

Valor pronóstico tardío de la troponina I en los pacientes ingresados en una unidad coronaria por angina inestable

José L. Moríñigo, Pedro L. Sánchez, Francisco Martín, Pedro Pabón, Antonio Arribas, Félix Nieto, Javier Rodríguez, Claudio Ledesma, Manuel Cascón, Maximiliano Diego y Cándido Martín Luengo

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

Introducción y objetivos. La troponina I (TnI) es un marcador de daño miocárdico utilizado en la estratificación pronóstica del síndrome coronario agudo. El objetivo del estudio fue analizar el valor pronóstico tardío del nivel máximo de TnI obtenido en las 48 h tras el ingreso en una unidad coronaria por angina inestable.

Métodos. Se incluyó a 149 pacientes consecutivos. Se realizaron determinaciones seriadas de la fracción MB de la creatincinasa (CK-MB) y TnI. Los pacientes sin elevación de la CK-MB fueron clasificados en dos grupos, en función de la presencia de TnI elevada ($n = 58$) o normal ($n = 91$). Se analizaron prospectivamente los factores clínicos y evolutivos relacionados con la probabilidad de muerte, nuevo episodio agudo coronario o revascularización coronaria tras un año de seguimiento.

Resultados. No se observaron diferencias entre los dos grupos en relación con las características clínicas, salvo la edad, que fue mayor en el grupo con TnI elevada (69 frente a 64 años; $p = 0,01$). Tras un año de seguimiento no se apreciaron diferencias en la incidencia de nuevos acontecimientos coronarios agudos ni en la revascularización; sin embargo, la mortalidad fue mayor en el grupo con TnI elevada (el 13 frente al 4%; $p = 0,01$). Los predictores independientes de mortalidad fueron el infarto previo (riesgo relativo [RR] = 3), TnI elevada (RR = 3,2), fracción de eyección < 35% (RR = 10) y edad > 70 años (RR = 15).

Conclusiones. En la angina inestable, un valor elevado de TnI dentro de las primeras 48 h del ingreso se asocia con un aumento de la mortalidad al año de seguimiento.

Palabras clave: Troponina. Angina inestable. Infarto de miocardio. Pronóstico.

Long-Term Prognostic Value of Troponin I in Patients Admitted to a Coronary Unit For Unstable Angina

Introduction and objectives. Troponin I (TnI) is a useful marker of myocardial damage for the diagnosis and prognosis of acute coronary syndrome. The purpose of this study was to analyze the long-term prognostic value of the peak TnI concentration obtained within 48 h of admission to the coronary unit for unstable angina.

Methods. The study included 149 consecutive patients. Serial determinations were made of the MB fraction of creatine kinase (CK-MB) and TnI. Patients without CK-MB elevation were classified into two groups depending on the presence of high ($n = 58$) or normal ($n = 91$) troponin I values. We prospectively analyzed the clinical and evolutive factors related to the probability of death, new acute coronary event, or coronary revascularization at one-year of follow-up.

Results. There were no differences in the clinical characteristics between groups, except that patients in the group with high TnI values were older (69 vs. 64 years, $p = 0.01$). At one year of follow-up there were no differences in the incidence of new acute coronary events or coronary revascularization procedures; however there was a higher mortality in the group with high TnI (13 vs. 4%; $p = 0.01$). The independent predictors of mortality were prior myocardial infarction (RR = 3), elevated troponin I (RR = 3.2), left ventricular ejection fraction < 35% (RR = 10), and age > 70 years (RR = 15).

Conclusions. In patients with unstable angina a high troponin I value in the first 48 h of admission was associated with a higher mortality rate at one-year of follow-up.

Key words: Troponin. Unstable angina. Infarction. Prognosis.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 16-9

Correspondencia: Dr. J.L. Moríñigo.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico de Salamanca.
P.º San Vicente, s/n. 37007 Salamanca. España.
Correo electrónico: jlmori@eresmas.com

Recibido el 26 de diciembre de 2001.
Aceptado para su publicación el 27 de septiembre de 2002.

