

El papel de las troponinas en el diagnóstico y el pronóstico de los síndromes coronarios agudos

Alfredo Bardají

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona. España.

El diagnóstico de infarto de miocardio se ha facilitado con el uso de nuevos marcadores cardíacos. Entre los pacientes con un síndrome coronario agudo, pequeñas elevaciones de troponina T o I se correlacionan con un riesgo aumentado de muerte o recurrencia de eventos isquémicos en comparación con el de los pacientes con valores de troponina por debajo del límite de decisión. Sin embargo, este refinamiento en la capacidad de diagnóstico ocasiona nuevas cuestiones e incertidumbres debido a que las troponinas pueden elevarse en numerosas situaciones clínicas diferentes de las del infarto agudo de miocardio de origen trombótico. De cualquier forma, el aumento de las troponinas fuera del contexto de un infarto de miocardio también conlleva un peor pronóstico, de forma independiente del mecanismo por el que las troponinas son liberadas desde los miocitos a la circulación.

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

The Role of Troponins in the Diagnostic and Prognostic Evaluation of Acute Coronary Syndromes

The use of new cardiac markers has improved the diagnosis of acute myocardial infarction. Among patients presenting with an acute coronary syndrome, even a minor elevation in cardiac troponin-T or -I level correlates with an increased risk of death or recurrent ischemic event compared with that in patients with levels below the diagnostic cut-off limits. However, this refinement in diagnostic capability has generated new questions and uncertainties because elevated serum troponin levels have been observed in a number of clinical conditions other than acute myocardial infarction of thrombotic origin. As with acute myocardial infarction, an increase in serum cardiac troponin level in other settings also portends a poor prognosis, irrespective of the precise mechanism by which cardiac troponins are released from cardiac myocytes into the circulation.

Key words: Troponin. Myocardial infarction. Angina. Diagnosis. Prognosis.

Las troponinas han reemplazado a la isoenzima MB de la creatincinasa (CK-MB) como marcador biológico de preferencia para el diagnóstico de infarto de miocardio. La recomendación de los expertos establece que se considera como límite para la decisión de infarto cuando se supera el percentil 99 basado en una población control de referencia, para cada ensayo empleado, lo que supone diferentes valores de corte debido a la falta de estandarización entre los diferentes métodos analíticos¹ (tabla 1).

Los pacientes que presentan un síndrome coronario agudo (SCA) constituyen una población muy heterogénea con una amplia variabilidad en el riesgo de muerte o recurrencia de eventos isquémicos. Sobre la base de esta amplia variabilidad, es absolutamente necesario establecer métodos que permitan realizar una estratificación de riesgo, que tendrá unas implicaciones inmediatas en la elección del tratamiento. En general, la historia clínica, la exploración física, el electrocardiograma (ECG) y diferentes biomarcadores son suficientes para establecer de forma precisa esta estratificación. Las troponinas cardíacas permiten, por un lado, diagnosticar la presencia de pequeñas cantidades de miocardio necrosado, lo que clínicamente deberá ser reconocido como infarto de miocardio, pero sobre todo permiten establecer qué

Correspondencia: Dr. A. Bardají.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Joan XXIII.
Dr. Mallafre Guasch, 4. 43007 Tarragona. España.
Correo electrónico: abardaji@comt.es

TABLA 1. Algunos de los ensayos de laboratorio disponibles para la determinación de troponinas

Ensayo analítico	MVD	percentil 99	10% CV
Architect (Abbott)	0,009	0,12	0,32
ACS (Bayer)	0,03	0,1	0,35
Centaur (Bayer)	0,02	0,1	0,35
Access (Beckman)	0,01	0,04	0,06
Triage (Biosite)	0,19	0,19	0,5
RxL (Dade)	0,04	0,07	0,14
CS (Dade)	0,03	0,07	0,06
Immunlite (DPC)	0,1	0,2	0,6
i-STS-1 (i-STST)	0,03	0,08	0,1
Vitros (Ortho)	0,02	0,08	0,12
Elecsys (Roche)	0,01	< 0,01	0,03
Reader (Roche)	0,05	< 0,5	—
AIA (Tosoh)	0,06	0,06	0,06

CV: coeficiente de variación; MND: mínimo valor detectable.

