

Marcadores biológicos de necrosis miocárdica

Miguel Santaló Bel^a, Josep Guindo Soldevila^b y Jordi Ordóñez Llanos^c

^aComplejo de Urgencias, Emergencias y Críticos. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universidad Autónoma. Barcelona. ^bServicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universidad Autónoma. Barcelona. ^cServicio de Bioquímica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universidad Autónoma. Barcelona. España.

La aparición de los nuevos marcadores biológicos de daño miocárdico, especialmente troponinas y mioglobina, ha supuesto un notable avance en el manejo de los pacientes con síndrome coronario agudo.

Entre los marcadores biológicos de daño miocárdico destacan de manera especial las troponinas cardíacas (TnTc o TnIc), por su cardioespecificidad, y la mioglobina, por su combinación de sensibilidad y precocidad diagnóstica. El análisis seriado y el uso combinado de ambos marcadores permite cubrir las necesidades diagnósticas, pronósticas y de indicación terapéutica del síndrome coronario agudo. Sin embargo, a pesar sus indudables ventajas, hay que enfatizar la importancia de conocer sus limitaciones e interpretar sus resultados teniendo siempre muy en cuenta el contexto clínico de paciente.

Palabras clave: *Síndrome coronario agudo. Troponina. Mioglobina.*

Biological Markers of Myocardial Necrosis

New biological markers of myocardial injury have improved the management of patients with acute coronary syndromes.

Among these markers, the most relevant are the cardiac troponins (troponin I and troponin T) because of their cardio-specificity, and myoglobin because of its combination of diagnostic sensitivity and usefulness for an early diagnosis. The serial analysis and combined use of both markers fulfill all diagnostic and prognostic requirements, and are helpful in indicating therapeutic strategies for acute coronary syndromes. However, these markers also have limitations, and their concentrations should always be interpreted in the light of the patient's clinical status.

Key words: *Acute coronary syndromes. Troponin. Myoglobin.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son, en nuestro país, la primera causa de muerte, tanto en varones como en mujeres. Aparte de este hecho, ocasionan una elevada morbilidad, por lo que su importancia socio-sanitaria (necesidad de utilización de recursos clínicos y terapéuticos costosos y de limitada disponibilidad) y socioeconómica (causa de incapacidades transitorias o permanentes, invalideces, etc.) es notable. Entre las enfermedades cardiovasculares, la cardiopatía isquémica es la primera causa de muerte en varones y la segunda en mujeres. Muchas de estas muertes coronarias se producen en la fase de descompensación de la enfermedad arterioesclerótica coronaria que conocemos como síndrome coronario agudo (SCA).

La gravedad del SCA y, en consecuencia, la morbilidad asociada al mismo depende, de manera muy importante, de que durante el mismo se produzca o no necrosis miocárdica. Para el diagnóstico de la necrosis miocárdica, la sintomatología clínica y los hallazgos electrocardiográficos son importantes, pero en numerosas ocasiones el diagnóstico de certeza se basa en los resultados del análisis de marcadores biológicos de la misma.

Hasta hace una década, la medida de los marcadores biológicos de necrosis miocárdica se limitaba a la valoración de la actividad catalítica de la creatinina total (CK) o la de su isoenzima más cardioespecífica, la creatinina MB (CK-MB). Sin embargo, ninguno de estos dos marcadores clásicos satisface de manera adecuada la especificidad diagnóstica que las nuevas necesidades clínicas han ido requiriendo con el tiempo.

Desde principios de los años noventa, el panel de marcadores biológicos de necrosis miocárdica ha variado notablemente. En esas fechas se desarrollaron los inmunoanálisis, que permitían medir de forma rápida la concentración de CK-MB o mioglobina y, por

Correspondencia: Dr. J. Guindo Soldevila.
Unidad Coronaria. Servicio de Cardiología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona.
Avda. Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: jguindos@hotmail.com

tanto, eran aplicables al diagnóstico inmediato del SCA. En estas mismas fechas, también se evaluó la medida de las isoformas de las isoenzimas CK para el diagnóstico de la necrosis miocárdica (especialmente las de CK-MB), cuya aportación en términos de precocidad diagnóstica fue muy importante, aunque no así en cuanto a especificidad diagnóstica. De forma simultánea se empezaban a conocer los primeros métodos que permitían medir las isoformas cardíacas de las troponinas T e I. Los resultados que se obtenían en el SCA crearon dudas en cuanto a su especificidad. Sin embargo, en la actualidad estas dudas están totalmente resueltas y se puede afirmar que la medida de las troponinas cardíacas constituye el pilar diagnóstico sobre el que se apoya la gestión clínica, la estratificación del riesgo y el tratamiento de muchos SCA.

Tan notable ha sido el papel de las troponinas cardíacas en la evaluación del SCA que en el año 2000, de forma conjunta, la European Society of Cardiology y el American College of Cardiology, basándose en las guías que en 1999 había desarrollado la National Academy of Clinical Biochemistry norteamericana, redefinieron el infarto de miocardio. En esta redefinición, los marcadores bioquímicos aún adquieren mayor relevancia que en la anteriormente formulada en 1971 por la organización mundial de la salud (OMS, 1971).

Aunque de acuerdo con lo expuesto parecería claro que la medida de la troponina cardíaca sería resolutoria al 100% para la identificación de la necrosis miocárdica en el SCA, existen problemas de carácter metodológico que deben ser conocidos y tenidos en cuenta para la correcta evaluación de estos marcadores biológicos.

La presente revisión pretende ser una recopilación de los aspectos bioquímicos, metodológicos y clínicos más importantes del papel actual de los marcadores de necrosis miocárdica, en el contexto de la nueva definición de infarto de miocardio.

MARCADORES BIOLÓGICOS DE NECROSIS MIOCÁRDICA

Liberación de moléculas desde el miocardio necrosado

Entre los constituyentes que se liberan desde la célula en situación de isquemia-necrosis, aquellos que se hallan disueltos en el citoplasma y son de menor tamaño son los que más fácilmente acceden a la circulación; por ello, son los marcadores más precoces de lesión celular. Estos marcadores son los iones y algunos metabolitos como, por ejemplo, el lactato. Dada la ubicuidad de su distribución tisular, la llegada al plasma de metabolitos intracelulares, como el lactato, no puede ser interpretada como específica de lesión cardíaca. Si esta lesión persiste, se difundirán desde la célula lesionada macromoléculas citoplasmáticas, la mayor parte de naturaleza enzimática con una mejor

cardioespecificidad, como la creatincinasa, la lactato deshidrogenasa, la aspartato aminotransferasa o la mioglobina. Si persiste la lesión celular y tiene lugar la necrosis, se difundirán al plasma las macromoléculas estructurales. A pesar de algunas controversias, se considera que la detección, incluso en pequeñas cantidades, de proteínas ligadas a estructuras intracelulares (mitocondrias, núcleo, complejo contráctil celular) es siempre indicativa de necrosis irreversible.

La probabilidad de que un marcador cardíaco sea positivo en un paciente con necrosis miocárdica depende de sus propiedades de liberación celular y de su aclaramiento plasmático, del tiempo que haya transcurrido entre su medida y el inicio de la lesión miocárdica y de las características (especialmente, de la sensibilidad analítica y de la imprecisión) del análisis utilizado para su medida. La elevación en sangre de los marcadores de necrosis miocárdica sensibles y específicos no indica la patogenia que ha originado el proceso. En el contexto clínico de una isquemia aguda, la elevación de un marcador sensible y específico por encima de su límite de referencia identifica la existencia de un infarto agudo de miocardio (IAM) (véase más adelante la redefinición del IAM). Una elevación de marcadores cardioespecíficos en ausencia de cardiopatía isquémica obliga a buscar otros mecanismos patogénicos de necrosis miocárdica o a descartar una supuesta falsa positividad (tabla 1).

Papel de los marcadores biológicos en la identificación de la necrosis miocárdica

Los marcadores biológicos de daño miocárdico han desempeñado un papel fundamental en el diagnóstico, pronóstico y estratificación de riesgo de los pacientes

TABLA 1. Causas posibles de aumento de la concentración de troponina cardíaca

Infarto de miocardio
Traumatismos
Contusión miocárdica
Marcapasos
Cirugía cardíaca
Insuficiencia cardíaca
Miocardopatía hipertensiva
Hipotensión
Taqui- o bradiarritmia agudas
Embolismo pulmonar
Miocardopatía asociada a insuficiencia renal aguda
Diabetes mellitus
Coma mixedematoso
Miocarditis
Postangioplastia
Sepsis
Amiloidosis
Enfermedad neurológica aguda

TABLA 2. Características de los principales marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica

Características totales	CK total	CK-MBa	CK-MBm	MIO	TnT	TnI
Practicabilidad	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Disponibilidad de métodos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Tiempo analítico corto	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Especificidad elevada	No	No	No	No	Sí	Sí
Sensibilidad micro-IAM	No	No	No	No	Sí	Sí
Sensibilidad precoz IAM	No	No	No	Sí	No	No
Sensibilidad tardía IAM	No	No	No	No	Sí	Sí
Económico	Sí	Sí	No	No	No	No
Disponibilidad en POC	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí

CK: creatincinasa; CK-MBa y CK-MBm: actividad catalítica y concentración máxica de creatincinasa, respectivamente; MIO: mioglobulina; TnT y TnI: isoformas cardíacas de las troponinas T e I; POC: sistemas Point of Care.

con SCA. Hasta muy recientemente, el diagnóstico del IAM se ha basado en la existencia de al menos dos de los 3 criterios siguientes, establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1971¹: dolor torácico de características isquémicas, alteraciones electrocardiográficas sugestivas, aumento en plasma o suero de la actividad catalítica de la CK o la CK-MB. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes con IAM presentan una sintomatología clínica atípica, o incluso no presentan síntomas sugestivos de isquemia miocárdica². Por otra parte, aunque es indiscutible la utilidad del electrocardiograma (ECG) en el diagnóstico de los SCA, existe un 30% de pacientes con IAM que presentan trazados electrocardiográficos que podrían caer dentro de la normalidad o con alteraciones no diagnósticas o difícilmente interpretables que dificultan su diagnóstico³. Por este motivo, la medida de los marcadores biológicos de necrosis miocárdica ha sido y sigue siendo básica para el diagnóstico del IAM.

Los marcadores biológicos, aunque muy útiles para establecer el diagnóstico definitivo de IAM, aún presentan 2 inconvenientes:

1) Sólo identifican a los pacientes con necrosis miocárdica de entre el conjunto de pacientes con SCA. A pesar de que se están desarrollando y validando metodologías capaces de identificar la isquemia miocárdica, no es posible todavía su utilización en la práctica clínica^{4,6}. Por tanto, el diagnóstico de angina inestable (AI) sigue siendo exclusivamente clínico y está sujeto a todas las limitaciones antes mencionadas, por lo que, en muchas ocasiones, para su correcta identificación es necesario inducir la isquemia a través de pruebas de provocación controladas.

2) Necesitan un tiempo mínimo de evolución para poder ser detectados como anormalmente elevados. Sin embargo, la morbilidad en los SCA disminuye en relación directa a la precocidad con que se inicia su tratamiento. Por ello, es necesario el desarrollo de nuevos marcadores o estrategias que evidencien la ne-

crosis e, idealmente, la isquemia miocárdica con la máxima precocidad.