INTRODUCCIÓN

El mecanismo patogénico más frecuentemente implicado en los síndromes coronarios agudos (SCA) es la oclusión coronaria trombótica, resultante en la mayor parte de los casos de rotura de la placa ateroscleró-

ABREVIATURAS

CK: creatincinasa.
CK-MB: fracción MB de la creatincinasa.
SCA: síndrome coronario agudo.
TnI: troponina I.
TnIe: troponina I elevada.
TnIn: troponina I normal.

tica^{1,2}. Los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST constituyen una población heterogénea en relación con el pronóstico, por lo que la estratificación del riesgo de futuros acontecimientos cardíacos en este grupo es importante tanto para la toma de decisiones clínicas como para la elección del tratamiento más adecuado en cada paciente³.

Entre los marcadores de daño miocárdico, el estudio de las troponinas cardíacas constituye en la actualidad una diana de la investigación clínica en el SCA^{4,5}.

La troponina cardíaca es un complejo de tres moléculas, constituido por la troponina T (TnT), troponina I (TnI) y troponina C. De ellas, las troponinas T e I han sido objeto de estudio debido a su mayor especificidad por el músculo cardíaco. Las troponinas cardíacas tienen una fracción disuelta en el citoplasma de los miocitos, lo que les confiere cierta precocidad en la detección de las lesiones celulares reversibles (isquemia) o irreversibles (necrosis), y tienen utilidad en el diagnóstico tardío, puesto que las concentraciones séricas permanecen elevadas durante al menos una semana después del inicio de los síntomas⁶.

El valor pronóstico de la TnI en la evolución a corto plazo de los síndromes coronarios agudos se ha demostrado en distintos estudios clínicos^{7,8}. Sin embargo, no hay estudios que evalúen el significado pronóstico a largo plazo de este marcador en los pacientes con angina inestable que ingresan en una unidad coronaria.

El propósito de este estudio es verificar si existen diferencias en el pronóstico a largo plazo (12 meses) entre los pacientes con angina que presentan valores elevados de TnI dentro de las 48 h siguientes al ingreso y aquellos que presentan valores normales.

MÉTODOS

Pacientes

Se incluyó a todos los pacientes ingresados de forma consecutiva durante un período de 8 meses en la unidad coronaria con el diagnóstico de sospecha de angina inestable, definida por la clasificación de Braunwald⁹ y con una evolución inferior a 24 h desde el inicio de los síntomas. Los criterios de exclusión del estudio fueron: insuficiencia renal (definida por creati-

nina superior a 2), elevación del segmento ST en el electrocardiograma (ECG), un número de determinaciones de troponina mayor de 3, elevación de las enzimas cardíacas (creatincinasa [CK] y fracción MB de la creatincinasa [CK-MB]) y pacientes en los que no se confirmó una isquemia aguda porque no cumplieron uno de los siguientes criterios: cambios en el segmento ST-T, valores séricos elevados en dos o más muestras de TnI, un resultado positivo en una ergometría submáxima, presencia de zonas de hipocinesia regional en ecocardiografía y presencia de alguna lesión significativa en la coronariografía. Un total de 149 pacientes constituyó la población final del estudio.

Métodos

Se trata de un diseño prospectivo; a todos los pacientes ingresados en la unidad coronaria se les realizaron extracciones desde el momento del ingreso en urgencias y, cada 6 h, de TnI, CK, CK-MB durante 48 h.

Las mediciones de TnI se llevaron a cabo mediante ensayo inmunoenzimático Access[®] de Beckman, y las de CK y CK-MB por método cinético enzimático Synchron cx[®] de Beckman.