Nótese que en muchos de ellos el mínimo valor que confiere un coeficiente de variación < 10% es claramente superior al percentil 99.

Modificada de Apple¹.

pacientes se benefician más de determinados tratamientos o intervenciones.

LAS TROPONINAS COMO MÉTODO PARA DETECTAR LESIÓN MIOCÁRDICA

El sustrato fisiopatológico más frecuente en el SCA es la placa arteriosclerótica inestable que presenta una rotura o erosión, exponiendo un contenido altamente procoagulante que precipita la oclusión total o parcial de la lesión causante. La severidad de la oclusión determina, en parte, que el miocardio perfundido presente tan sólo un proceso de isquemia, si se preserva o se recupera la perfusión, o se transforme en necrótico si la hipoxia es prolongada. La necrosis miocárdica se asocia con la disrupción de la membrana y la liberación de proteínas, que pueden ser determinadas en la circulación periférica. Tradicionalmente se han empleado diferentes enzimas, como la alaninoaminotransfe-

rasa, la aspartatoaminotransferasa, la lactodeshidrogenasa y la CK-MB, como marcadores de necrosis miocárdica. Sin embargo, la expresión de estas proteínas en tejidos diferentes del miocardio condiciona su utilidad. Esto hace que, en general, para evitar falsas elevaciones por causas extracardíacas, el valor de corte para el diagnóstico de infarto sea relativamente elevado, lo que imposibilita el diagnóstico de pequeñas necrosis. En este sentido, la utilidad de las troponinas radica en su gran cardiospecificidad².

El complejo troponina tiene 3 subunidades (troponinas C, T e I) que regulan la función contráctil del sarcómero (fig. 1). Dado que las isoenzimas troponinas I (TnI) y T (TnT) son prácticamente exclusivas del miocardio (a diferencia de la troponina C, que puede encontrarse en el músculo esquelético), estas proteínas pueden medirse en la sangre periférica mediante anticuerpos monoclonales dirigidos hacia los epítomos, que sólo están presentes en las formas cardíacas. Debido a esta gran especificidad tisular, el límite de referencia para determinar su elevación está muy cercano al mínimo valor de detección de cada ensayo, lo cual permite establecer con bastante precisión pequeñas elevaciones del mínimo nivel «de ruido» presente en la sangre periférica en situaciones normales. A pesar de estas ventajas sobre la CK-MB, las cinéticas de liberación y detección en la sangre periférica son bastante similares y es necesario que transcurran entre 6 y 9 h tras el inicio de los síntomas para que se eleven en caso de necrosis miocárdica¹.

APLICACIÓN DE LAS TROPONINAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFARTO

Tradicionalmente, el diagnóstico de infarto se ha establecido de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud, en los que se requería 2 de los siguientes 3 criterios: síntomas indicativos de isquemia, elevación de la CK-MB y cambios electrocardiográficos típicos que ocasionaban una onda Q. Sin embargo, aproximadamente la mitad de los pacientes

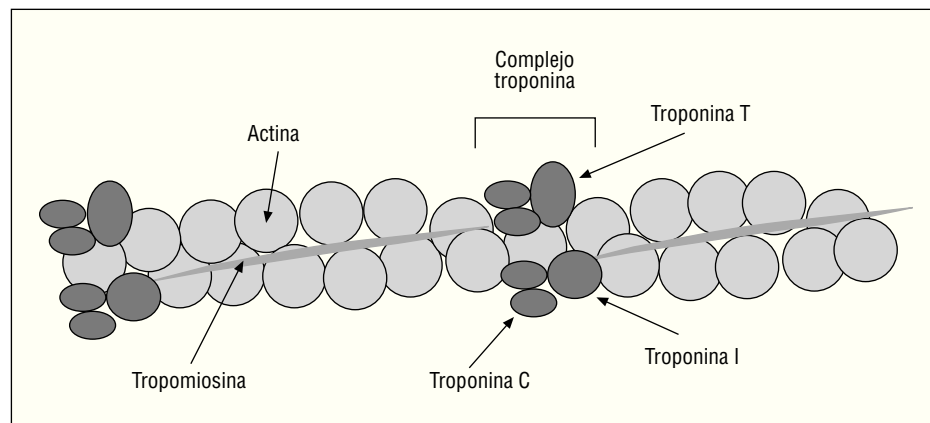


Fig. 1. Complejo troponina en el aparato contráctil del miocito.