Desde 1954, cuando se utilizó por primera vez la medida de la actividad de la aspartato aminotransferasa (AST) para la evaluación de la necrosis miocárdica, hasta la actualidad, el número de marcadores biológicos de la misma se ha incrementado de forma notable. Históricamente se ha evolucionado desde marcadores poco sensibles e inespecíficos hasta los actuales, que permiten reconocer las necrosis miocárdicas de pequeña extensión. Como se ha mencionado anteriormente, si bien es cierto que aún no se puede reconocer la etapa previa a la necrosis miocárdica mediante marcadores biológicos de isquemia, los nuevos marcadores (medida de la concentración de troponinas cardíacas, mioglobina o CK-MB) permiten cubrir una parte importante de las necesidades clínicas en la evaluación, diagnóstico, estratificación de riesgo y guía para la terapéutica del SCA. A continuación se analizarán las características principales de los más utilizados en la práctica habitual.

Existen diversos marcadores biológicos de necrosis miocárdica, con distintas propiedades y diferente valor semiológico. Todos ellos son proteínas; los que más se utilizan o han sido utilizados en la clínica son de naturaleza enzimática, como la creatincinasa total (CK) y su isoenzima cardíaca (CK-MB), y las isoformas de la CK-MM (CK-MM₁, CK-MM₂ y CK-MM₃) y la CK-MB (CK-MB₂ y CK-MB₁), y no enzimáticas, como las troponinas T e I cardíacas (TnTc, TnIc) y la mioglobina. Las características de estos marcadores, excluidas las isoformas de CK-MM y CK-MB, se resumen en las tablas 2 y 3.

Marcadores biológicos «clásicos»

Creatincinasa total

Hasta la disponibilidad de otros marcadores, la CK total ha sido el marcador biológico más utilizado para

TABLA 3. **Ventajas, inconvenientes y recomendaciones para el uso de los principales marcadores de necrosis miocárdica**

Marcador	Ventajas	Inconvenientes	Recomendación
CK total	Rapidez analítica Disponibilidad analítica Capacidad de detección del reinfarto precoz	Escasa cardioespecificidad Escasa sensibilidad Poco útil para predecir riesgo cardiovascular	Recomendable sólo si no se dispone de la medida de concentración de CKMB o troponinas
CK-MB (actividad)	Rapidez analítica Disponibilidad analítica Capacidad de detección del reinfarto precoz	Escasa cardioespecificidad, pero mejor que CK total Escasa sensibilidad Poco útil para predecir riesgo cardiovascular	Recomendable sólo si no se dispone de la medida de concentración de CK-MB o troponinas
CK-MB (masa)	Rapidez analítica Disponibilidad analítica Capacidad de detección del reinfarto precoz	Escasa cardioespecificidad, pero mejor que CK total Escasa sensibilidad Poco útil para predecir riesgo cardiovascular	Usar como alternativa si no se dispone de troponinas
Mioglobina	Rapidez analítica Disponibilidad analítica Capacidad de detección precoz del infarto Capacidad de detección de la reperfusión Disponibilidad de sistemas tipo POC	Poca cardioespecificidad Poca sensibilidad global en el infarto (no detecta infartos poco extensos) Poco útil para predecir riesgo cardiovascular	No utilizar como único marcador
Troponinas	Rapidez analítica Disponibilidad analítica Mejor sensibilidad diagnóstica Cardioespecificidad Capacidad de predicción de riesgo cardiovascular Disponibilidad de los sistemas tipo POC Útil para guiar terapéuticamente	Escasa «introducción» en la práctica diaria Poca sensibilidad en el infarto muy precoz (< 3 h) Utilidad limitada para detectar reinfarto	Útil como marcador único Su medida debe ajustarse a las recomendaciones actuales

el diagnóstico de las alteraciones miocárdicas y del musculoesqueleto. Actualmente, aún tiene un papel relevante en el seguimiento del infarto de miocardio en su fase subaguda. La CK (cuyo peso molecular es de 85 kDa) es una enzima con distribución prácticamente universal en todos los tejidos, ya que cataliza una reacción de transferencia de energía, como la fosforilación de la creatina a creatina fosfato. En la célula se localiza sobre todo en el citoplasma. La CK se localiza preferentemente en la musculatura estriada; por ello, sus valores de referencia dependen de la masa muscular y son superiores en varones que en mujeres. En la necrosis miocárdica, la actividad catalítica de la CK ya puede detectarse aumentada por encima de su límite superior de referencia a partir de las 4-6 h del inicio de la sintomatología. La CK total no es una molécula cardioespecífica y sus intervalos de referencia varían, como se ha comentado con la masa muscular, pero también con la edad (disminuyen al aumentar la misma), raza (su actividad es más elevada en la raza negra) y actividad física (aumenta tras su práctica, en relación directa con su duración e intensidad, e inversa con el grado de entrenamiento previo)⁷. Además, la CK puede elevarse en una gran variedad

de condiciones patológicas^{8,9}, sin que exista necrosis miocárdica.

Creatincinasa MB (CK-MB)

Las isoenzimas representan adaptaciones especializadas de las enzimas en diferentes células y tejidos. Las isoenzimas de la CK están constituidas por agrupaciones de monómeros. Existen tres isoenzimas de la CK, cada una compuesta de dos monómeros, M y B, que se agrupan en dímeros, para constituir la enzima funcional. La CK-MM (homodímero del monómero M) se localiza sobre todo (el 95% del total de CK es CK-MM) en el músculo estriado esquelético, y la CK-MB (heterodímero de los monómeros M y B) abunda más en el miocardio (se ha descrito que hasta el 20% del total de CK en el miocardio enfermo es CK-MB, aunque esta proporción es menor en el miocardio sano)¹⁰. Existe una tercera isoenzima, el homodímero del monómero B, la CK-BB, que se localiza preferentemente en el sistema nervioso central y el intestino¹¹. De acuerdo con lo anterior, la CK-MB constituye la isoenzima más cardioespecífica de las que forman parte de la llamada CK total. No obstante, la CK-MB

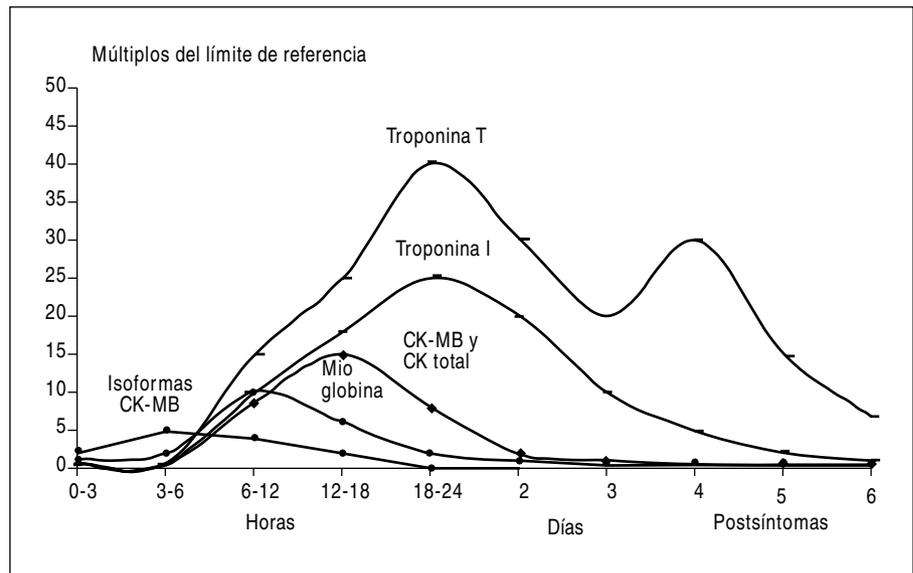


Fig. 1. Evolución temporal de los marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica postinfarto de miocardio.

también se encuentra en una escasa proporción en el músculo esquelético (aproximadamente el 5% de toda la actividad CK es CK-MB), aunque esta proporción puede elevarse en determinadas condiciones fisiológicas (ejercicio físico extremo, p. ej. en corredores de maratón) o patológicas (miopatías genéticas o secundarias)^{8,12} e, incluso, en determinadas enfermedades extramusculares, como algunas neoplasias^{8,13}. Por estos motivos, la presencia de un «ruido de fondo», fisiológico o patológico, extramiocárdico, de la actividad catalítica circulante de la CK-MB en el plasma de individuos sanos limita su valor semiológico en la evaluación de la necrosis miocárdica. Otra importante limitación al valor semiológico de la medida de CK-MB son las interferencias *in vivo* o *in vitro* de los métodos de medida de su actividad catalítica; como resultado de las mismas, esta actividad catalítica puede aumentar falsamente. Las macrocinasas¹⁴ o las cinasas inespecíficas, al provocar este falso incremento de la actividad catalítica plasmática de CK-MB, pueden producir valores de CK-MB compatibles con un infarto de miocardio en pacientes no afectados por éste.

Una forma sencilla de mejorar la cardioespecificidad de la medida de CK-MB es expresar sus resultados como cociente sobre la actividad catalítica total de la CK circulante. De esta manera, un valor plasmático que sobrepase la proporción de CK-MB habitualmente hallada en el músculo esquelético puede considerarse como indicativo de liberación de la isoenzima desde el miocardio. No obstante, esta razón CK-MB/CK total también dista de ofrecer la combinación de sensibilidad y especificidad diagnóstica actualmente necesarias para el diagnóstico del infarto de miocardio.

La mayor parte de estos problemas metodológicos asociados a la medida de la actividad catalítica de la CK-MB han sido solventados por la medida de su con-

centración de masa. Por este motivo, y también por su superior sensibilidad y precisión analítica, los inmunoanálisis para medir la concentración de masa de la CK-MB han desplazado la medida de su actividad catalítica. Los valores de concentración masa de CK-MB varían dependiendo del inmunoanálisis utilizado para su medida, aunque se está desarrollando un estándar internacional que permitirá la transferibilidad de resultados entre diferentes métodos. Es recomendable, pues, obtener valores de referencia de la concentración másica de CK-MB en cada laboratorio. Al igual que para la medida de la actividad catalítica, la razón concentración de CK-MB/actividad catalítica total de CK mejora su cardioespecificidad¹⁵.

La actividad/concentración de CK-MB puede detectarse aumentada en el plasma a partir de las 4-6 h del inicio de los síntomas de IAM, y permanece elevada hasta las 24-36 h del inicio de los síntomas¹⁶⁻¹⁸ (fig. 1). Debido a esta rápida elevación y descenso, la CK-MB puede utilizarse para detectar un reinfarcto ulterior. Del mismo modo que la mioglobina y la CK, la medida de la concentración masa de la CK-MB tiene la limitación de su insuficiente cardioespecificidad ya que, aunque está exenta de las interferencias metodológicas de la medida de la actividad catalítica, su concentración plasmática puede aumentar en las mismas condiciones que las mencionadas para la medida de la actividad catalítica, sin que exista lesión miocárdica⁹. Al no ser un marcador precoz de necrosis miocárdica, la determinación en el momento del ingreso es normal en el 35-50% de pacientes con IAM^{19,20}. Hasta el desarrollo de los más recientes marcadores de necrosis miocárdica, la CK-MB ha desempeñado un papel crítico en el diagnóstico del IAM basado en los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Esencialmente, a pesar de sus limitaciones, la CK-MB ha sido el «pa-

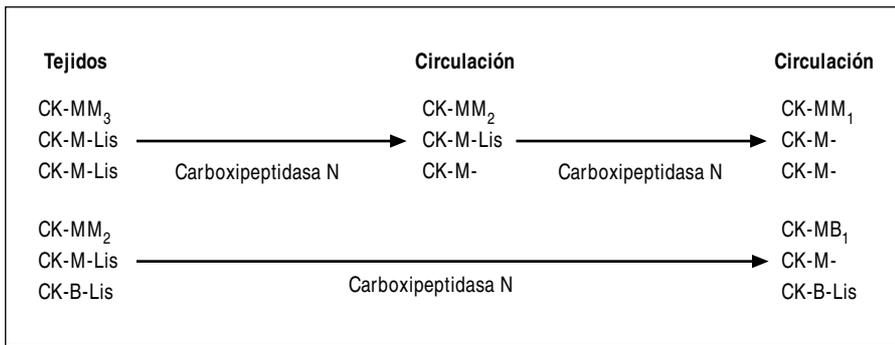


Fig. 2. Generación de isoformas CK-MM y CK-MB *in vivo*.

trón oro» frente al cual se han comparado los otros marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica.

