

FACULTAT DE MEDICINA
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DEL ECG Y LOS NUEVOS MARCADORES BIOQUÍMICOS DE NECROSIS MIOCÁRDICA EN PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO Y SOSPECHA DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST. EFICACIA DE UNA VÍA RÁPIDA PARA EL DIAGNÓSTICO DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.

Tesis presentada por **Miguel Santaló Bel** para optar al grado de Doctor en Medicina

A la memoria de Salvador y Josep

A mi madre,
a quien nunca agradeceré suficientemente cuanto ha hecho y hace por mi

A Rosa,
Por el privilegio que representa su inseparable compañía desde hace 21 años

A Marcel y Meritxell,
por ser la razón más importante de mi vida

...y a mí mismo,
por alcanzar otra de las ilusiones de mi vida

Agradecimientos

- Al profesor **Jordi Ordóñez Llanos**, director y auténtico impulsor de esta tesis, por su amistad
- Al profesor **Guillermo Vázquez Mata**, Catedrático de Medicina de la U. A. B y codirector de esta tesis, por la confianza que en todo momento ha depositado en mí y por su energía desbordante y contagiosa para conseguir los objetivos marcados
- Al profesor **Salvador Benito Vales**, por su ejemplo y saber estar así como por su apoyo y confianza en todo momento
- Al profesor **Ignasi Gich Saladrich**, por su ayuda en la evaluación estadística.. Sin su inestimable colaboración y paciencia esta tesis no hubiera sido posible
- A **Puri Martínez Domínguez** y **Alfonso García Pozo** por su inestimable ayuda en la realización del manuscrito
- A mis compañeros, los Dres. **Josep Lloret, Fina Muñoz, Miquel Barcons y Rosa Moreno** por su ejemplo, compañerismo y solidaridad durante todos estos años de trabajo conjunto
- A **los pacientes**, por su gentileza en aceptar colaborar en el estudio
- A las **Enfermeras** del Servicio de Urgencias y de la Unidad de Semicríticos. Sin su desinteresada colaboración este trabajo no hubiera sido posible
- A todos los **Médicos del Servicio de Urgencias**, que han tenido alguna participación en este trabajo
- A **Lluis de Cabo** y **Maribel Villarino** por su apoyo y los buenos ratos
- A los compañeros del Servicio de Cardiología, los Dres. **Josep Guindo, Antonio Bayés-Genis, Javier Garcia Moll** y **Antonio Martínez Rubio**, por compartir la misma pasión cardiológica y sobre todo por su amistad
- A **mis familiares y amigos**, por estar siempre a mi lado y a quienes no sé ni lo que debo

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Etiologías de los pacientes con DT que acuden a un SU.....	1
- Pacientes con SCA.....	1
- Pacientes con DT de etiología cardiovascular no coronaria.....	1
- Pacientes con DT de causa extracardiaca.....	1
- Pacientes con DT no filiados.....	2
1.2. Identificación de pacientes con SCA.....	2
1.3. Fisiopatología y nuevo paradigma diagnóstico del SCA.....	4
1.4. SCA sin \uparrow del segmento ST. Limitaciones diagnósticas de la valoración clínico-electrocardiográfica. Necesidad de los marcadores de necrosis miocárdica	8
- Limitaciones de la historia clínica y exploración física.....	9
- Limitaciones del ECG de 12 derivaciones.....	11
- Valoración conjunta de variables clínicas y electrocardiográficas. en la presunción diagnóstica del SCA.....	13
1.5. Estrategias para aumentar la fiabilidad diagnóstica de la valoración inicial del paciente sospechoso de SCA sin elevación del ST.....	15
- La seriación electrocardiográfica.....	15
- La ergometria.....	15
2.- MARCADORES BIOLÓGICOS DE NECROSIS MIOCÁRDICA.....	16
2.1. Papel de los marcadores biológicos en la identificación de la necrosis miocárdica.	17
2.2. Marcadores biológicos clásicos.....	21
- Creatin cinasa total.....	21
- Creatin cinasa MB.....	22
- Isoformas de la CKMB.....	25
- Mioglobina.....	26
2.3. Nuevos marcadores biológicos de necrosis miocárdica. Las troponinas.....	28
- Límite de referencia para definir la necrosis miocárdica.....	30

– Liberación al plasma	33
– Re-expresión de isoformas cardíacas de troponina en el músculo esquelético. Relación con la cardioespecificidad de los ensayos de troponina cardíaca.....	34
– Fuentes de error de los ensayos de troponina.....	35
– Sistemas de medida a la cabecera del paciente (Point of Care, POC).....	36
 2.4 Redefinición de IAM.....	 38
 2.5. Papel de los marcadores biológicos en el diagnóstico del SCA.....	 39
– En el SCA con elevación del ST.....	39
– En el SCA sin elevación del ST.....	41
 3. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN LOS SCA.....	 46
3.1. Estimación de riesgo del paciente con SCAEST.....	47
3.2. Estimación de riesgo del paciente con SCASEST.....	48
– Herramientas para la estratificación de riesgo en el SU.....	48
–	
– La historia clínica.....	48
– La forma de presentación.....	50
– El registro electrocardiográfico.....	50
– Marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica.....	52
– Importancia de los marcadores biológicos de necrosis como guía terapéutica.....	60
– Nuevos modelos de estratificación de riesgo.....	62
– Modelos de riesgo establecidos a través de estudios de intervención.....	62
– La estratificación de riesgo del grupo TIMI.....	62
– La estratificación de riesgo del ensayo PURSUIT.....	63
– La estratificación de riesgo del ensayo PEPA.....	64
–	
– Categorías de riesgo propuestas por las Guías de práctica clínica de las Sociedades Científicas.....	65
– Guía de la ACC/AHA para la estratificación de riesgo del SCASEST.....	66
– Guía de la Sociedad Española para la estratificación de riesgo del SCASEST....	66
– Guía de la Sociedad Europea para la estratificación de riesgo del SCASEST	67
– Otros instrumentos de riesgo.....	68
– Marcadores de la actividad inflamatoria.....	68.
– Marcadores de trombosis.....	68
– Péptidos natriuréticos ventriculares.....	69
 3.3. Algoritmo de estratificación de riesgo del HSCSP.....	 69

– Pacientes de muy alto riesgo.....	70
– Pacientes de alto riesgo.....	70
– Pacientes de riesgo intermedio.....	70
– Pacientes de riesgo bajo.....	71
3.4. Recomendaciones terapéuticas de acuerdo a la estratificación de riesgo.....	71
4.- OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	73
5.- PACIENTES, MATERIAL Y METODOS.....	73
5.1 Diseño del estudio.....	73
5.2. Pacientes.....	73
5.3. Protocolo del estudio.....	74
5.4. Criterios diagnósticos.....	75
– Electrocardiográficos.....	75
– Clasificación final de los pacientes.....	76
5.5. Métodos analíticos.....	77
5.6. Seguimiento.....	80
5.7. Análisis estadístico.....	80
6.-RESULTADOS.....	82
6.1. Descripción general.....	82
6.2. Rendimiento diagnóstico de los MNM.....	85
– Rendimiento diagnóstico de los diferentes MNM a las 24 horas.....	85
– Rendimiento diagnóstico de la asociación de marcadores a las 24 h.....	86
6.3. Rendimiento de los MNM en las primeras 4 horas del ingreso.....	86
– Rendimiento aislado de los marcadores en las primeras 4 horas.....	87
– Rendimiento de la asociación de marcadores en las primeras 4 horas.....	87
– Rendimiento diagnóstico de los marcadores expresado en números absolutos.....	87
– Tiempos medios de positivización de los marcadores.....	88
– Rendimiento de los marcadores según el tiempo de evolución de síntomas.....	89
– Resultados comparativos entre $TnT \geq 0,04 \mu\text{g/L}$ y $TnT \geq 0,1 \mu\text{g/L}$	94
– Resultados comparativos entre $TnT \geq 0,04 \mu\text{g/L}$ y CKMBm.....	95
– Resultados comparativos entre CKMBm y CK total.....	95
– Resultados comparativos entre $TnT \geq 0,04 \mu\text{g/L}$	

y CKMB $\geq 6 \mu\text{g/L}$ x 2 ó $\geq 12 \mu\text{g/L}$ x 1.....	96
– Resultados comparativos entre las mioglobinas.....	96
6.4. Predicción diagnóstica de los diferentes MNM. Curvas ROC.....	96
– Predicción diagnóstica de la determinación inicial.....	97
– Predicción diagnóstica a las 2 horas del ingreso.....	98
– Predicción diagnóstica a las 4 horas del ingreso.....	99
6.5. Rendimiento diagnóstico del ECG.....	100
– Rendimiento del ECG inicial.....	100
– Rendimiento del conjunto de ECG en las primeras 4 horas del ingreso.....	100
6.6. Rendimiento diagnóstico de TnT y CKMB según el ECG.....	100
6.7. Predicción diagnóstica del ECG. Curva ROC.....	101
– ECG inicial.....	101
– ECG global.....	102
6.8. Rendimiento Pronóstico del ECG.....	102
– ECG inicial a los 30 días.....	102
– ECG global a los 30 días.....	102
– ECG inicial al año.....	103
– ECG global al año.....	103
6.9. Predicción pronóstica del ECG inicial y a las 4 horas. Curvas ROC.....	103
– A los 30 días.....	103
– Al año.....	103
6.10. Rendimiento pronóstico de los MNM.....	104
– Rendimiento pronóstico de la determinación inicial.....	104
– A los 30 días.....	104
– Al año.....	105
– Rendimiento pronóstico global.....	105
– A los 30 días.....	105
– Al año.....	106
6.11. Predicción de complicaciones de los MNM.....	107
– A los 30 días.....	107
– De la determinación inicial.....	107
– De la determinación global.....	107

– Al año.....	107
– De la determinación inicial.....	107
– De la determinación global.....	108
– Mejor valor predictivo de complicaciones a los 30 días.....	108
– Importancia pronóstica a los 30 días del máximo valor de TnT.....	109
– Impacto de la TnT en la predicción de complicaciones de acuerdo al tipo de alteración electrocardiográfica.....	110
– A los 30 días.....	110
– Al año.....	110
6.12. Rendimiento pronóstico combinado ECG/TnT.....	111
– A los 30 días.....	111
– Al año.....	112
6.13. Predicción pronóstica de complicaciones.....	114
– Regresión logística de multivariantes. Curva ROC.....	114
– A los 30 días.....	114
– Al año.....	114
– Regresión de Cox. Incluyendo variables con $p < 0,10$	115
– A los 30 días.....	115
– Al año.....	115
– Curvas de supervivencia de CCV al año.....	117
6.14. Ingresos y acontecimientos según categorías de riesgo.....	117
7. DISCUSION DE RESULTADOS.....	119
7.1. Introducción.....	119
– Elección de límites superiores de referencia.....	121
7.2. Rendimiento diagnóstico de IAM de los MNM a las 24 horas del ingreso.....	123
7.3. Rendimiento de una vía diagnóstica rápida de IAM.....	125
– Rendimiento de los MNM.....	125
– Rendimiento diagnóstico de los marcadores de acuerdo al tiempo de evolución del dolor torácico.....	127

– Rendimiento diagnóstico de la TnT y CKMB de acuerdo al tipo de alteración electrocardiográfica.....	129
– Rendimiento diagnóstico del ECG durante las primeras 4 horas del ingreso del paciente en el SU.....	129
7.4. Rendimiento pronóstico de la vía diagnóstica rápida.....	130
– Introducción.....	130
– Rendimiento pronóstico del ECG.....	130
– Rendimiento pronóstico del ECG inicial.....	130
– Rendimiento global de los ECG obtenidos en las primeras 4 horas.....	131
– Rendimiento pronóstico de los MNM.....	131
– Rendimiento pronóstico de la determinación inicial.....	132
– Rendimiento pronóstico global.....	133
– Predicción de complicaciones. Areas ROC.....	134
– Mejor valor predictivo de CCV a los 30 días.....	134
– Importancia pronóstica a los 30 días del máximo valor de TnT.....	134
– Impacto de la TnT en la predicción de CCV graves de acuerdo al tipo de ECG...	136
– Rendimiento pronóstico combinado de variables clínicas, electrocardiográficas y biológicas (MNM).....	136
– Rendimiento pronóstico combinado del ECG y la TnT.....	137
– Predicción pronóstica de CCV graves. Análisis de multivariantes.....	137
– Porcentaje de ingreso de acuerdo a categorías de riesgo de CCV grave.....	138
8.- CONCLUSIONES.....	140
9.- BIBLIOGRAFIA.....	143

1.-INTRODUCCIÓN

Alrededor del 5% de pacientes que acuden a un servicio de urgencias (SU) lo hacen por dolor o molestias torácicas (DT) (1), lo que representa la segunda causa de consulta (2,3) en estos servicios, y entre el 20-30% de los ingresos hospitalarios por causa médica (4,5). Estos pacientes representan un grupo muy heterogéneo, con etiologías y gravedades muy diversas. Conceptualmente pueden clasificarse en cuatro grupos:

1.1. Etiologías de los pacientes con DT que acuden a un SU

Pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA).

La isquemia miocárdica es la causa del 30% de pacientes que acuden al SU con dolor torácico (6). En números absolutos, son los pacientes con mayor morbi-mortalidad. En la actualidad es preferible clasificar a estos pacientes en dos grandes categorías según si elevan o no el segmento ST en el electrocardiograma (ECG) a su ingreso. Es importante identificar rápidamente a los pacientes con un SCA para iniciar el tratamiento lo antes posible, y reducir al máximo sus complicaciones. Sin embargo, algunos pacientes con SCA pueden presentarse de manera atípica y no ser diagnosticados en el SU con la tradicional evaluación conjunta de la historia clínica, exploración física y ECG de 12 derivaciones. Entre un 2 y un 8% de infartos de miocardio (IAM) son dados inadecuadamente de alta desde los SU (7-10), y su mortalidad dobla la de los infartos correctamente diagnosticados e ingresados (9).

Pacientes con DT de etiología cardiovascular no coronaria

Como la pericarditis, la disección de aorta, las valvulopatías, la miocardiopatía hipertrófica obstructiva, y el prolapso de la válvula mitral. Se trata de un grupo de pacientes relativamente poco frecuente (6%) pero que puede ocasionar una gran morbi-mortalidad si no es correctamente diagnosticado y tratado.

Pacientes con DT de causa extracardíaca.

Alrededor de un 10% de pacientes presentan un DT de causa extracardíaca. Representan también un grupo heterogéneo de pacientes con gravedades muy diversas. La no correcta identificación y tratamiento precoz de los pacientes con un tromboembolismo pulmonar, o un neumotórax es de gran relevancia para la supervivencia del paciente. Las causas de DT

relacionadas con patologías gastroesofágicas son habitualmente benignas (excepto la infrecuente rotura esofágica) aunque difíciles de diagnosticar con certeza por parte de los médicos de urgencias

Pacientes con dolores torácicos no filiados

Finalmente, en más del 50% de pacientes no es posible establecer con certeza un diagnóstico en el SU. Este grupo, muy importante a la hora de reducir ingresos hospitalarios, está fundamentalmente compuesto por dos subgrupos diferentes de pacientes:

- 4.a. Pacientes con probable SCA, son aquellos con antecedentes de enfermedad coronaria y/o enfermedad vascular extracardíaca con dolores atípicos y con ECG y marcadores biológicos de necrosis miocárdica repetidamente normales
- 4.b. Pacientes sin antecedentes cardiovasculares, con dolores no sugestivos de isquemia miocárdica (atípicos), y con ECG y marcadores biológicos de necrosis miocárdica repetidamente normales. Estos pacientes en conjunto tienen una morbimortalidad baja a corto plazo.

En consecuencia a todo lo anteriormente expuesto, en los pacientes con DT se han de plantear los siguientes objetivos clínicos.

- 1.- Identificar precozmente a los pacientes con SCA para tratarlos de manera apropiada.
- 2.- Identificar eficientemente a los pacientes sin SCA para darlos de alta de manera apropiada sin errores.
- 3.- Valorar el riesgo de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con SCA para:
 - Individualizar el tratamiento según la categoría del paciente.
 - Optimizar los recursos hospitalarios
- 4.- Identificar pacientes con otras entidades potencialmente graves para iniciar precozmente su tratamiento.

1.2 Identificar los pacientes con SCA.

A pesar de que el cuadro de angina fue descrito con extraordinario detalle por Heberden hace más de 200 años, y el de infarto agudo de miocardio (IAM) por Herrick hace casi 90, el diagnóstico de SCA entre los pacientes que acuden al SU con DT o equivalentes

anginosos, sigue siendo uno de los retos diagnósticos más difíciles a los que se enfrentan los clínicos de urgencias (11). Aunque varias intervenciones tanto farmacológicas como quirúrgicas, pueden reducir la mortalidad, los pacientes se benefician de ellas sólo si son correctamente identificados (13-15). El correcto diagnóstico y estratificación de riesgo de estos pacientes tiene además de consecuencias clínicas, unas implicaciones legales y económicas muy importantes. Entre un 2 y un 8% de pacientes con isquemia coronaria aguda son dados de alta erróneamente desde los servicios de urgencias; este grupo presenta en las horas y días siguientes una mortalidad que dobla la de los pacientes hospitalizados con SCA (9,15,16). Estos pacientes son fundamentalmente: mujeres jóvenes, pacientes sin historia previa de coronariopatía, pacientes con manifestaciones clínicas atípicas, y pacientes con ECGs al ingreso normales o no diagnósticos (10). Más del 25% de estos errores son consecuencia de una mala interpretación electrocardiográfica (7,9).

En la actualidad los errores derivados de la valoración incorrecta de pacientes con DT en urgencias, representan conjuntamente con el dolor abdominal las causas más frecuentes de litigio por malpraxis que puede derivar en necesidad de indemnización (7; 17,18). Por lo tanto, las altas erróneas de pacientes con SCA son frecuentes, fatales y costosas, por lo que es fácil entender la extremada prudencia con que los médicos de urgencias valoran este tipo de pacientes, y no es sorprendente, que en este contexto, se prime la sensibilidad sobre la especificidad diagnóstica, ingresándose en el hospital habitualmente más del 50% de los pacientes. Sólo en la mitad de los pacientes ingresados se demostrará finalmente la existencia de una coronariopatía. De estos, un 36% serán diagnosticados de IAM y un 64% de AI. Esto representa, respectivamente un 8% y un 15% del total de los pacientes con DT atendidos en urgencias (19). Estos ingresos inadecuados comportan grandes costos económicos - 5 billones de dólares anualmente en EEUU - (20).

Por lo tanto, el actual sistema de despistaje de SCA entre los pacientes que acuden a urgencias con un DT no es totalmente eficaz. Paralelamente, el incremento continuo de los costes sanitarios comporta que los gestores sanitarios demanden sistemas con una mejor relación coste-eficacia. En este contexto, en la evaluación de pacientes con DT y sospecha de SCA, existe un gran interés en aumentar la eficacia del sistema, reduciendo el número de pacientes que ingresan por presunta coronariopatía, y a la vez disminuyendo los pacientes con SCA graves que son dados de alta erróneamente desde urgencias.

En resumen, los SU tienen el reto de identificar, tratar y hospitalizar lo antes posible en la unidad más conveniente los pacientes con SCA, y al mismo tiempo evitar hospitalizaciones

innecesarias en la mayoría de pacientes sin SCA, o afectos de SCA de bajo riesgo que puedan ser tratados ambulatoriamente.

La presencia o la ausencia de isquemia miocárdica puede ser sugerida por las características clínicas de su principal manifestación - el dolor torácico - y puede inducirse a través de pruebas ergométricas. La cantidad de lesión miocárdica resultante de la isquemia prolongada, puede ser valorada a través de diferentes procedimientos que incluyen el análisis del registro electrocardiográfico, la determinación de proteínas cardiospecíficas en sangre periférica, técnicas de imagen de perfusión miocárdica, ecocardiografía y ventriculografía de contraste.

La creación en los SU de unidades de observación o unidades de dolor torácico con disponibilidad para acceder a las pruebas diagnósticas que permiten un diagnóstico más fiable y rápido de la isquemia miocárdica, disminuye la frecuencia de errores diagnósticos en la valoración de pacientes con SCA, a la vez que mejora la eficacia de su terapéutica (3, 11 13, 19, 21-24).

1.3.Fisiopatología y nuevo paradigma diagnóstico del SCA.

El término síndrome coronario agudo (SCA) hace referencia a toda la constelación de cuadros clínicos relacionados con la isquemia miocárdica aguda. En los últimos 20 años, el mejor conocimiento de la patogenia del SCA ha modificado significativamente tanto el diagnóstico como el tratamiento y el pronóstico intrahospitalario de los diferentes SCA.

En la actualidad, sabemos que la mayoría de los SCA son debidos a una reducción en el aporte de oxígeno miocárdico, como consecuencia de la erosión o rotura de una placa aterosclerótica, asociada a trombosis, vasoconstricción y microembolización distal, provocando así la aparición de angina inestable (AI), infarto agudo de miocardio (IAM) o muerte súbita, entidades todas ellas englobadas en el SCA (25,26).

Así pues, la AI y el IAM tienen un nexo fisiopatológico común, con unas manifestaciones clínicas que pueden ser inicialmente difíciles de diferenciar hasta la realización de un ECG. Como se ha comentado el ECG permite subdividir a los pacientes en dos grandes bloques según si elevan o no el segmento ST

En pacientes con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica, la elevación del segmento ST en el ECG de 12 derivaciones, o la presencia de un bloqueo de rama agudo identifica el subgrupo de SCA de mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares graves a corto plazo. Los estudios colaborativos internacionales han demostrado repetidamente que la mortalidad global del IAM con elevación del ST (IMEST) en el primer mes es de aproximadamente el 50%; y que alrededor de la mitad de estas muertes se producen fuera del hospital durante las dos primeras horas de evolución del IAM (27). Esta proporción es incluso más elevada en pacientes de menos de 55 años, en los cuales el 90% de las muertes cardíacas ocurren fuera del hospital (28). Esta elevada mortalidad comunitaria se ha alterado poco en los últimos 30 años. En contrapartida, la mortalidad intrahospitalaria, sí se ha reducido de forma importante. En los años 60, antes de la introducción de las unidades coronarias, la mortalidad intrahospitalaria media era del 25-30%. Una revisión sistemática de los estudios de mortalidad en la era pretrombolítica de mediados de los 80 evidenció un 18% de mortalidad promedio. Desde entonces la mortalidad a los 30 días se ha reducido, pero sigue siendo elevada superior al 10% a pesar del uso sistemático de agentes fibrinolíticos y aspirina.

En España, la incidencia y mortalidad del IAM están entre las más bajas del mundo, y parece que la primera ha permanecido estable en los últimos 15 años. En la fase piloto del estudio IBERICA (Registro poblacional de IAM en sujetos de 25-74 años de edad realizado en ocho Comunidades Autónomas Españolas), realizado durante el año 1996 se observó una mortalidad a los 28 días del 30,8%. El 65,7% de estas defunciones se produjeron antes del ingreso del paciente en el hospital (29). Una estimación reciente del Dr. Marrugat ha estimado una mortalidad en este tipo de pacientes del 50% a los 30 días (30)

La identificación de este tipo de pacientes representa el primer objetivo tiempo-dependiente en la valoración de los pacientes con DT por parte del SU. En más del 90% de casos, el diagnóstico de IAM se establecerá retrospectivamente mediante la determinación de marcadores biológicos de necrosis miocárdica.