Se consideraron valores normales los establecidos en el laboratorio de bioquímica (CK < 200 U/l; CK-MB < 10 U/l; TnI < 0,150 ng/ml). Se consideró que presentaban un infarto agudo de miocardio cuando los niveles de CK y CK-MB fueron superiores a dos veces el valor de referencia del laboratorio. Todos los pacientes fueron tratados con heparina intravenosa o heparina de bajo peso molecular, bloqueadores beta, nitroglicerina intravenosa y ácido acetilsalicílico, salvo contraindicaciones, independientemente de los valores de TnI (en el momento de iniciar el estudio no se utilizaban inhibidores de las glucoproteínas IIb-IIIa).

En todos los pacientes se evaluó la función ventricular con ecocardiografía, ventriculografía isotópica con tecnecio 99 o ventriculografía de contraste durante el cateterismo cardíaco. Adicionalmente, en el momento del alta hospitalaria se practicó una prueba de esfuerzo limitado por síntomas, según el protocolo de Bruce, a todos los pacientes sin contraindicaciones o sin limitación para realizar un esfuerzo físico.

El seguimiento de los pacientes se realizó de forma prospectiva durante 12 meses después del alta de forma ambulatoria, con revisiones al mes, a los 6 meses y al año. Los objetivos finales del estudio fueron la mortalidad, el reingreso por complicaciones isquémicas (infarto o angina inestable) y la necesidad de revascularización (angioplastia coronaria o cirugía).

Análisis estadístico

Los pacientes fueron clasificados en dos grupos, según la concentración sérica máxima de TnI dentro de las 48 h del ingreso fuera elevada o normal. Para el

análisis no ajustado de las diferencias entre grupos se utilizó la prueba de la χ^2 para variables cualitativas en tablas de 2×2 y el test de la t de Student de muestras independientes para las variables cuantitativas. El análisis de supervivencia y complicaciones se realizó mediante las curvas de Kaplan-Meyer, usando la prueba de rangos logarítmicos. Por último, se aplicó un modelo multivariante de riesgos proporcionales de Cox para identificar los predictores independientes del pronóstico durante el período de seguimiento.

RESULTADOS

Completaron el período de estudio 149 pacientes, con una edad media de 66 ± 12 años (rango, 34-91 años); 115 varones (77%) y 34 mujeres (23%).

De acuerdo con la clasificación de Braunwald⁹, la angina fue de clase IIIB en el 90% de los pacientes; IB en el 4%; IIA en el 0,7%; IIB en el 2%; IIIA en el 1,3%, y IIIC en el 2%. Del total de pacientes estudiados, 91 (61%) presentaban valores normales de TnI (TnIn), y 58 (39%), valores elevados (TnIe). Las concentraciones en el momento del ingreso fueron de $0,030 \pm 0,060$ ng/ml en el grupo de TnIn y de $0,300 \pm 0,400$ en el grupo de TnIe, mientras que los valores máximos obtenidos en las curvas de extracciones seriadas fueron de $0,050 \pm 0,100$ ng/ml y $0,700 \pm 0,700$ ng/ml, respectivamente.

Las variables clínicas no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al sexo, factores de riesgo (colesterol, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo) y tratamiento previo con bloqueadores y aspirina, mientras que la media de edad fue significativamente más alta en los pacientes con TnIe respecto a TnIn (69 ± 12 frente a 64 ± 12 años; $p = 0,01$) (tabla 1).

Se encontraron diferencias, aunque no significativas, entre ambos grupos al analizar los antecedentes de enfermedad aterosclerótica previa. Así, los pacientes del grupo con TnIn habían tenido más frecuentemente un infarto de miocardio previo (> 1 mes), isquemia periférica, angioplastia coronaria, accidente cerebrovascular previo y revascularización quirúrgica coronaria; mientras que el grupo con TnI tenía más frecuentemente antecedentes de angina previa (tabla 2).