Isoformas de la CK-MB

Las isoformas de CK-MM y CK-MB son el resultado de modificaciones postranscripcionales de las enzimas de la CK, que conservan la actividad catalítica de la enzima, pero difieren en su masa molecular y en otras propiedades fisicoquímicas²¹. En el músculo (cardíaco y esquelético) sólo existe una isoforma de CK-MM y de CK-MB (CK-MM₃ y CK-MB₂), que es la isoenzima codificada genéticamente. Tras la necrosis tisular, la CK-MM₃ y la CK-MB₂ son liberadas al plasma donde, por la acción de una carboxipeptidasa, son convertidas rápidamente la CK-MM₃ en CK-MM₂ y CK-MM₁ y la CK-MB₂ en CK-MB₁²² (fig. 2). En condiciones normales, las isoformas tisulares de CK-MM₃ y CK-MB₂ están en equilibrio con las isoformas plasmáticas (CK-MM₂-CK-MM₁ y CK-MB₁) y la razón entre ellas (CK-MM₃/CK-MM₁ y CK-MB₂/CK-MB₁) es próxima a 1,0. La conversión de las isoformas tisulares en isoformas plasmáticas es más rápida para CK-MB₂ que para CK-MM₃. Durante el IAM se libera una gran cantidad de CK-MB₂ desde el miocardio que no puede ser completamente transformada en CK-MB₁ en el plasma; en consecuencia, una razón de CK-MB₂/CK-MB₁ ≥1,5 tiene una elevada sensibilidad diagnóstica de la necrosis miocárdica, especialmente a las 0-6 h de evolución de la misma²³. La determinación de las isoformas de la CK-MB puede detectar cerca del 100% (92%) de las necrosis miocárdicas en las primeras 6 h de evolución del dolor torácico, aunque su valor semiológico más importante es su elevado valor predictivo negativo del IAM. En un estudio reciente, las isoformas de la CK-MB fueron los marcadores biológicos más sensibles (91%) en el diagnóstico precoz (< 6 h) del IAM en pacientes con dolor torácico atendidos en urgencias²⁴. Sin embargo, al igual que la CK total, la CK-MB y la mioglobina, las isoformas de CK-MB no son cardiospecíficas, al hallarse distribuidas por un igual en el músculo esquelético y miocárdico²⁵. Por otra parte, su medida resulta muy poco practicable y la interpretación de los resultados

obtenidos se hace con un alto grado de subjetividad. Todos estos inconvenientes justifican que, a pesar de su precocidad diagnóstica, la utilización de las medidas de isoformas de CK-MB (y CK-MM) en el diagnóstico habitual del IAM sea escasa.

Mioglobina

La mioglobina es una proteína de localización citoplasmática cuyo bajo peso molecular (18 kDa) le permite alcanzar rápidamente la circulación tras alteraciones moderadas de la permeabilidad celular. La mioglobina se libera precozmente tras el inicio del dolor torácico, pudiéndose detectar el aumento de sus concentraciones, en algunos casos, a partir de la primera o segunda hora de evolución del IAM. La mioglobina alcanza su máxima concentración en plasma entre las 6 y 12 h post-IAM, y desaparece de la circulación a las 12-24 h del mismo como consecuencia de su rápido aclaramiento renal. Antiguamente, la medida de mioglobina plasmática se realizaba mediante métodos de radioinmunoanálisis que imposibilitaban la obtención de resultados con suficiente rapidez para su uso en el diagnóstico urgente del IAM. En la actualidad, mediante el empleo de anticuerpos monoclonales aplicados a inmunoanálisis sin isótopos radiactivos puede medirse la mioglobina en minutos y, en consecuencia, utilizarse para el diagnóstico precoz del IAM²⁶. Sin embargo, la determinación de mioglobina presenta importantes limitaciones para este diagnóstico. Entre ellas, la principal es que tampoco existen diferencias estructurales entre la molécula expresada en el músculo miocárdico y en el esquelético, dado que existe un recambio normal de estas últimas células, así como una concentración basal de mioglobina (y del resto de moléculas que comparten estas propiedades) en el plasma que limita su cardiospecificidad y su precocidad diagnóstica. Esto, al igual que ocurre con el resto de moléculas no cardiospecíficas, limita su precocidad y sensibilidad diagnósticas (fig. 3). La mioglobina también se encuentra elevada en pacientes con insuficiencia renal por la disminución de su aclaramiento renal²⁷; por esta razón, su eficiencia diagnóstica en este tipo de

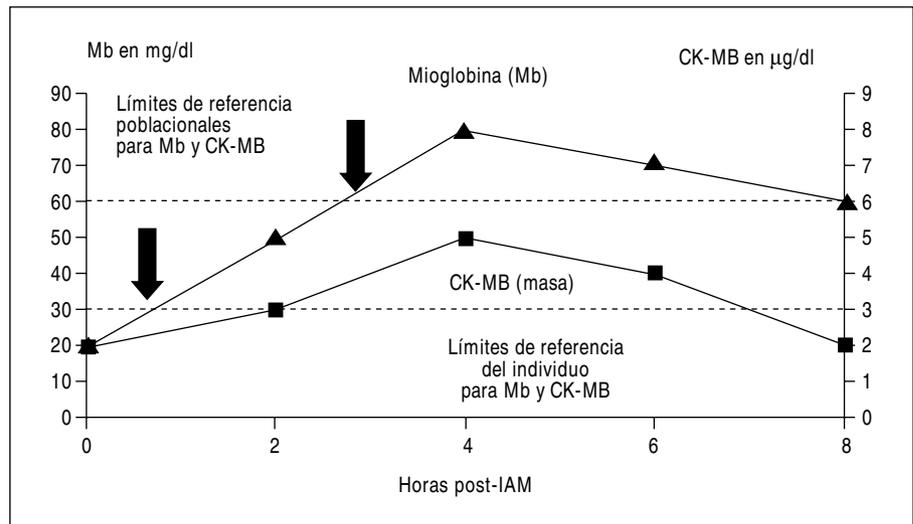


Fig. 3. El «ruido de fondo biológico» de los marcadores no cardiospecíficos limita su sensibilidad y precocidad diagnóstica de infarto.

pacientes con elevado riesgo de padecer necrosis miocárdica es baja²⁸. Finalmente, existen razones metodológicas que limitan su eficiencia diagnóstica, ya que no existe una única concentración que identifique, de manera consensuada, la necrosis miocárdica, y ésta varía dependiendo del método de medida utilizado.

La principal utilidad de la mioglobina reside en su elevada sensibilidad y valor predictivo negativo en las primeras horas del IAM^{29,30}. En consecuencia, midiendo la mioglobina puede descartarse eficazmente la necrosis miocárdica en las primeras 6 h del ingreso del paciente^{31,32}. No obstante, su escasa cardiospecificidad y su rápido aclaramiento renal hacen que su valor predictivo positivo sea escaso, y que un único valor aumentado no pueda utilizarse aisladamente en la toma de decisiones. Un incremento aislado de mioglobina en un paciente con ECG no

diagnóstico obliga a la determinación ulterior de otro marcador más cardiospecífico^{33,34}. Finalmente, la principal utilidad diagnóstica de la mioglobina, basada en su rápida liberación celular y llegada a la circulación, reside en la evaluación de la eficacia de la reperfusión coronaria tras un tratamiento trombolítico (fig. 4).

Nuevos marcadores biológicos. Troponinas

El complejo de la troponina se halla situado en el filamento fino del complejo tropomiosina de las células contráctiles. Existen tres diferentes troponinas que están codificadas por genes diferentes³⁵: la troponina C, que se une al calcio, la troponina I (TnI) o molécula inhibitoria, que previene la contracción muscular en ausencia de calcio, y la troponina T (TnT), que se une a la tropomiosina. Sólo la TnT y la

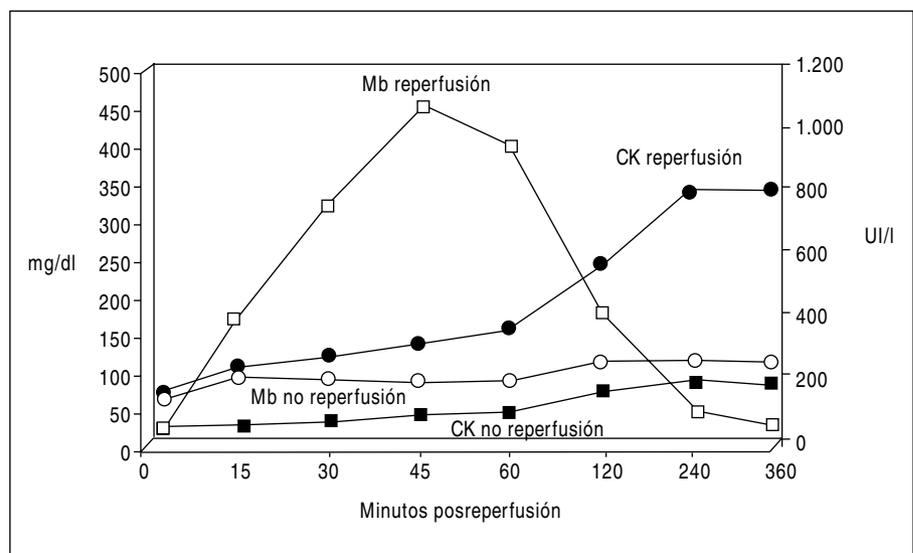


Fig. 4. Mioglobina: utilidad en la evolución de la reperfusión miocárdica.

TnI tienen interés en la práctica clínica, al poseer isoformas cardiospecíficas (TnTc y TnIc) con una secuencia de aminoácidos que permite distinguirlas inmunológicamente de las musculoesqueléticas.

A diferencia de la mioglobina y de las isoenzimas de CK, que están disueltas en el citoplasma celular, la mayor parte de la troponina está unida estructuralmente al complejo tropomiosina, aunque una pequeña proporción (el 6-8% de la TnTc y el 3-8% de la TnIc) también está disuelta en el citoplasma celular³⁶. El peso molecular de la troponina cardíaca (TnIc = 22 kDa; TnTc = 37 kDa) es semejante al de la CK-MB. Estos factores sugieren que, a pesar de ser una molécula predominantemente estructural, la fracción citoplasmática de la troponina debería liberarse de manera tan temprana como la CK-MB. Este hecho se comprueba al analizar la cinética plasmática de los diferentes marcadores tras el IAM (fig. 1).