Sin embargo, menos de la mitad de los pacientes que acuden a urgencias con un IAM presentan elevación del segmento ST (31,32)

Habitualmente estos pacientes presentan un IAM secundario a una oclusión coronaria completa por un trombo rico en fibrina y plaquetas que, en ausencia de repermeabilización coronaria la mayoría de las veces derivará en un infarto de miocardio con onda Q (IMQ). Los objetivos terapéuticos en estos pacientes son:

- (1) Repermeabilizar precozmente la arteria ocluida, ya sea con fármacos fibrinolíticos (12) o mediante revascularización mecánica (angioplastia transluminal percutánea coronaria), con el objetivo de reducir la elevada mortalidad precoz (33). La administración de tratamiento fibrinolítico dentro de la primera hora de evolución del IAM puede incluso abortar el infarto, dejando al paciente sin evidencia perceptible de lesión miocárdica (34).
- (2) Evitar mediante agentes antitrombóticos y antiplaquetares la reoclusión ulterior de la arteria coronaria responsable del IAM.

En los últimos 20 años, la generalización en estos pacientes del tratamiento repermeabilizador, junto con la utilización de aspirina, betabloqueantes y inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina ha reducido de manera significativa su mortalidad hospitalaria (35,36).

Los SCA que se presentan sin elevación del segmento ST en el ECG inicial, (SCASEST) representan un grupo frecuente y heterogéneo de pacientes, que incluye aquellos con angina inestable (AI) e infarto de miocardio sin elevación del ST. El resultado de estudios angiográficos y angioscópicos sugiere que en estos pacientes habitualmente se detecta la presencia intracoronaria de un trombo suboclusivo plaquetar. La vasoconstricción secundaria a la liberación de mediadores plaquetares, y la microembolización distal de agregados plaquetares agravará la reducción de la perfusión y, por tanto, la isquemia miocárdica. Dependiendo de la intensidad y duración de esta isquemia, los pacientes presentarán un infarto de miocardio habitualmente sin onda Q (IMNQ) o una AI.

Los SCASEST constituyen asimismo un importante problema de salud pública y son la causa de un elevado número de hospitalizaciones cada año en España. A diferencia de lo que sucede con el IMQ, la incidencia de IMNQ ha aumentado progresivamente con el paso del tiempo (35).

En la última década se han producido importantes novedades terapéuticas en el tratamiento del SCSEST - heparinas de bajo peso molecular, inhibidores del receptor GPIIb/IIIa y el clopidogrel -, así como un aumento en el empleo precoz de intervenciones coronarias percutáneas. A pesar de ello, tanto las complicaciones cardiovasculares intrahospitalarias (muerte o infarto de miocardio) como a los 6 meses (muerte, infarto de miocardio o reingreso hospitalario por SCASEST) siguen siendo muy elevadas. Datos preliminares del registro DESCARTES, realizado por la Sección de Cardiopatía Isquémica de la Sociedad Española de Cardiología, para conocer la terapéutica y pronóstico del SCASEST en España, ha mostrado (en una muestra de 2058 enfermos) tasas elevadas de complicaciones

intrahospitalarias:: mortalidad 2,2%; infarto / reinfarto 4,7%, y angina recurrente / angina postinfarto 20,1%. Estas cifras son ligeramente superiores a las obtenidas recientemente por el Euro Heart Survey, también en SCSEST: mortalidad del 2,4%; infarto / reinfarto 1,4% y angina recurrente / angina postinfarto 13,5%. Asimismo, el seguimiento a los 6 meses del Euro Heart Survey ha mostrado una mortalidad a los 6 meses del 12% (similar a la observada en el estudio GRACE). Del mismo modo, el registro PRAIS-UK ha reportado recientemente una tasa de mortalidad, nuevo infarto de miocardio, angina refractaria o necesidad de reingreso por angina inestable a los 6 meses de acontecimiento inicial de un 33% (37) En los últimos 20 años, a diferencia de lo que sucede con el IMEST, la mortalidad del IAM sin elevación del ST se ha mantenido constante (12%) (35).

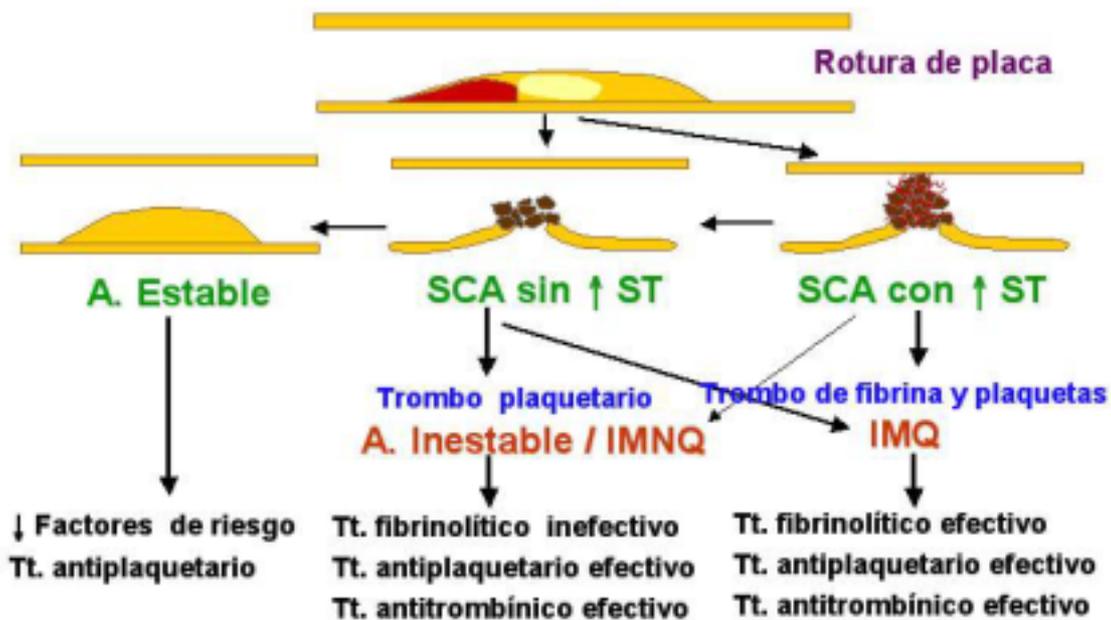
En este contexto los objetivos terapéuticos son (38-40):

- 1) Identificar a los pacientes de alto riesgo. Iniciar su tratamiento específico con medicación antitrombínica-antiplaquetar, y estabilizar así la lesión trombótica activa evitando su progresión hacia la oclusión completa y/o embolización distal de microagregados plaquetares con resultado de muerte o IAM no fatal (41). Los esperanzadores resultados observados con la utilización de antagonistas del receptor GPIIb/IIIa de las plaquetas pueden contribuir a mejorar el pronóstico de estos pacientes (42). En cambio, el tratamiento fibrinolítico no ha demostrado ser eficaz (12).
- 2) Identificar pacientes a bajo riesgo que puedan ser tratados en un nivel de cuidados inferior (incluso de manera ambulatoria).

En este grupo de pacientes, ni la sintomatología clínica ni el registro ECG diferencian entre isquemia e infarto (9) y, por consiguiente, el diagnóstico definitivo se establecerá a posteriori mediante la determinación de marcadores biológicos sensibles y específicos de necrosis miocárdica (43).

En estos SCA, la ausencia de elevación en los marcadores de necrosis miocárdica (AI) habitualmente identifica una población de pacientes con un menor riesgo de complicaciones cardiovasculares graves (muerte/infarto no fatal) por lo que la mayoría podrán ser ingresados y evaluados en unidades de menor vigilancia. Cuando la negatividad de los marcadores de necrosis miocárdica, se asocia con otras variables de bajo riesgo, puede realizarse con seguridad una ergometría que será de gran utilidad en la orientación final del paciente (44).
(figura 1)

Fig. 1 - Isquemia coronaria: mecanismos fisiopatológicos, formas clínicas de presentación y tratamientos aplicables



1.4. SCA sin elevación del ST: Limitaciones diagnósticas de la valoración clínico-electrocardiográfica. Necesidad de los MNM.

Los objetivos cruciales al atender a estos pacientes en el departamento de Urgencias son:

- 1) En primer lugar, evaluar la probabilidad de que el paciente que acude con DT presente realmente un SCA.
- 2) En segundo lugar, valorar el riesgo de complicaciones graves que tiene el paciente, lo que orientará sobre cual es la mejor opción terapéutica y el lugar más adecuado para su tratamiento. Los pacientes de alto riesgo deben ser ingresados en la unidad coronaria, los pacientes de riesgo intermedio en camas monitorizadas y, los pacientes de bajo riesgo pueden ser seleccionados para pasar a un departamento de asistencia inferior, o bien ser objeto de una evaluación rápida en el SU o en unidades de dolor torácico.

Las herramientas inmediatamente disponibles (historia clínica, exploración física y ECG de 12 derivaciones) tienen desgraciadamente para estos objetivos una pobre sensibilidad y especificidad diagnóstica.

Limitaciones de la historia clínica y exploración física.

Una historia clínica correcta es fundamental en la evaluación inicial de estos pacientes. Las cinco variables anamnésticas más importantes para establecer la probabilidad de coronariopatía aguda son por orden de importancia (45):

- 1) Características de los síntomas anginosos
- 2) Historia previa de coronariopatía
- 3) Sexo
- 4) Edad
- 5) Número de factores de riesgo cardiovasculares clásicos.

El DT es una pieza clave en el diagnóstico del SCA. Sin embargo, menos de un tercio de los pacientes vistos en el SU con sospecha de isquemia miocárdica, con dolor o equivalente anginoso, presenta un SCA (46).

Un dolor de características típicas: DT centrotorácico, opresivo, acompañado de vegetatismo, irradiado al cuello o extremidades superiores, desencadenado por el esfuerzo físico o emocional y que cede con reposo o nitritos, eleva sustancialmente la probabilidad de coronariopatía (47) Desgraciadamente, la mayoría de los pacientes que acuden al SU por un DT no presentan estas características típicas por lo que la probabilidad diagnóstica de coronariopatía disminuye (48) Si el dolor es atípico, la decisión de atribuir el conjunto de signos y síntomas que presenta el enfermo a un SCA o a otro proceso puede ser muy difícil por el propio carácter, a veces poco definido de la clínica, por las circunstancias del paciente, del entorno etc. Incluso dolores de características pleuríticas o manifestados como “pinchazos” pueden ser debidos a isquemia miocárdica. En el estudio multicéntrico Americano del dolor torácico se diagnosticó isquemia miocárdica aguda en un 22% de pacientes con DT de características pungitivas. Un 13% de pacientes con SCA presentaron un DT de características pleuríticas. Incluso en un 24% de SCA se observó la presencia de un dolor parcialmente reproducible mediante la palpación. Sólo cuando el dolor referido por el enfermo se correspondía plenamente con el provocado por la palpación disminuía la probabilidad de tratarse de un SCA (49).

La disnea es el equivalente anginoso más importante y está presente en un 11% de pacientes con SCA (46). Tanto la diaforesis como las náuseas y vómitos asociadas al DT, aumentan la probabilidad de IAM (1).

La fatiga, debilidad y el mal estar general son asimismo sorprendentemente frecuentes, encontrándose en hasta un 16% de SCA. En las presentaciones menos típicas estos equivalentes anginosos pueden aparecer como la única manifestación de isquemia miocárdica.

Un 33% de los IAM no presentan dolor, o éste no es el signo predominante en su historia clínica. Esto sucede principalmente en ancianos, mujeres jóvenes, pacientes diabéticos y pacientes con insuficiencia cardíaca previa. En este amplio grupo de pacientes, dado lo habitualmente atípico de la presentación, el índice de sospecha clínica debe de ser alto (50). Cuando los síntomas (típicos o atípicos), se prolongan más de 20 minutos las probabilidades de IAM aumentan.

El papel de los factores de riesgo clásicos también tiene (especialmente en mujeres) un escaso valor predictivo para SCA. Tan sólo en hombres, la diabetes y la historia familiar, aumentan la capacidad de predicción de coronariopatía (51). Valorando excesivamente estos factores, se corre el riesgo de subestimar pacientes con sintomatología típica, pero sin factores de riesgo.

De hecho, la capacidad de los clínicos para valorar los pacientes con DT basándose exclusivamente en las características clínicas del dolor es limitada y está sujeta a una gran variabilidad (52, 53).

El examen físico tampoco suele ser de gran ayuda para el diagnóstico del SCA, pues con frecuencia es normal. Los principales objetivos del examen físico son:

- 1) Identificar características clínicas de gravedad como la inestabilidad hemodinámica, disfunción ventricular y arritmias ventriculares.
- 2) Identificar causas extracardíacas desencadenantes de isquemia miocárdica como la fiebre, la anemia etc.
- 3) Identificar causas no isquémicas de dolor torácico como la disección aórtica, la pericarditis, el neumotórax, etc.

Los hallazgos más específicos de coronariopatía aguda son la auscultación transitoria de un soplo de regurgitación mitral, y la detección durante los episodios de dolor de un ritmo de galope por tercer y cuarto ruido.

Dada la limitada eficiencia de la clínica en la presunción diagnóstica de un SCA, ante todo paciente que acude al SU con DT, sea del tipo que sea, deberá realizarse sistemáticamente y sin demoras un ECG.

Limitaciones del ECG de 12 derivaciones

El patrón y magnitud de las alteraciones electrocardiográficas, son los primeros datos objetivos disponibles para detectar la presencia o ausencia e intensidad de la isquemia cardíaca. Cuando el ECG se obtiene durante la valoración inicial y, especialmente, con el paciente sintomático, la información diagnóstica que proporciona es muy importante (54). El ECG es el único test disponible que identifica pacientes candidatos a tratamiento repermeabilizador. Sin embargo, al igual que con la clínica, su rendimiento diagnóstico de SCA también es imperfecto.

Cuando se contemplan todos los patrones de anomalía electrocardiográficas, el ECG posee una elevada sensibilidad (Se) y valor predictivo negativo (VPN) para IAM (99%), sin embargo, su especificidad (Ep) (23%), y valor predictivo positivo (VPP) (21%) son bajos. Por otra parte, si sólo se valoran los ECG altamente sugestivos de IAM, la Ep sube al 95%, pero la Se se reduce al 61% con un VPP del 73% y un VPN del 92% (19).

En el SCA sin elevación del ST, el ECG basal puede confirmar la presunción clínica inicial de isquemia miocárdica, pero no hay signos electrocardiográficos específicos que distingan la AI del IMSEST y estas de otras patologías no cardíacas de bajo riesgo (48,55). La presencia de ondas Q $\geq 0,04$ segundos, sugestivas de infarto de miocardio previo, sugieren con elevada probabilidad la presencia de una coronariopatía significativa, pero no necesariamente de inestabilización de la misma.

En los SCA sin elevación del ST, los elementos claves para el diagnóstico son las alteraciones del segmento ST y de la onda T. Sin embargo, la Se del ECG al ingreso del paciente en el SU para el diagnóstico de un episodio isquémico agudo es baja. El 37% de los enfermos con AI y hasta un 20% de los IAM pueden presentar un ECG normal al ingreso (46). La Ep para el diagnóstico de la AI es también muy limitada. Tan sólo un 20% de infradesnivelaciones del segmento ST e inversiones de la onda T corresponden a una AI, un 15% de los pacientes tiene un IAM y el resto son pacientes con angina estable o eventos no cardíacos (55).

La inversión aislada y/o transitoria de la onda T puede ser expresión de una isquemia aguda (46;56). Esto es especialmente cierto cuando los cambios se observan en derivaciones con R dominante (48). En ausencia de onda Q, el hallazgo de ondas T simétricas y profundas, con un ST ligeramente supradesnivelado o isoeléctrico en derivaciones anteriores, predice en el 76% de los casos una estenosis crítica de la arteria descendente anterior (57,58).

La infradesnivelación del ST se interpreta clásicamente como “isquemia subendocárdica” o IAM sin onda Q, a excepción del IAM posterior que se manifiesta con un marcado descenso de carácter especular de V1 a V3. La probabilidad de tratarse de un IAM aumenta si las alteraciones son nuevas, importantes y persistentes. Así mientras que un 19% de los pacientes que acuden al SU con un descenso de al menos 0,5 mm en el segmento ST, son finalmente diagnosticados de IAM; si el descenso del segmento ST es nuevo o no era conocido previamente esta cifra aumenta hasta el 50-67% (31).

El descenso del segmento ST durante el dolor se asocia a enfermedad de múltiples vasos y afectación del tronco común (59,60). En este sentido, el descenso difuso del segmento ST con elevación del mismo en aVR debe hacer sospechar una estenosis crítica del tronco común (61).

Más allá de la presencia o ausencia de estas alteraciones, la intensidad de las mismas también es importante en el reconocimiento de IAM. El diagnóstico de IAM es tres o cuatro veces más probable si el registro electrocardiográfico muestra infradesnivelación del segmento ST mayor de 2 mm en más de tres derivaciones (62).

Los cambios no específicos en segmento ST y en la onda T, entendiendo como tales las infradesnivelaciones del ST de $<0,05$ mV y/o las inversiones de la onda T $\leq 0,2$ mV, tienen menos utilidad para el diagnóstico del IAM.

Ocasionalmente, pueden registrarse episodios transitorios de bloqueo de rama izquierda en el contexto de un episodio isquémico.

Es importante tener presente que un registro electrocardiográfico normal en un paciente con DT no excluye la posibilidad de SCA ya que en varios estudios se ha observado que alrededor de un 5% de pacientes con ECG normal son dados de alta desde urgencias con un IAM o una A. Inestable (63,64)

Además de las cuestiones relacionadas con la dificultad de interpretación y la pericia del médico (65), existen otras causas de imprecisión del ECG en el diagnóstico de los SCA. Entre ellas destacan:

- 1) Mientras el proceso de la isquemia es un proceso dinámico y evolutivo (video), el ECG es un registro puntual de este proceso (fotograma fijo).
- 2) Pequeñas áreas de isquemia o infarto pueden no producir cambios electrocardiográficos detectables.
- 3) Las derivaciones convencionales del ECG no examinan satisfactoriamente el ventrículo derecho ni las paredes miocárdicas laterales y posterobasales, territorios habitualmente irrigados por la arteria circunfleja (66,67).

- 4) Los cambios sutiles (infradesnivelaciones del segmento ST ≤ 1 mm) son difícilmente valorables y pueden comportar interpretaciones incorrectas. En las pruebas ergométricas de inducción de isquemia estas alteraciones sutiles no tienen un valor diagnóstico para isquemia a diferencia de los mismos cambios observados en el registro electrocardiográfico en urgencias. El estudio TIMI III realizó un análisis prospectivo para determinar la importancia de una infradesnivelación de 0,5 mm en el segmento ST del ECG y objetivó una tasa de acontecimientos cardiovasculares adversos similar a la de los pacientes con una infradesnivelación de ≥ 1 mm(68).
- 5) Existen serias limitaciones diagnósticas del ECG si el paciente está asintomático.
- 6) Finalmente existen limitaciones diagnósticas inherentes al análisis de un ECG con alteraciones previas. En estos casos, la comparación con registros previos aumenta la exactitud diagnóstica (69).

En resumen, el ECG debe ser utilizado como un complemento valioso de la historia clínica y exploración física con una óptica bayesiana. Cuando la sospecha clínica de isquemia es alta, un ECG normal o mínimamente alterado no disminuye la probabilidad de existencia de la misma. Hasta un 20% de IAM pueden presentarse con ECG normales o con cambios mínimos no específicos, con una mortalidad del 6% (63). Por otro lado, cuando la sospecha clínica es baja, un ECG anormal sólo incrementa levemente la probabilidad diagnóstica de IAM, si las alteraciones electrocardiográficas son muy específicas.

Valoración conjunta de variables clínicas y electrocardiográficas en la presunción diagnóstica del SCA.

De acuerdo con las recomendaciones del NLHBI (*National Lung and Heart and Blood Institute*), los pacientes con DT pueden ser clasificados en tres niveles de probabilidad de padecer enfermedad coronaria (**Tabla 1**)

Tabla 1 - Probabilidad de coronariopatía atendiendo a historia clínica, exploración física y ECG

ALTA (85-99 %)	INTERMEDIA (15-84%)	BAJA (1 % - 14 %)
Alguno de los siguientes	Alguno de los siguientes	Alguno de los siguientes
- Historia demostrada de coronariopatía	- Dolor anginoso típico en hombre < 60 a. mujer < 70 a.	- Dolor probablemente no anginoso
- Dolor típico en hombre > 60 a. y mujeres > 70 a.	- Algún carácter anginoso hombre < 60 a. mujer > 70 a.	- Un factor de riesgo que no sea diabetes
- Cambios hemodinámicos o eléctricos con el dolor	- Dolor poco sugestivo en diabéticos con 2 o más FR	- DT reproducible a palpación
- Soplo de IM transitorio hipotensión, diaforesis crepitantes	- Enf. vascular extracardiaca	- T aplanadas o invertidas < 1 mm. en der. con R. dom
- \uparrow o \downarrow ST > 0,5 mm. nuevo	- Anomalías ST/T no nuevas	
- Inversión onda T ($\geq 0,2$ mV) con síntomas	- Ondas Q	
- BRIHH		
- T simétricas / invertidas en múltiples precordiales	- Inversión de la T ≥ 1 mm. en derivaciones con R dominante	- ECG normal con dolor y no pseudonormalización
- Angina variante		

Los pacientes clasificados como de elevada probabilidad de coronariopatía. Tienen un elevado VPP para la misma (>90%). Sin embargo, los pacientes con probabilidad intermedia tienen un margen probabilístico muy amplio de padecer enfermedad coronaria (15-85%) y lo mismo sucede en los pacientes con baja probabilidad (0,1% y un 14%).

Con la valoración conjunta del ECG y la clínica, los médicos de urgencias han demostrado una gran Se en la identificación de pacientes con SCA. Entre el 92-98% de los pacientes con IAM y el 90% de los pacientes con AI son correctamente identificados e ingresados. (9,70,71). Sin embargo, la Ep diagnóstica es muy baja. Sólo entre un 30%-40% de los pacientes ingresados por DT y sospecha de isquemia miocárdica tienen un SCA. Por otro lado, como hemos comentado previamente entre un 2 y un 8% de IAM no son identificados como tales y son erróneamente dados de alta, con una mortalidad que dobla la de los pacientes hospitalizados.