Se analizaron distintos factores pronósticos para determinar si existían diferencias entre los grupos con TnI normal y elevada: el número de ergometrías que no se pudo realizar en cada grupo, el porcentaje de ergometrías eléctricamente positivas (definido por descenso del segmento ST > 1 mm a 80 ms del punto J), la capacidad funcional (en equivalentes metabólicos de consumo de oxígeno [MET]), la fracción de eyección y el número de vasos con lesiones significativas en la coronariografía. Se realizó una ergometría a 82 pacientes (55%), ecocardiografía a 147 (98,6%) y una coronariografía a 75 (50%). Los pacientes que no rea-

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes de ambos grupos

	TnI normal (n = 91)	TnI elevada (n = 58)	Significación estadística (p)
Varón/mujer	72 (62%)/19 (55%)	43 (37%)/15 (45%)	NS
Edad	64 ± 12	69 ± 12	0,01
Hipercolesterolemia	65 (71%)	39 (67%)	NS
Diabetes	17 (18%)	9 (15%)	NS
Tabaco	55 (60%)	30 (51%)	NS
HTA	43 (47%)	34 (58%)	NS
Bloqueadores beta	29 (31%)	16 (27%)	NS
Aspirina	47 (51%)	23 (39%)	NS

TnI: troponina I; HTA: hipertensión arterial; NS: no significativo.

TABLA 2. Enfermedades ateroscleróticas previas

	TnI normal (n = 91)	TnI elevada (n = 58)	Significación estadística (p)
Accidente cerebrovascular	5 (5,4%)	2 (3,4%)	NS
Infarto de miocardio	33 (36%)	20 (24%)	NS
Isquemia periférica	11 (12%)	4 (7%)	NS
Angioplastia coronaria	8 (8,7%)	3 (5%)	NS
Revascularización quirúrgica coronaria	9 (9,8%)	2 (3,4%)	NS
Angina	42 (46%)	29 (50%)	NS

TnI: troponina I; NS: no significativo.

TABLA 3. Factores pronósticos

	TnI normal (n = 91)	TnI elevada (n = 58)	Significación estadística (p)
Cambios ST-T en el ECG	42 (46%)	40 (68%)	0,007
Sin ergometría	36 (39%)	31 (53%)	NS
Ergometría positiva	28 (50%)	11 (40%)	NS
MET	$4,9 \pm 4$	$3,5 \pm 4$	NS
FE	56 ± 13	57 ± 16	NS
N.º de vasos	$2 \pm 0,8$	$2,2 \pm 0,8$	NS

TnI: troponina I; ECG: electrocardiograma; FE: fracción de eyección; MET: equivalentes metabólicos de consumo de oxígeno; NS: no significativo.

lizaron ergometría fueron aquellos con imposibilidad de deambulación, que fueron remitidos a cateterismo o que habían fallecido previamente. Únicamente se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en la presencia de alteraciones del segmento ST-T, que fueron más frecuentes en el grupo con TnIe (68 frente al 46%; $p = 0,007$) (tabla 3).

Tras un seguimiento de un año, se compararon las complicaciones presentes en los grupos. Los ingresos por complicaciones isquémicas (infarto agudo de miocardio, angina inestable con ingreso) fueron similares en ambos grupos; mientras que la necesidad de revas-