Ante un proceso de necrosis miocárdica, la troponina cardíaca se detecta en el plasma a partir de las 4-6 h del inicio de los síntomas reflejando, probablemente, la liberación temprana de su componente citoplasmático. La cinética de liberación de TnTc y TnIc es diferente. La TnTc tiene un máximo inicial a las 12 h de los síntomas, seguida de una meseta hasta las 48 h y un descenso gradual hasta los 10 días, que permite el diagnóstico subagudo del infarto; no obstante, la detección de concentraciones aumentadas en el plasma (que es variable entre los 7 y los 21 días) depende de la extensión del IAM³⁷. La TnIc presenta una dinámica semejante, pero con un máximo de menor magnitud³⁸ y un tiempo de retorno a la normalidad más corto que el de la TnTc pero que, al igual que ésta, depende de la extensión del IAM.

Límite de referencia para definir la necrosis miocárdica

En ausencia de necrosis miocárdica aguda o subaguda, la concentración de las troponinas cardíacas en el plasma debe ser indetectable; las escasas concentraciones detectadas en sujetos de referencia son atribuibles a «ruidos de fondo» metodológicos, y no a necrosis miocárdica. En consecuencia, y a diferencia del resto de marcadores biológicos de daño miocárdico, la medida de las isoformas cardíacas de la troponina es absolutamente cardiospecífica. Esta cardiospecificidad permite reconocer necrosis miocárdicas de tamaño reducido, las anteriormente denominadas «necrosis miocárdica mínimas», hecho que ha ampliado la capacidad diagnóstica de este marcador. Midiendo la troponina cardíaca puede reconocerse la existencia de infartos de miocardio en los pacientes con angina inestable clásica que no son reconocibles utilizando otros marcadores de necrosis miocárdica³⁹ e, incluso, daños miocárdicos existentes en el curso de enfermedades no cardíacas⁴⁰ que empeoran el pro-

nóstico vital de los pacientes. Sin embargo, el efecto de estos «ruidos de fondo» metodológicos, atribuibles a la elevada imprecisión analítica, asociada a la detección de muy bajas concentraciones de troponina cardíaca, constituye una causa de pérdida de sensibilidad diagnóstica de su medida. Además, los valores detectables en sujetos de referencia son variables método a método. En consecuencia, el tipo de troponina cardíaca que se mide y el método empleado para esta medida son fundamentales para la interpretación de los resultados obtenidos y la evaluación del valor semiológico de los mismos. Las recientes guías de diagnóstico del infarto de miocardio elaboradas por la European Society of Cardiology y la American College of Cardiology han definido las condiciones en que deben obtenerse los límites de referencia de troponina para definir la existencia de infarto de miocardio^{41,42}. Cualquier valor de troponina, obtenido en el contexto de un síndrome isquémico, que sea superior al percentil 99 de una población de referencia, definiría un IAM siempre que este valor se haya obtenido con una imprecisión analítica interserial no superior al 10%. Esta definición supone un reto para los fabricantes de análisis de troponina, que deberán intentar mejorar al máximo la imprecisión de los mismos. Al mejorar ésta, el límite de detección del IAM disminuirá y se incrementará la capacidad de reconocer la necrosis miocárdica de poca extensión. A este requisito en términos de imprecisión, el Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage de la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) añade que, para evitar interferencias por posibles efectos no específicos, los límites de detección de los análisis deben ser, aproximadamente, 5 veces inferiores a los límites de decisión clínica obtenidos utilizando el criterio señalado con anterioridad⁴³.

Existe un único método para la medida de TnTc; por ello, los resultados obtenidos en diferentes laboratorios son homologables y el valor de referencia para definir necrosis miocárdica es único (recordando que este valor debe ser obtenido con imprecisiones inferiores al 10%). Para el caso de la TnIc, existen numerosos métodos (más de 10) que demuestran diferencias entre sí³⁷. Incluso un análisis desarrollado por un mismo fabricante presenta diferentes valores para definir la necrosis miocárdica cuando se aplica a distintos instrumentos. Los resultados de TnIc de diversos métodos no son, pues, homologables y, por tanto, no existe un único valor de referencia que defina necrosis miocárdica. A modo de ejemplo, este valor puede variar entre diferentes métodos en un factor de 20 (0,1-2,0 µg/l). Actualmente se trabaja en el desarrollo de un material de referencia para TnIc que permita la homologación de diferentes análisis y la transferabilidad de los valores obtenidos con los mismos.

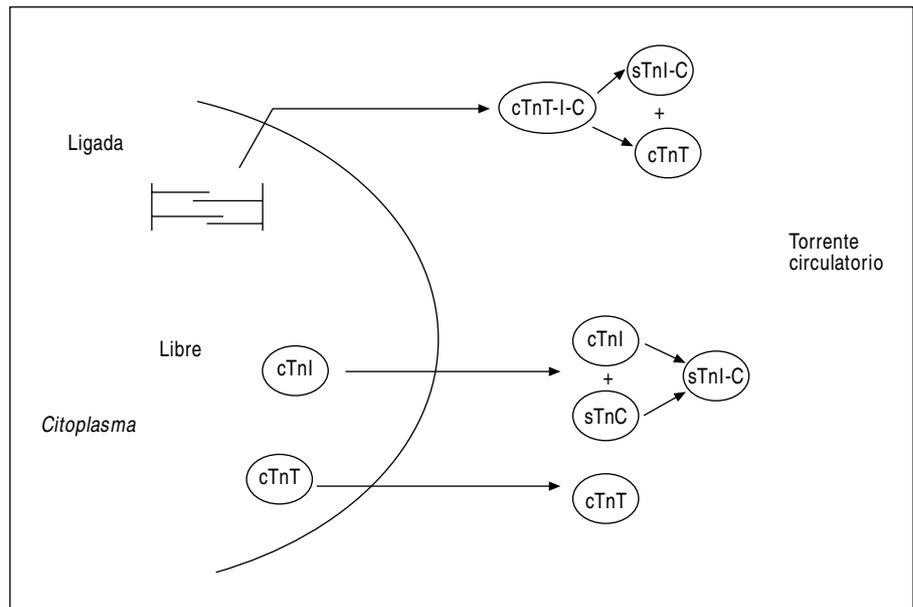


Fig. 5. Formas de liberación de las troponinas.

Liberación al plasma

Se ha demostrado que, tras un infarto de miocardio, inicialmente el cardiomiocito libera al plasma TnTc libre y, con posterioridad, TnIc libre, complejos terciarios de TnTc-TnIc-TnC e, incluso, algunos fragmentos de TnTc; los complejos terciarios tienen una vida media corta, ya que rápidamente se disocian en TnTc libre y complejos binarios TnIc-TnC⁴⁴. En el caso de la TnIc, la forma mayoritariamente segregada es el complejo binario TnIc-TnC, aunque también hay TnIc libre que puede segregarse oxidada o reducida⁴⁵ (fig. 5). La proporción de TnIc y TnIc-TnC segregadas tras el infarto de miocardio varía con el tiempo, aumentando la secreción del complejo en las fases más tardías del infarto. Una vez segregadas al plasma, la TnIc y sus complejos pueden ser fosforilados, desfosforilados o degradados proteolíticamente. Esta multiplicidad de formas circulantes en el plasma contribuye a incrementar la diferencia entre los valores de TnIc obtenidos mediante diferentes métodos ya que, como se observa en la figura 6, distintos métodos reconocen con afinidad variable a las diferentes formas de TnIc⁴⁴. Se ha demostrado que la zona más estable de la molécula de troponina frente a las diferentes modificaciones es la comprendida entre los aminoácidos 30 y 110³⁷. Por ello, el mencionado Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage de la IFCC recomienda que los anticuerpos utilizados para el desarrollo de análisis de troponina reconozcan preferentemente a aquellos epítomos localizados en la región estable de la molécula que, en consecuencia, resultan poco o nada afectados por la formación de complejos u otras modificaciones *in vivo*⁴⁵.

Reexpresión de isoformas cardíacas de troponina en el músculo esquelético. Relación con la cardioespecificidad de los ensayos de troponina cardíaca

La troponina T (TnT) es una molécula de 37 kDa, con tres isoformas específicas para cada tipo de fibra muscular existente (cardíaca y esqueléticas de contracción rápida y lenta). La estructura primaria de cada isoforma presenta diferencias estructurales suficientemente importantes como para permitir identificarlas de manera diferenciada mediante inmunoanálisis. Durante el desarrollo fetal, las isoformas cardíacas y músculo-esqueléticas se coexpresan en ambos tejidos; en la edad adulta, la expresión de las isoformas se hace selectiva de cada tejido⁴⁶. No obstante, en algunos modelos animales⁴⁷ y en algunas enfermedades del músculo esquelético (polimiositis y distrofias musculares genéticas o miopatía asociada a la insuficiencia renal crónica) se ha observado la reexpresión de algunas isoformas cardíacas de TnT⁴⁸. El hallazgo de la reexpresión de isoformas cardíacas en el músculo esquelético coincidió con la observación de que numerosos pacientes con insuficiencia renal avanzada presentaban valores detectables de TnTc en el plasma, mientras el número de los que presentaban aumentos de TnIc era considerablemente menor⁴⁹. Estos resultados fueron obtenidos con las primeras versiones del análisis de TnTc, que presentaba una cierta reacción cruzada (4-10%) con la TnT del músculo esquelético⁵⁰. La versión actualmente disponible del análisis de TnTc, que utiliza un anticuerpo dirigido contra la región más estable de la molécula y se emplea tanto en grandes multianalizadores de inmunoanálisis como en sistemas aplicables a la cabecera del paciente (Point of Care [POC]), emplea una pareja de anticuerpos que no re-

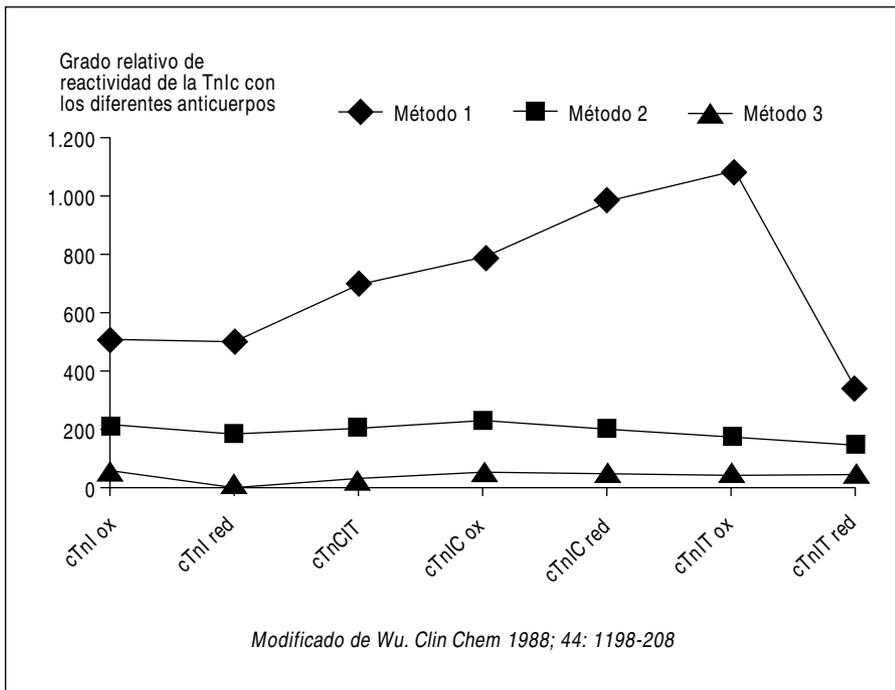


Fig. 6. Reactividad diferencial de diferentes anticuerpos antitroponina I con las proteínas circulantes de la molécula. Modificada de Wu AHB, et al⁴⁴.

conoce conjuntamente ninguna de las isoformas cardíacas que se reexpresan en el músculo estriado⁵¹; por tanto, el inmunoanálisis que actualmente se emplea para la medida de la TnTc no produce falsos diagnósticos de necrosis miocárdica en pacientes con insuficiencia renal⁵². Sin embargo, el actual análisis de TnTc demuestra que, entre un 18 y un 75% de los enfermos con insuficiencia renal avanzada, presentan valores superiores al límite nominal de referencia; en este mismo grupo de pacientes, los diferentes métodos de TnIc demuestran valores aumentados en una proporción inferior, del 4-17%⁵³. Los seguimientos a largo plazo de los pacientes con insuficiencia renal y troponina detectable han demostrado que los incrementos de TnTc predicen la mortalidad por causa cardiovascular para cualquier aumento de la TnTc, por encima de la normalidad, mientras que para el caso de la TnIc supera el valor del percentil 99 observado en una población de referencia. Así pues, los incrementos de TnTc son más predictivos de la mortalidad cardiovascular futura que los de TnIc⁵⁴. De acuerdo con estos datos, el hallazgo de valores elevados de TnTc (y TnIc) en pacientes con insuficiencia renal avanzada indica que éstos presentan daño miocárdico y que éste se relaciona con una peor evolución en cuanto a acontecimientos cardiovasculares futuros, aunque los mecanismos que lo provocan aún estén por conocer.