Se han propuesto muchas estrategias para mejorar la fiabilidad diagnóstica, incluyendo redes neurales, y algoritmos diseñados para mejorar la estratificación de riesgo de pacientes con posible SCA. Estos algoritmos se han utilizado para estimar en un paciente concreto la probabilidad de IAM o de SCA o su riesgo de complicaciones cardiovasculares graves a corto plazo (72-75). Sin embargo, la utilidad de estos métodos es limitada por la pobre información inicial disponible habitualmente en urgencias y por la complejidad de los mismos. Aunque estos algoritmos pueden, en teoría, mejorar la identificación de pacientes

con alto riesgo de complicaciones susceptibles de beneficiarse de trombolisis, han sido utilizados principalmente para identificar pacientes con un riesgo bajo de complicaciones y que, por lo tanto, no requieren ingreso en la unidad coronaria ni en el hospital. A pesar de que la utilización de algoritmos ha sido validada en múltiples poblaciones, varios estudios prospectivos han demostrado su escasa relevancia en la rutina asistencial de los médicos de urgencias (76).

En resumen, con la valoración clínica y el ECG inicial la eficacia diagnóstica del SCA en urgencias es subóptima en términos de sensibilidad y especificidad diagnóstica: 1) mala sensibilidad, dado que no se identifica el 50% de SCA y, 2) mala especificidad, dado que si bien los pacientes identificados como SCA son de alto riesgo, un porcentaje elevado de pacientes ingresados como presuntos SCA no lo son.

1.5. Estrategias para aumentar la fiabilidad diagnóstica de la valoración inicial del paciente sospechoso de SCASEST

Se puede aumentar la fiabilidad diagnóstica inicial del SCA mediante la utilización de técnicas o exploraciones complementarias como:

- 1) ECG: Seriación del ECG.
 Monitorización continua del ST.
- 2) Técnicas de imagen: Ecocardiograma.
 Estudios de perfusión con radioisótopos.
- 3) Ergometría.
- 4) Marcadores biológicos de necrosis miocárdica (MNM)

La seriación electrocardiográfica.

La seriación rutinaria del ECG, la repetición del registro si el paciente presenta clínica o si esta desaparece y la comparación con registros previos mejoran enormemente el rendimiento del ECG inicial.

La Ergometría.

A pesar del gran número de pruebas diagnósticas que pueden ser empleadas en pacientes con dolor torácico y sospecha de SCA, la prueba de esfuerzo, aunque no exenta de riesgos, sigue siendo la más accesible y la más ampliamente utilizada. Sin embargo, su utilización requiere un conocimiento amplio de sus limitaciones. Como todo test diagnóstico, la seguridad de la

prueba para detectar enfermedad coronaria es críticamente dependiente no sólo de su sensibilidad y especificidad, sino también de la prevalencia de padecer la enfermedad en la población bajo estudio.

Es decir, una Ergometría positiva en un paciente joven, con dolor atípico y sin factores de riesgo probablemente se tratará de un falso positivo. En cambio si la historia clínica es típica, aunque la Ergometría sea negativa, la probabilidad de que sea un falso negativo es alta. La Ergometría, como cualquier otra prueba diagnóstica, no aporta mejora diagnosticada cuando es aplicada a grupos de pacientes que se encuentran en los dos extremos de alta o baja prevalencia de enfermedad.

Las limitaciones de la Ergometría no se circunscriben tan sólo a este análisis de probabilidad condicionada. No todos los pacientes pueden realizar físicamente la prueba de esfuerzo. En estos pacientes se imponen pruebas de estrés farmacológico con dobutamina o dipiridamol combinadas con técnicas de imagen como ecocardiograma o pruebas de medicina nuclear.

Asimismo, la presencia de alteraciones de la repolarización en el ECG basal obliga a combinar el esfuerzo y el ECG con alguna otra prueba de imagen como las ya mencionadas.

2.-MARCADORES BIOLÓGICOS DE NECROSIS MIOCÁRDICA

La isquemia persistente de los cardiomiocitos con la subsiguiente hipoxia o anoxia comporta un déficit en los mecanismos de producción de energía de la célula. Como consecuencia, se produce un aumento de la permeabilidad de la membrana celular y una alteración en los flujos de entrada y salida de constituyentes celulares hacia el espacio intersticial y posteriormente hacia el sistema linfático y la microcirculación. Si esta situación persiste se produce desestructuración, y necrosis celular (77).

Entre los constituyentes que salen de 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, difundirán de la célula lesionada, macromoléculas citoplasmáticas la mayor parte de naturaleza enzimática con mejor cardioespecificidad, como la creatina cinasa, la lactato dehidrogenasa, la aspartato aminotransferasa o la mioglobina. Si persiste la lesión celular y tiene lugar la necrosis 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 (mitocondrias, núcleo, complejo contráctil celular) intracelulares es siempre indicativa de lesión celular 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 ensayo utilizado para su medida. La elevación en sangre de 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 IAM (ver mas adelante, la redefinición del IAM) (78). Una elevación de marcadores cardioespecíficos en ausencia de cardiopatía isquémica obliga a buscar otros mecanismos patogénicos de lesión miocárdica (**tabla 2**).

Tabla 2 - Marcadores de necrosis miocárdica: Considerar todas las causas posibles

- **IAM**
- Trauma cardíaco
- Cirugía cardíaca
- ICC aguda/crónica
- Miocardiopatía hipertensiva
- Hipotensión
- Taqui / bradiarritmia
- TEP
- Diabetes
- Hipotiroidismo
- Miocarditis
- I. Renal
- Sepsis
- Amiloidosis cardíaca
- Cardiotoxicidad
- AVC

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

Los marcadores biológicos de daño miocárdico han jugado un papel fundamental en el diagnóstico, pronóstico y estratificación de riesgo de los pacientes con SCA. Hasta muy recientemente el diagnóstico del IAM se ha basado en la existencia de al menos dos de los tres siguientes criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1971 (79):

- Dolor torácico de características isquémicas.
- Alteraciones electrocardiográficas sugestivas.
- Aumento en plasma o suero de la actividad catalítica de la CK o la CKMB.

Sin embargo, una proporción significativa de pacientes con IAM presentan una sintomatología clínica atípica, o incluso no presentan síntomas sugestivos de isquemia miocárdica (10). Por otra parte, aunque es indiscutible la utilidad del ECG en el diagnóstico de los SCA, existen pacientes con IAM que presentan alteraciones no específicas del ECG o trazados difícilmente interpretables que dificultan su diagnóstico (80). Por este motivo, la medida de los marcadores biológicos de necrosis miocárdica ha sido y sigue siendo básica para el diagnóstico del IAM.

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

- 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 isquemia miocárdica, no es posible todavía su utilización en la práctica clínica (81-83). Por lo tanto, el diagnóstico de 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 esfuerzo controladas.
- Necesitan un tiempo mínimo de evolución para poder ser detectados como anormalmente elevados. Para los médicos de urgencias (a no ser que se disponga de una unidad de observación) la utilidad fundamental de los marcadores cardíacos radica en su primera determinación. Sin embargo, la morbimortalidad en los SCA disminuye en relación directa a la precocidad con que se inicia su tratamiento. Al haberse producido una mejora en nuestra capacidad terapéutica resulta fundamental identificar los pacientes con SCA lo más precozmente posible para poder aplicar los tratamientos en el intervalo de tiempo en que su eficacia es máxima. En un estudio con más de 2000 pacientes, la determinación inicial de CKMB sólo tuvo una Se diagnóstica de IAM del 46%. Cuando la positividad de CKMB se combinó con un valor inicial elevado de mioglobina, la sensibilidad aumentó al 62% aunque con una reducción en la Ep (84). Por lo tanto en el SCA sin elevación del ST la toma de decisiones muchas veces no puede establecerse con una única determinación de marcadores biológicos de necrosis miocárdica. Por ello, es necesario el desarrollo de

nuevos marcadores o estrategias que evidencien la necrosis y, idealmente la isquemia miocárdica con la máxima precocidad. En la actualidad en la evaluación de pacientes con DT y ECG sin elevación del segmento ST se ha generalizado la determinación seriada de marcadores biológicos de necrosis en unidades de observación o unidades de dolor torácico. La seguridad y eficacia de unidades de observación de dolor torácico utilizando estrictos protocolos de evaluación ha sido extensivamente demostrada (13,23,44,85). Esta implementación ha demostrado reducir considerablemente la frecuencia de errores en el diagnóstico del IAM (del 4,3% al 0,4%) (85).

La elevación de marcadores biológicos de necrosis miocárdica se viene empleando de forma rutinaria en el diagnóstico del IAM desde hace más de 40 años. Desde 1954, cuando por primera vez se utilizó la medida de la actividad Aspartato Aminotransferasa (AST) para la evaluación de la necrosis miocárdica, hasta la actualidad el número de marcadores biológicos de la misma se ha incrementado notablemente (**tabla 3**).

Tabla 3 - Evolución de los marcadores de necrosis micárdica

1954. AST	1990. Isoformas de CKMB
1955. LD	1992. TnIc
1960. CK	1992. TnTc para estratificación de riesgo
1971. Definición del Infarto de Miocardio (OMS)	1995. TnTc. Sistemas Point of Care
1972. CKMB por electroforesis	1997. TnIc. Sistemas Point of Care.
1975. CKMB por inmunoinhibición	1997. TnTc para tratamiento antitrombótico (Estudio FRISC)
1975. Mioglobina por radioinmunoanálisis	1999. TnTc para fibrinólisis con GPIIb/IIIa (Estudio CAPTURE)
1985. CKMB concentración	2000. Redefinición del Infarto de Miocardio (ESC/ACC/AHA)
1989. TnTc	
1989. Mioglobina por métodos rápidos	

Históricamente se ha evolucionado desde marcadores poco sensibles e inespecíficos hasta los actuales que permiten reconocer las necrosis miocárdicas de pequeña extensión. Si bien es cierto, como se ha mencionado, que aún no se puede reconocer la etapa previa de la necrosis miocárdica mediante marcadores biológicos de isquemia, los nuevos marcadores (medida de la concentración de troponinas cardíacas, mioglobina o CKMB) 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 diferentes marcadores biológicos de necrosis miocárdica, con diferentes propiedades y valor semiológico. Todos ellos son proteínas; los que más se utilizan o han sido utilizados en la clínica son de naturaleza enzimática como la creatina cinasa total (CK) y su isoenzima cardíaca (CKMB) y las isoformas de la CKMM (CKMM₁, CKMM₂ y CKMM₃) y la CKMB (CKMB₂ y CKMB₁), y no enzimáticas como las troponinas T e I cardíacas (TnT_C, TnI_C) y la mioglobina. Las características de estos marcadores, excluidas las isoformas de CKMM y CKMB, se resumen en las **tablas 4 y 5**

Tabla 4 - Características ideales de los marcadores de necrosis miocárdica

Características ideales	CK total	CKMBa	CKMBm	MIO	TnT	TnI
Practicabilidad	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Disponibilidad métodos	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Tiempo analítico corto	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Especificidad elevada	No	No	No	No	Si	Si
Sensibilidad microIAM	No	No	No	No	Si	Si
Sensibilidad precoz IAM	No	No	No	Si	No	No
Sensibilidad tardía IAM	No	No	No	No	Si	Si
Económico	Si	Si	No	No	No	No
Disponible en POC	Si	No	Si	Si	Si	Si

Abreviaturas: CK: creatina cinasa, CKMBa y CKMBm: actividad catalítica y concentración másica de creatina cinasa, respectivamente; MIO: mioglobina, TnT y TnI: isoformas cardíacas de las troponinas T e I, POC: Sistemas Point of Care.

Tabla 5 - Ventajas, inconvenientes y recomendaciones de los diferentes marcadores de necrosis miocárdica

Marcador	Ventajas	Inconvenientes	Recomendación
- CK total	<ul style="list-style-type: none"> - Rapidez analítica - Disponibilidad analítica - Capacidad de detección del reinfarto precoz - Disponibilidad de sistemas tipo POC 	<ul style="list-style-type: none"> - Escasa cardiospecificidad - Escasa sensibilidad - Poco útil para predecir riesgo cardiovascular 	- Recomendable sólo si no se dispone de la medida de concentración de CKMBm o troponinas
- CKMB (actividad)	<ul style="list-style-type: none"> - Rapidez analítica - Disponibilidad analítica - Capacidad de detección del reinfarto precoz 	<ul style="list-style-type: none"> - Escasa cardiospecificidad, 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 CKMBm o troponinas
- CKMB (masa)	<ul style="list-style-type: none"> - Rapidez analítica - Disponibilidad analítica - Capacidad de detección del reinfarto precoz 	<ul style="list-style-type: none"> - Escasa cardiospecificidad, pero mejor que CK total - Escasa sensibilidad - Poco útil para predecir riesgo cardiovascular 	- Usar como alternativa si no se dispone de troponinas
- Mioglobina	<ul style="list-style-type: none"> - Rapidez analítica - Disponibilidad analítica - Capacidad de detección precoz del infarto - Capacidad detección reperusión - Disponibilidad de POC 	<ul style="list-style-type: none"> - Poca cardiospecificidad - Poca sensibilidad global en el infarto (no detecta infartos poco extensos) - Poca sensibilidad para el diagnóstico subagudo del infarto - Poco útil para predecir riesgo CV 	- No utilizar como único marcador
- Troponinas	<ul style="list-style-type: none"> - Rapidez analítica - Disponibilidad analítica - Mejor sensibilidad diagnóstica - Cardiospecificidad - Disponibilidad de POC - Útil para guiar terapéutica 	<ul style="list-style-type: none"> - Escasa "introducción" en la práctica diaria - Poca sensibilidad IAM < 3 h. - Utilidad limitada para ReIAM 	<ul style="list-style-type: none"> - Útil como marcador único - Debe considerarse su perfil de imprecisión (guías)

2.2. Marcadores biológicos "clásicos"

Creatinin cinasa total.

Hasta la disponibilidad de los nuevos marcadores biológicos, la creatin cinasa total (CK) ha sido el marcador biológico más utilizado para el diagnóstico de las alteraciones miocárdicas y del músculo esquelético. 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 un enzima, con distribución prácticamente universal en todos los tejidos ya que cataliza una reacción de transferencia de energía como es la fosforilación de la creatina a creatina fosfato. En la célula se localiza mayoritariamente 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 hombres que en las 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 horas del inicio de la sintomatología. La CK no es una molécula cardiospecífica y sus intervalos de referencia

varían, como se ha comentado con la masa muscular, pero también con la edad (disminuyen con la edad), raza (su actividad es más elevada en la raza negra), actividad física (aumenta tras la práctica de la misma en relación directa a la duración e intensidad de la misma e inversamente al nivel de entrenamiento previo) y sexo (mayor en hombres) (87). Además la CK puede elevarse en una gran variedad de condiciones patológicas sin que exista necrosis miocárdica (11,87), por lo que la determinación aislada de CK es de limitada utilidad en el diagnóstico del IAM.

Creatin cinasa MB (CKMB)

Los isoenzimas representan adaptaciones especializadas de las enzimas en diferentes células y tejidos. Los isoenzimas están constituidos por agrupaciones de monómeros. Existen tres isoenzimas de la CK, cada uno compuesto de dos monómeros, M y B, que se agrupan en dímeros, para constituir el enzima funcional. La CKMM (homodímero del monómero M) se localiza predominantemente (95% del total de CK es CKMM) en el músculo estriado esquelético y la CKMB (heterodímero de los monómeros M y B) abunda más en el miocardio (se ha descrito que hasta el 20% del total de la CK en el miocardio enfermo es CKMB, aunque esta proporción es menor en el miocardio sano) (88). Existe un tercer isoenzima, el homodímero del monómero B, la CKBB, que se localiza preferentemente en el sistema nervioso central e intestino. De acuerdo a lo anterior la CKMB constituye la fracción más cardioespecífica de los que forman parte de la llamada CK total.

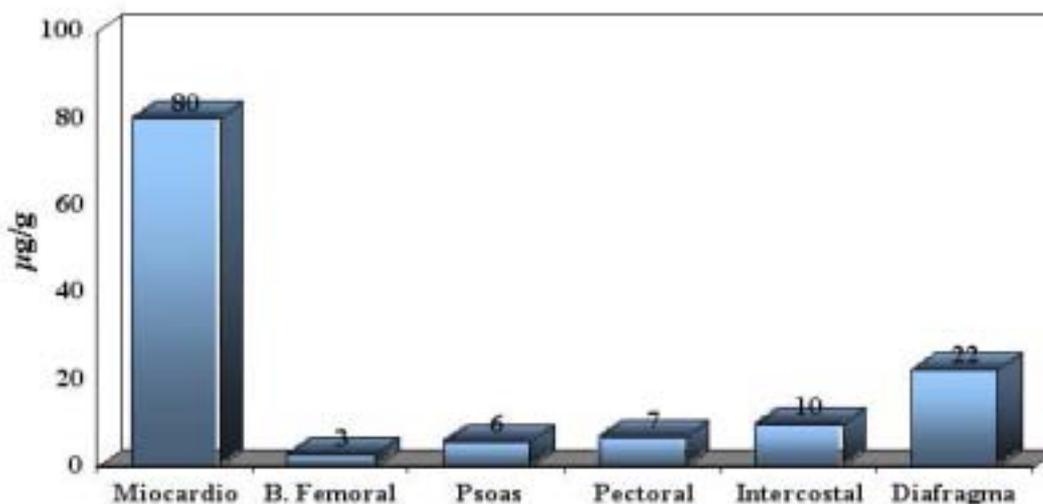
No obstante, la CKMB también se encuentra en una escasa proporción en el músculo esquelético (aproximadamente el 5% de toda la actividad CK es CKMB), aunque esta proporción puede elevarse en determinadas condiciones fisiológicas (ejercicio físico extremo, i.e. maratonianos) o patológicas (miopatías genéticas o secundarias) (11,89) e, incluso, en determinadas patologías extramusculares como algunas neoplasias (11,88). Por estos motivos, la presencia de un “ruido de fondo”, fisiológico o patológico, extramiocárdico, de la actividad catalítica circulante de la CKMB en el plasma de individuos sanos limita el valor semiológico de la CKMB en la evaluación del SCA. Otra importante limitación del valor semiológico de la medida de la CKMB 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 macrocinasas (90) o las cinasas inespecíficas al provocar este falso aumento de la actividad catalítica plasmática de la CKMB, pueden producir valores de CKMB compatibles con IAM en pacientes no afectados del mismo.

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

La mayor parte de estos problemas metodológicos asociados a la medida de la actividad catalítica de la CKMB han sido solventados por la medida de la concentración de masa. Por este motivo, y también por su superior sensibilidad y precisión analítica, los inmunoanálisis para medir la concentración de masa de la CKMB (CKMBm) han desplazado a la medida de su actividad catalítica (91).

Aunque proporcionalmente la concentración de CKMB en el músculo cardíaco supera en mucho a la de los diferentes músculos esqueléticos (**Figura 2**), globalmente la masa de esta musculatura es muy superior a la cardíaca y como consecuencia del recambio normal de la musculatura esquelética existe siempre una concentración plasmática significativa de CKMB

Fig. 2 - Contenido de CKMB ($\mu\text{g/g}$) en diferentes músculos estriados

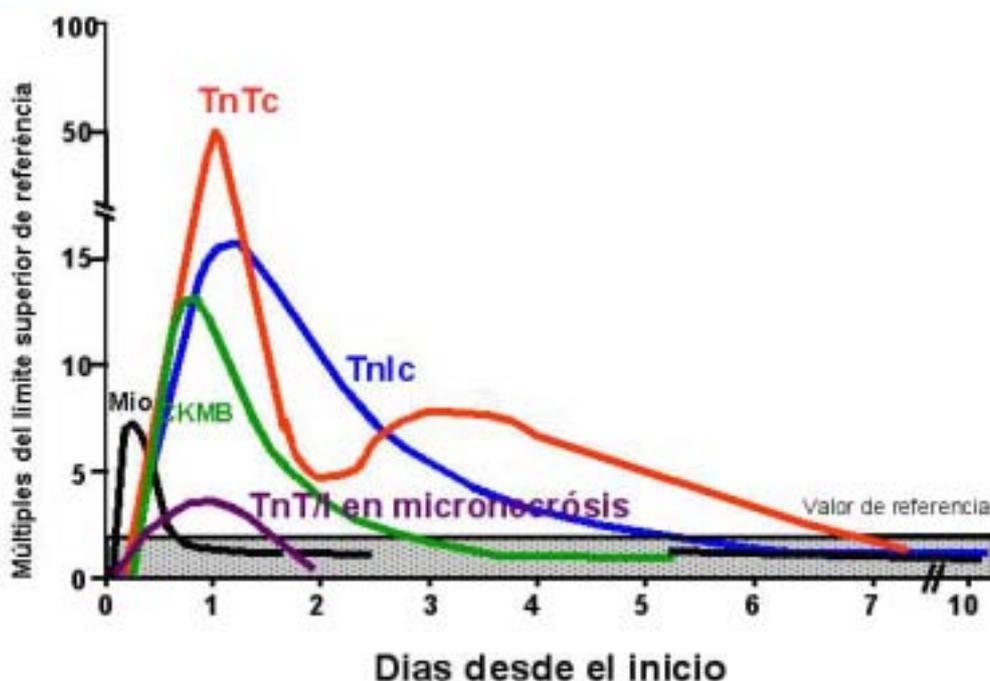


Los valores de CKMBm varían dependiendo del método del inmunoanálisis utilizado para su medida, aunque se está desarrollando un estándar internacional que permita la

transferibilidad de resultados entre diferentes métodos. Es recomendable, pues, obtener valores de referencia de la CKMBm en cada laboratorio. Al igual que para la medida de la actividad catalítica, la razón concentración de CKMB/actividad catalítica total de CK mejora su cardioespecificidad (92)

La actividad/concentración de CKMBm puede detectarse aumentada en plasma a partir de las 4-6 horas del inicio de los síntomas del IAM y permanece elevada hasta las 24-36 horas del inicio de los síntomas (93-95) (**figura 3**).

Fig. 3 - Cinética de liberación de los biomarcadores



Debido a esta rápida elevación y caída, puede utilizarse para detectar un reinfarcto ulterior. Del mismo modo que la mioglobina y la CK, la CKMB 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 miocárdica (87). Al no ser un marcador precoz de necrosis miocárdica, la determinación inicial al ingreso del paciente es normal entre el 35-50% de pacientes con IAM (96,97). Otra limitación importante de la CKMB es que no es de ayuda en la estratificación de riesgo de la angina inestable (98).

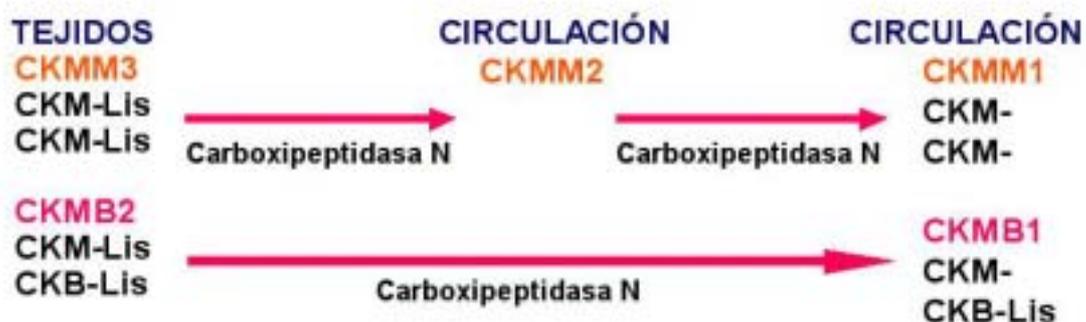
Hasta el desarrollo de los más recientes marcadores de necrosis miocárdica la CKMB ha jugado un papel crítico en el diagnóstico del IAM basado en los clásicos criterios de la OMS. Esencialmente, a pesar de sus limitaciones la CKMB ha sido el patrón “oro” frente al cual se han comparado los otros marcadores de necrosis miocárdica.