TABLA 2. Utilidad de las troponinas en la cardiopatía isquémica aguda

Síndrome coronario agudo sin elevación del ST
Detección de necrosis miocárdica y, por tanto, diagnóstico de infarto de miocardio (a menudo microinfartos)
Estratificación del riesgo del paciente
Orientar en la elección de estrategias terapéuticas (uso inhibidores glucoproteína IIb/IIIa, estrategia invasiva)
Infarto de miocardio con ST elevado
No deben considerarse para iniciar el tratamiento de reperfusión inmediato
Permiten predecir el riesgo en pacientes reperfundidos

que tienen un SCA y no presentan criterios de infarto, tienen elevaciones de la troponina que indican necrosis miocárdica³ (tabla 2). Este hecho es uno de los que han llevado a modificar los criterios diagnósticos de infarto de miocardio adoptados por la European Society of Cardiology y el American College of Cardiology, que recomiendan reemplazar la CK por las troponinas como método de elección para el diagnóstico de necrosis miocárdica⁴. Se establece que el límite para el diagnóstico de infarto es el que supera el valor del percentil 99 que se instaura según una población de referencia. Pero además, y de forma fundamental, se establece que cada ensayo debe demostrar una precisión analítica que se constituye como un coeficiente de variación < 10% en este valor de corte para el diagnóstico (tabla 1). Hay que recordar que para el diagnóstico de infarto es imprescindible un contexto clínico en el que se demuestre una elevación de la troponina, que tiene que ser compatible con la isquemia miocárdica debida a la lesión coronaria aguda.

La aplicación práctica de estas recomendaciones tiene varios problemas, fundamentalmente porque muy pocos de los ensayos disponibles sobre troponina I cumplen la condición de que el percentil 99 se corresponda con un coeficiente de variación < 10%; normalmente, para obtener un coeficiente de variación < 10% hay que establecer un valor de corte sensiblemente superior al percentil 99 de un grupo control¹. Si no se tiene en cuenta este hecho, como está ocurriendo en muchos hospitales, los médicos que tienen que tomar determinaciones sobre la base de un valor de troponina ligeramente superior al percentil 99 en muchas ocasiones desconfían del resultado por no tener una estrecha correlación con el cuadro clínico que están atendiendo.

Otro hecho que ha creado gran confusión entre los clínicos es la falta de estandarización entre los diferentes *kits* comerciales para determinar la troponina I (la troponina T sólo la determina una empresa y no hay diferentes métodos analíticos). En general, las diferentes empresas que tienen métodos para determinar la troponina I han elegido diversos epítomos de la troponina,

con lo cual el anticuerpo monoclonal es distinto, y esto condiciona que el valor de corte sea diferente entre ellos¹. Además, en función del epítipo estudiado, su degradación en el miocardio y en la sangre periférica puede ser diferente. Todo ello hace imprescindible una buena comunicación entre el clínico y el especialista de laboratorio para conocer las particularidades y las limitaciones del método empleado en cada hospital.

Una tercera consideración sobre la controversia acerca del cambio en la definición de infarto ha sido el hecho de tener que asignar el diagnóstico de infarto a una mayor proporción de pacientes con SCA. Sin embargo, la preocupación por asignar el diagnóstico de infarto a pacientes que se consideran, en general, de bajo riesgo no puede mantenerse sobre la base de la gran evidencia del pronóstico adverso que tiene el aumento de las troponinas. Además, más importante que el diagnóstico de infarto es la caracterización del riesgo de los pacientes en función del tamaño de la necrosis, la función ventricular y el contexto del evento miocárdico⁴.