Fuentes de error de los análisis de troponina

Aparte de lo ya comentado respecto a la diferente afinidad de los anticuerpos empleados en los análisis de TnIc por las diferentes formas circulantes, existen

otras fuentes de error inherentes a los métodos de medida de TnTc y TnIc.

Tanto el análisis de TnTc como los de TnIc demuestran valores más bajos en el plasma obtenido sobre heparina que en suero; además, en las fases más tempranas (< 24 h) del infarto, los valores obtenidos en plasma heparinizado son menores (60-70% de los observados en suero) que los hallados (aproximadamente, 90%) en las fases más avanzadas (> 24 h)⁵⁵.

El análisis de TnTc puede resultar interferido por la presencia en el plasma de un exceso de biotina. Por su parte, los análisis de TnIc presentan diversas fuentes de error, como interferencias por fosfatasas alcalinas, fármacos como los antidepresivos tricíclicos o la clozapina, los coágulos de fibrina, la hemólisis, los anticuerpos heterófilos o el factor reumatoide; también se han descrito falsos positivos esporádicos sin causa atribuible. Para una revisión más exhaustiva de estas causas de error se recomienda consultar la revisión de Collinson et al³⁷.

Sistemas de medida a la cabecera del paciente (POC)

La National Academy of Clinical Biochemistry⁵⁶ recomendó, en 1999, que las instituciones que no pudieran producir los resultados de los marcadores biológicos de necrosis miocárdica con un tiempo de respuesta (extracción → resultado) inferior a 1 h debían implementar la medición de los marcadores en sistemas tipo POC.

Los sistemas analíticos tipo POC permiten acortar los tiempos de respuesta de la medición de los consti-

tuyentes utilizados por las unidades de emergencias en los pacientes críticos. Por ello, facilitan el diagnóstico temprano del IAM y contribuyen a disminuir el tiempo de estancia del paciente en los servicios de urgencias (SU). Estos sistemas utilizan sangre total y tienen prestaciones semejantes a los analizadores clásicos, excepto, por regla general, una menor sensibilidad analítica. La necesidad de entrenamiento para su uso y de un estricto control de calidad del proceso analítico representan una limitación para extender su utilización. Sin embargo, en algunos contextos clínicos se ha observado que permiten un acortamiento del proceso diagnóstico que puede ser vital para la atención del paciente.

A pesar de las evidentes ventajas de estos sistemas, antes de su generalización en la rutina asistencial debe analizarse su relación coste/eficacia. Esta relación dependerá del volumen de determinaciones que realice cada laboratorio y de la seguridad que éstos aporten para la selección de los pacientes que deben ser hospitalizados o dados de alta. Se ha demostrado que una reducción de sólo un 2% en el número de ingresos hospitalarios compensa los costes adicionales de la medida de troponina por estos sistemas⁵⁷.

Existen sistemas POC que permiten medir cuantitativamente TnTc y mioglobina, de forma individualizada⁵⁸, o TnIc, mioglobina y concentración de CK-MB de forma conjunta⁵⁹ o individualizada en tiempos analíticos inferiores a los 15 min; los resultados reproducen con fiabilidad los obtenidos en analizadores convencionales. Sistemas de sobremesa, compactos, ya permitían desde hace años la medida descentralizada de las actividades catalíticas de CK y CK-MB.

REDEFINICIÓN DE IAM

La mejora en la sensibilidad y especificidad diagnóstica que han aportado los nuevos marcadores de necrosis miocárdica ha promovido una redefinición del IAM. La definición inicial de IAM propuesta por la OMS^{1,60} resultaba bastante sensible, pero poco específica, al definir como IAM sólo aquellos que eran detectados mediante aumentos de la actividad catalítica de CK o CK-MB. Posteriormente, esta definición ha sido modificada de manera arbitraria por diversos grupos de estudio. Existen pocos procesos patológicos en los que la falta de un criterio uniforme haya sido tan manifiesta. Por tanto, la redefinición de infarto no sólo era necesaria, sino que debía ser sencilla y estar avalada por organismos internacionales de máxima solvencia⁶¹.

En el año 2000 se publicaron varios documentos de consenso, promovidos por la European Society of Cardiology (ESC), en colaboración con el American College of Cardiology (ACC), que hacían recomendaciones específicas sobre la utilización de los marcadores biológicos de necrosis miocárdica para la detección del IAM^{41,42}. La utilización de los marcadores bioquí-

micos para la redefinición de IAM se basaba, especialmente, en los criterios bioquímicos propuestos en 1999 por la National Academy of Clinical Biochemistry⁵⁶.

La nueva definición del infarto se basa fundamentalmente en las medidas de troponina cardíaca y, en su defecto, en las de concentración masa de CK-MB. Una única elevación de troponina cardíaca superior al percentil 99 de la población de referencia (obtenida con un método cuya imprecisión analítica sea inferior al 10% al valor de este percentil) debe considerarse como anormal e indicativa de necrosis miocárdica. En un paciente con isquemia miocárdica, estas elevaciones de troponina definen la existencia de un IAM, incluso en ausencia de elevación de la CK-MB. Debido a su incompleta cardioespecificidad, en el caso de la concentración masa de CK-MB, la nueva definición exige que, en el contexto clínico de la isquemia coronaria, se objective al menos un valor de la misma que duplique el límite superior de referencia, o dos valores que estén por encima del mismo^{41,42}.

Las nuevas guías de redefinición del IAM enfatizan algunos conceptos referidos a los marcadores cardíacos que conviene considerar:

- Fuera del contexto clínico de la isquemia coronaria, valores elevados de troponina cardíaca indican necrosis miocárdica, que no son sinónimas ni de IAM ni de un mecanismo isquémico. Por tanto, en estos casos deben descartarse otras etiologías de lesión miocárdica (tabla 1). En el contexto de un paciente con isquemia miocárdica, las elevaciones de troponina deben ser clasificadas como IAM, incluso con valores de CK-MB normales⁶². En este sentido, se han descrito evidencias histológicas de infartos poco extensos en pacientes con troponina elevada y CK-MB normal, subrayando la mejor sensibilidad que la troponina cardíaca aporta al diagnóstico del IAM^{56,63}. Se estima que un 25-30% de pacientes con dolor torácico en reposo, sugestivo de isquemia, diagnosticados anteriormente como angina inestable por la «negatividad» de la CK-MB, pueden ser reclasificados como infartos de miocardio sin elevación del segmento ST debido a la detección de valores anormales de troponina^{64,65}.

- Los valores elevados de troponina cardíaca reflejan necrosis miocárdica, probablemente irreversible, aunque no existe unanimidad respecto a este concepto.

- En pacientes afectados de isquemia miocárdica, la magnitud de la elevación de troponina cardíaca se correlaciona directamente con el pronóstico.

- Para confirmar o descartar un IAM, las determinaciones de troponina cardíaca deben incluir valores obtenidos a las 6-9 h del inicio de los síntomas. Si no se dispone de la medida de troponina cardíaca, la mejor alternativa es la determinación de la concentración masa de CK-MB.

- Los pacientes sometidos a angioplastia o a cirugía cardíaca, probablemente liberarán troponina cardíaca

como resultado del procedimiento terapéutico. En los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, ningún marcador es capaz de distinguir de manera inequívoca entre la lesión debida a un IAM perioperatorio o a la producida por el procedimiento quirúrgico.

IMPORTANCIA DE LOS NUEVOS MARCADORES BIOLÓGICOS DE NECROSIS MIOCÁRDICA EN LA CLÍNICA

En los SCA con elevación del segmento ST

El diagnóstico de IAM es relativamente seguro (> 90%) en pacientes con clínica sugestiva de isquemia miocárdica y elevación del segmento ST en el ECG. En este grupo de pacientes, las decisiones terapéuticas agudas (fibrinólisis, angioplastia) pueden y deben realizarse sin demora, basándose exclusivamente en la historia clínica y los signos electrocardiográficos. En estos pacientes, todos los marcadores cardíacos diagnosticarían el IAM, aunque no son necesarios para la toma de decisiones iniciales²⁴. Los marcadores biológicos serán útiles, además de para el diagnóstico retrospectivo del IAM, para la valoración no invasiva de la reperfusión (fig. 4). La mioglobina, por su rápido *turnover* plasmático, es el mejor indicador del éxito o fracaso de las maniobras de reperfusión; para el diagnóstico de un posible reinfarcto, la CK-MB sería el marcador de elección, por permanecer aumentada en el plasma durante menos tiempo que la troponina, y para la evaluación indirecta de la extensión de la necrosis miocárdica (para la cual es recomendable, una vez establecido el diagnóstico de certeza de IAM, utilizar el marcador más económico, como la CK total).

Aunque existe una buena correlación entre el valor máximo de actividad enzimática (CK total, CK-MB, CK-LD) o concentración masa (TnTc, TnIc, mioglobina, CK-MB) y el tamaño del infarcto, la estratificación de riesgo cardiovascular de estos pacientes suele realizarse por medio de otros marcadores, como la ecocardiografía o las pruebas de esfuerzo.

En los SCA sin elevación del segmento ST

Importancia diagnóstica

Entre estos pacientes se incluyen los afectados de IAM sin elevación del segmento ST o de angina inestable. Es importante diferenciar estos dos grupos de pacientes de forma rápida y eficaz, debido a que un diagnóstico y tratamiento tempranos pueden mejorar su pronóstico y optimizar los habitualmente escasos recursos asistenciales.

En general, por encima de las 9-12 h de evolución de los síntomas de isquemia miocárdica, la sensibilidad diagnóstica de IAM es elevada para todos los marcadores de necrosis miocárdica⁶⁶. Sin embargo, en la actuali-

dad, el diagnóstico del IAM en las 9-12 h de evolución no responde a las necesidades clínicas ni a las disponibilidades metodológicas^{8,56}. Se han estudiado alternativas para reducir el tiempo utilizado hasta el diagnóstico. Entre ellas se incluyen estrategias de uso de los marcadores biológicos y/o su medida en sistemas tipo POC, que permiten reducir notablemente el tiempo preanalítico.