La verdadera sensibilidad de la CK/CKMBm no ha sido estudiada en el SCA sin elevación del ST frente a otro patrón de referencia. Esto ha representado un sesgo importante en los estudios con otros marcadores más sensibles de IAM como las troponinas, que al ser comparados con la CKMB aparecen como menos específicos

Isoformas de la CKMB.

Las isoformas de CKMM y CKMB son el resultado de modificaciones postranscripcionales de los isoenzimas de la CK, que conservan la actividad del enzima, pero difieren en su masa molecular y en otras propiedades fisicoquímicas (99). En el músculo (cardíaco y esquelético) sólo existe una isoforma de CKMM y CKMB (CKMM₃ y CKMB₂) que es el isoenzima codificado genéticamente. Tras la necrosis miocárdica, la CKMM₃ y la CKMB₂ son liberadas al plasma en donde, por la acción de una carboxipeptidasa, son convertidas rápidamente la CKMM₃ en CKMM₂ y CKMM₁ y la CKMB₂ en CKMB₁ (100). En condiciones normales, las isoformas tisulares de CKMM₃ y CKMB₂ están en equilibrio con las isoformas plasmáticas (CKMM₂-CKMM₁ y CKMB₁) y la razón entre ambas (CKMM₃/CKMM₁ y CKMB₂/CKMB₁) es próxima a 1,0. La conversión de las isoformas tisulares en isoformas plasmáticas es más rápida para la CKMB₂ que para CKMM₃ (**Figura 4**)

Fig. 4 - Génesis de las isoformas de la CKMB



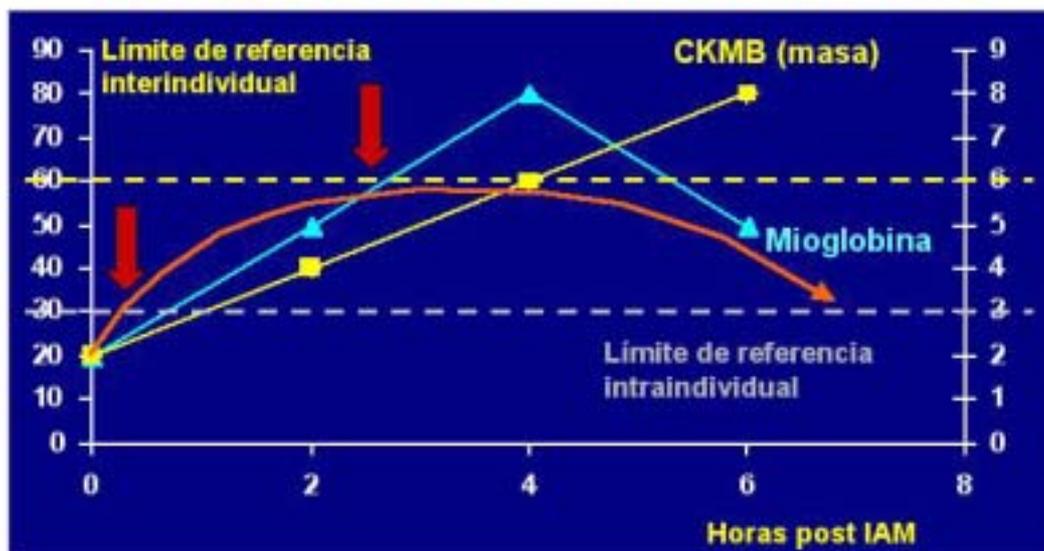
Durante el IAM se libera una gran cantidad de CKMB₂ desde el miocardio. Que no puede ser completamente transformada en CKMB₁ en plasma; en consecuencia, una razón CKMB₂/CKMB₁ ≥ 1,5 tiene una elevada sensibilidad diagnóstica de necrosis miocárdica, especialmente entre las 0-6 horas de evolución de la misma (15). La determinación de las isoformas de la CKMB puede detectar cerca del 100% (92%) de las necrosis miocárdica en las primeras 6 horas de evolución del DT, aunque su valor semiológico más importante es su elevado VPN de IAM. En un estudio reciente en pacientes con DT atendidos en urgencias, las isoformas de la CKMB fueron los marcadores más sensibles (91%) en el diagnóstico precoz (< de 6 horas) de IAM (101). Sin embargo, al igual que con la CK total, CKMB y mioglobina, las isoformas de CKMB no son cardioespecíficas al hallarse distribuidas por un igual en el músculo esquelético y miocárdico (102). 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 CKMB (y CKMM) en el diagnóstico habitual del IAM sea escasa.

Mioglobina.

La mioglobina, es una proteica 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 de los síntomas, pudiéndose detectar el aumento de sus concentraciones, en algunos casos, a partir de la 1^a-2^a hora de evolución del IAM. La mioglobina alcanza su máxima concentración en plasma entre las 6 y 12 horas post-IAM y desaparece de la circulación entre 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 precoz del IAM. En la actualidad mediante anticuerpos monoclonales aplicados a inmunoanálisis no radioisotópicos, puede medirse la mioglobina en minutos y, en consecuencia, utilizarse para el diagnóstico precoz del IAM (103). 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, existe una concentración basal de mioglobina (y del resto de moléculas que comparten estas propiedades) en plasma que limita su cardioespecificidad y su precocidad diagnóstica. Ello,

al igual que ocurre con el resto de moléculas no cardiospecíficas, limita su precocidad y sensibilidad diagnóstica (figura 5).

Fig. 5 - Marcadores no cardiospecíficos: limitación en su precocidad y sensibilidad diagnóstica



Para mejorar su cardiospecificidad se ha sugerido, la determinación concomitante de un enzima específico del músculo esquelético como la anhidrasa carbónica III. Esta medida, no obstante, no se halla disponible para su uso rutinario. La mioglobina también se encuentra elevada en pacientes con insuficiencia renal por la disminución de su aclaramiento (104); por esta razón, su eficiencia diagnóstica en este tipo de pacientes con elevado riesgo de padecer necrosis miocárdica es baja (105). Finalmente, existen razones metodológicas que limitan su eficiencia diagnóstica, ya que no existe una única concentración que identifique, la necrosis miocárdica y ésta varía dependiendo del método de medida utilizado (106).

La principal utilidad de la mioglobina reside en su elevada sensibilidad y VPN en las primeras horas del infarto (107,108). En consecuencia, midiendo la mioglobina puede descartarse eficazmente la necrosis miocárdica en las 6 primeras horas del ingreso del paciente (109,110). No obstante, su escasa cardiospecificidad y su aclaramiento renal hacen que su VPP sea escaso. Los pacientes con concentración elevada de mioglobina al ingreso, pero sin aumento de la misma en determinaciones seriadas, representan un número elevado de falsos positivos, por lo que un único valor elevado de mioglobina no puede utilizarse aisladamente en la toma de decisiones. Un aumento aislado de mioglobinas en un paciente con ECG no diagnóstico obliga a la determinación ulterior de otro marcador mas

cardioespecífico para su correcta valoración (84,111). Se ha recomendado que para mejorar su especificidad diagnóstica se valoren sus incrementos porcentuales sobre la determinación basal (112,113).

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.

2.3. Nuevos marcadores biológicos de necrosis miocárdica. Las troponinas

El complejo de la troponina situado en el filamento fino del complejo tropomiosina de las células contráctiles es fundamental para la función de la musculatura estriada.

El complejo troponina está constituido por tres subunidades proteicas codificadas por genes diferentes (114): la troponina C se une al calcio regulando la activación de los filamentos finos durante la contracción muscular; el peso molecular de su isoforma cardíaca es de 18 kDa . La Troponina T liga el complejo troponina a la tropomiosina; su isoforma cardíaca tiene un peso molecular de 37 kDa (115). La troponina I es la subunidad inhibitoria. Previene la contracción muscular en ausencia de calcio y troponina C; su isoforma cardíaca tiene un peso molecular de 23 kDa (116).

La despolarización del músculo esquelético produce una liberación intracelular de calcio, que se une a la troponina C. Se produce un cambio estructural en el complejo troponina-tropomiosina que permite la interacción entre la actina y la miosina y por consiguiente la contracción muscular.

Tan sólo para la troponina I y T se han identificado isoformas tejido específicas (117,118). Se han identificado tres isoformas de troponina I: para los musculos esqueléticos de contracción rápida y lenta y para el músculo cardíaco. La isoforma cardíaca de troponina I (TnIc) tiene una secuencia extra de 26 aminoácidos en su porción N-terminal con un peso molecular de 22,5 kDa (119). La TnIc se encuentra mayoritariamente ligada al aparato contráctil del miocardio, pero alrededor de un 8% se encuentra libre en el citoplasma celular (120). La TnIc es la única troponina I expresada durante el desarrollo fetal en las células miocárdicas. En ningún momento se expresa TnIc en el músculo esquelético periférico, incluso durante el desarrollo fetal (121)

La troponina T, también se encuentra en tres isoformas diferentes. Las subformas de la musculatura esquelética son ligeramente diferentes a la isoforma cardíaca (TnTc) (118; 122). Entre un 6,6% y un 8% del total de la TnTc se encuentra al igual que la TnIc en forma libre

en el citoplasma del cardiomiocito (123). A diferencia de la TnIc, la TnTc si se expresa durante el desarrollo fetal en la musculatura esquelética, para desaparecer gradualmente tras el nacimiento momento en que las isoformas esqueléticas se hacen preponderantes, de manera que la TnTc no se expresa en la musculatura esquelética adulta (120).

La troponina C existe solo como 2 isoformas. La isoforma de contracción rápida sólo se encuentra en la musculatura esquelética, mientras que la isoforma de contracción lenta se encuentra tanto en la musculatura esquelética como en la cardíaca (114). Debido a esta falta de especificidad, la troponina C no tiene interés en la práctica clínica y ha sido la troponina menos estudiada. Las secuencias aminoácidas diferenciales entre las TnTc y la TnIc permite distinguir las inmunológicamente de las isoformas músculo-esqueléticas y desarrollar anticuerpos monoclonales específicos para la TnTc y para la TnIc (124-126).

El peso molecular de la troponina es considerablemente inferior al de la CKMB (22,5 kda para la TnIc, y 37 kda para la TnTc) y su concentración en la célula miocárdica es elevada (4-11 mg/g de tejido seco) alrededor de diez veces superior a la de la CKMB, por lo que en caso de lesión miocárdica se generan amplios gradientes entre los compartimientos intra y extracelular. Estos factores sugieren que la troponina a pesar de ser una molécula predominantemente estructural, su fracción citoplasmática debería liberarse tan precozmente como la CKMB. Pocos estudios han comparado la cinética de liberación de TnTc y CKMBm tras un IAM, pero en uno de ellos se ha observado que la TnTc se libera antes que la CKMBm (127).

Ante un proceso de necrosis miocárdica, la troponina cardíaca se detecta en plasma a partir de las 4-6 horas del inicio de los síntomas reflejando, probablemente, la liberación precoz de su componente citoplasmático. La cinética de liberación de TnTc y TnIc es diferente. La TnTc tiene un máximo inicial a las 12h de los síntomas, seguida de un “plateau” hasta las 48h y una caída gradual hasta los 10 días lo que permite el diagnóstico subagudo del infarto; no obstante, la detección de concentraciones aumentadas en plasma (que es variable entre los 7-21 días) depende de la extensión del IAM (128) La TnIc muestra una dinámica semejante, pero con un máximo de menor magnitud (129) 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. Se ha sugerido que estas diferencias podrían ser relevantes en el diagnóstico en urgencias de los pacientes con DT y en la estratificación de riesgo de los pacientes con SCA (130). Dado que el tiempo de vida medio de la troponina es de 2 horas, estas elevaciones de troponina persistentes en plasma reflejan la degradación y lenta liberación del componente estructural miocitario lesionado (123, 131).

Límite de referencia para definir la necrosis miocárdica

En ausencia de necrosis miocárdica aguda o subaguda, la concentración de las troponinas cardíacas en plasma ha de ser indetectable ($< 0,01 \mu\text{g/L}$); 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 cardioespecífica. Esta cardioespecificidad permite reconocer necrosis miocárdicas de pequeño tamaño, 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 miocárdica (132-134) e, incluso, daños miocárdicos existentes en el curso de patologías no cardíacas (135) que empeoran el pronóstico 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 IAM elaboradas por la European Society of Cardiology, la American Heart Association y el 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 (78). 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 ensayos de troponina que deberán intentar mejorar al máximo la imprecisión de los mismos. 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 ensayos deben ser, aproximadamente, 5 veces inferiores a los límites de decisión clínica obtenidos utilizando el criterio

anteriormente señalado (136). En la actualidad ningún análisis de troponina (T/I) consigue el 10% ó menos de CI a una concentración de 0,01 ug/L (137) (**Figura 6**).

Fig. 6 - Características de los diferentes inmunoanálisis de troponina cardíaca

Análisis	LID	P99	ROC Punto de corte	10% CV Punto de corte
Roche Elecsys (TnT)	0,01	0,01	0,1	0,04
Cardiac Reader (POC)	0,01	0,01	0,1	0,04
Dade-Behring				
- Dimensión	0,04	0,07	1,5	0,4
- CS	0,03	0,07	1,5	0,14
- Opus	0,10	0,10	1,5	0,3
Sanofi				
- Access	0,01	0,03	0,5	0,06
Abbott				
- AxSYM	0,14	0,5	2,0	0,8
Bayer				
- ACS	0,3	0,10	1,0	0,35
- Centaur	0,02	0,10	1,0	0,35
- Immuno	0,10	0,10	0,9	0,35
DPC				
- Immunlite	0,20	nd	1,0	0,6
- Turbo	0,50	nd	nd	0,6
Biosite triage (POC)	0,19	0,19	1,0	0,5
First medical (POC)	0,017	0,09	0,4	0,3
Ortho ECI	0,02	0,10	1,0	0,2
Tosoh AIA	0,45	0,45	1,4	0,8

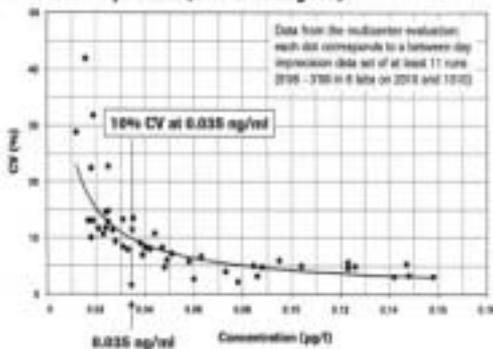
Para el actual inmunoanálisis de tercera generación de la única TnTc disponible en el mercado (Roche diagnosis®) utilizando el sistema Elecsys® 2010, la concentración de troponina que cumple con este requisito metodológico de un $CI \leq 10\%$ es 0,035 ng/ml. En nuestro hospital, utilizando el inmunoanálisis de segunda generación de TnTc determinado por el sistema Elecsys® 1010 la concentración de troponina con un $CI \leq 10\%$ es $\leq 0,04 \mu\text{g/L}$. (**Figura 7**)

Fig. 7 - Perfil de imprecisión de la TnT (ELECSYS)

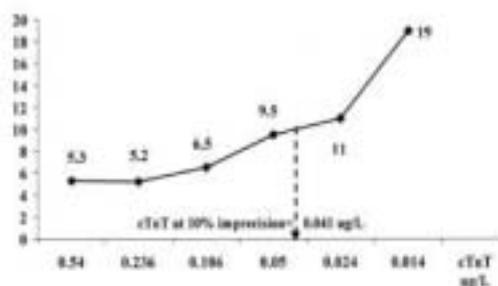
Estudio multicéntrico Europeo

Estudio Sant Pau

Elecsys Troponin T:
Precision profile (trend analysis)



Between-batch imprecision (n=12) of the
assay of cTnT on the Elecsys 1010 system



Es importante destacar que para la TnTc el percentil 99 de la población normal es 0,01 µg/L por lo que utilizar puntos de corte elevados, puede disminuir la sensibilidad diagnóstica de IAM y facilitar el alta errónea desde urgencias de pacientes con necrosis miocárdica. En la medida que los fabricantes de troponina mejoren su fiabilidad diagnóstica a niveles bajos de troponina aumentará nuestra sensibilidad diagnóstica de IAM de poca extensión evitándose altas erróneas de pacientes desde urgencias.

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. Dependiendo del límite de normalidad utilizado se han descrito en las primeras 6 horas del IAM, sensibilidades diagnósticas de IAM del 99-100%, y especificidades entre el 46 y el 96% (127, 138-141) sensiblemente inferiores a las de la CKMB. Esto es debido a que los estudios de validación diagnóstica de la TnTc en el IAM han tomado como patrón diagnóstico de IAM de acuerdo a los criterios clásicos de la OMS a la CKMB. Sin embargo si se compara la especificidad para lesión miocárdica de la troponina y de la CKMB en un mismo grupo de pacientes con clínica y ECG sugestivas de isquemia miocárdica, la especificidad de la troponina es superior a la de la CKMBm (142).

Para el caso de la TnIc existen una gran variedad de inmunoensayos (más de 10) con una gran variabilidad interanalítica debido a diferentes especificidades de los anticuerpos usados para detectar las diferentes formas liberadas libres o acomplexadas, fosforiladas o oxidadas (ver mas adelante) (128). Incluso un ensayo desarrollado por un mismo fabricante, muestra diferentes valores para definir necrosis miocárdica cuando se aplica a diferentes

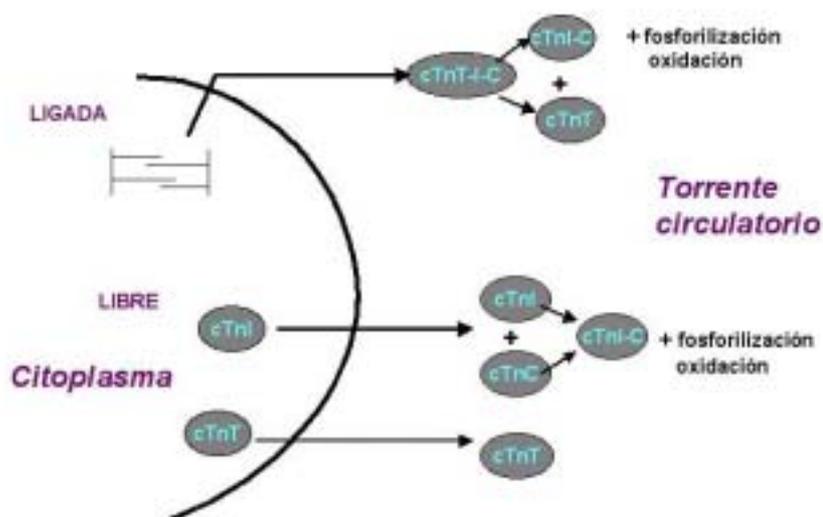
instrumentos (**figura 6**). Los resultados de TnIc de diversos métodos no son, pues, homologables ni, por lo tanto, existe un único valor de referencia que defina necrosis miocárdica. A modo de ejemplo, este valor puede variar entre diferentes métodos en un factor de 20 (de 0,1 a 2,0 ug/L). Por lo tanto si se utiliza TnIc para el diagnóstico de la necrosis miocárdica, el punto de corte debe basarse en límites de decisión obtenidos en el laboratorio específicamente para el inmunoanálisis de TnIc utilizado. Actualmente se trabaja en el desarrollo de un material de referencia para TnIc que permita la homologación de diferentes ensayos y la transferabilidad de los valores obtenidos con los mismos.

Liberación al plasma

Se ha demostrado que tras un IAM el cardiomiocito libera inicialmente al plasma TnTc libre y, posteriormente 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-TnC (143). 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 reducida (144) (**Figura 8**).

La proporción de TnIc y TnIc-TnC segregadas tras el infarto de miocardio varía con el

Fig. 8 - Liberación plasmática de las troponinas



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 o desfosforilados o degradados proteolíticamente. Esta multiplicidad de formas circulantes en plasma contribuye

a incrementar la diferencia entre los valores de TnIc obtenidos mediante diferentes métodos ya que, como se muestra en la figura 6.

Distintos métodos reconocen con afinidad variable a las diferentes formas de TnIc (144). 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 110 (128); en consecuencia, el mencionado Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage de la IFCC recomienda que los anticuerpos utilizados para el desarrollo de ensayos de troponina reconozcan, preferentemente, aquellos epitopos localizados en la región estable de la molécula que, en consecuencia, resultan nada o poco afectados por la formación de complejos u otras modificaciones "in vivo" (143).

Re-expresión 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 diferencialmente 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 tejido (11). No obstante, en algunos modelos animales (145) y en algunas patologías del músculo esquelético (polimiositis y distrofias musculares genéticas o miopatía asociada a la insuficiencia renal crónica) se ha observado reexpresión de algunas isoformas cardíacas de TnT (146). El hallazgo de la reexpresión de isoformas cardíacas en el músculo esquelético, fué coincidente con la observación de que numerosos pacientes con insuficiencia renal avanzada mostraban valores detectables de TnTc en plasma, el número de los que mostraban aumentos de TnIc era considerablemente menor (147). Estos resultados fueron obtenidos con las primeras versiones del ensayo de TnTc, que presentaba una cierta reacción cruzada (4-10%) con la TnT del músculo esquelético (148). La versión actualmente disponible del ensayo 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 reconoce conjuntamente ninguna de las isoformas cardíacas que se re-expresan en el músculo estriado (149); por lo tanto, el inmunoensayo que actualmente se

emplea para la medida de la TnTc no produce falsos diagnósticos de necrosis miocárdica en pacientes con insuficiencia renal (150). Sin embargo, el actual ensayo de TnTc muestra 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 de entre el 4 y el 17% (151). Los seguimientos a corto y 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 la TnIc (152). 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 este se relaciona con una peor evolución en cuanto a acontecimientos cardiovasculares futuros, aunque los mecanismos que lo provocan aún están por conocer.

Fuentes de error de los ensayos de troponina

Aparte de lo ya comentado respecto a la diferente afinidad de los anticuerpos empleados en los ensayos de TnIc por las diferentes formas circulantes, existen otras fuentes de error inherentes a los métodos de medida de TnTc y TnIc.

Tanto el ensayo de TnTc como los de TnIc muestran valores más bajos en plasma obtenido sobre heparina que en suero; además en las fases más tempranas (<24 horas) del infarto los valores obtenidos en plasma heparinizado son menores (60-70% de los observados en suero) que los observados (aproximadamente 90%) en las fases más avanzadas (>24 horas) (153,154).