Un cuarto problema sobre la generalización del uso de las troponinas ha sido el frecuente hallazgo de resultados ligeramente anormales en pacientes con una muy baja probabilidad clínica de isquemia aguda de origen coronario. En realidad no es sorprendente que, debido a la gran sensibilidad de la troponinas para detectar la lesión miocárdica, diferentes procesos clínicos frecuentes que no corresponden a un infarto de miocardio presentarán una elevación de este biomarcador.

Una vez comentadas estas consideraciones, no resulta extraño que la nueva definición de infarto haya tenido una escasa aceptación y aplicación entre los cardiólogos españoles⁵. Por tanto, es fundamental la integración de los datos de la historia clínica, la exploración física y el ECG para confirmar el diagnóstico de infarto de miocardio.

APLICACIÓN DE LA TROPONINA PARA ESTABLECER LA ESTIMACIÓN DE RIESGO

Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Hace cerca de 15 años, Hamm demostró que, entre los pacientes con angina inestable (CK-MB negativa), la elevación de la troponina T se asociaba a un incremento sustancial de la mortalidad hospitalaria⁶. Desde entonces, muchos trabajos han confirmado estos datos. En general, puede resumirse que la elevación de la troponina confiere un riesgo aumentado en 4 veces de muerte o recurrencia de infarto de miocardio entre los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST⁷. La relación entre troponina y pronóstico es evidente a corto y largo plazo. Por ejem-

plo, la recurrencia de infarto de miocardio o muerte a los 14 días entre los pacientes con troponinas elevadas del estudio TIMI 11B (Trombolysis in Myocardial Infarction) fue del 13,9%, comparada con el 2,2% que tuvieron los pacientes con troponinas negativas⁸. En el estudio FRISC⁹ (*Fragmin and fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease*), los pacientes con valores altos de troponinas tuvieron más del doble de riesgo de muerte cardíaca a los 3 años (el 20,5 frente al 8,3%). Además, el riesgo de muerte o infarto de miocardio asociado con una elevación de las troponinas es independiente del riesgo que confiere la edad, la depresión del ST y la presencia de insuficiencia cardíaca, y es consistente tanto en ensayos clínicos como en registros de comunidad⁷. Por otro lado, no parece haber diferencias significativas entre el riesgo asociado con la elevación de la troponina I frente a la troponina T. Cualquiera de ellas puede ser determinada ante la sospecha de un SCA⁷.

A medida que ha ido aumentando la sensibilidad de los diferentes métodos para determinar las troponinas, la relevancia clínica de las pequeñas elevaciones de su valor cada vez implica un mayor reto clínico. Lo cierto es que cualquier mínima elevación de las troponinas en un SCA sin elevación del ST (SCASEST) ya confiere un peor pronóstico. En el estudio TACTICS TIMI 18 (Treat Angina with tirofiban and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18), los valores de troponina justo por encima del percentil 99 del método empleado ya supusieron aumentar en 3 veces el riesgo de muerte o recurrencia de infarto¹⁰. Se calcula que en, este ensayo, aproximadamente un 20% de los pacientes de alto riesgo no hubiese sido detectado si tan sólo se hubiera tenido en cuenta la superación en el valor de referencia de las CK-MB.

Infarto de miocardio con ST elevado

Aunque los biomarcadores son menos importantes para el diagnóstico de los pacientes con SCA y elevación del ST, en los que la decisión de una reperfusión inmediata siempre tiene que ser considerada sin esperar el resultado analítico, lo cierto es que pacientes en los que la primera determinación a la llegada a urgencias ya está elevada, tienen peor pronóstico. La elevación de las troponinas en el momento de la llegada se asocia con una mayor mortalidad a los 30 días, independientemente del tiempo desde el inicio de los síntomas¹¹. Desde un punto de vista angiográfico, los pacientes con elevación de las troponinas en el momento del ingreso tienen menor probabilidad de alcanzar un flujo TIMI 3 y una mejor perfusión miocárdica cuando son tratados con angioplastia primaria¹². Pero incluso en los pacientes que con una angioplastia primaria consiguen un flujo TIMI 3, la presencia de elevación de las troponinas se asocia con una mayor mortalidad a corto y largo plazo¹³. Los mecanismos por los que esta elevación de las troponinas se asocia a un peor pronóstico no están bien definidos, pero probablemente están en relación con un mayor tamaño del infarto, una mayor extensión de la embolización distal y, en consecuencia, una mayor disfunción microvascular.

