el paciente adulto, en casos de hipercolesterolemia, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, etc; sin embargo se ha visto que el recién nacido puede presentar lesión miocárdica secundario a anomalía vascular coronaria, atresia pulmonar con septum interventricular intacto, transposición de grandes vasos, tronco arterioso, fibroelastosis endocárdica, embolismo, sepsis y asfixia.

En base a los estudios referidos en adultos y a el trabajo realizado en el CMN 20 de Noviembre en el servicio de terapia Intensiva Pediátrica nos surgió la inquietud por utilizar estos mismos marcadores en el recién nacido, que como se comentó anteriormente tiene el riesgo de presentar isquemia miocárdica.

En el SCIN de este centro hospitalario las principales causas son : asfixia, cardiopatía congénita y procedimientos invasivos cardíacos diagnósticos; sin embargo no encontramos los valores de referencia para el recién nacido sano para poder comparar con los niveles de recién nacidos con daño miocárdico, motivo por el cual antes de poder valorar a estos marcadores como de ayuda diagnóstica, tenemos que conocer los valores basales de referencia. Nuestro tamaño de muestra son 100 neonatos sanos, se realiza un corte con el motivo de terminar esta tesis en 51 pacientes, pero el estudio continua hasta lograr el tamaño de muestra. Por tal motivo se reportan los mínimos, máximos y promedios de troponina I y Mioglobina, que al final del estudio se agruparon de acuerdo a edad gestacional y género. Así mismo una vez teniendo nuestros valores basales poder realizar el siguiente estudio en pacientes con asfixia, cardiopatía congénita, posoperados de corazón, pre y post cateterismo y sepsis.

## **CONCLUSIONES**

En base a los resultados obtenidos en este estudio aun no podemos terminar los valores basales de troponina I y Mloglobina , ya que tenemos solo la mitad del tamaño de muestra, si consideramos de suma importancia tener estos valores para poder continuar estudiando el valor pronóstico de estos marcadores de dano miocárdico en el recién nacido con patología.

El estudio debe continuar reclutando un mayor numero de neonatos para poder definir los rangos basales en el neonato.



## **BIBLIOGRAFIA**

- 1.- Donnelly R, Nillar C. Cardiac troponins: It upgrade for the heart. *The Lancet* 1998; 351: 537-539.
- 2.- Anderson, Page AW, Greig A, Mark TM. et al. Molecular basis of human cardiac troponin isoforms expressed in the developing, adult and failing heart. *Circulation Research*. 1995; 76: 681-86.
- 3.- Pervaiz S., Anderson P., Lohmann TP., Lawson CJ., et al. Comparative analysis of cardiac troponin I and creatinine Kinase-MB as markers of acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 1997; 10: 269-71.
- 4.- Shlyvers SA., Wians FH., Keffer JH., Ramlin SM. Maternal cardiac troponin I levels during normal labor and deliver. *AM Journal of Obstet and Gynecol* 1999; 180: 122-127.
- 5.- Bodor GS., Oakeley AE., Allen PD., Crlmmins DL., et al. Troponin I phosphorylation in the normal and failing adult human heart. *Circulation* 1997; 96:1495-1500.
- 6.- Anderson PAW., Greig A., Mark YM., Malouf NN., Oakeley AE, ungerneider RM., Cardiac specific troponin I to predict the risk of mortality in the New Eng Med. 1996;35:1342-1349.
- 7.- Guest TM., Ramanathan AV, Peter G., et al. Myocardial injury in critical ill patients : A frequently unrecognised complication. *JAMA*. 1997; 273: 1945-1949.
- 8.- Reich JD., Campbell R., Myocardial infarction in children. *Am J. Of Emerge. Med*. 1998; 16:296-303.
- 9.- Grubb NR., Fox KA., Cawood P. Resuscitation from out hospital cardiac arrest: Implications for cardiac enzyme estimation. *Resuscitacion*. 1996; 33: 35-41.
- 10.- Cin VG., Gok H., Kaptanoglu B. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *International J. Of Cardiol*. 1996; 53: 237-244.
- 11.- Irsch R., Landt Y., Porter S., Canter CE., et al. Cardiac troponin I in pediatrics : Normal values and potential use in the assessment of cardiac injury. *The J. Of Pediatrics*. 1997; 130: 872-877.
- 12.- Flocchi R., Vernocchi A., Gariboldini F., Senni M. Et al. Troponin I as specific marker for heart damage after heart transplantation in a patient with becker type muscular dystrophy. *J. Heart Lung Transplant*. 1997; 16: 969-973.
- 13.- Cantor W . Elevated Cardiac Troponin I A Marker for Poor Outcome After Coronary Intervention .*J Am Coll Cardiol* 2002;39:1738-1744
- 14.- Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios and cardiac troponin I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995; 41: 1265-1272.

15.- Ravkilde J, Nissen H, Horder M, Thygensen K. Independent prognostic value of serum creatine kinase iso enzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction: J am coll Cardiol 1995; 25: 574-581.