El ensayo de TnTc puede interferirse por la presencia en plasma de un exceso de biotina. Por su parte, los ensayos 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 más exhaustiva revisión de estas causas de error se recomienda consultar la revisión de Collinson et al (128).

Sistemas de medida a la cabecera del paciente (Point of Care, POC)

Con la utilización de un laboratorio central para la determinación de los marcadores cardíacos, son habituales retrasos de unos 60 minutos en la obtención de resultados. La utilización de los sistemas POC en la cabecera del paciente tiene un papel potencial en el servicio de urgencias, al reducir los retrasos relacionados con el transporte, procesamiento de la muestra y, recepción de los resultados por parte del médico. En general los POC se correlacionan aceptablemente con los valores del laboratorio central (155,156)

La National Academy of Clinical Biochemistry (157), 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 hora, 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 constituyentes utilizados por las unidades de emergencias en los pacientes críticos. Por ello, facilitan el diagnóstico precoz del IAM y contribuyen a disminuir el tiempo de estancia del paciente en los 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, 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 aporten para la selección de los pacientes a hospitalizar o dar 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 sistemas (158).

La TnT puede determinarse de manera fiable en la cabecera del paciente (sin necesidad de un laboratorio central), en 15-20 minutos tanto a través de tiras reactivas cualitativas, como de lectores cuantitativos de las mismas, (159-162). Asimismo existen sistemas POC que permiten medir TnIc cuantitativamente (163) y TnIc, mioglobina y concentración de CKMB de forma conjunta (155) en tiempos analíticos inferiores a los 15 minutos; 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 CKMB.

En un estudio de 721 pacientes con 102 IAM, se evaluó el rendimiento diagnóstico precoz de IAM de tiras reactivas de TnTc (determinaciones basales, a las 3 y 6 horas del ingreso) comparado de manera ciega con determinaciones cuantitativas de TnTc en el laboratorio central. El estudio demostró una sensibilidad diagnóstica de IAM a las 6 horas del 70% con la utilización de tiras reactivas versus un 80% utilizando valores cuantitativos determinados en el laboratorio central (156). En una segunda fase del mismo estudio, se demostró la influencia del POC de TnTc en la toma de decisiones por parte del médico de urgencias. Los pacientes con resultados positivos para el POC de TnTc tuvieron mayor probabilidad de ingresar en la unidad coronaria, mientras que los pacientes con POC de TnTc negativos ingresaron menos en la unidad coronaria (164).

Un subestudio del TIMI 11 A, demostró el rendimiento pronóstico del POC de TnTc en 597 pacientes con SCA sin elevación del ST. Los resultados positivos precoces (< 10 min) de las tiras reactivas cualitativas de TnTc tuvieron una tasa de mortalidad del 4,2% versus un 1,1% con resultados tardíamente positivos o negativos (165).

El POC de CKMB/Mioglobina demostró ser más efectivo que el POC de TnTc para el diagnóstico precoz de IAM en un estudio comparativo con 75 IAM (166).

En otro estudio realizado en el SU, mediante la determinación de POC cualitativa de TnTc y TnIc en la cabecera del paciente, fue posible descartar IAM en las primeras seis horas de evolución de los síntomas (167). En este estudio se utilizaron tiras cualitativas de POC de TnT ($\text{positividad de TnT} \geq 0,2 \mu\text{g/L}$) y de TnI ($\text{positividad de TnI} \geq 0,1 \mu\text{g/L}$) en 773 pacientes consecutivos con DT de menos de 12 horas de evolución sin elevación del ST. Se excluyeron los pacientes que habían padecido un infarto de miocardio en las dos semanas previas. Entre los 47 pacientes diagnosticados de IAM (CKMB más de dos veces superior al límite superior de la normalidad), 44 tuvieron elevación de TnTc (94%) y 47 (100%) elevación de la TnIc. Entre los 315 pacientes diagnosticados de AI, el POC de TnTc fue positivo en un 22% y el POC de TnIc en un 36%. Del análisis de estos resultados no puede inferirse superioridad del POC de TnIc sobre el POC de TnTc. Además de la diferencia en los valores de discriminación, sólo el POC de TnTc fue valorado en condiciones de rutina asistencial (varios médicos evaluaron la tira reactiva durante las 24 horas del día). En contraste, el POC de TnIc fue realizado retrospectivamente en muestras de plasma centrifugado (que mejora la capacidad analítica de la tira reactiva) por personal de laboratorio habituado en la interpretación de estos métodos analíticos.

Son necesarios más estudios referentes al impacto real de estos sistemas POC en la toma de decisiones por parte de los médicos de urgencias antes de que se generalice su utilización.

2.4.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 (79,168), 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 arbitrariamente 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 solvencia (169).

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) y la American Heart Association (AHA), que hacían recomendaciones específicas sobre la utilización de los marcadores biológicos de necrosis miocárdica para la detección del IAM (78). La utilización de los marcadores bioquímicos para la redefinición de IAM se basaba, especialmente, en los criterios bioquímicos propuestos en 1999 por la National Academy of Clinical Biochemistry (157).

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 nivel de concentración 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 MBm. 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 objetive al menos un valor de la misma que duplique el límite superior de referencia ó dos valores que estén por encima del mismo (78).

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

1) 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 lo tanto, en estos casos deben descartarse otras etiologías de lesión miocárdica (**tabla 2**) En el contexto de un paciente con isquemia miocárdica, las elevaciones de troponina deben ser etiquetadas como IAM, incluso con valores de CK MB normales (170). 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 (157,171). Se estima que entre un 15-48% de pacientes con DT en reposo, sugestivo de isquemia, diagnosticados anteriormente como AI por la "negatividad" de la CKMB, pueden ser reclasificados como IM sin elevación del ST debido a la detección de valores anormales de troponina (134,166,172-176). En la actualidad concentraciones elevadas de troponina cardíaca con valores de CKMB normal se consideran indicativas de lesión cardíaca, no detectada por métodos convencionales.

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

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

4) Para confirmar o descartar un IAM, las determinaciones de troponina cardíaca deben incluir valores obtenidos entre las 6-9 horas 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.

5) 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 inequívocamente entre la lesión debida a un IAM perioperatorio o a la producida por el procedimiento quirúrgico.

Como consecuencia de la redefinición del IAM, es necesario reevaluar el rendimiento diagnóstico de los diferentes marcadores biológicos de necrosis miocárdica en los SCA sin elevación del ST.

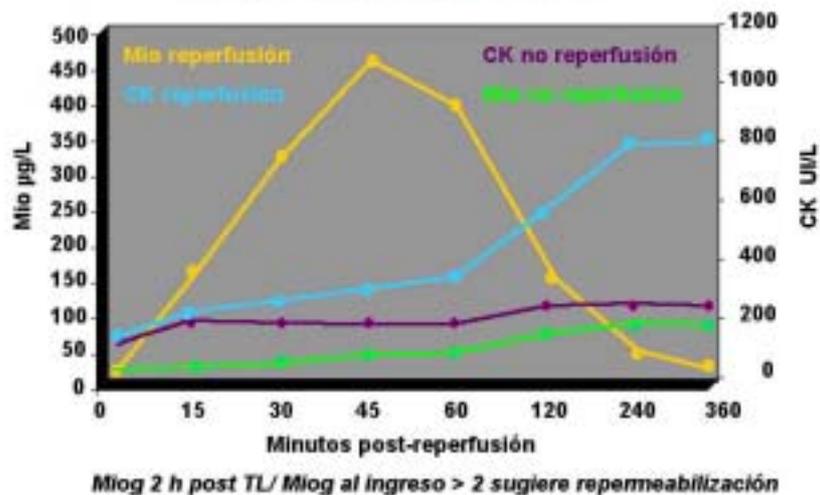
2.5. Papel de los MNM en el diagnóstico del SCA

En el SCA con elevación del ST.

La identificación en un contexto clínico sugestivo de isquemia miocárdica de una sobredesnivelación persistente del ST $\geq 0,1$ mV en dos o más derivaciones contiguas, es altamente sugestiva de IAM y obliga a considerar al paciente como candidato a tratamiento de revascularización coronaria. Sin embargo, las sobredesnivelaciones del segmento ST también pueden ser secundarias a la presencia de un aneurisma ventricular izquierdo, pericarditis, repolarización precoz, síndrome de Wolff–Parkinson-White, y tromboembolismo pulmonar, por lo que la valoración del contexto clínico del paciente es fundamental antes de asumir la presencia de un SCAEST. En pacientes con clínica sugestiva de isquemia miocárdica el diagnóstico de IAM es relativamente seguro (> 90%). En este grupo de pacientes, las decisiones terapéuticas agudas (tratamiento fibrinolítico, angioplastia coronaria) pueden y deben realizarse sin demoras, basándose, exclusivamente, en la historia clínica y los signos electrocardiográficos. En este contexto, todos los marcadores cardíacos diagnosticarán con posterioridad el IAM (101). En este grupo de pacientes los marcadores biológicos serán útiles además de para el diagnóstico retrospectivo del IAM para la valoración no invasiva de la reperfusión (**figura 9**).

La mioglobina, por su rápido recambio plasmático, es el mejor indicador del éxito o fracaso

Fig. 9 - Liberación de marcadores tras la reperfusión miocárdica



de las maniobras de reperfusión, para el diagnóstico de un posible reinfarto la CKMB sería el marcador de elección, por permanecer aumentada en plasma durante menos tiempo que la troponina y para la evaluación indirecta de la extensión de la necrosis miocárdica (para lo cual es recomendable, una vez establecido el diagnóstico de certeza de IAM, utilizar el marcador más económico, como la CK total).

En el SCA sin elevación del ST

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

En general, por encima de las 12 horas de evolución de los síntomas de isquemia miocárdica, la sensibilidad diagnóstica de IAM es elevada para todos los marcadores de necrosis miocárdica (177).

Los protocolos de exclusión de IAM, difieren entre centros, pero generalmente se utilizan determinaciones seriadas de CKMB cada 6-8 horas durante las primeras 12-24 horas.

En pacientes con ECG no diagnósticos, determinaciones de CKMB seriadas cada 3 horas han demostrado poseer una sensibilidad diagnóstica de IAM superior al 90% (94), superior a la seriación ECG (178)

En el año 1986 la American College of Physicians recomendó para el diagnóstico de IAM en estos pacientes, la seriación de CKMB al ingreso, y durante las siguientes 12-24 horas, junto a la determinación de LDH cuando el paciente ingresaba con posterioridad a las 24 horas del inicio de los síntomas (52).

En pacientes de bajo riesgo, determinaciones seriadas de CKMB negativas durante las primeras 12 horas tienen un VPN diagnóstico de IAM de 99,5% (179,180). Un protocolo ulterior con seriación de CKMB durante las primeras 9 horas desde el ingreso también ha demostrado ser suficiente para excluir en un 100% el IAM en pacientes de bajo riesgo (181).

En la actualidad esta estrategia diagnóstica en 9-12 horas no responde a las necesidades clínicas ni a las disponibilidades metodológicas (98,157). Se han estudiado alternativas para reducir el tiempo hasta el diagnóstico. Estas alternativas 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 mioglobina (112, 182), o de CKMB (183,184), la valoración del aumento absoluto de CKMB (185), la combinación de varios marcadores a partir de especímenes obtenidos durante las primeras 4-6 horas del ingreso (186-188), o el uso de determinaciones seriadas de CKMB masa durante las 3-4 primeras horas del ingreso (181,189). Con el uso de estas estrategias ha podido concluirse que la mayoría de pacientes sin elevación del ST en el ECG que presentan un IAM pueden ser diagnosticados dentro de las 4 primeras horas del ingreso

(84). El problema común a todos estos marcadores evaluados para el diagnóstico rápido (mioglobina, CKMB) 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 CKMB (94%) (109,110).

Las limitaciones de los marcadores bioquímicos específicos “clásicos” (CK, CKMB) de lesión cardíaca y la necesidad de mejorar la precocidad y especificidad diagnóstica de la necrosis miocárdica ha llevado al desarrollo de métodos de medida de marcadores expresados únicamente en el miocardio. La disponibilidad actual de inmunoanálisis cuantitativos y cualitativos rápidos y simples para la detección de marcadores sensibles y específicos de necrosis miocárdica como las troponinas, obliga a comparar entre diferentes perfiles bioquímicos cardíacos, y evaluar si los nuevos marcadores deben sustituir a los clásicos o si deben utilizarse en asociación con ellos para adoptar en la rutina asistencial la estrategia con mejor relación coste-eficacia (183, 190, 191).

Varios estudios han analizado en los últimos años el rendimiento diagnóstico de la mioglobina (110,192) y troponinas (97,191,193,194) en pacientes con SCA sin elevación del ST. Sin embargo, sólo unos pocos estudios se han realizado en pacientes consecutivos, no seleccionados con dolor torácico y sospecha de IAM. Estos estudios han descrito resultados discordantes en el diagnóstico precoz del IAM con mioglobina, CKMB y troponina. Bakker analiza 290 pacientes consecutivos con DT y sospecha de IAM de menos de 10 horas de evolución, objetivando un número importante de negatividades en la determinación inicial de mioglobina, TnT y CKMB. En un segundo estudio Bakker objetiva que la mioglobina y el ECG eran los mejores predictores de IAM en las primeras 4 horas de evolución del DT

La disponibilidad de un marcador cardioespecífico como la troponina puede cambiar substancialmente el diagnóstico de los pacientes con DT y sospecha de SCA en varios sentidos:

- (1) **Se puede aumentar significativamente la sensibilidad diagnóstica del IAM.** Debido al recambio normal de las células musculares estriadas, en el plasma de individuos normales se liberan cantidades variables de macromoléculas no cardioespecíficas. Esto comporta la necesidad de establecer límites superiores de referencia para el diagnóstico: 150-180 UI/L (medidas a 37°C) para la actividad catalítica total de CK, 60-100 µg/L para la mioglobina, 4-8 µg/L para la concentración masa de CKMB ó 20UI/L (también medidas a 37°C) para la actividad catalítica de esta última. Hasta que

una lesión miocárdica sea suficientemente extensa para sobrepasar estos límites, no podrá ser reconocida como de origen miocárdico; este hecho limita tanto su sensibilidad como su precocidad diagnóstica (**Figura 5**). Se han descrito IAM con un patrón de aumento y descenso típico de actividad catalítica de la CK o de concentración masa de CKMB, sin sobrepasar los límites de referencia (195). Por el contrario, en condiciones normales no se detecta troponina cardíaca en el suero de los individuos sanos, por lo que su nivel discriminativo de necrosis miocárdica puede ser ligeramente superior al percentil 99 de la población de referencia, siempre que la metodología analítica pueda determinarla con un máximo de un 10% de imprecisión analítica. Otra potencial explicación para la mejor sensibilidad diagnóstica de IAM de la troponina, es el hecho que por gramo de tejido miocárdico su concentración es 13 veces superior a la de la CKMB (196). Varios estudios han observado que en pacientes con DT sin IAM por los criterios tradicionales de la OMS se detectan troponinas cardíacas circulantes por su sangre. Entre 15-48% de pacientes con AI presentan niveles elevados de troponinas cardíacas (140,164,172,173,174,197). Con la utilización de los nuevos criterios de IAM estos pacientes se consideran infartos de miocardio. El porcentaje de pacientes reclasificados de AI a IAM dependerá críticamente del rendimiento del análisis de troponina. En la angiografía coronaria de estos pacientes se encuentran placas ateromatosas más inestables, mientras que en los pacientes sin elevaciones de troponina se encuentran mayoritariamente placas ateromatosas estables (198). Interesantemente, no se encuentran diferencias en cuanto al número de lesiones coronarias obstructivas entre pacientes con o sin elevaciones de troponina (172, 174, 199).

- (2) Como consecuencia de lo anterior, con la utilización de troponina cardíaca **el tiempo necesario para descartar un IAM (entre 9-12 horas) podrá probablemente reducirse..** Este aspecto es de gran importancia en la estratificación de pacientes con DT y sospecha de SCA sin elevación del ST:
- Al mejorar la eficiencia de exclusión del IAM probablemente se reducirán los IAM que erróneamente se dan de alta desde Urgencias.
 - Se identificarán precozmente, en intervalos de tiempo de máxima eficiencia, pacientes susceptibles de medidas terapéuticas destinadas a limitar el IAM. (200-202)

Se ha estudiado el papel de la troponina en el diagnóstico precoz del IAM, y se ha sugerido que dos determinaciones negativas, con al menos una determinación obtenida mas allá de las 6 horas de evolución de los síntomas, permite excluir una lesión miocárdica (158). Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados en un trabajo ulterior (101). Estudios recientes demuestran que con dos determinaciones de mioglobina y troponina, al ingreso y a los 90 minutos, es posible descartar la necrosis miocárdica (203,204).

(3) Dada la cardioespecificidad de la troponina, **un único valor positivo para TnTc o TnIc es definitorio de necrosis miocárdica**, lo que permite estratificar el riesgo del paciente, y aportarle el nivel de cuidados que necesita sin necesidad de determinaciones ulteriores (205,206) que serían obligadas en un marcador menos cardioespecífico.

Aunque la medida de troponina es, con mucho, el mejor marcador biológico de necrosis miocárdica, cada marcador biológico de necrosis miocárdica tiene sus limitaciones diagnósticas (Tablas 3-5). La CKMB no es cardioespecífica, pero se correlaciona bien con el tamaño del infarto. Las troponinas son cardioespecíficas, poseen una buena correlación pronóstica y permiten identificar pacientes clásicamente considerados como Angina Inestable que, en realidad son microinfartos, pero no tienen la máxima precocidad diagnóstica (al menos en los niveles discriminativos utilizados hasta la actualidad). La mioglobina probablemente es el marcador más precoz entre los disponibles, pero no es cardioespecífica, no se correlaciona bien con el tamaño del infarto y no aporta información pronóstica. Al igual que la CKMB no identifica el microinfarto. Ninguno de estos marcadores identifica isquemia miocárdica. Sin embargo, la determinación seriada de troponina valorada conjuntamente con la clínica y el ECG por un clínico con experiencia pueden mejorar la precisión diagnóstica de los SCA.

Se ha sugerido que para el diagnóstico precoz de necrosis miocárdica en pacientes que se presentan con tiempos de evolución de síntomas variables, puede ser interesante la aplicación de diferentes paneles bioquímicos incluyendo la mioglobina, y las isoformas de la CKMB como marcadores precoces y la CKMBmasa y troponina T o I como marcadores tardíos. Sin embargo, la fiabilidad, importancia pronóstica y relación coste/eficacia de esta estrategia todavía está insuficientemente evaluada.

Los nuevos marcadores biológicos de necrosis miocárdica no deben ser utilizados miméticamente en todas aquellas situaciones en las que se utilizaba la medida de actividad CK total o CKMB. La National Academy of Clinical Biochemistry de los EEUU (NACB)

ha formulado unas recomendaciones acerca del uso racional de los marcadores de necrosis miocárdica en la práctica clínica (157). Estas recomendaciones tienen muchos puntos de coincidencia con las formuladas con el comité conjunto de la European Society of Cardiology y el American College of Cardiology y la AHA y pueden resumirse en los siguientes puntos principales:

- 1) Los nuevos marcadores biológicos no deben medirse, salvo excepciones, si el diagnóstico obtenido con el ECG es concluyente de IAM.
- 2) La TnTc y la TnIc son los nuevos estándares, mejorando a la CKMB, para el diagnóstico de la necrosis miocárdica. No obstante, si se utiliza una medida de CKMB es recomendable valorar su concentración y no su actividad.
- 3) Los cambios bioquímicos que permitan afirmar la existencia de un IAM han de ocurrir durante las primeras 24 horas de una patología isquémica con evidencia clínica. Estos cambios han de ser:
 - Para troponina cualquier valor que sobrepase el del percentil 99 de la población de referencia, siempre que este percentil se haya obtenido con una imprecisión analítica igual o inferior al 10%
 - Para la concentración de CKMB un valor que sobrepase en dos veces el límite superior de referencia o dos valores que sobrepasen el citado límite.
 - Los laboratorios deberían poder medir 2 marcadores biológicos de daño miocárdico. Uno que sea positivo precozmente (< 6 horas desde el inicio de los síntomas), como la mioglobina, y otro, aunque menos precoz (6-9 h post dolor), que sea cardioespecífico como las troponinas.
 - Así mismo, se aconseja la seriación de tres determinaciones analíticas durante las primeras 4-6 horas del ingreso y una ulterior determinación a las 12-24 horas para la detección de reinfarto, extensión del infarto y para estratificación de riesgo.

Estas recomendaciones deben ser validadas prospectivamente en estudios clínicos.

Los estudios realizados hasta la actualidad en pacientes con DT mediante la utilización de marcadores cardíacos son confusos y frustantes. No existe una metodología estandarizada para evaluar el papel de los marcadores cardíacos. Los estudios son muy variables en cuanto al tiempo de extracción, población estudiada, métodos utilizados y valores de anormalidad. Idealmente, los estudios de marcadores cardíacos en Urgencias deberían contemplar (207):

- Pacientes con DT y ECG no diagnósticos (sin elevación del ST).
- Realización de marcadores al ingreso, y de 2-3 determinaciones seriadas durante las primeras horas.
- Utilización de la mejor metodología actualmente disponible.
- Inclusión de un significativo número de pacientes.

3.-ESTRATIFICACION DE RIESGO EN LOS SCA

Una vez el paciente ingresa en el SU con sospecha de SCA, su evaluación inicial debe dirigirse a obtener información respecto a su diagnóstico y pronóstico a corto plazo. El análisis de la historia clínica exploración física y ECG permite al médico de urgencias establecer una aproximación probabilística sobre el riesgo de que el paciente pueda presentar una evolución desfavorable a corto plazo.