EL PROBLEMA DE LAS TROPONINAS EN LA PRÁCTICA DIARIA

Hay varias situaciones clínicas en las que se detecta un aumento de las troponinas en ausencia de un SCA (tabla 3). Un aspecto importante en la interpretación de un valor elevado es la cronología con el evento clínico y su curva de evolución en el tiempo, que es algo fundamental en el diagnóstico de necrosis miocárdica (la apoptosis no eleva las troponinas, sólo la necrosis).

TABLA 3. Posibles causas de elevación de las troponinas

En el ámbito de la cardiología	En otros ámbitos	Por causa analítica
Síndrome coronario agudo	Tromboembolismo pulmonar	Reactividad cruzada (a fosfatasa alcalinas, bilirrubina, hemólisis, artritis reumatoide, etc.)
Vasoespasma coronario	Sepsis y shock séptico	Disminución del aclaramiento: insuficiencia renal y hepática
Intervencionismo coronario y no coronario percutáneo	Pacientes críticos	
Insuficiencia cardíaca aguda y crónica	Insuficiencia renal	
Hipertrofia ventricular izquierda	Accidente cerebrovascular	
Miocarditis	Hemorragia subaracnoidea	
Pericarditis	Sida	
Contusión cardíaca	Ejercicio físico extremo	
Cardioversión		
Desfibriladores implantables		
Ablación arritmias		
Taquicardias		
Rechazo agudo postrasplante cardíaco		
Postoperatorio de cirugía cardíaca y no cardíaca		

Entre las diferentes circunstancias en las que puede detectarse un aumento de las troponinas hay que destacar las siguientes.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal terminal tienen una gran mortalidad cardiovascular debido a la elevada prevalencia de enfermedad coronaria en esta población. Desde hace años se sabe que la troponinas, especialmente la T, se encuentran ligeramente elevadas en muchos de estos pacientes en ausencia de isquemia miocárdica clínicamente reconocida¹⁴. A pesar de que el mecanismo por el que están elevadas no se conoce con precisión, lo cierto es que es un importante marcador del pronóstico a control plazo. Con las nuevas generaciones de troponinas se ha observado que la proporción de pacientes que las tienen elevadas es inferior pero, aun así, en el caso de la segunda generación de troponina T es del 53% y de la troponina I, del 7%. Se ha especulado que la troponina libre en el citoplasma (entre el 3 y el 5% del total de troponina que tiene un miocito) estaría aumentada en la uremia, y ésta sería la causa de la elevación en la sangre periférica. Sin embargo, algunos investigadores sugieren que el origen de la troponina es el aparato contráctil y que, por tanto, estaría traduciendo la presencia de microinfartos. En este sentido, se ha asociado la elevación de las troponinas con la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia renal terminal. Por otro lado, la elevación de las troponinas también se ha asociado con la hipertrofia ventricular izquierda, algo muy frecuente en pacientes con insuficiencia renal. Sería posible que la conjunción de insuficiencia cardíaca e hipertrofia ventricular izquierda alterase el mecanismo de renovación de las proteínas miocárdicas. Otro hecho evidente es que la reducción del aclaramiento de determinadas proteínas contribuye a su elevación en sangre. Esto es especialmente probable con las troponinas que, aunque son macromoléculas que son aclaradas sobre todo por el sistema reticuloendotelial, en pacientes con insuficiencia renal, la troponina T se dividiría en fragmentos que deberían ser eliminados por el riñón y, por tanto, de una forma alterada. Pero no hay que olvidar que los pacientes con insuficiencia renal terminal tienen con frecuencia un SCA. En este caso, una curva de ascenso y descenso en el valor de troponinas, incluso partiendo de un valor de base elevado, confirmará el diagnóstico de necrosis.