Las estrategias de uso de los marcadores han incluido la valoración del incremento relativo de mioglobina⁶⁷ o de concentración de CK-MB⁶⁸, la valoración del aumento absoluto de CK-MB⁶⁹, la combinación de varios marcadores a partir de especímenes obtenidos durante las primeras 4-6 h del ingreso^{50,70,71} o el uso de determinaciones seriadas de concentración de CK-MB durante las primeras 3-4 h del ingreso^{72,73}. Con el uso de estas estrategias, se ha podido concluir la mayoría de pacientes sin elevación del segmento ST en el ECG que presentan un IAM pueden ser diagnosticados dentro de las primeras 4 h del ingreso³³. El problema común a todos estos marcadores evaluados para el diagnóstico rápido (mioglobina, CK-MB) es su limitada cardioespecificidad y, en consecuencia, su baja sensibilidad para detectar IAM poco extensos. La especificidad de la mioglobina dentro de las tres primeras horas del ingreso en urgencias es inferior (80%) a la de la CK-MB (94%)^{31,32}.

La disponibilidad de un marcador cardioespecífico como la troponina ha variado de manera sustancial el diagnóstico de estos pacientes. Utilizando un marcador cardioespecífico se aumenta significativamente la sensibilidad diagnóstica de la necrosis miocárdica, ya que se evita «el ruido de fondo biológico» de los marcadores no cardioespecíficos (fig. 3). Por otra parte, el tiempo necesario para descartar un IAM con los marcadores clásicos (entre 9-12 h) también podrá, probablemente, reducirse. Como resultado de la mejora en la sensibilidad diagnóstica y de la cardioespecificidad aportados por la troponina, un único valor «positivo» de la misma es definitorio de necrosis miocárdica, sin necesidad de realizar determinaciones ulteriores, que serían obligatorias para un marcador menos cardioespecífico^{74,75}. Este aspecto es de gran importancia en la estratificación de pacientes con DT y sospecha de SCA sin elevación del segmento ST, dado que la identificación temprana del IAM facilitará la aplicación de tratamientos específicos destinados a limitar su extensión en el tiempo de máxima eficiencia y, por tanto, reducir el riesgo de complicaciones a corto plazo⁷⁶⁻⁷⁸.

Se ha analizado el papel de la troponina cardíaca en el diagnóstico temprano del IAM, y se ha sugerido que dos determinaciones «negativas», con al menos una de ellas obtenida después de las 6 h de evolución de los síntomas, permiten excluir una lesión miocárdica⁵⁷. Otros estudios han demostrado que con la utilización combinada de concentración masa de CK-MB, mioglobina y troponina, en el momento del ingreso y a los

90 min, es posible descartar la necrosis miocárdica en más del 95% de los pacientes^{79,80}. Recientemente, se ha demostrado que una estrategia de determinaciones seriadas de TnT entre las 0 y las 4 h del ingreso permite reconocer al 96,5% de los pacientes con IAM sin elevación del segmento ST⁸¹. En consecuencia, la medida de troponina constituye una herramienta eficaz, tanto para el *rule-in* como para el *rule-out* del IAM en sus primeras horas de evolución.

A pesar del reconocido valor semiológico de los marcadores biológicos de necrosis miocárdica para excluir el diagnóstico de IAM, es importante enfatizar que valores negativos de troponina y, con mayor razón, de otros marcadores, no descartan la existencia de una coronariopatía grave. En un análisis de pacientes consecutivos realizado en una unidad de dolor torácico, se constató una frecuencia de enfermedad angiográfica significativa (estenosis coronaria superior al 75%) en los pacientes con concentración de TnTc $\geq 0,1$ $\mu\text{g/l}$ que fue (89%) significativamente mayor ($p < 0,002$) respecto a la de los pacientes con TnTc $\geq 0,1$ $\mu\text{g/l}$ (49%)⁸². De Filippi⁸³ ha comunicado resultados similares. En ambos estudios, llama la atención la elevada frecuencia de coronariopatía grave en pacientes con TnTc definida como negativa. Sin embargo, en estos estudios, la clasificación como «positiva» o «negativa» de la concentración de TnTc fue realizada antes de la publicación de las nuevas guías diagnósticas del IAM; de acuerdo con las mismas, un número significativo de los pacientes considerados como TnTc negativos en estos estudios serían actualmente considerados como positivos.

Estratificación de riesgo

Se entiende por estratificación de riesgo cardiovascular la evaluación de la probabilidad de que el paciente con SCA padezca complicaciones cardiovasculares graves (muerte/IAM no fatal), ya sean a corto o largo plazo. La estratificación del riesgo requiere una aproximación multifactorial, y es fundamental a la hora de decidir el tratamiento y el nivel de ingreso hospitalario que requiere el paciente. Existen numerosos signos y síntomas clínicos y electrocardiográficos que identifican y estratifican el riesgo cardiovascular en estos pacientes. Del mismo modo, la medida de troponina constituye una herramienta poderosa para la evaluación y estratificación de riesgo.

Los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (angina inestable o IAM sin elevación del segmento ST) constituyen un grupo muy heterogéneo con un amplio espectro de riesgo de muerte o nuevos acontecimientos isquémicos cardíacos a corto plazo. Por ello, las guías de manejo de esta enfermedad formuladas por diferentes sociedades científicas (American College of Cardiology, American Heart Association, European Society of Cardiology, Sociedad Española de Cardiología) indican que la estratificación de riesgo

es uno de los objetivos más importantes en la evaluación y tratamiento temprano de estos pacientes^{42,62,84}. La primera estratificación de riesgo se realizará en el servicio de urgencias en el momento del ingreso del paciente, y será determinante en la toma de decisiones clínico-terapéuticas. En el área de urgencias se puede obtener una adecuada estimación de riesgo con la valoración conjunta de variables clínicas, electrocardiográficas y bioquímicas. En general, es importante no simplificar la estratificación de riesgo en un algoritmo inflexible de tipo de tratamiento y nivel de ingreso. Ya se ha comentado que la estimación del riesgo a corto plazo de los pacientes es un problema multivariable, complejo, de difícil resumen. La categoría de riesgo de un paciente es un continuo que, además, puede variar a lo largo de su evolución, y resulta de la integración de todas las variables conocidas clínicas, electrocardiográficas y bioquímicas, que conjuntamente con el sentido clínico de un médico con experiencia, determinarán la mejor estrategia terapéutica a seguir.

La evaluación del riesgo cardiovascular en los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST resulta de gran utilidad para:

- Seleccionar el nivel asistencial más adecuado para el ingreso del paciente, ya sea en una unidad de vigilancia intensiva o en una sala convencional de hospitalización, aunque sea para ser dado de alta con seguimiento ambulatorio posterior^{85,86}.
- Identificar a los pacientes candidatos a revascularización temprana y tributarios de recibir los fármacos antitrombóticos y antiplaquetarios más potentes y eficaces, pero que conllevan un elevado riesgo de complicaciones hemorrágicas y suponen un coste económico importante^{87,88}.

Los marcadores de daño miocárdico desempeñan un papel muy relevante en la estratificación de riesgo de este grupo de pacientes. Como se ha comentado previamente, en ausencia de elevación del segmento ST en el ECG inicial, el diagnóstico de IAM frente a angina inestable se establecerá retrospectivamente sobre la base de la determinación de los marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica. La posibilidad de detectar necrosis de pequeña extensión a través de la determinación de troponina cardíaca, y no detectables mediante la determinación de CK-MB, ha estimulado la realización de múltiples estudios en los últimos 10 años, con el objetivo de analizar la importancia pronóstica de este marcador bioquímico. En la actualidad, no se duda del valor de la troponina para la identificación de individuos de alto riesgo^{89,90}. El valor de la TnTc en la predicción de mortalidad de los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST es superior al de la concentración de CK-MB y al de la TnIc, incluso teniendo en cuenta las variables electrocardiográficas^{91,92}.

Todos los estudios realizados en pacientes con

SCA han demostrado que la determinación de la troponina cardíaca puede aportar importante información pronóstica, a corto y largo plazo, de las complicaciones cardiovasculares graves (muerte/infarto/necesidad de revascularización urgente) que puede presentar el paciente^{39,74,93-102}. En un metaanálisis reciente, las concentraciones de TnTc y TnIc han demostrado un aumento de riesgo significativo en pacientes positivos para cada uno de estos marcadores (TnTc, riesgo relativo [RR] = 2,7; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,1-3,4; TnIc, RR = 4,2; IC del 95%, 2,7-6,4)¹⁰³. Este incremento en el riesgo de complicaciones cardiovasculares en los pacientes, asociado a concentraciones aumentadas de troponina cardíaca, es independiente de otras variables de riesgo, como los cambios en el ECG y la concentración aumentada de los marcadores de inflamación^{104,105}.

Como se ha comentado, la concentración plasmática de un marcador biológico de necrosis miocárdica depende del tiempo transcurrido desde el inicio de la misma, de la cinética de su liberación, de la velocidad de su aclaramiento plasmático y, sobre todo, del método analítico utilizado para su medida, especialmente de la sensibilidad del mismo. Por todo ello, una primera determinación de un marcador de necrosis miocárdica puede ser negativa en pacientes que posteriormente presentarán resultados positivos; en estos pacientes, está justificada la medición seriada de los marcadores. En un estudio con 734 pacientes con SCA en el que se analizó la mortalidad observada en los mismos, la medida de TnTc en el momento del ingreso y a las 8 h aportó mayor información pronóstica intrahospitalaria y a los 30 días que la determinación única en el momento del ingreso. Determinaciones posteriores no aportaron información pronóstica adicional¹⁰⁶. En consecuencia, parece recomendable realizar una primera determinación de troponina en el momento del ingreso del paciente en urgencias y realizar al menos otra más en las siguientes 8-12 h¹⁰⁷.

Es muy importante destacar que los pacientes con troponina negativa no son siempre enfermos de bajo riesgo. Lindhal describió una incidencia del 5% de muerte o IAM no fatal a los 5 meses en este tipo de pacientes¹⁰⁸, y Galvani de un 5% de muertes o IAM no fatal a los 30 días en pacientes con angina inestable de clase III de Braunwald¹⁰⁰. Los pacientes con troponina cardíaca negativa pueden presentar una enfermedad coronaria grave con un alto riesgo de isquemia recurrente que precise revascularización coronaria^{98,101,109,110}. No obstante, nuevamente debe subrayarse que la definición como «positivo» o «negativo» de un valor de troponina debe hacerse de acuerdo con las nuevas recomendaciones y que, en consecuencia, los datos obtenidos antes de la aplicación de las mismas deben ser analizados con precaución. Existen trabajos que han definido como «positivos» valores de troponina cardíaca obtenidos con una imprecisión analítica muy superior al 10% recomendado, al igual que se han definido

como «negativos» valores que deberían interpretarse como positivos según las nuevas definiciones.