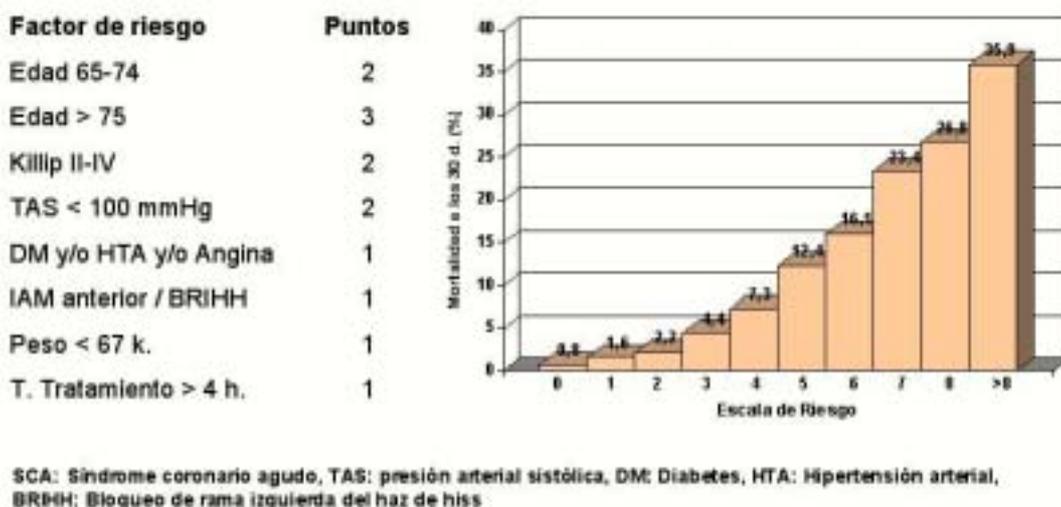
La estimación del riesgo de un paciente con SCA en el SU debe ser precisa, fiable, fácil, rápida y de coste reducido. Existen numerosos signos y síntomas clínicos y electrocardiográficos que identifican y estratifican el riesgo de complicaciones cardiovascular a corto plazo en estos pacientes. La determinación de MNM constituye también una poderosa herramienta en la evaluación y estratificación de riesgo de los pacientes con SCA. Con estas simples herramientas el médico de urgencias puede establecer una aceptable estratificación de riesgo del paciente a su ingreso en el SU. Sin embargo, no debemos olvidar que la naturaleza dinámica del proceso patogénico del SCA hace imprescindible la reevaluación continua del paciente con la información adicional obtenida durante el periodo de pertenencia del paciente en el SU. La estratificación de riesgo debe considerarse un proceso continuo, dinámico y evolutivo, que puede cambiar drásticamente a lo largo de las primeras horas de la estancia del paciente en el hospital.

La evaluación clínica inicial del paciente con sospecha de SCA debe de incluir también la exclusión de causas no coronarias responsables de los síntomas, algunas de ellas de extrema gravedad. Estas otras causas incluyen síndromes cardiovasculares primarios (i.e. disección de aorta, estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica, tromboembolismo pulmonar...) causas desencadenantes de angina secundaria como la angina precipitada por hipoxemia (pe. exacerbación de una broncopatía obstructiva crónica) o por una anemia severa (hemorragia gastrointestinal aguda) y sintomatología no secundaria a causas cardiovasculares (molestias de pared torácica o alteraciones gastroesofágicas).

3.1. Estimación de riesgo del paciente con SCAEST

La base de datos del estudio InTIME II (lanoteplase vs activador del plasminógeno tisular en pacientes con SCAEST dentro de las primeras 4 horas de evolución de los síntomas) analizó la predicción de mortalidad a los 30 días de variables clínicas y electrocardiográficas simples obtenidas en el momento del ingreso del paciente en el hospital. Ocho variables independientes tuvieron la capacidad de predecir el 97% de la mortalidad a los 30 días y fueron introducidas en la puntuación de riesgo del grupo TIMI para SCAEST. La mortalidad a los 30 días aumentó progresivamente de manera significativa desde menos del 1% en los pacientes con una puntuación de 0 hasta el 35,9% en los pacientes con una puntuación mayor de 8.(208) (Figura 10)

Fig. 10: Escala de riesgo TIMI para SCA ↑ ST



Este modelo ha sido posteriormente validado en 84029 pacientes con SCAEST del tercer Registro Nacional del Infarto Americano (NRFMI III)

Tanto en la era pretrombolítica como en la era de la reperfusión, diversos estudios han demostrado una estrecha correlación entre las concentraciones de CK y CKMB y el tamaño del infarto, la función ventricular izquierda y mortalidad (209) Asimismo, la utilidad de la determinación de troponina en pacientes con SCAEST ha sido estudiada retrospectivamente. La detección al ingreso de valores elevados de troponina identifica un subgrupo de pacientes con alto riesgo de complicaciones a corto plazo (210)

El reto actual es identificar qué estrategias terapéuticas pueden ser aplicadas precozmente en este subgrupo de pacientes para reducir su riesgo elevado de complicaciones..

También se ha estudiado el papel de la mioglobina en la identificación retrospectiva de pacientes a bajo riesgo de complicaciones tras la administración de un tratamiento fibrinolítico. Srinivas y col han mostrado como valores de mioglobina a las 12 horas del tratamiento fibrinolítico inferiores a 239 ng/mL identifican pacientes de bajo riesgo de mortalidad a los 30 días (1,4% vs 9,1%) (211).

Sin embargo, se requiere una validación prospectiva de la utilización de estos marcadores en la estratificación de riesgo del paciente con SCAEST para aplicarlos en la rutina asistencial diaria.

3.2. Estimación de riesgo del paciente con SCSEST en el SU

Los pacientes con SCASEST (AI o IMSEST) constituyen un grupo muy heterogéneo de pacientes con un amplio espectro de riesgo de muerte o nuevos eventos isquémicos cardíacos a corto plazo. Por ello, las guías de diferentes sociedades científicas para el tratamiento de esta condición indican que la estratificación de riesgo es uno de los objetivos más importantes en la evaluación y tratamiento precoz de estos pacientes (170, 212,213,214) La primera estratificación de riesgo debe realizarse en el momento del ingreso del paciente en el SU y será determinante en la toma de decisiones clínico-terapéuticas..

En general, es importante no simplificar la estratificación de riesgo en un algoritmo inflexible de tipo de tratamiento y nivel de ingreso. La estimación del riesgo a corto plazo de los pacientes es un proceso multivariante, complejo, y de difícil resumen. Además la categoría de riesgo de un paciente es un continuo, que además puede variar a lo largo de su evolución. Finalmente, debe ser el sentido clínico de un médico con experiencia el que integrando todas las variables conocidas, debe determinar la mejor estrategia terapéutica posible

Herramientas para la estratificación de riesgo en el SU

La historia clínica

Los pacientes con sospecha de SCASEST pueden dividirse en pacientes con o sin *historia documentada de coronariopatía*. Las manifestaciones previas de enfermedad coronaria

como la angina grave o de larga evolución, el infarto de miocardio previo o los antecedentes de revascularización percutánea o quirúrgica, se asocian con un peor pronóstico. Asimismo, los antecedentes de disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca congestiva constituyen otro factor de riesgo de evolución desfavorable.

A diferencia de lo que sucede en el SCAEST donde el pronóstico de evolución desfavorable ajustado por otras variables es peor en las mujeres que en los hombres, en el SCASEST el pronóstico es similar en ambos sexos.

Los pacientes de *edad avanzada* (mayores de 70 años) tienen un riesgo de evolución desfavorable superior al de los pacientes más jóvenes. Esto es debido a una mayor extensión y gravedad de la coronariopatía subyacente, así como a un mayor grado de disfunción ventricular izquierda

Si bien la ausencia de factores de riesgo clásicos de enfermedad ateromatosa en un paciente con síntomas sugestivos de SCA no descarta la presencia de la misma, su identificación se asocia con una evolución más desfavorable. Algunos de estos factores de riesgo poseen importantes implicaciones pronósticas. *La presencia de enfermedad arterial extracardíaca (periférica o carotídea) y la hipertensión* son factores de riesgo de mala evolución en pacientes con SCASEST. *La diabetes mellitus* es uno de los principales factores de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovasculares. A pesar del control de otros factores de riesgo, el riesgo de cardiopatía coronaria en individuos con diabetes es de 3 a 5 veces mayor que en los pacientes no diabéticos,. Además, la evolución de la cardiopatía coronaria asociada a la diabetes es mucho más agresiva. Los pacientes diabéticos sin antecedentes de cardiopatía tienen el mismo riesgo de muerte cardiovascular que las personas no diabéticas con antecedentes de infarto de miocardio.

El 75% de los individuos con diabetes morirá por cardiopatía coronaria y hasta el 33% de los pacientes con diabetes insulino dependiente morirá hacia los 50 años.. En general la mortalidad del SCA es superior en los pacientes diabéticos. Sorprendentemente, el *hábito tabáquico* se ha asociado con un riesgo más bajo de complicaciones, probablemente debido a una coronariopatía subyacente de menor gravedad. Esta “paradoja del fumador” parece estar relacionada con la presencia a edades más tempranas de trombos en lesiones coronarias de menor gravedad. El consumo de *cocaína* ha sido implicado como desencadenante de SCA, fundamentalmente, por la capacidad de causar trombosis y vasoespasmo coronario, además de sus efectos tóxicos sobre la célula miocárdica y sus efectos directo sobre la frecuencia cardíaca, y la presión arterial También se ha identificado la *utilización previa de*

aspirina como un factor de riesgo independiente debido probablemente a una forma de resistencia a la aspirina (215).

La forma de presentación

La evidencia de signos de disfunción ventricular, con o sin signos de inestabilidad hemodinámica o eléctrica, colocan al paciente en una situación de máximo riesgo, y obligan a un tratamiento médico e intervencionista precoz. En una situación menos alarmante, la presentación de angina en reposo, el tiempo de evolución de los síntomas y, la respuesta a la medicación también aportan importante información pronóstica (43). La clasificación propuesta por Braunwald en el año 1989, basada en estos predictores, se correlaciona bien con el pronóstico del paciente (48). Sin embargo, para una correcta valoración clínica del riesgo, hay que tomar en consideración otras variables.

La presencia de un DT de características típicas no comporta un riesgo mayor de complicaciones cardiovasculares a corto plazo. Contrariamente, las manifestaciones atípicas sí se asocian a un mayor riesgo de complicaciones, al disminuir la sensibilidad diagnóstica por parte de los clínicos y, por tanto la posibilidad de que el paciente reciba tratamientos específicos (50).

El registro electrocardiográfico

El ECG es muy importante no sólo en la presunción diagnóstica del SCA, sino también en la estratificación de riesgo del paciente. El ECG es probablemente la mejor herramienta disponible por el médico de urgencias para evaluar el riesgo de un paciente con sospecha de SCASEST.. Los pacientes con SCSEST pueden presentar diversos patrones electrocardiográficos, incluyendo la elevación transitoria del segmento ST, depresión persistente o transitoria del ST, inversión de la onda T, aplanamiento de la onda T, pseudonormalización de la onda T, cambios inespecíficos o inclusive un ECG normal. Sin embargo ninguno de estos signos electrocardiográficos distinguen específicamente la AI del IMSEST. Además, múltiples entidades cardiovasculares o de otras etiologías (intoxicaciones farmacológicas, enfermedades del SNC...) pueden cursar también con infradesnivelaciones y/o alteraciones de la onda T en el ECG, por lo que muchas veces el diagnóstico diferencial entre un SCA y otras etiologías es difícil. Una correcta valoración clínica es fundamental para asumir la probabilidad de que un paciente tenga un SCASEST La disponibilidad de un registro ECG previo facilita enormemente la asunción diagnóstica en estos pacientes.

Un registro ECG obtenido durante un episodio sintomático es de especial valor. El descenso del segmento ST, sobre todo cuando se presenta durante el curso de la crisis anginosa y se normaliza una vez el paciente queda asintomático no solamente es altamente sugestivo de isquemia miocárdica, sino también es indicativo de riesgo de complicaciones hospitalarias (80,216,217). Los cambios del segmento ST durante el dolor se observan con mayor frecuencia en la enfermedad grave multivaso o del tronco común (218,219). Las alteraciones dinámicas del segmento ST, se asocian a lesiones coronarias complejas con trombosis (220). Las elevaciones transitorias del ST también son predictoras de complicaciones intrahospitalarias (221). Si bien algunos estudios han planteado dudas sobre el valor pronóstico aislado de la inversión de la onda T, en pacientes con sospecha de SCASEST, la constatación en 5 o más derivaciones de inversiones simétricas y marcadas ($\geq 0,2$ mV) de la onda T sugieren isquemia aguda debida a una estenosis crítica en el territorio de la descendente anterior izquierda. Los pacientes con estas alteraciones electrocardiográficas a menudo presentan hipoquinesia de la pared anterior del ventrículo izquierdo. Y su seguimiento evolutivo muestra un incremento significativo en el número de eventos cardíacos graves (muerte/IAM) (57, 58). Por lo tanto, se trata de pacientes de alto riesgo susceptibles de cateterismo y revascularización percutánea o quirúrgica (222). En cambio un ECG normal identifica a un paciente con bajo riesgo de complicaciones isquémicas (63, 223).

En el SCASEST se puede establecer un gradiente de riesgo de complicaciones (muerte / IM no fatal) a corto plazo de acuerdo a la naturaleza de las anomalías electrocardiográficas. En un subestudio del estudio TRIM el ECG al ingreso fue de gran utilidad en la estratificación a corto plazo (30 días) del riesgo de los pacientes. Los pacientes con una infradesnivelación del ST al ingreso presentaron un 15% de CCV (muerte/IAM no fatal), claramente superior a los pacientes con inversión de la onda T, pacientes con registros ECG no valorables y pacientes con ECG sin alteraciones (6, 5 y 5% respectivamente) (216).

Este gradiente de riesgo también se ha observado en el seguimiento a largo plazo de los pacientes. En el estudio TIMI III el ECG al ingreso fue de gran utilidad en la estratificación de riesgo de los pacientes. Los pacientes con SCA y patrones electrocardiográficos de confusión tales como bloqueo de rama, ritmo de marcapasos o hipertrofia ventricular izquierda fueron los que presentaron un mayor riesgo de evolución desfavorable al cabo de 1 año de seguimiento (22,9%), seguido de los pacientes con desviación del ST - ascenso o descenso - (11%), mientras que los pacientes con un menor riesgo de complicaciones serían aquellos con inversiones de la onda T (8,2%) o registros electrocardiográficos normales

(6,8%) (68). En otros trabajos se ha confirmado también el valor de riesgo de descensos del ST $>$ de 0,5 mm, aunque observándose una peor evolución en los pacientes con descensos del ST de mayor magnitud (supervivencia a los 4 años del 53, 77 y 82% para depresiones del ST >2 , >1 y $>0,5$ mm respectivamente) (224).

El ECG inicial demostró ser un buen predictor de mortalidad a los 30 días en el estudio Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes. El grupo de mayor mortalidad fue el que se presentó con alteraciones ECG que enmascaraban el diagnóstico (ritmo de marcapaso, bloqueo de rama izquierda, etc.), seguido del grupo con infradesnivelación del ST, elevación transitoria del ST y, finalmente un grupo de bajo riesgo formado por pacientes con ECG normal o inversión de la onda T. La mortalidad respectiva de cada grupo fue de 11,6%, 8,0%, 7,4% y 1,2% (225). El estudio PARAGON demostró en una población de 2282 que el descenso de ≥ 2 mm se asoció a un incremento significativo de la mortalidad al año de seguimiento (14% frente a 4,4% de los pacientes con depresión del ST < 2 mm. Es importante señalar, que en este estudio, la información pronóstica del ECG se mantiene después de ajustar por otras variables de riesgo tanto clínicas como analíticas (226).

Sin embargo, el ECG estándar en reposo no refleja adecuadamente el carácter dinámico de la trombosis coronaria y la isquemia miocárdica. Casi dos terceras partes de los episodios isquémicos en el SCASEST son silentes y, por tanto, no es probable que se detecten con un ECG convencional. La monitorización continua del ECG de 12 derivaciones, asistida por ordenador, es el método de elección, aunque esta tecnología no está habitualmente disponible en los servicios de urgencias. Los estudios de monitorización continua del ST han mostrado que un 15-30% de los pacientes con un SCASEST presentan episodios transitorios de alteraciones del segmento ST. Estos pacientes tienen un riesgo elevado de episodios cardíacos posteriores. La monitorización del ST aporta una información pronóstica independiente, adicional a la del ECG en reposo y otros parámetros clínicos frecuentes. Sin embargo, su utilidad clínica no ha sido concluyentemente demostrada hasta el momento (227)

Existen pocos estudios electrocardiográficos que hayan analizado la predicción de complicaciones cardiovasculares en el grupo heterogéneo de pacientes con DT que ingresan en urgencias para despistaje de SCA (167).

Marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica (MNM)

En los SCA, los criterios clínicos y electrocardiográficos son insuficientes para determinar la categoría de riesgo de los pacientes. Welch et al analizan 290.000 pacientes del registro americano del infarto de miocardio, observan un 5,7% de mortalidad a los 7 días en pacientes con SCA y ECG normales al ingreso (228)

Los MNM tienen un papel muy relevante en la estratificación de riesgo de los pacientes con SCASEST. En estos pacientes el diagnóstico de IAM vs AI se establecerá retrospectivamente sobre la base de la determinación de los MNM. La posibilidad de detectar necrosis de pequeña extensión no detectables mediante determinaciones de CKMB y sí a través de la determinación de troponina cardíaca, justifica el que todas las guías de asistencia de este tipo de pacientes incluyen la utilización de troponinas cardíacas. Un 30% de pacientes con sintomatología sugestiva de isquemia miocárdica en reposo sin elevación persistente del ST en el ECG y con valores de CKMB normales poseen niveles de troponina elevados (229)

Como se ha comentado previamente, en ausencia de elevación del segmento ST en el ECG inicial, el diagnóstico de IAM versus AI se establecerá retrospectivamente sobre la base de la determinación de marcadores de necrosis miocárdica. La posibilidad de detectar necrosis de pequeña extensión con la troponina cardíaca y no detectables mediante la determinación de CKMB 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 (39, 230).

La primera evidencia de la troponina T como marcador de riesgo elevado de muerte/IAM en pacientes hospitalizados con angina inestable fue descrita por Hamm en un reducido grupo de pacientes (172). Con posterioridad el significado pronóstico de las troponinas cardíacas ha sido demostrado por múltiples investigadores clínicos, a través de múltiples estudios, en muchos pacientes de diferentes países, indicando que dicha observación es muy robusta. En un metanálisis reciente de pacientes con sospecha de SCA sin elevación del ST, Heindenreich et al analizan 26 estudios con cerca de 12.000 pacientes y muestra que las troponinas son predictoras importantes de complicaciones a corto y a largo plazo (231). En conjunto los pacientes con un valor positivo de troponina tienen una razón de eventualidad (OR) 3 veces superior de muerte y 2,5 veces superior para muerte o IAM (**Tabla 6**).

Tabla 6 - Metanálisis del riesgo de complicaciones cardiovasculares en SCA sin ↑ST por la troponina

Tn	muerte	muerte / IAM
TnT/I	3,1	2,5
TnT	5,2	2,5
TnI	3,9	5,1
POC	7,8	
precoz (<6 h.)		
Est. Cohorte	23,7	
Est. Clínicos	3,0	
Seguimiento (cohorte)		
< 12 sem.	11,4	
> 12 sem.	3,2	

La OR es significativamente más elevada en estudios de cohorte poblacional con pacientes consecutivos, que en pacientes seleccionados de estudios clínicos, probablemente por la mayor heterogeneidad de los mismos y menor tasa de intervención farmacológica o mecánica.

Sin embargo, la mayoría de los estudios han examinado a la troponina aisladamente en análisis invariantes, en los que no es posible establecer el grado que la troponina aporta al pronóstico en relación con otras variables de riesgo clínico y ECG. Sólo en tres estudios clínicos (225,232,233) y en un solo estudio de cohorte (234) se identifica a la troponina como predicara independiente de complicaciones clínicas.

En el estudio FRISC (Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease) se aleatorizaron a heparina de bajo peso molecular o placebo 976 pacientes con SCA sin elevación del ST con menos de 12 horas de evolución. Se determinó la TnTc al ingreso. Los pacientes fueron seguidos para CCV graves (Muerte/IAM no fatal) durante 5 meses (232). El riesgo de complicaciones aumentó proporcionalmente al máximo valor de TnTc alcanzado (<0,06 µg/L, 4,3%; 0,06-0,18 µg/L, 10,5%; > 0,18 µg/L, 16,1%). El riesgo de mortalidad a los 5 meses fue nulo en los pacientes con niveles de TnTc de < 0,06 µg/L, comparado con un 8,6% en pacientes con niveles de TnTc ≥ 0,18 µg/L. El análisis multivariante identificó a la TnTc, a algunas variables clínicas (como edad, existencia de hipertensión arterial, número de fármacos antianginosos) y a los cambios electrocardiográficos como factores predictores independientes de muerte/IAM. Un

subestudio ulterior observó que la combinación de la determinación de TnTc con un test de esfuerzo mejoraba la estratificación de riesgo del paciente previa al alta hospitalaria que la observada por la positivización de la troponina al ingreso y la ergometría aisladamente (235).

Un subestudio del estudio GUSTO IIa evaluó en 755 pacientes con SCA el valor pronóstico a los 30 días del ECG y de una única determinación al ingreso del paciente de TnTc o de CKMBm. Un 36% fueron TnTc + por un 32% con CKMB +. La mortalidad fue del 11,8% para los pacientes con TnTc + en comparación del 3,9% en los pacientes con TnTc-. Esta reducción de mortalidad se observó para todo tipo de alteraciones electrocardiográficas (elevación o infradesnivelación del ST, inversión de la onda T y ECG no valorables por alteraciones previas). Cuando los resultados del ECG, TnTc y CKMBm fueron analizados en un modelo no ajustado de mortalidad, la TnTc al ingreso tuvo el valor más elevado de χ^2 , seguido del ECG y de la determinación de la concentración masa de CKMB. Cuando el modelo de mortalidad fue ajustado por las otras dos variables, el ECG fue el mejor predictor de mortalidad ($\chi^2= 11,5$, $p= 0,009$), seguido de la TnTc basal ($\chi^2= 9,2$, $p=0,027$). En este modelo, la CKMBm basal no aportó información pronóstica adicional (225).

Los mismos hallazgos observados para la TnTc se han confirmado retrospectivamente para la TnIc en el estudio TIMI III B, con 1404 pacientes afectados de SCA sin elevación del ST. Se evaluó la mortalidad a los 42 días de acuerdo al valor de TnIc al ingreso (233). El límite de referencia utilizado en el estudio fue de 0,4 $\mu\text{g/L}$ (utilizando el ensayo de Dade Stratus II), marcadamente inferior al valor de 1,5 $\mu\text{g/L}$ recomendado por el fabricante para el diagnóstico del IAM. El 41% de los pacientes fueron TnIc +; mientras que sólo el 32% fueron CKMBm +. La mortalidad a las 6 semanas fue casi cuatro veces superior en los individuos con TnIc elevada (3,7% versus 1%, $p < 0,001$). El valor predictivo de la elevación de TnI se mantuvo significativo en pacientes con y sin elevación de CKMBm. El riesgo de mortalidad a los 42 días se incrementó en relación directa a la concentración alcanzada de TnIc, alcanzando un 7,5% en pacientes con niveles $\geq 0,9 \mu\text{g/L}$. En el análisis multivariante, la depresión de ST ($p < 0,001$), la edad > 65 años ($p=0,026$) y la TnIc al ingreso ($p < 0,03$) fueron los únicos predictores independientes de mortalidad a los 42 días.

La concentración plasmática de un marcador biológico de necrosis miocárdica depende del tiempo transcurrido desde el inicio de la misma, de su cinética de liberación, de la velocidad de su aclaramiento plasmático y, muy especialmente 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 en que analizó su mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días, la medida de TnTc al ingreso y a las 8 horas del mismo aportó mayor información pronóstica intrahospitalaria y a los 30 días que la determinación única al ingreso. Determinaciones posteriores no aportaron información pronóstica adicional (236). En consecuencia, parece recomendable realizar una primera determinación de troponina al ingreso del paciente en Urgencias y realizar al menos otra en las siguientes 8-12 horas (237).