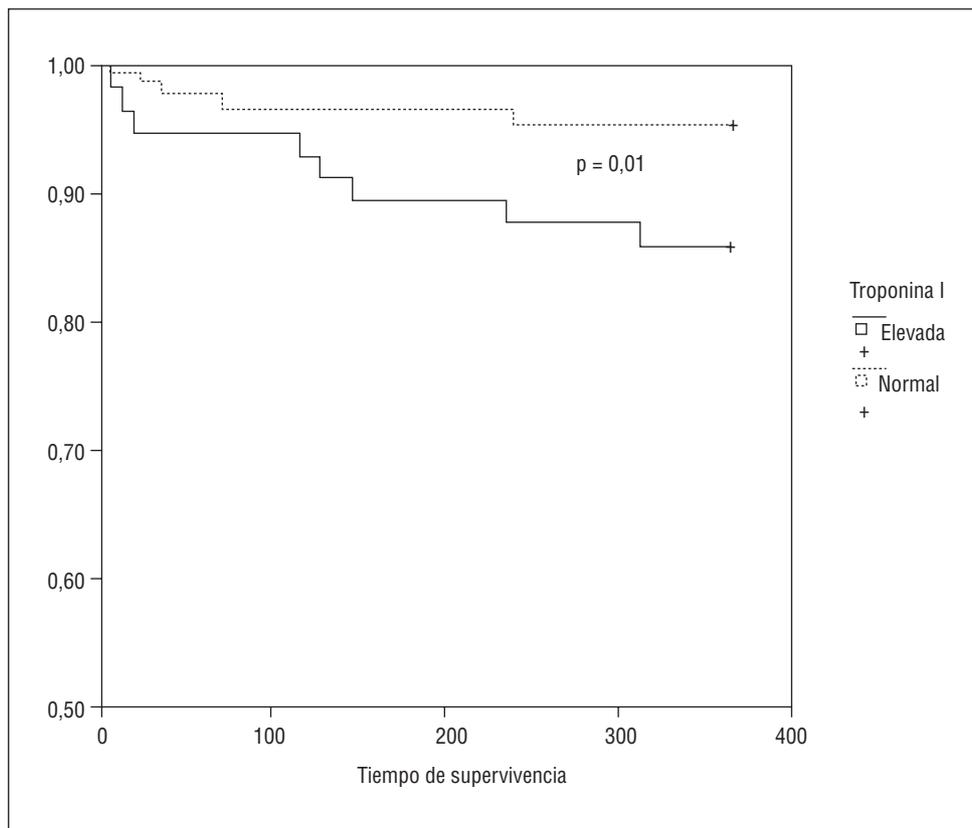


Fig. 1. Curvas de Kaplan-Meyer de supervivencia en el grupo de pacientes con troponina I elevada y el grupo con troponina I normal con un seguimiento de un año. Se observa una mayor mortalidad de forma significativa ($p = 0,01$) en el grupo con troponina I elevada.

cularización mediante ACTP o cirugía (por isquemia severa, deterioro grave de la función ventricular o por angina inestable refractaria a tratamiento médico) fue inferior en el grupo con valores elevados de TnI (TnIn, 32%; frente a TnIe, 27%), aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a la mortalidad, fue significativamente mayor ($p = 0,01$) en el grupo con TnIe (13%) frente al grupo con TnIn (4,3%) (fig. 1).

Al realizar un análisis multivariante se encontraron, como predictores independientes de mortalidad, un infarto previo (RR = 3; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1-12; $p = 0,05$), concentración de TnI elevada (RR = 3,2; IC del 95%, 1-13; $p = 0,05$), una fracción de eyección menor del 35% (RR = 10; IC del 95%, 3-

33; $p = 0,001$) y edad mayor de 70 años (RR = 15; IC del 95%, 2-120; $p = 0,01$) (tabla 4).

DISCUSIÓN

La primera muestra de TnI extraída en urgencias aparece como un valor de indudable interés pronóstico^{4,5}, a pesar de que puede ser negativa debido a que el tiempo transcurrido desde el inicio del dolor puede ser escaso, por lo que parece más lógico utilizar el valor máximo obtenido en las 24-48 h de una muestra seriada. Cuando este valor aparece elevado, tiene un alto valor predictivo de acontecimientos adversos^{7,8} y se ha utilizado para establecer intervenciones terapéuticas específicas¹⁰. El interés de nuestro estudio radica en el análisis a largo plazo, pues los estudios publicados utilizando dicho valor analizan los acontecimientos cardiovasculares adversos a corto o medio plazo^{4,5,7,8,10-14}.