Guía terapéutica

En los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST, las concentraciones aumentadas de troponina cardíaca se han utilizado para la identificación retrospectiva y prospectiva de aquellos pacientes susceptibles de beneficiarse de tratamientos antitrombóticos potentes, como las heparinas de bajo peso molecular¹¹¹⁻¹¹³ y los antagonistas del receptor de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa de las plaquetas¹¹⁴⁻¹¹⁶. Por ejemplo, en el estudio PRISM (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management), el tratamiento con tirofiban se asoció con una reducción relativa de muerte/IAM a los 30 días de casi un 70% entre los pacientes con valores definidos en el estudio como elevados de TnTc o TnIc, en comparación con la ausencia de beneficio en aquellos pacientes sin valores elevados de troponina. Varios estudios han demostrado que el tratamiento con antagonistas del receptor IIb/IIIa plaquetario produce una reducción de muerte o infarto del 40-70% en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST y determinaciones basales de troponina elevadas^{116,117-120}. Este beneficio se maximiza en aquellos pacientes a los que se aplica una terapéutica intervencionista (angioplastia) temprana.

La razón de riesgo para la disminución de muerte o IAM no fatal en el conjunto de los estudios que demuestran el beneficio del tratamiento con inhibidores de la GP IIb/IIIa en el subgrupo de pacientes con SCA sin elevación del segmento ST y TnTc positiva es muy sólida: de 0,34 con un IC del 95% que oscila entre 0,19 y 0,58. Los resultados de estos estudios entran en conflicto con los obtenidos en el estudio Global Use of Strategies To Open Occluded arteries-IV Acute Coronary Syndromes¹²¹, en el que no se obtuvo beneficio con la utilización de abciximab en una población de SCA donde la identificación de una TnTc positiva (se definió como tal una concentración $\geq 0,1 \mu\text{g/l}$) formó parte de los criterios para el tratamiento con el abciximab. Los resultados inesperados del estudio GUSTO IV ACS pueden ser explicados por factores como diferencias en los criterios de inclusión en relación con otros estudios o diferencias entre las determinaciones de troponina realizadas en los centros participantes y en un laboratorio central. Esta circunstancia, habitual en muchos estudios multicéntricos, es un factor que aumenta la imprecisión e inexactitud de las medidas de troponina.

Un metaanálisis reciente de los principales estudios aleatorios con antagonistas del receptor plaquetario IIb/IIIa realizado sobre 11.059 pacientes de los que se dispuso de troponina basal, puso de manifiesto que, en los pacientes con troponina positiva en el momento del ingreso, el tratamiento con estos fármacos produjo

una reducción de un 15% en la razón de riesgo de muerte o infarto no fatal, en relación con los pacientes que no recibieron este tratamiento¹²². Estos resultados apoyarían el uso de la troponina para la identificación de los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST que se beneficiarían de un tratamiento antiagregante potente.

Recientemente, el estudio TACTICS^{123,124} ha demostrado la utilidad de la determinación de TnTc o TnIc en el momento del ingreso para optimizar la estrategia de tratamiento de este tipo de pacientes. En este estudio, el beneficio de la administración de inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa, seguido de una estrategia intervencionista temprana, se limita casi exclusivamente a los pacientes que presentan valores «positivos» de troponina. Estos resultados están en consonancia con el análisis de un subgrupo de pacientes del estudio FRISC II (Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease). En este subestudio se ha demostrado una reducción de mortalidad a un año de seguimiento en los pacientes con TnTc basal superior a 0,1 µg/l tratados con una estrategia intervencionista temprana¹²⁵.

Mientras que otros predictores clínicos, como la depresión del segmento ST, también son de utilidad en la selección de pacientes susceptibles de beneficiarse de una terapia intervencionista temprana¹²¹, las troponinas cardíacas aportan información en un mayor número de pacientes. Concretamente, identifican un número más elevado de pacientes (60% para TnIc y 54% para TnTc, frente al 38% identificados por la depresión del segmento ST) que se beneficiarán de una estrategia intervencionista en lugar de una conservadora. Por tanto, la determinación de este marcador biológico debería incorporarse en la estratificación de riesgo de pacientes susceptibles de este tipo de tratamientos¹²². Nuevamente, dados el coste económico y los riesgos asociados a este tipo de intervenciones, el papel de la troponina en la selección de los pacientes que obtendrán beneficio resulta muy relevante.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Ischemic heart disease registers. Report of the Fifth Working Group, including a second revision of the operating protocol. Copenhagen: Regional Office for Europe, World Health Organization, 1971.
2. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Worland RH, Feldman JA, Berhansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000; 342:1163-70.
3. Savinotto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrini A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707-13.
4. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potencial as a marker for myocardial ischemia-a

- preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19:311-5.
5. Christenson RH, Hong Duh S, Sanhai WR, Wu AHB, Holtman V, Painter P, et al. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem* 2001;47:464-70.
6. Bayés-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;34:1022-9.
7. Bais R, Edwards JB. Creatine kinase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1982;16:291-335.
8. Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury: is MB creatin kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993;88:750-63.
9. Califf RM, Ohman EM. The diagnosis of acute myocardial infarction. *Chest* 1992;101:A106-15.
10. Ingwall JS, Kramer MF, Fifer MA, Lorell BH, Shemin R, Grossman W, et al. The creatine kinase system in normal and diseased human myocardium. *N Engl J Med* 1985;313:1050-4.
11. Nanji AA. Serum creatine kinase isoenzymes: a review. *Muscle and Nerve* 1983;6:83-90.
12. Ohman EM, Teo KK, Johnson AH, Collins PB, Dowsett DG, Ennis JT, et al. Abnormal cardiac enzyme responses after strenuous exercise: alternative diagnostic aids. *BMJ* 1982;285:1523-6.
13. Tsung SH. Several conditions causing elevation of serum CKMB and CKBB. *Am J Clin Pathol* 1981;75:711-5.
14. Lee KN, Csako G, Bernhardt P, Elin RJ. Relevance of macro creatine kinase type 1 and type 2 isoenzymes to laboratory and clinical data. *Clin Chem* 1994;40:1278-83.
15. Ordóñez-Llanos J, Serra-Grima JR, Mercé-Muntañola J, González-Sastre F. Ratio of creatine kinase 2 mass concentration to total creatine kinase activity not altered by heavy physical exercise. *Clin Chem* 1992;38:2224-7.
16. Gibler WB, Lewis LM, Erb RE. Early detection of acute myocardial infarction in patients presenting with chest pain and non-diagnostic ECGs: serial CKMB sampling in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1990;19:1359-66.
17. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechlertner O. Early detection of acute MI by measurement of CKMB mass. *Am J Cardiol* 1991; 68:1545-50.
18. Collinson PO, Rosalki SB, Kunawa T. Early diagnosis of acute myocardial infarction by CK-MB mass measurements. *Ann Clin Biochem* 1992;29:43-7.
19. Young GP, Green TR. The role of the single ECG, creatine kinase and CKMB in diagnosing patients with acute chest pain. *Am J Emerg Med* 1993;11:444-9.
20. Bakker AJ, Koelemay M, Gorgels J. Failure of new biochemical markers to exclude acute myocardial infarction at admission. *Lancet* 1993;342:1220-2.
21. Stein W, Decker E. Post-transcriptional isoforms of CK: mechanisms and possible clinical applications. En: Galteau MM, Siest G, Henny J, editors. *Biologie Prospective*. Paris: John Libbey Eurotext, 1989; p. 235-41.
22. Perryman BH, Knoll JD, Roberts R. Carboxypeptidase-catalyzed hydrolysis of C-terminal lysine: Mechanism for in vivo production of multiple forms of creatin kinase in plasma. *Clin Chem* 1984;30:662-4.
23. Puleo RP, Meyer D, Wathen C, Tawa CB, Wheeler S, Hamburg RJ, et al. Use of rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;331:561-6.
24. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D. Diagnostic Marker Cooperative Study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1671-7.
25. Wu AHB, Wang XM, Gornet TG, Ordóñez-Llanos J. Creatine kinase MB isoforms in patients with skeletal muscle injury: Ramifications for early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1992;38:2397-400.
26. Kallner A, Sylvén C, Broding U, Loogna E, Svenhamm K. Early

- diagnosis of acute myocardial infarction. A comparison between chemical predictors. *Scand J Clin Invest* 1989;49:633-9.
27. Hamilton RW, Hopkins MB, Shihabi ZK. Myoglobinuria, hemoglobinuria, and acute renal failure [clinical conference]. *Clin Chem* 1989;35:1713-20.
 28. Vuori J, Huttunen K, Vuotikka P, Vaananen HK. The use of myoglobin/carbonyl anhydrase III ratio as a marker for myocardial damage in patients with renal failure. *Clin Chim Acta* 1997; 265:33-40.
 29. Chapelle JP, Alpert A, Smeets JP, Boland J, Heusghem C, Kulbertus HE. Serum myoglobin determinations in the assessment of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1982;3:122-9.
 30. Roxin LE, Culled I, Groth T, Hallgren T, Venge P. The value of serum myoglobin determinations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1984;215:417-25.
 31. Gibler WB, Gibler CD, Weinshenker E, Abbottsmith C, Hedges JR, Barsan WG, et al. Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1987;16:851-6.
 32. Ohman EM, Casey C, Bengston JR, Pryot P, Tommey W, Horgan JH. Early detection of acute myocardial infarction: additional diagnostic information from serum concentrations of myoglobin in patients without ST-elevations. *Br Heart J* 1990;63:335-8.
 33. Kontos MC, Anderson FP, Schmidt KA, Ornato JP, Tatum JL, Jesse RL. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients without ST-segment elevation. *Am J Cardiol* 1999;83:155-8.
 34. Zaninotto M, Altinier S, Lachin M, Celegon L, Picbani M. Strategies for the early diagnosis of acute myocardial infarction using biochemical markers. *Am J Clin Pathol* 1999;111:399-405.
 35. Frey N, Muller-Bardoerff M, Katus HA. Myocardial damage: the role of troponin T. En: Kaski JC, Holt DW, editors. *Myocardial damage. Early detection by novel biochemical markers*. Dordrecht Hardbound: Kluwer Academic Publishers, 1998; p. 27-40.
 36. Bleier J, Vorderwinkler KP, Falkensammer J, Mair P, Dapunt O, Puschendorf B, et al. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a casual connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem* 1998;44:1912-8.
 37. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem* 2001;38:423-49.
 38. Bertinchant JP, Larue C, Pernel I, Leedermann B, Fabbro-Peray P, Beck L, et al. Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. *Clin Biochem* 1996;29:587-94.
 39. Ravkilde J, Horder M, Gerhardt W, Ljungahl L, Pettersson T, Tryding N, et al. Diagnostic performance and prognostic value of serum troponin T in suspected acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest* 1993;53:677-85.
 40. Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac Troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000;46:650-7.
 41. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined- A consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.
 42. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2000;102:1193-209.
 43. Panteghini M, Gerhardt W, Apple FS, Dati F, Ravkilde J, Wu AH. Quality specifications for cardiac troponin assays. *Clin Chem Lab Med* 2001;38:174-8.
 44. Wu AHB, Feng YJ, Moore R, Apple FS, McPherson PH, Buechler KF, et al. For the American Association for, and Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI standardization. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. *Clin Chem* 1998;44:1198-208.
 45. Katrukha AG, Bereznikova AV, Esakova TV, Petterson K, Lovgren T, Severina ME, et al. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clin Chem* 1997;43:1379-85.
 46. Adams JE III, Bodor GS, Davila-Román VG. Cardiac troponin I a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88:101-6.
 47. Saggin L, Gorza L, Ausoni S, Schiaffino S. Cardiac troponin T in developing, regenerating and denervated rat skeletal muscle. *Development* 1990;110:547-54.
 48. Bodor GS, Survant L, Voss EM, Smith S, Porterfield D, Apple FS. Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle. *Clin Chem* 1997;43:399-403.
 49. McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 1997;43:976-82.
 50. Katus HA, Looser S, Hallemayer K, Remppis A, Scheffold T, Borgya A, et al. Development and «in vitro» characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 1992; 38:386-93.
 51. Richuiti V, Voss EM, Ney A, Odland M, Anderson PAW, Apple FS. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clin Chem* 1998;44:1919-24.
 52. Haller C, Zehelein J, Remppis A, Muller-Bardorff M, Katus HA. Cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease: absence of expression in truncal skeletal muscle. *Clin Chem* 1998;44:930-8.
 53. Li D, Jialal I, Keffer J. Greater frequency of increased cardiac troponin T than increased troponin I in patients with chronic renal failure. *Clin Chem* 1996;42:114-5.
 54. Apple FS, Murakami MA, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2941-5.
 55. Gerhardt W. Troponin T and I assays show decreased concentrations in heparin plasma compared with serum: lower recoveries in early than in late phases of myocardial injury. *Clin Chem* 2000;46:817-21.
 56. Wu AHB, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes Jr R. National Academy of Clinical Biochemistry standards of laboratory practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104-21.
 57. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman 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.
 58. Müller-Bardorff M, Rauscher T, Kampmann M, Schoolmann S, Laufenberg F, Mangold D, et al. Quantitative bedside assay for cardiac troponin T: a complementary method for centralized laboratory testing. *Clin Chem* 1999;45:1002-8.
 59. Apple FS, Christenson RH, Valdes R, Andriak AJ, Berg A, Duh SH, et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the Triage Cardiac Panel for detection of myocardial infarction. *Clin Chem* 1999;45:199-205.
 60. World Health Organization. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and Criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979;59:607-9.
 61. López-Sendón J, López de Sá E. Nuevos criterios de diagnóstico de infarto de miocardio: orden en el caos [editorial]. *Rev Esp*