El significado pronóstico a largo plazo de la troponina no ha sido tan estudiado. Un estudio reciente sobre 724 pacientes con Angina inestable clásica (CKMB neg) de alto riesgo (clase IIIB de Braunwald) demuestra que elevaciones de TnI son predictoras independientes de mortalidad a los 2 años de seguimiento (OR 1,62; IC 95% 1,03-2,57. $p=0,04$) (238). El significado pronóstico a largo plazo de la TnTc, no ha sido tan estudiada, y no parece ser tan consistente como a corto plazo (239).

El análisis angiográfico de la rama invasiva del estudio FRISC II (240) ilustra claramente la razón del mal pronóstico de los pacientes con troponinas cardíacas positivas. En relación con los pacientes sin niveles elevados de troponina cardíaca, los pacientes con troponina positiva tienen un porcentaje más elevado de lesiones coronarias severas, un 40% de afectación del tronco común o lesiones en los tres vasos principales, por un 20% en los pacientes troponina negativos. Aunque la angiografía subestima la presencia de trombo en el árbol coronario, la tasa de trombo visible oscila entre un 3,6% en pacientes con troponina negativa (comparable a los pacientes con angina estable) y un 13% en los pacientes con niveles elevados de troponina. Estas evidencias son compatibles con la interpretación de que en muchos SCA la liberación de troponina es secundaria a una lesión miocárdica secundaria a microembolización distal de microagregados plaquetares desde el trombo lábil de la lesión coronaria responsable del SCA. Del mismo modo en el estudio se observa una mayor tasa de oclusión coronaria completa en la arteria circunfleja a medida que se eleva el valor observado de troponina. Estos hallazgos son más propios de infartos transmurales posteriores no detectados por el ECG convencional de 12 derivaciones. Además, la depresión de la función ventricular es más frecuente en los valores más elevados de troponina. Por lo tanto el incremento de mortalidad de los pacientes con los valores más

elevados de troponina cardíaca puede ser consecuencia de amplios infartos de miocardio causantes de depresión ventricular. Sin embargo, la disfunción ventricular no justifica el elevado riesgo de mortalidad en aquellos pacientes con elevaciones leves de troponina. Probablemente en este grupo la mortalidad es debida a reinfarto y muerte súbita.

Estos hallazgos son concordantes con estudios previos con menor casuística:

- Una mayor proporción de lesiones ateromatosas complejas (241,242).
- Una mayor incidencia de anormalidades en el flujo TIMI (243).
- Una mayor incidencia de trombos en la angiografía coronaria (241,243,244,245, 246).
- Una alteración en la microcirculación tisular (247)

A pesar del reconocido valor semiológico de los marcadores biológicos de necrosis miocárdica para excluir el diagnóstico de IAM, es muy importante destacar que los pacientes con troponina negativa no excluyen la existencia de una coronariopatía grave. En un análisis de 383 pacientes consecutivos realizado en la unidad de dolor torácico de la Universidad de Duke, la frecuencia de enfermedad angiográfica significativa (estenosis de más del 75%) en los pacientes con valores de TnTc $\geq 0,1 \mu\text{g/L}$ fue del 89% comparado con el 49% en los pacientes con TnTc $\leq 0,1 \mu\text{g/L}$ ($p < 0.002$); la frecuencia de enfermedad multivaso también fue significativamente mayor (67% vs 29%, $p < 0,003$) (248). DeFilippi ha descrito una asociación similar entre niveles de TnT y arteriopatía coronaria significativa en la angiografía (249).

Lindhal describió una incidencia del 5% de muerte o IAM no fatal a los 5 meses en este tipo de pacientes (235) y Galvani de un 5% de muertes o IAM no fatal a los 30 días en pacientes con AI clase III de Braunwald (250). Los pacientes con troponina cardíaca negativa pueden presentar una severa enfermedad coronaria con alto riesgo de isquemia recurrente que precise revascularización coronaria (232,233,243). No obstante, nuevamente debe subrayarse que la definición como “positivo” o “negativo” de un valor de troponina debe hacerse de acuerdo a 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.

Las comparaciones pronósticas entre TnTc y TnIc son escasas y complejas debido a la falta de estandarización para la TnIc y a la utilización de diferentes puntos de corte para el mismo análisis en diferentes estudios lo que hace difícil la interpretación de los resultados.

Un subestudio del GUSTO-IIa comparó la TnIc (ensayo de Stratus II Dade, con un nivel discriminativo de 1,5 µg/L) con la TnTc (Boheringer Mannheim nivel discriminativo 0,1 µg/L) y observó que ambas troponinas predecían un aumento de mortalidad a los 30 días. Sin embargo, en el modelo multivariante, la TnIc no aportó significación estadística a la predicción de mortalidad resultante de la TnTc y el ECG (251). El estudio TRIM no evidenció diferencias pronósticas (Muerte/IAM a 30 días) entre la TnTc (Boheringer Mannheim) y la TnIc (Sanofi) en 491 pacientes con SCA (233).

En la actualidad no puede concluirse ninguna ventaja clara en la elección de una de las dos troponinas para el diagnóstico de la necrosis miocárdica o para predecir el riesgo de muerte o IAM (237).

Se han realizado pocos estudios pronósticos con troponina I/T en el heterogéneo grupo de pacientes que se presentan en SU con DT. El pronóstico asociado a las elevaciones de estos marcadores se ilustra con los datos del seguimiento a 30 días de 773 pacientes que acudieron a urgencias con dolor torácico agudo sin elevación del ST y en las que se determinó la troponina al menos seis horas después del inicio del dolor. La TnTc fue determinada por los médicos de urgencias al ingreso del paciente y con posterioridad al menos 6 horas después del inicio del dolor en sangre total a través de una tira semicuantitativa con un nivel discriminativo de 0,2 µg/L. En contraste, la determinación de TnIc (con un nivel discriminativo de 0,1 µg/L) fue determinada retrospectivamente en muestras de plasma por personal del laboratorio. Se produjo la muerte o un IAM no fatal en el 22% de los 123 pacientes con TnTc positiva ($>0,2$ µg/L) y en el 18,7% de 171 pacientes con TnIc positiva ($\geq 0,1$ µg/L). Por el contrario se produjo muerte o IAM no fatal en el 0,3% de los 602 pacientes con TnIc negativa y en el 1,1% de 650 pacientes con TnTc negativa (167). Sin embargo, hay que destacar que el 49% de pacientes con troponinas negativas fueron ingresados, aunque sólo en un 5,6% se les realizó angiografía y en ningún caso angioplastia o by-pass. El rendimiento pronóstico de la concentración de CKMB fue inferior al de la TnTc y TnI. Es importante destacar que los pacientes con infradesnivelación del ST y valores negativos de troponina presentaron una tasa de complicaciones no despreciable a los 30 días (1,4% para los TnIc negativos y 2,8% para los TnTc negativos, con un límite superior en el 95% del intervalo de confianza que alcanzaba el 8%). De las 20 muertes que

se presentaron durante el seguimiento de estos pacientes, una (5%) ocurrió en un paciente con TnIc negativa, y cuatro (20%) en pacientes con TnTc negativa.

En otro estudio se evaluaron prospectivamente 667 pacientes que se presentaron en el SU con síntomas sugestivos de SCA, aquellos pacientes con niveles de TnTc $> 0,2 \mu\text{g/L}$ tuvieron un riesgo 3,5 veces mayor de CCV a los 60 días de su ingreso en urgencias (177).

En otro estudio con 1047 pacientes ingresados en urgencias se determinó repetidamente TnIc y concentración masa de CKMB. El estudio confirmó la superioridad de la TnIc sobre la CKMB como marcador de lesión miocárdica, y predictor de riesgo de complicaciones. Entre los pacientes diagnosticados de IAM, un 26% de los pacientes con TnIc elevada padecieron complicaciones cardíacas graves, por sólo el 5% para la CKMB. Sin embargo, como señalan los mismos autores, los valores de troponina negativos obtenidos durante las primeras 24 horas no aseguran necesariamente un buen pronóstico. De todos los pacientes con determinaciones negativas de TnIc, un 6% presentaron complicaciones graves durante el seguimiento. En este estudio el ECG al ingreso fue el predictor más potente de complicaciones graves. Sin embargo, en este estudio se incluyó la necesidad de revascularización junto con la muerte y infarto en la valoración final. Aunque la TnIc no fue un predictor independiente de complicaciones, su elevación incrementó en más de cuatro veces el riesgo de complicaciones en pacientes con alteraciones electrocardiográficas. A la luz de estos resultados, los autores no apoyan el uso rutinario de TnI en la valoración de pacientes con DT en urgencias (251). Existen pocos estudios que evalúan la importancia pronóstica a largo plazo de la troponina en pacientes no poblaciones no seleccionadas de pacientes con DT. En una población de 710 pacientes consecutivos atendidos por DT, Jernberg et al han descrito un incremento progresivo de mortalidad a los 50 meses en pacientes con TnT $\geq 0,06 \mu\text{g/L}$ (252)

Estos estudios demuestran que las troponinas cardíacas siempre deben utilizarse en pacientes con DT valorando conjuntamente otras variables de riesgo, fundamentalmente el ECG. De hecho, la historia natural de los pacientes con AI no está bien definida en pacientes con troponina negativa, y ya que parece poco probable que se realice un estudio en pacientes con troponina negativa aleatorizando su ingreso o alta hospitalaria, parece prudente limitar la decisión de alta de los pacientes con troponina negativa al subgrupo de pacientes de bajo riesgo (253,254). No obstante, aunque los pacientes de bajo riesgo con valores de troponina negativos pueden no requerir ingreso hospitalario, si es necesario reevaluarlos extrahospitalariamente (255,256). En el estudio FRISC la ergometría aportó información pronóstica adicional, incluso en aquellos pacientes con TnT negativa, por lo que,

probablemente con la excepción de los pacientes a bajo riesgo de CAD, es importante plantearse un test de esfuerzo previo al alta del paciente.

Importancia de los marcadores biológicos de necrosis como guía terapéutica.

Tal como se ha comentado, los marcadores de daño miocárdico no son necesarios para indicar la necesidad o no de trombolisis en el SCA con elevación del segmento ST (nunca debe retrasarse el inicio de un tratamiento trombolítico en espera del resultado de un marcador biológico de necrosis).

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 molecular (257,258) y los antagonistas del receptor GPIIb/IIIa de las plaquetas (244,245,259). 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 niveles 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 (259). Varios estudios han demostrado que el tratamiento con antagonistas del receptor IIB/IIIa plaquetar produce una reducción de muerte o infarto entre el 40-70% en pacientes con SCA sin elevación del ST y determinaciones basales de troponina elevadas (41,260,261). Este beneficio se maximiza en aquellos pacientes a los que se aplica una estrategia intervencionista precoz (262).

La razón de riesgo para la disminución de muerte o IAM no fatal en el conjunto de los estudios que muestran el beneficio del tratamiento con inhibidores GPIIb/IIIa en el subgrupo de pacientes con SCA sin elevación del ST y TnT positiva es muy sólida: 0,34 con un intervalo de confianza del 95% que oscila entre 0,19 y 0,58. Los resultados de estos estudios entran en conflicto con los resultados del estudio Global Use of Strategies To Open Occluded Arteries-IV Acute Coronary Syndromes (GUSTO IV ACS) en donde 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 de tratamiento con el Abciximab. Los resultados inesperados del estudio GUSTO IV ACS pueden ser explicados por diferencias entre antagonistas del receptor GP IIB/IIIa de las plaquetas, una baja tasa de angioplastia (2%) y 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 realizadas en un laboratorio central (263). Esta circunstancia habitual en muchos estudios multicéntricos es un factor que aumenta la imprecisión e inexactitud de las medidas de troponina

Un metanálisis reciente de los principales estudios aleatorizados con antagonistas del receptor plaquetar I Ib/IIIa sobre 11059 pacientes de los que se dispuso de troponina basal mostró que en los pacientes con troponina positiva al 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 a los pacientes que no recibieron este tratamiento (264).

Recientemente Peterson et al analizan el impacto de la utilización precoz de los inhibidores de la GP I Ib/IIIa en una población comunitaria de 60.770 pacientes con IMSEST. La mortalidad intrahospitalaria del conjunto de la población fue del 8%. Aquellos pacientes tratados precozmente con inhibidores de la GP I Ib/IIIa tuvieron una mortalidad intrahospitalaria no ajustada por otras variables de riesgo significativamente inferior en relación con los pacientes no tratados con este grupo de fármacos (3,3% vs 9,6%, $p < 0,001$). Cuando la mortalidad era ajustada por otras variables predictoras de riesgo los pacientes que recibieron tratamiento precoz con inhibidores de la GP I Ib/IIIa presentaron una menor probabilidad de morir durante su estancia hospitalaria en relación con los no tratados con estos fármacos (OR. 0,88; IC del 95%: 0,79-0,97) (265)

La inhibición del receptor GP I Ib/IIIa plaquetar también puede modular la magnitud de la liberación de troponina (266).

Recientemente el estudio TACTICS (264,266) ha demostrado la utilidad de la determinación de TnTc o TnIc al ingreso para optimizar la estrategia de tratamiento de este tipo de pacientes. En este estudio el beneficio de la administración de inhibidores del receptor GP I Ib/IIIa, seguido de una estrategia intervencionista precoz, 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 $\mu\text{g/L}$ tratados con una estrategia intervencionista precoz (267).

Mientras 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 precoz (266), las troponinas cardíacas aportan importante información en un mayor número de pacientes. Concretamente, identifican un mayor número de pacientes

(60% para TnIc, 54% para TnTc, frente al 38% identificados por la depresión del ST) que se benefician de una estrategia intervencionista en lugar de una conservadora. Por lo tanto, la determinación de este marcador biológico debería incorporarse en la estratificación de riesgo de pacientes susceptibles de este tipo de tratamientos (266,267).

Nuevos modelos de estratificación de riesgo

La estimación del nivel de riesgo de un paciente con SCASEST es un problema complejo que precisa del análisis integrado de todos los factores previamente señalados. También es importante señalar que el riesgo es una variable continua, no hay un nivel a partir del cual un paciente entra en riesgo de sufrir complicaciones sino que la presencia de los marcadores de riesgo incrementa de forma progresiva la probabilidad de que este paciente evolucione de manera desfavorable. Se han propuesto diferentes modelos basados en amplios ensayos clínicos de intervención y, las diferentes sociedades científicas han desarrollado guías de atención al paciente con SCSEST en los que se recomienda su estratificación de acuerdo a diferentes categorías de riesgo (78,170,213,214) Desgraciadamente todos los modelos descritos tienen sesgos y limitaciones. Habitualmente los pacientes analizados en los diferentes modelos derivados de ensayos clínicos de intervención no son representativos de la población que cotidianamente acude a los servicios de urgencias, ni ninguno de las guías propuestas por las diferentes sociedades ha validado prospectivamente las diferentes categorías de riesgo en relación con la eficacia de diferentes estrategias terapéuticas y por lo tanto no sirven para tomar decisiones en un paciente concreto

Modelos de riesgo establecidos a través de estudios de intervención

En pacientes con SCASEST el riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares a corto plazo ha sido valorada en amplios ensayos clínicos mediante técnicas de regresión multivariantes. Sin embargo estas no han sido validados en amplios registros poblacionales Estos métodos de evaluación permiten una estimación cuantitativa del riesgo de complicaciones para cada puntuación de la escala y tienen la ventaja de facilitar la comparación de grupos homogéneos en cuanto a la puntuación de riesgo alcanzada.

La estratificación de riesgo del grupo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)

Basándose en la cohorte de pacientes tratados con heparina no fraccionada del ensayo TIMI 11-B, el grupo TIMI reportó un esquema y un gradiente de estratificación de riesgo para

pacientes con SCA SEST. Utilizando análisis de regresión multivariante Antman et al identifican 7 factores predictores independientes de muerte de cualquier causa, infarto de miocardio o isquemia recurrente lo suficientemente grave como para requerir revascularización urgente. Estos factores fueron: edad > 65 años, al menos 3 factores de riesgo de enfermedad coronaria, obstrucción coronaria angiográfica previa (estenosis coronaria conocida de más del 50%), desviación del segmento ST, angina grave (≥ 2 episodios de angina en las últimas 24 horas, utilización de aspirina en los últimos 7 días, y elevación de marcadores cardíacos (CKMB y/o troponina cardíaca). Asumiendo un punto para cada uno de estos factores, pudo establecerse un sencillo gradiente de riesgo (de 0 a 7 puntos) Los porcentajes de complicaciones aumentan en relación directa con la puntuación alcanzada: 4,7% para el TIMI 0/1, 8,3% para el TIMI 2, 13,2% para el TIMI 3, 19,9% para el TIMI 4; 26,2 para el TIMI 5; y 40,9% para el TIMI 6/7 ($p < 0,001$) (236) Este gradiente de riesgo ha sido posteriormente validado en otros ensayos: el grupo de heparina no fraccionada del ensayo ESSENCE (269), y los grupos de enoxaparina del ESSENCE y TIMI 11B (270).

Asimismo datos recientes del ensayo TACTICS-TIMI 18 muestran una correlación directa entre la eficacia del tratamiento intervencionista y el gradiente TIMI alcanzado (266). Del mismo modo, datos del ensayo PRISM-PLUS han mostrado como un gradiente TIMI ≥ 4 predice el beneficio de tratar al paciente con antagonistas de la GP IIb/IIIa (271).

La estratificación de riesgo del ensayo PURSUIT

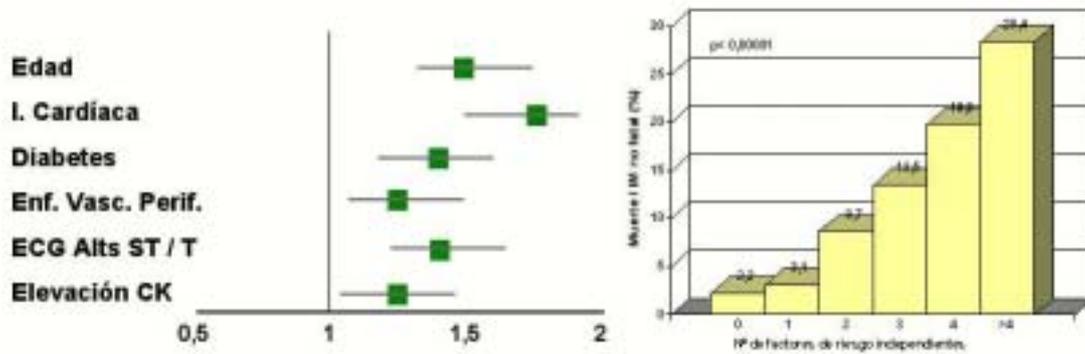
El PURSUIT fue un ensayo aleatorizado, doble-ciego, controlado que comparó el inhibidor de la GP IIb/IIIa eptafibatide en relación con placebo en el manejo de 9461 pacientes con SCASEST. Utilizando análisis de regresión logística con múltiples variables, Boersma et al analizaron la relación existente en las características clínicas y electrocardiográficas basales del paciente y su riesgo de presentar acontecimientos desfavorables a los 30 días. Se identificaron 7 predictores independientes del riesgo de desarrollar muerte o infarto de miocardio: edad, taquicardia, hipotensión arterial, depresión del segmento ST, signos de insuficiencia cardíaca, y elevación de enzimas cardíacos (CKMB). A diferencia de la escala del grupo TIMI, este esquema de riesgo no ha obtenido popularidad entre los clínicos, debido fundamentalmente a la relativa complejidad en el cálculo del gradiente de riesgo, la no utilización de las troponinas cardíacas como predictoras de riesgo y a la ausencia de su validación en estudios de intervención de pacientes con SCASEST (261).

Sin embargo, será necesario contrastar la utilidad de estos instrumentos con estudios posteriores en diferentes situaciones clínicas y diferentes poblaciones antes de recomendar su uso generalizado en la práctica clínica.

La estratificación de riesgo del ensayo PEPA

En nuestro medio el estudio PEPA (Prospective Evaluation of Prognosis in Angina) fue diseñado para caracterizar el valor de las variables clínicas y electrocardiográficas en la estratificación de riesgo de pacientes no seleccionados con SCASEST. Se analizaron prospectivamente las variables clínicas y electrocardiográficas, en el momento de la presentación en el servicio de urgencias de 18 hospitales, de 4115 pacientes con SCASEST y se relacionaron con la evolución a los 90 días. La mortalidad por todas las causas fue del 4,7%, la mortalidad cardiovascular fue del 4,3%, la mortalidad cardíaca, del 3,9% y la combinación de mortalidad cardiovascular e IM no mortal fue del 6,9%. Los únicos factores predictivos independientes de mortalidad por todas las causas fueron: edad (≥ 65 años) (RR 1,49; IC del 95% 1,24-1,81), diabetes (RR de 1,47; IC del 95% 1,27-1,71), enfermedad vascular periférica (RR 1,29; IC del 95% 1,08-1,52), antecedentes de tumores malignos (RR 1,72; IC del 95% 1,21-2,31), angina postinfarto (RR 1,49; IC del 95% 1,14-1,87), Clase 2 de Killip (RR 1,68; IC del 95% 1,42-1,98), depresión del segmento ST (RR 1,46; IC del 95% 1,26-1,70), y elevación de los marcadores cardíacos (RR 1,30; IC del 95% 1,07-1,56). Según los factores independientes asociados a la evolución, la mortalidad total a los 30 días osciló desde el 0,5% en pacientes con ninguno de ellos hasta el 23,8% para aquellos con más de 4 factores de riesgo, una diferencia de casi 50 veces. Se pudo calcular un perfil de riesgo similar para la mortalidad cardíaca y la combinación de muerte cardíaca e IM no mortal (**Figura 11**). Datos clínicos y electrocardiográficos simples obtenidos al ingreso del paciente en urgencias permiten una estratificación exacta de riesgo en pacientes con dolor torácico isquémico sin elevación persistente del segmento ST (272)

Fig. 11: Pronóstico a 90 d. en SCA sin ↑ ST (estudio PEPA)



Categorías de riesgo propuestas por las Guías de Práctica Clínica de las Sociedades Científicas

Debido al amplio espectro de riesgo entre los pacientes con SCA sin elevación del ST, las Guías de manejo de esta condición de la American College of Cardiology/American Heart Association, La European Society of Cardiology y, de la Sociedad Española de Cardiología recomiendan la clasificación de los pacientes en categorías de riesgo que permiten establecer guías terapéuticas para su atención (170,212,213)

La guía de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiología y la guía de la American Heart Association – probablemente la más divulgada- estratifican el riesgo de muerte y de episodios isquémicos cardíacos no mortales en tres grupos (riesgo alto, intermedio y bajo), mientras que las recomendaciones de la European Society of Cardiology propone separar a los pacientes en dos grupos, alto y bajo riesgo.