En nuestra muestra, los pacientes con un valor máximo de TnI dentro del rango de normalidad presentan una tendencia hacia antecedentes de enfermedad aterosclerótica previa más frecuentemente que aquellos con TnIe, lo cual se podría explicar por un fenómeno de aumento de circulación colateral en aquellos con enfermedad aterosclerótica, ocasionando un síndrome coronario agudo con menor probabilidad de daño miocárdico, aunque dichos datos no se han comentado en ningún estudio previo.

TABLA 4. Predictores independientes en el análisis multivariante de mortalidad

	RR	IC del 95%	p
Cambios ST-T en ECG	3	0,5-5	0,6
Infarto previo	3	1-12	0,02
TnI elevada	3,2	1-13	0,04
FE < 35%	10	3-33	0,001
Edad > 70 años	15	2-20	0,001

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; TnI: troponina I; FE: fracción de eyección; ECG: electrocardiograma.

En cuanto a las características clínicas y los factores de riesgo cardiovascular, son similares en ambos grupos, destacando únicamente una edad más avanzada en los pacientes con TnIe, aunque la edad media de ambos grupos es similar a la que se describe en estudios previos¹⁴.

Al analizar las complicaciones cardiovasculares en el seguimiento a largo plazo, los pacientes con TnIe tienen similares complicaciones isquémicas (infarto o angina inestable con necesidad de ingreso) y mayor incidencia, estadísticamente significativa, de mortalidad. Aunque no existen diferencias significativas entre el porcentaje de pacientes revascularizados en la evolución, existe una tendencia hacia la ausencia de revascularización coronaria en el grupo con TnIe, lo cual podría influir en la mortalidad a largo plazo en este grupo.

Comparativamente, la mortalidad en el grupo de TnIe es mayor que la del conjunto de estudios (prospectivos y retrospectivos) analizados en un metaanálisis reciente¹⁴. Los pacientes incluidos en nuestra muestra son un grupo de alto riesgo (el 90% tenía angina tipo Braunwald IIIB y fue considerado candidato a ingreso en una unidad coronaria) y tienen un mayor tiempo de seguimiento (lo que aumenta la probabilidad de presentar acontecimientos), lo que explicaría la mayor mortalidad obtenida en nuestra serie.

Al analizar otros factores pronósticos clásicos se apreció una homogeneidad entre ambos grupos (no existían diferencias significativas en la fracción de eyección, positividad de la ergometría, índice de Duke en la ergometría y número de vasos con lesiones significativas en la coronariografía), destacando únicamente la presencia de cambios en el segmento ST con mayor frecuencia en el grupo con TnIe, aunque en el análisis multivariante no se demostró que los cambios en el ECG fueran predictores independientes de mortalidad.

Finalmente el análisis multivariante demostró que sólo una edad superior a 70 años o una función ventricular intensamente deprimida tienen un mayor poder predictivo que una TnIe, siendo éste superior incluso a otros factores clásicos, como los cambios electrocardiográficos o el hecho de haber presentado previamente un infarto de miocardio. Así, estas características añadidas a los valores de TnI servirían para delinear una estrategia más agresiva en el tratamiento de los pacientes con marcadores de mal pronóstico, de forma similar a otros estudios que utilizan otros factores añadidos a la TnI para estratificar el pronóstico y la actitud a seguir^{12,13}.

Para concluir, en este estudio se encontró un RR = 3,2 (rango, 1-13; p = 0,04) de mortalidad a un año, resultado que es similar al comunicado en un metaanálisis de estudios con TnT (12 estudios) y TnI (9 estudios), en el que se encontró un RR = 4,2 para la TnI y de 2,7 para la TnT de presentar episodios cardíacos combinados (muerte e infarto)¹⁴.