- Cardiol 2001;54:669-74.
62. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA. Management of acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1406-32.
 63. Apple FS, Falahati A, Paulsen PR. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1997;43:2047-51.
 64. Antman EM, Fox KM for the International Cardiology Forum. Guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: proposed revisions. *Am Heart J* 2000;139:461-75.
 65. Goodman S, Johnson J, Sullivan C, for the GRACE investigators. What is an MI. Prospective analysis of the diagnosis and prognostic impact of adding troponins to the definition of myocardial infarction. *Circulation* 2001;37(Suppl A):358.
 66. Sayre MR, Kaufmann KH, Chen IW. Measurement of cardiac troponin T is an effective method for predicting complications among emergency department patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 1998;31:539-49.
 67. Tucker JF, Collins RA, Anderson AJ. Value of serial myoglobin levels in the early diagnosis of patients admitted for acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1994;24:704-8.
 68. De Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT. Value of myoglobin, troponin T, and CK-MB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation* 1995;92:3401-7.
 69. Collinson PO, Ramhamadany EM, Rosalki SB. Diagnosis of acute myocardial infarction from sequential enzyme measurements obtained within 12 hours of admission to hospital. *J Clin Pathol* 1989;42:1126-31.
 70. Brogan GX, Friedman S, McCuskey C. Evaluation of a new rapid quantitative immunoassay for serum myoglobin versus CK-MB for ruling out acute myocardial infarction in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1994;24:665-71.
 71. Levitt MA, Promes SB, Bullock S. Combined cardiac marker approach with adjunct two-dimensional echocardiography to diagnose acute myocardial infarction in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1996;27:1-7.
 72. Gibler WP, Young G, Hedges J, Lewis LM, Smith MS, Carleton SC, et al. Acute MI in chest pain patients with non-diagnostic ECGs: serial CKMB sampling in the ED. *Ann Emerg Med* 1992;21:504-12.
 73. Marin MM, Teichman S. Use of rapid serial sampling of CKMB for very early detection of MI in patients with acute chest pain. *Am Heart J* 1992;123:3354-61.
 74. Ottani F, Panteghini M, Pagani F. Diagnostic value of a single measurement of troponin T in serum for suspected acute myocardial infarction [letter]. *Clin Chem* 1994;40:673-4.
 75. Sabar R, Gul K, Deedwania PC. Troponin-I alone is adequate for the diagnosis of acute myocardial infarction; is it necessary to do multiple enzymatic assays? [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(Suppl A):A345.
 76. Alexander JH, Sparapani RA, Mahaffey KW. Eptafibatid reduces the size and incidence of myocardial infarction in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(Suppl A):A331.
 77. Alexander JH, Sparapani RA, Mahaffey KW. Association between minor elevations of creatine kinase MB level and mortality in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *JAMA* 2000;283:347-53.
 78. Januzzi JL, Hahn SS, Vhae CU. Effects of tirofiban plus heparin versus heparin alone on troponin I levels in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2000;86:713-7.
 79. McCord J, Nowak RM, McCullough PA, Foreback C, Borzak S, Torkarski G, et al. Ninety-minute exclusion of acute myocardial infarction by use of quantitative point-of-care testing of myoglobin and troponin I. *Circulation* 2001;104:1483-8.
 80. Ming S, Krishnaswamy P, Marissey R, Clopton P, Fitzgerald R, Maisel A. Ninety-minute accelerated critical pathway for chest pain evaluation. *Am J Cardiol* 2001;88:611-7.
 81. Ordoñez J, Santaló M, Mercé J, Benito S, Gich I, González F. Four-hour sampling of cardiac troponin T is of similar diagnostic effectiveness for AMI to 24h-sampling in patients with non-diagnostic ECG changes [en prensa]. *Clin Chemistry*.
 82. Newby LK, Kaplan AL, Granger BB, Sedor F, Califf RM, Ohman EM. Comparison of cardiac troponin T versus creatine kinase MB for risk stratification in a chest pain evaluation unit. *Am J Cardiol* 2000;85:801-5.
 83. De Filippi CR, Parmar RJ, Potter MA, Tocchi M. Diagnostic accuracy, angiographic correlates and long-term risk stratification with the troponin T ultra sensitive rapid assay in chest pain patients at low risk for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1998;19:N42-7.
 84. López L, Fernández-Ortiz A, Bueno H, Coma I, Lidón RM, Cequier A, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable/infarto sin elevación del ST. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:838-50.
 85. Selker HP, Beshansky JR, Griffith JL. Use of the acute cardiac ischemia time-insensitive predictive instrument (ACI-TIPI) to assist with triage of patients with chest pain or other symptoms suggestive of acute cardiac ischemia: a multicenter, controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1998;129:845-55.
 86. Hutter AM, Ansteerdam EA, Jaffe AS. Task force 2. Acute coronary syndromes: section 2B: chest discomfort evaluation in the hospital. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:853-62.
 87. Lindhal B, Andren B, Ohlson J, Venge P, Wallentin L. Risk stratification in unstable coronary artery disease: additive value of troponin T determinations and pre-discharge exercise test. *FRISK Study Group Eur Heart J* 1997;18:762-70.
 88. Hamm CW. Risk stratifying acute coronary syndromes: gradient of risk and benefit. *Am Heart J* 1999;138:S6-11.
 89. White HD. Unstable angina. Ischemic syndromes. En: Topol EJ, Califf RM, Isner JM et al, editors. *Comprehensive cardiovascular medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998; p. 395-423.
 90. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1999;34:890-911.
 91. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. For the GUSTO-IIa investigators. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996;335:1333-41.
 92. Christenson RH, Duh SH, Newby K. Cardiac troponin T and cardiac troponin I: relative value in short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem* 1998;44:494-501.
 93. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:146-50.
 94. Burlina A, Zaninotto M, Secchiero S, Rubin D, Acorsi F. Troponin T as a marker of ischemic myocardial injury. *Clin Biochem* 1994;27:113-21.
 95. Ravkilde J, Nissen H, Horder M, Thygesen K. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction: analysis of 28 months of follow-up in 196 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:574-81.
 96. Seino Y, Tomita Y, Takano T, Hayakawa H. Early identification of cardiac events with serum troponin T in patients with unstable angina. *Lancet* 1993;342:1236-7.
 97. Wu AHB, Lane PL. Metaanalysis in clinical chemistry: validation of cardiac troponin T as a marker for ischemic heart diseases. *Clin Chem* 1995;41:1228-33.
 98. Antman EM, Tanasevic MJ, Thompson B, Schachtman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coro-

- nary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.
99. Stubbs P, Collinson O, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prognostic significance of admission troponin T concentrations in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:1291-7.
 100. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Ladenson JH, Destro A, Baccos D, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997;95:2053-9.
 101. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaut E, Gaultier CJ, Boccara A, et al. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;82:845-50.
 102. Christenson RH, Apple FS, Morgan DL. Cardiac troponin I measurement with the ACCESS immunoassay system: analytical and clinical performance characteristics. *Clin Chem* 1998;44:52-60.
 103. Olatidoye AG, Wu AH, 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. *Am J Cardiol* 1998;81:1405-10.
 104. Delborg M, Andersen K. Key factors in the identification of the high-risk patient with unstable coronary artery disease: clinical findings, resting 12-lead electrocardiogram, and continuous electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol* 1997;80:E35-9.
 105. Holmvang L, Andersen K. Relative contributions of a single-admission 12-lead electrocardiogram and early 24-hour continuous electrocardiographic monitoring for early risk stratification in patients with unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999;83:667-74.
 106. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, Armstrong PW, Thompson TD, Lee KL, et al. For The GUSTO-IIa Investigators. Value of serial troponin T measurements for early and late risk stratification in patient with acute coronary syndromes. *Circulation* 1998;98:1853-9.
 107. Antman EM, Cohen M, Bernink J, McCabe CH, Honacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-42.
 108. Lindhal B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable angina coronary artery disease. The FRISC Study Group *Circulation* 1996;93:1651-7.
 109. Lüscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease: TRIM Study Group: Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1997;96:2578-85.
 110. Kontos MC, Jesse RL. Evaluation of the Emergency Department Chest Pain Patient. *Am J Cardiol* 2000;85:B32-9.
 111. Lindhal B, Verge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:43-8.
 112. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1812-7.
 113. Morrow DA, Rifai N, Tanasijevic MJ, Wybenga DR, De Lemos JA, Antman EM. Clinical efficiency of three assays for risk stratification in acute coronary syndromes: a Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIB Substudy. *Clin Chem* 2000;46: 453-60.
 114. Hamm CW, Heeschen C, Goldman B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels: c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:1623-9.
 115. Heeschen C, Hamm CW, Goldman B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *Lancet* 1999;354:1757-62.
 116. Newby LK, Ohman M, Christenson RH, Moliterno DJ, Harrington RA, White HD. Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin-T-positive status. The PARAGON-B Troponin T Substudy. *Circulation* 2001;103:2891-6.
 117. The PRISM Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498-505.
 118. The PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms. *N Engl J Med* 1998;338: 1488-97.
 119. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptafibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;339:436-43.
 120. The PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. Platelet IIb/IIIa antagonism for the reduction of acute coronary syndromes events in a global organization network. *Circulation* 1998;97:2386-95.
 121. GUSTO IV ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: the GUSTO IV ACS randomised trial. *Lancet* 2001;387:1915-24.
 122. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van der Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-98.
 123. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;25:1879-87.
 124. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al for the TACTICS-TIMI 18 Investigators. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and on-St elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001;286:2405-12.
 125. FRISC-II Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:701-7.