

## Troponina T e insuficiencia cardíaca

JORGE THIERER

La insuficiencia cardíaca es una enfermedad sistémica con signos y síntomas claramente reconocibles. De hecho, los hallazgos cardinales del interrogatorio y del examen físico son inicial y engañosamente pocos: disnea de esfuerzo o de reposo, estertores pulmonares, tercer ruido, taquicardia, edemas, ingurgitación yugular, hepatomegalia. Pero esta entidad cuenta además con una enorme cantidad de marcadores paraclínicos: desde hallazgos en los exámenes de rutina (ECG, radiografía de tórax, laboratorio) hasta determinaciones más específicas de estudios que contribuyen en muchos casos a robustecer el diagnóstico: ecocardiograma, determinación de consumo de O<sub>2</sub>, ECG Holter, etc. ¿El resultado?: una nutrida lista de variables cuya presencia o ausencia (en el caso de las dicotómicas) o valor (cuando se trata de variables continuas) son diferentes según la severidad del cuadro clínico y su estadio evolutivo. Así, un rápido repaso de las más usuales nos permite afirmar que los pacientes más graves presentan mayor frecuencia cardíaca, menor tensión arterial media, mayor prevalencia de tercer ruido, más frecuentemente bloqueo de rama izquierda y relación cardioráfrica mayor, mayor recuento de glóbulos blancos, menores niveles de sodio plasmático, un hepatograma más alterado, mayores diámetros y volúmenes ventriculares, menores fracción de eyección y capacidad de esfuerzo máxima y submáxima, mayor prevalencia de arritmia ventricular y menor variabilidad de frecuencia cardíaca, mayor prevalencia de patente de llenados restrictiva, peores parámetros hemodinámicos en reposo y esfuerzo, etc., etc., etc. (1)

Los fenómenos clave que juegan un papel en la progresión de la insuficiencia cardíaca son dos: la activación neurohormonal y el remodelado ventricular. (2, 3) La primera puede inferirse desde los hallazgos clínicos (taquicardia, baja variabilidad de la frecuencia cardíaca como expresión de activación simpática, hiponatremia como resultado de la activación del sistema renina-angiotensina) y se evidencia directamente a través de la determinación de las concentraciones plasmáticas de los agentes: adrenalina, noradrenalina, renina, angiotensina II y aldosterona, péptidos natriuréticos auricular y cerebral, endotelina, citoquinas. Es claro que los pacientes más

enfermos tienen valores más altos de cada uno de ellos, y es igualmente cierto que los dosajes neurohormonales tienen por el momento valor exclusivo en ensayos fisiopatológicos; razones de costo y practicidad, quizá con la excepción del péptido natriurético cerebral (BNP), hacen impensable por ahora su paso a la práctica clínica cotidiana.

El remodelado ventricular, con aumento progresivo de los volúmenes y caída de los parámetros expulsivos, se debe a una serie de factores cuya ocurrencia y mecanismos de acción aún no han sido desentrañados totalmente: alteraciones en la expresión genética con cambios en la dotación de proteínas contráctiles y estructurales, necrosis debida a fenómenos agudos (isquémicos, tóxicos, virales), apoptosis o muerte genéticamente programada, puesta en marcha por distintos agentes, entre ellos la isquemia y la acción de diferentes mediadores, la acción deletérea del sistema simpático y fundamentalmente del sistema renina-angiotensina y las citoquinas, etc. Hasta hace poco la evidencia de que el proceso de remodelado estaba ocurriendo surgía básicamente de estudios por imágenes: ecocardiograma o ventriculograma radioisotópico, con la demostración de la dilatación ventricular y el deterioro de la fracción de eyección.

Pero he aquí que en los últimos 5 años se ha publicado evidencia de algunos estudios observacionales que han encontrado en las troponinas I y T un marcador humoral de miocitólisis sostenida en pacientes con insuficiencia cardíaca. (4-9) Conocido ya el papel de las troponinas en el campo de los síndromes coronarios agudos como marcadores de necrosis miocárdica y predictores de peor evolución, estos ensayos se diferencian en cuanto a la población estudiada (pacientes con falla de bomba, en la mayor parte de los casos estables al menos en los últimos 30 días) y los niveles de detección del marcador (mucho más bajos que en el caso de la angina inestable). El uso de reactivos de distinta generación, la predilección por una u otra de las troponinas, criterios de selección algo diferentes y la naturaleza retrospectiva de algunos de los trabajos no impiden que haya una llamativa coincidencia entre los hallazgos de los diferentes grupos: los pacientes con valores más elevados tienen formas más severas de

la enfermedad, historia más florida de internación previa, peores parámetros de función ventricular y más eventos en el seguimiento: muerte o internación por insuficiencia cardíaca. Es interesante señalar que esto sucede independientemente de la etiología: entre los pacientes sin enfermedad coronaria se verifican los mismos hechos.