Limitaciones del estudio

Cuando se inició el presente trabajo todavía no se había alcanzado el consenso de la Sociedad Europea de Cardiología y del Colegio Americano de Cardiología que considera que una elevación de troponinas indica un infarto de miocardio¹⁵, por lo que se consideró en el diseño que los pacientes con valores de TnIe y CK-MB normal presentaban una angina inestable; posiblemente hoy día el diseño cambiaría, pero consideramos que, independientemente de la clasificación actual, los objetivos siguen siendo válidos, ya que es un estudio prospectivo de evaluación pronóstica de dos grupos de pacientes según el valor de troponina que utilizaba estrategias de tratamiento en las que no se tenía en cuenta el valor de la TnI y tampoco hubiera influido el diagnóstico. A pesar de ser un estudio prospectivo con un amplio número de pacientes, hay que tener en cuenta algunos puntos que limitan su valor, como es el hecho de que desconocemos el valor de la troponina de los pacientes que fallecieron antes de poder realizar una extracción seriada de TnI, pues fueron excluidos del estudio, así como el hecho de que los pacientes estudiados eran únicamente los que ingresaban en la unidad coronaria, por lo que algún paciente con una angina de alto riesgo que ingresara en la planta de hospitalización no fue incluido en el estudio. En otro aspecto, se incluyó a un pequeño porcentaje de pacientes con angina inestable que no era del tipo IIIB de Braunwald, cuyo pronóstico es distinto y en el que influye menos el valor de la TnI; sin embargo, estos pacientes no fueron excluidos ya que supondría un sesgo de selección, puesto que el objetivo de este estudio fue analizar el pronóstico de todos los pacientes ingresados en la unidad coronaria con una angina inestable (en cierto modo, los que el cardiólogo de guardia estableció que clínicamente tendrían un peor pronóstico a pesar de no incluirse en el grupo IIIB).

CONCLUSIONES

La TnI es un predictor independiente de mortalidad a largo plazo en pacientes ingresados en una unidad coronaria, diagnosticados de angina inestable que únicamente es superada por otros factores de fuerte influencia pronóstica conocida, como son un deterioro grave de la función ventricular y edad mayor de 70 años. Sin embargo, el hecho de presentar valores elevados de TnI no implica una mayor probabilidad de revascularización o de complicaciones isquémicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N

- Engl J Med 1992;326:242-50.
2. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:310-8.
 3. Sionis Green A, Bosch X, Miranda-Guardiola F, Angera I, Sitges M, Díez-Aja S, et al. Evolución hospitalaria y pronóstico actual de la angina inestable. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1573-82.
 4. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jørgensen PJ, Peheim E, Lundahl L, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:140-50.
 5. Ohman E, Armstrong P, Christenson R, Grange C, Katus H, Hamm C, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996;335:1333-41.
 6. Bodor GS. Cardiac troponin I: a highly specific biochemical marker for myocardial infarction. *J Clin Immunoassay* 1994;17:40-4.
 7. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Ladenson J, 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.
 8. Antman E, Tanasijevic M, Thompson B, Schactman M, McCabe C, Cannon C, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.
 9. Braunwald E, Jones RH, Mark D. Diagnosis and managing unstable angina. *Circulation* 1994;90:613-22.
 10. Lindahl B, Venge P, Wallenin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:43-8.
 11. Antman E, Sacks D, Rifal N, McCabe C, Cannon C, Braunwald E. Time to positivity of a rapid bedside assay for cardiac-specific troponin T predicts prognosis in acute coronary syndromes: a thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11 A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:326-30.
 12. Newby L, Christenson R, Ohman M, Armstrong P, Thompson T, Lee K, et al. Value of serial troponin I measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 1998;98:1853-9.
 13. Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, et al. Cardiac troponin I levels and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: the potential role of early percutaneous revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1704-10.
 14. Heidenreich P, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald K, Go A, Hlatky M. The prognostic value of troponin in patients with non ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:478-85.
 15. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. 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.