Troponinas en la insuficiencia cardíaca avanzada

Éste es un hecho que todos los médicos que atienden urgencias han detectado, pero que está mal estudiado en la bibliografía. Se ha descrito que aproximadamente un 25-33% de los pacientes con insuficiencia

cardíaca severa tiene valores elevados de troponina T, tanto los que tienen miocardiopatía dilatada como isquémica. La elevación de las troponinas se ha asociado con una peor fracción de eyección y con una mayor elevación péptido natriurético atrial. Aunque el mecanismo de estas elevaciones no está claro, es un marcador de mal pronóstico¹⁵.

Embolia pulmonar

Éste es un diagnóstico mucho más frecuente que lo sospechado clínicamente en urgencias y de manera periódica siguen ingresando en los servicios de cardiología pacientes con el diagnóstico de SCA que en realidad tienen una tromboembolia pulmonar submasiva o masiva. Se ha descrito que, en esta enfermedad, hasta un 39% de los pacientes tiene una elevación de las troponinas debido a la sobrecarga aguda y la dilatación del ventrículo derecho¹⁶. Por tanto, ante pacientes con dolor torácico, disnea y elevación de las troponinas, además de descartar un SCA hay que pensar siempre en la posibilidad de una embolia pulmonar.

Cirugía cardíaca y no cardíaca

En la cirugía cardíaca se elevan las troponinas incluso si no afecta a las arterias coronarias¹⁷. Sin embargo, no hay un valor de corte universalmente aceptado que diferencie la necrosis miocárdica asociada al acto quirúrgico del infarto perioperatorio como complicación de la cirugía, aunque es evidente que las elevaciones de la troponina en caso de infarto son, en general, claramente superiores.

En el caso de la cirugía no cardíaca, el diagnóstico de necrosis como complicación es más fácil, aunque en ocasiones se detectan pequeñas elevaciones de la troponina T en ausencia de necrosis miocárdica. En general, los ECG seriados y eventualmente el ecocardiograma para detectar anomalías de la contractilidad segmentaria serán suficientes para descartar un infarto de miocardio.

Troponinas en pacientes con enfermedad crítica no cardíaca

Los enfermos críticos de causa no cardíaca ingresados en unidades de vigilancia intensiva tienen una elevada mortalidad, a pesar de que aparentemente la complicación con un infarto de miocardio en esta población es baja. Se ha descrito que hasta un 15% de los pacientes de las unidades de vigilancia intensiva tiene las troponinas elevadas, la mayoría de ellos sin evidencia de infarto de miocardio, y que esta elevación marca un peor pronóstico (mortalidad del 40%)¹⁸. La causa de que un importante porcentaje de pacientes críticos tenga las troponinas elevadas no es sorprendente, ya que estos enfermos presentan múltiples co-

morbilidades, como insuficiencia renal, enfermedad coronaria avanzada, aumento de la demanda cardíaca secundaria a la fiebre, ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración o uso de inotrópicos, entre otras razones. Además, en las unidades de vigilancia intensiva se ha descrito que los pacientes con sepsis o shock séptico tienen con frecuencia (63% de los casos) elevación de las troponinas¹⁹. Este tipo de pacientes tiene dificultades para la comunicación y, por tanto, podría tener presentaciones atípicas de infarto.

Cardioversión transtorácica, ablación de arritmias e implante de desfibriladores

Se han descrito pequeñas elevaciones de troponina en ausencia de elevaciones de CK-MB en pacientes tratados con electrocardioversión, así como tras la práctica de ablación para el tratamiento de arritmias durante un estudio electrofisiológico²⁰.

Miocarditis y pericarditis aguda

La miocarditis aguda en ocasiones simula un infarto de miocardio y el diagnóstico diferencial puede ser muy difícil, ya que la biopsia intramiocárdica no es una técnica de diagnóstico sistemática. La curva de liberación de troponinas en el caso de miocarditis es diferente de la del infarto, pero este aspecto no ha sido estudiado detalladamente.