El estudio de Perna y colaboradores que se presenta en este número de la RAC (10) tiene algunas características distintivas que realzan su importancia. Es, de todos los citados, el de mayor número de pacientes, lo cual aumenta la potencia estadística para la detección de diferencias significativas entre los grupos. Todos los pacientes son ambulatorios y estables, lo cual hace homogénea la muestra, a diferencia de algunos de los trabajos citados que incluyeron pacientes agudos y crónicos. Es también el que ha hecho una evaluación más exhaustiva de los pacientes, demostrando que la elevación de los valores de troponina T se correlaciona no sólo con mayor dilatación ventricular, sino también con peor capacidad funcional. Demuestra relación entre la miocitólisis y la presencia de diabetes, abriendo una línea de especulación fisiopatológica. Por último, es de naturaleza prospectiva. De hecho, los datos que se publican en este trabajo señalan la asociación entre características basales de la población y los valores de la troponina T; queda para un segundo tiempo conocer la tasa de eventos en el seguimiento en relación con los valores basales, así como con la variación que estos valores experimenten en las sucesivas determinaciones. Datos ya publicados permiten suponer que se verificará que los pacientes con elevación persistente de la troponina T tienen peor evolución. (9)

Ahora bien, con éste, al igual que con los sucesivos marcadores de severidad mencionados en la parte inicial de este comentario, todos ellos de valor pronóstico probado, se abre una serie de interrogantes. ¿Cuál es la información adicional que proveerá respecto de otras determinaciones? Parece que hay correlación entre la elevación de la troponina y los valores de BNP y la patente restrictiva en el Doppler. (8) En algunos de los trabajos hay coincidencia entre la elevación de la troponina y la de la CPK MB, (7) pero no en todos. Si la elevación persistente de la troponina habla de remodelado, ¿su dosaje implica un valor agregado al de las mediciones ecocardiográficas y los otros marcadores ya citados? Si expresa la acción de las neurohormonas sobre el músculo, ¿supera la expresión clínica o de laboratorio de dicha activación?

¿Cuál será su valor pronóstico? En el campo de la insuficiencia cardíaca existen más de 50 predictores de mala evolución; en grandes poblaciones los más fuertes parece que siguen siendo los clínicos (etiolo-

gía, frecuencia cardíaca, tensión arterial), la natremia, el ancho del QRS, la fracción de eyección, el consumo de O<sub>2</sub>; determinaciones todas éstas que son además necesarias para el conocimiento adecuado del paciente y la adopción de conductas. (1)

Cada vez que un marcador paraclínico aparece, debe demostrar al menos estar en un pie de igualdad con los mencionados. Si la persistencia de la elevación en el tiempo marca a pacientes más graves, ¿esta información será superior a la brindada por el sostenimiento de otros predictores (hiponatremia, baja variabilidad, etc.)?

Y finalmente, ¿servirá para modificar el tratamiento? La medida antirremodelado más efectiva en el paciente crónico es hoy el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora, betabloqueantes y espirolactona. Todos ellos disminuyen la mortalidad.

¿Deberíamos basarnos en la determinación de la troponina, o en la medición de volúmenes, o en el monitoreo del BNP, o en el seguimiento de la patente Doppler para insistir en el uso de dosis más altas, o prescindiendo de todos ellos medicar a nuestros pacientes de acuerdo con los consensos, con la máxima dosis tolerada de acuerdo con criterios clínicos y de una rutina sencilla de laboratorio?

En resumen, ¿tendrá la troponina en el caso de pacientes estables con insuficiencia cardíaca crónica un peso en la toma de decisiones similar al que ya tiene en el contexto de los cuadros coronarios agudos o será una más de una larguísima lista de determinaciones que señalan una diferencia pero no hacen la diferencia? Es claro que sólo un análisis multivariado que considere a la troponina en un contexto amplio, considerando las variables pronósticas reconocidas universalmente y marcadores de reconocimiento más reciente ayudará a definir cuál es su lugar bajo el sol.

No deja de ser alentador saber que acá, en la Argentina, se está elaborando parte de la respuesta.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TN y col. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95: 2660-2667.
2. Packer M. The neurohormonal hypothesis: A theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 248-254.
3. Packer M. Pathophysiology of chronic heart failure. *Lancet* 1992; 340: 88-92.
4. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2953-2958.
5. La Vecchia L, Mezzana G, Ometto R y col. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 1997; 80: 88-90.
6. Setsuka K, Seino Y, Takahashi N y col. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84: 608-611.