En el caso de la pericarditis, en especial cuando se asocia con elevación del ST en el ECG²¹, pueden detectarse elevaciones de la troponina que no parecen tener implicaciones pronósticas.

Postintervencionismo coronario percutáneo

Según la agresividad del tratamiento de las lesiones coronarias con angioplastia e implantación de *stent*, hay una elevación de la CK-MB y las troponinas que traduce la presencia de microinfartos o macroinfartos. El uso de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa reduce significativamente esta incidencia. A pesar de que la elevación de las troponinas tiene una implicación en el pronóstico²², desde un punto de vista práctico es probable que sólo las elevaciones significativas de CK-MB o la aparición de onda tengan una importancia clínica²³.

CONCLUSIONES

La generalización del uso de las troponinas en la evaluación de los pacientes con sospecha o evidencia de SCA supone una auténtica revolución en el manejo de estos pacientes, con importantes implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. Sin embargo, la gran sensibilidad de este biomarcador para detectar

daño miocárdico, en ocasiones no debido a un proceso aterotrombótico coronario, es también motivo de incertidumbre y, en general, un reto clínico del que deben ser conscientes todos los médicos que atienden urgencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Apple FS. Analytical issues for cardiac troponin. *Prog Cardiovasc Dis.* 2004;47:189-95.
2. Parmacek MS, Solaro RJ. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2004;47:159-76.
3. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation.* 2000;102:118-22.
4. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. 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.
5. Bardají A, Bueno H, Fernández-Ortiz A, Heras M. Aplicabilidad de la nueva definición de infarto de miocardio y opinión de los cardiólogos españoles. *Rev Esp Cardiol.* 2003;53:16-9.
6. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med.* 1992;327:146-50.
7. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. 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.
8. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, Rifai N, De Lemos JA, McCabe CH, et al. 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.
9. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease.* *N Engl J Med.* 2000;343:1139-47.
10. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA.* 2001;286:2405-12.
11. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335:1333-41.
12. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Lehrke S, Wiegand U, Tolg R, Weidtmann B, et al. Admission troponin T level predicts clinical outcomes, TIMI flow, and myocardial tissue perfusion after primary percutaneous intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2001;104:630-5.
13. Kurowski V, Hartmann F, Killermann DP, Giannitsis E, Wiegand UK, Frey N, et al. Prognostic significance of admission cardiac troponin T in patients treated successfully with direct percutaneous interventions for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Crit Care Med.* 2002;30:2229-35.
14. Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:2065-71.
15. Bertinchant JP, Combes N, Polge A, Fabbro-Peray P, Raczká F, Beck L, et al. Prognostic value of cardiac troponin T in patients with both acute and chronic stable congestive heart failure: com-

- parison with atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and plasma norepinephrine. *Clin Chim Acta*. 2005;352:143-53.
16. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1632-6.
17. Etievent JP, Chocron S, Toubin G, Taberlet C, Alwan K, Clement F, et al. Use of cardiac troponin I as a marker of perioperative myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg*. 1995;59:1192-4.
18. Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, Schechtman KB, Ladenson JH, Jaffe AS. Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication. *JAMA*. 1995;273:1945-9.
19. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, Haenseler E, Joller-Jemelka HI, Oechslin E, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2004-9.
20. Rao SP, Miller S, Rosenbaum R, Lakier JB. Cardiac troponin I and cardiac enzymes after electrophysiologic studies, ablations, and defibrillator implantations. *Am J Cardiol*. 1999;84:470, A9.
21. Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, Fatemi M, Chevalier P, Touboul P. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. *Eur Heart J*. 2000;21:832-6.
22. Bertinchant JP, Polge A, Ledermann B, Genet L, Fabbro-Peray P, Raczká F, et al. Relation of minor cardiac troponin I elevation to late cardiac events after uncomplicated elective successful percutaneous transluminal coronary angioplasty for angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1999;84:51-7.
23. Stone GW, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kornowski R, Leon MB. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7,147 patients. *Circulation*. 2001;104:642-7.