¿Qué implicaciones tiene el especificar dos o tres categorías de riesgo?. La respuesta depende de los recursos asistenciales disponibles y de su optimización. Una clasificación dicotómica como la de la Sociedad Europea puede ser deseable en casos de selección; donde, por ejemplo, los recursos en camas de unidad coronaria sean escasos o para decidir el ingreso o alta del paciente. En cambio, un esquema de clasificación con mas categorías puede ser apropiado cuando se consideran múltiples niveles asistenciales. En todo caso, la distinción no es trivial cuando la asignación del paciente a un determinado nivel de riesgo conlleva implicaciones económicas y de tratamientos específicos.

Guía de la ACC/AHA para la estratificación de riesgo del SCASEST (212)

Tomando en cuenta la enorme cantidad de información sobre la estratificación de riesgo en el amplio y heterogéneo grupo de pacientes con SCASEST, el “Task force” de la ACC/AHA ha incorporado alguno de los predictores de riesgo emergentes como las troponinas y la utilización previa de aspirina en su guía para el manejo del paciente con SCASEST. (**tabla 1**). Si bien los factores de riesgo que constituyen este modelo han sido individualmente validados en diversos ensayos, el modelo en su globalidad no ha sido validado de manera prospectiva.

Tabla 7 - SCA sin ST: Estratificación de riesgo por ACC/AHA

Características	RIESGO ALTO	RIESGO INTERMEDIO	RIESGO BAJO
Anamnesis	Aceleración síntomas/48 h.	Antecedentes: IM, ByPass E. Vascular periférica E. Cerebrovascular Uso previo ASA	
Carácter dolor	En reposo continuo > 20 m.	Angor > 20 m. resuelto con probabilidad intermedia o alta de CAD	Angor clase II/III en 2 s. previas y probabilidad moderada o alta de CAD
E. Física	Edema pulmonar Soplo mitral nuevo o agravado R ₃ o estertores nuevos/agravados Hipotensión, bradi/taquicardia Edad > 75 años	Edad > 70	
ECG	Cambios transit. > 0,05 mV. ST Bloqueo de rama nuevo o supuestamente nuevo Taquicardia ventricular sostenida	Inversiones > 0,2 mV. onda T Ondas Q. patológicas	Normal o sin cambios durante el dolor
Marcadores	Notablemente elevados (p.e.: troponina > 0,1 µg/L)	Ligeramente elevados (p.e.: troponina >0,01 y <0,1µg/L)	Normales

Guías de la Sociedad Española para la estratificación de riesgo del SCASEST (213)

El riesgo en este grupo de enfermos se refiere a la probabilidad de muerte, desarrollo de IAM, isquemia refractaria o arritmias ventriculares en los 30 días siguientes. La evaluación de la probabilidad de evolución inmediata se basa en la existencia de criterios de riesgo. Los enfermos se dividen en tres grupos con distinto pronóstico y manejo terapéutico:

Tabla 8 - SCA sin ↑ ST: E. Riesgo según SEC

Riesgo alto Alguno de los siguientes	Riesgo intermedio Alguno de los siguiente	Riesgo bajo Alguno de los siguientes
<ul style="list-style-type: none"> • Inestabilidad hemodinámica • A. Recurrente con tto correcto • A. Reposo con cambios ST ≥ 1 con dolor • Alt. Marcadas o persistentes del ST • Troponinas marcadamente elevadas (x10) • Angina post-infarto • Arritmias ventriculares graves • FEVI $< 0,35$ 	<ul style="list-style-type: none"> • A. Reposo / A. Prolongada con cambios ECG en 24 - 48 h. Previas • A. Reposo con \downarrowST < 1 mv • Onda T negativa profunda en varias derivaciones • Antecedentes de IAM o de revascularización coronaria • Afectación vascular en otros territorios • Diabetes mellitus • Edad > 70 años • Troponina moderadamente elevada 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermos que no presenta ninguna de las características de alto o medio riesgo

Guías de la Sociedad Europea para la estratificación de riesgo del SCASEST (170)

El riesgo en este grupo de enfermos se refiere a la probabilidad de muerte, desarrollo de IAM en los 30 días siguientes. La evaluación de la probabilidad de evolución inmediata se basa en la existencia de criterios de riesgo. Los enfermos se dividen en dos grupos con distinto pronóstico y manejo terapéutico:

Tabla 9 - SCA sin ↑ ST: E. Riesgo según ESC

Riesgo alto Alguno de los siguientes	Riesgo bajo Alguno de los siguientes
<ul style="list-style-type: none"> • Isquemia recurrente • Angina post-infarto precoz • Troponina elevada • Inestabilidad hemodinámica • Arritmias graves • Diabetes mellitus • Patrones ECG que impiden la valoración de las alteraciones en el ST 	<ul style="list-style-type: none"> • No recurrencia del dolor durante el periodo de observación • Sin \downarrowST ni \uparrowST pero con T negativas o aplanadas o ECG normal • Sin de \uparrow troponinas o otros marcadores bioquímicos de necrosis miocárdicas (6-12 h.)

Otros Instrumentos de riesgo

Marcadores de la actividad inflamatoria

Existen abundantes datos fisiopatológicos y epidemiológicos que han identificado el inicio y progreso de la enfermedad aterosclerótica en relación con un proceso inflamatorio crónico. Actualmente, un porcentaje importante de la investigación en aterotrombosis está centrada en la identificación de células inflamatorias, citocinas, moléculas de adhesión y reactantes de fase aguda, entre otros marcadores inflamatorios, ya sea a nivel celular, molecular, en tejidos vasculares o en sangre, tanto en la fase inicial de la enfermedad como en las etapas más crónicas. Mientras se va profundizando en el conocimiento de la inflamación como inductora de aterosclerosis, se ha descrito que la proteína C reactiva (PCR) que genera el hígado en respuesta a un fenómeno inflamatorio crónico, tiene valor pronóstico en pacientes con SCA. Los estudios FRISC y TIMI 11 A, entre otros, han aportado datos al respecto (273,274).

Asimismo, en estudios poblacionales se ha demostrado que valores elevados de PCR tienen un valor pronóstico para el desarrollo de futuras complicaciones cardiovasculares (muerte cardiovascular) por lo que incluso son más potentes que otros factores de riesgo clásicos y reconocidos universalmente como el colesterol total o el cLDL (275-276). Sin embargo, la determinación rutinaria de los marcadores de inflamación no se ha incorporado a la práctica diaria en la asistencia de enfermos con SCA, ya que todavía desconocemos qué marcador de inflamación es el que tiene mayor valor pronóstico, al igual que desconocemos cuándo debemos medirlo, con qué método y qué añade a otros parámetros clínicos, electrocardiográficos y bioquímicos bien establecidos. Tampoco disponemos, por el momento, de estudios de coste-eficacia para la determinación de marcadores de inflamación ni en prevención primaria ni secundaria

Marcadores de trombosis

En algunos ensayos, aunque no en todos, se ha observado una asociación entre el aumento de generación de trombina y una evolución desfavorable de la angina inestable. La proteína C, la proteína S, y las deficiencias de antitrombina son defectos de los sistemas anticoagulantes que se asocian a la aparición de tromboembolismo venoso. Sin embargo,

hasta ahora, ninguna de estas alteraciones se ha asociado a un mayor riesgo de síndromes coronarios agudos y en la actualidad, no se recomienda el empleo de marcadores hemostáticos para la estratificación de riesgo o la selección del tratamiento en pacientes individuales con SCA.

Péptidos natriuréticos ventriculares

Recientemente, se ha descrito que el nivel de péptidos natriuréticos ventriculares (BNP y NT-PROBNP) se correlacionan estrechamente con la mortalidad en pacientes con SCA. Sin embargo, el valor clínico de este marcador de disfunción ventricular en el manejo de los pacientes con SCASEST es todavía incierto (278)

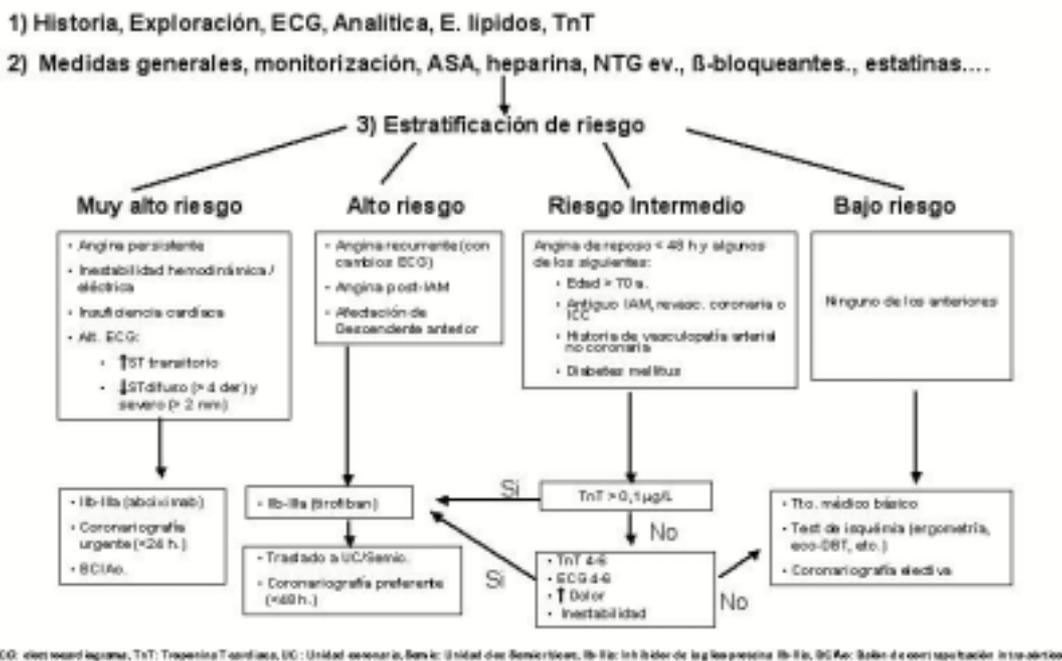
Marcadores de vulnerabilidad de la placa ateromatosa

Recientemente se ha descrito la utilidad de la determinación durante las primeras 24 horas del ingreso del paciente de la PAPA (Pregnancy-Associated Plasma Protein A), proteína derivada de las células musculares lisas vasculares y ampliamente expresada en placas de ateroma vulnerables (83), en la predicción de riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y necesidad de revascularización en pacientes con SCA y determinaciones seriadas de TnI negativas (279). Asimismo se ha descrito en pacientes que acuden al SU con dolor torácico, el valor pronóstico de una simple determinación al ingreso de la mieloperoxidasa leucocitaria (280) Ambos marcadores serían marcadores de la vulnerabilidad de la placa de ateroma y podrían ser usados para identificar a los pacientes con un riesgo inminente de desarrollar complicaciones cardiovasculares independientemente de la evidencia de necrosis miocárdica

3.3. Algoritmo de estratificación de riesgo en el hospital Sant Pau

En resumen, la estratificación de riesgo en el SCASEST ocupa un lugar central en el algoritmo de asistencia de estos pacientes y es fundamental en la toma de decisiones terapéuticas. La responsabilidad de la valoración inicial del riesgo recae en los SU, por lo que es necesaria la implicación de sus profesionales junto con otros especialistas para establecer pautas de actuación adecuadas a cada centro hospitalario. En la medida que seamos capaces de recoger e interpretar la información pronóstica disponible en las primeras horas tras el comienzo de los síntomas podremos elegir el tratamiento más adecuado para el riesgo del paciente y ofrecerle el máximo beneficio de los avances terapéuticos (11). En la **figura 12** se muestra el algoritmo de estratificación de riesgo y tratamiento inicial del paciente con SCASEST del hospital Sant Pau de Barcelona.

Fig. 12: SCA SIN ↑ ST: Manejo inicial en Urgencias



Todos los pacientes atendidos en el SU por SCASEST deben ser monitorizados. La estratificación del riesgo de complicaciones isquémicas se realiza desde la primera valoración del paciente por la integración de datos clínicos y ECG. La determinación ulterior de troponina terminará de refinar la estratificación de riesgo del paciente.

Los pacientes deben ser clasificados en Urgencias en alguno de los siguientes grupos

Pacientes de muy alto riesgo. Son aquellos que presentan alguno de los siguientes criterios:

Angina persistente, a pesar de haber iniciado el tratamiento médico adecuado.

Inestabilidad hemodinámica (hipotensión no explicable por fármacos, signos de insuficiencia cardíaca, soplo de insuficiencia mitral de nueva aparición) o eléctrica (taquiarritmias ventriculares sostenidas, bradiarritmias severas, etc).

Criterios ECG: ascenso transitorio del segmento ST o descenso del segmento ST de forma extensa (≥ 4 derivaciones) y grave (≥ 2 mm).

Pacientes de alto riesgo. Son aquellos que presentan alguno de los siguientes criterios:

Angina recurrente con cambios ECG (ST-T)(o ECG no valorable).

Angina post-IAM (<2 semanas) con cambios ECG (ST-T)(o ECG no valorable).

Pacientes con riesgo intermedio. Son aquellos que presentan angina de reposo reciente (<48 horas) con alguno de los siguientes criterios:

Edad > 70 años.

Historia previa de cardiopatía: antiguo IAM, revascularización (bypass o ACTP), insuficiencia cardíaca, etc.

Historia previa de vasculopatía arterial no coronaria (cerebral o periférica).

Diabetes mellitus.

En este grupo de pacientes la presencia de TnT elevada (al ingreso o las 6 horas) hará que se consideren como pacientes de alto riesgo.

Pacientes de bajo riesgo. Son aquellos que no presentan ninguno de los anteriores criterios de riesgo

El tratamiento de los pacientes con angina inestable/IAM no-Q variará en función de dichos criterios de riesgo. Todos los enfermos precisan de una serie de medidas generales y tratamiento farmacológico básico (i.e. aspirina, clopidogrel, heparina, betabloqueantes, etc). Los pacientes de muy alto riesgo deberán ingresarse lo antes posible en la Unidad Coronaria, debiendo solicitarse coronariografía urgente e iniciarse tratamiento con inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa. Los pacientes de alto riesgo deberán ingresarse en la Unidad

Coronaria y en su defecto en la Unidad de Semicríticos. Los pacientes de riesgo intermedio podrán ingresarse en una cama convencional de la sala de Cardiología o en su defecto en la unidad de Semicríticos en espera de traslado a cardiología.. Los enfermos de bajo riesgo serán estratificados de acuerdo al resultado de una ergometría previa al alta.

Es muy importante destacar las limitaciones de las pruebas complementarias a la hora de estratificar el riesgo de los pacientes con SCA, ya que puede inducir a graves errores. En primer lugar hay que enfatizar que en la evaluación inicial lo más importante es la historia clínica y el ECG, y no se debe esperar a los marcadores biológicos para tomar decisiones. En un paciente con criterios clínicos o ECG de muy alto / alto riesgo debemos actuar inmediatamente, sin necesidad de esperar al resultado de la troponina. Además una troponina inicial normal no excluye a pacientes de alto riesgo. Algo parecido sucede con el ECG. Un trazado inicial normal o con mínimas alteraciones tampoco excluye a pacientes de riesgo elevado

En conclusión, aunque es evidente que tanto el ECG como los nuevos marcadores de daño miocárdico son muy útiles en la estratificación de riesgo de los pacientes con SCA (cuando se valoran adecuadamente), una mala interpretación de los mismos (por falta de experiencia y/o desconocimiento de sus limitaciones) puede inducir a errores muy graves. Cualquier prueba complementaria debe ser evaluada teniendo en cuenta el contexto clínico del paciente. Para ello la experiencia y el sentido común son imprescindibles

3.4. Recomendaciones terapéuticas de acuerdo a la estratificación de riesgo del paciente

La optimización de las diferentes estrategias terapéuticas se obtiene a través de la estratificación de riesgo del paciente (281). Los tratamientos antitrombóticos potentes, caros y no exentos de complicaciones hemorrágicas, así como el acceso intervencionista precoz obtienen sus mayores beneficios en los pacientes de alto riesgo. En cambio en los pacientes de bajo riesgo tanto su relación riesgo / beneficio como coste / beneficio son desfavorables y por lo tanto no estarían indicados en este grupo de pacientes.

En los pacientes de alto riesgo es obligado establecer una estrategia terapéutica agresiva para reducir su elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares a corto y a largo plazo. En estos pacientes deben administrarse (en ausencia de contraindicaciones) aspirina, betabloqueantes, nitratos y estatinas conjuntamente con clopidogrel, enoxaparina y un inhibidor de la GP IIb/IIIa. La elección del inhibidor de la GP IIb/IIIa depende de la

situación clínica del paciente. Si el paciente es de muy alto riesgo es aconsejable trasladar el paciente emergentemente al laboratorio de hemodinámica y utilizar Abciximab en el contexto del intervencionismo. En los pacientes de muy alto riesgo que no puedan acceder inmediatamente al laboratorio de hemodinámica, así como en los pacientes de alto riesgo el iniciar un inhibidor de molécula pequeña (tirofiban) lo más precozmente posible (servicio de urgencias) es la estrategia más razonable con miras a realizar el cateterismo, y (si está indicado) el intervencionismo coronario dentro de las primeras 48 horas del ingreso del paciente en el hospital.

En los pacientes de riesgo intermedio, se utilizarán las mismas medidas antiisquémicas (excepto la nitroglicerina ev si el paciente está asintomático) conjuntamente con aspirina, clopidogrel y enoxaparina subcutánea. El acceso al cateterismo se individualizará en cada caso de acuerdo a una estratificación de riesgo conservadora previa al alta.

Los pacientes de bajo riesgo serán individualizados para recibir solamente aspirina o la asociación de aspirina y clopidogrel de acuerdo a sus características individuales. En estos no está indicado un tratamiento antitrombínico (enoxaparina) ni antiplaquetar (inhibidor de la GP IIb/IIIa) potentes. El acceso al ingreso hospitalario y probablemente al cateterismo dependerá de la realización de una ergometría previa al alta.

4.- OBJETIVOS DEL TRABAJO

4.1.- Analizar los cambios en el estándar diagnóstico y pronóstico de los pacientes con DT y sospecha de SCA sin elevación del ST que puede provocar la introducción de análisis cuantitativos automatizados de troponina en los siguientes aspectos:

- Puede aumentar la sensibilidad (Se) diagnóstica del IAM
- Puede reducir el tiempo necesario para confirmar/excluir un IAM
- Puede contribuir a la estratificación de riesgo

4.2.- Analizar prospectivamente en pacientes con DT que ingresan en urgencias para despistaje de SCA sin elevación del ST:

- Un protocolo rápido (0-4 horas) para confirmar/excluir IAM de acuerdo a las actuales recomendaciones de la National Academy Clinical Biochemistry (NACB)
- El rendimiento diagnóstico de los marcadores biológicos de necrosis miocárdica de acuerdo a la actual redefinición de IAM
- La predicción a corto y a largo plazo de complicaciones cardiovasculares – muerte/IAM – de los diferentes marcadores clínicos bioquímicos y electrocardiográficos valorados aislada y conjuntamente.

5.- PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

5.1. Diseño del estudio

Estudio prospectivo, transversal, abierto, con reclutamiento de pacientes las 24 horas del día, los 7 días de la semana durante 10 meses.

5.2.-Pacientes

Se estudiaron 361 pacientes (222 varones y 139 mujeres; edad media 67 ± 12 años) seleccionados entre 585 pacientes consecutivos de ambos sexos que ingresaron en el servicio de urgencias del hospital de Sant Pau de Barcelona– un hospital público urbano de

tercer nivel de la ciudad de Barcelona - entre el 20 de marzo de 2000 y 31 de diciembre del 2000.

Para ser elegido, el paciente debía tener mas de 18 años y presentar como síntoma principal un dolor torácico no traumático de más de 5 minutos y menos de 24h. de evolución, con sospecha de SCA y no haber presentado un IAM en las dos semanas previas. Se excluyeron 224 pacientes con:

- 1) Evidencia de infarto de miocardio con elevación del segmento ST en el ECG al ingreso: 85 (14,5% del total de pacientes observados consecutivamente)
- 2) Violaciones en la determinación de los marcadores bioquímicos de acuerdo al protocolo: 84 (14,3%)
- 3) Un segundo ingreso durante el periodo del estudio: 36 (6,15%)
- 4) Ausencia de seguimiento a los 30 días: 19 (3,2%)

El estudio fue puesto en conocimiento del comité ético del hospital y los 361 pacientes finalmente incluidos dieron consentimiento oral para su participación.

5.3.-Protocolo del estudio

- Se obtuvieron muestras sanguíneas basales de todos los pacientes, y se colocó una vía venosa que se utilizó posteriormente para determinaciones analíticas a la 1, 2 y 4 h del ingreso. A los pacientes hospitalizados se les realizó una determinación adicional de marcadores cardíacos a las 24 horas de su ingreso. Los especímenes sanguíneos (5 ml) se recogieron en tubos conteniendo heparina-litio que fueron remitidas al laboratorio central para su procesamiento según protocolo habitual a través de un tubo neumático que comunica el servicio de urgencias con el laboratorio de bioquímica. Tras su llegada al laboratorio las muestras se procesaron de la siguiente manera:
- Se centrifugaron a 5°C y 3000 r/min durante 10 minutos. Se determinaron la actividad catalítica total de la CK y la concentración de CKMB masa, mioglobina y troponina T.
- El médico responsable del paciente sólo tuvo acceso a las determinaciones de CK total y TnT. La TnT cuantitativa se utiliza de forma habitual en nuestro centro desde 1998 para confirmar o descartar IAM y estratificar el riesgo del paciente.

- Asimismo se realizó un ECG estándar de 12 derivaciones al ingreso y a las 4 horas de estancia del paciente en Urgencias, y a criterio del médico responsable en cualquier momento en que se modificaron las condiciones clínicas del paciente.
- La decisión sobre el manejo y tratamiento del paciente fue responsabilidad del médico de urgencias.
- Los registros ECG del estudio, fueron reinterpretados por el investigador, sin el conocimiento de los resultados analíticos.
- Los pacientes fueron seguidos durante su estancia en el hospital por el investigador y telefónicamente a los 30 días y al año del episodio que motivó su inclusión en el estudio por un observador independiente. El objetivo del seguimiento fue la monitorización de la mortalidad por cualquier causa cardiovascular y el infarto o reinfarto de miocardio no fatal. La muerte por IAM fue valorada como muerte de causa cardiovascular y no como IAM. El IAM durante el seguimiento se consideró cuando existió dolor en reposo sugestivo de isquémico de ≥ 20 minutos, acompañado de una elevación de CKMB superior al doble de su límite normal de referencia.
- El conjunto de variables clínicas, bioquímicas, electrocardiográficas y evolutivas de los pacientes fue recogido prospectivamente en una hoja de recogida de datos para su ulterior análisis.

5.4.- Criterios diagnósticos

Criterios electrocardiográficos

De acuerdo a la valoración realizada por el investigador de los registros electrocardiográficos de cada paciente – los del protocolo y cualquier registro adicional obtenido en las primeras 4 horas a criterio del médico responsable del paciente – cada paciente fue clasificado en una de las siguientes categorías de acuerdo a la característica principal del ECG en:

- Depresión del segmento ST $\geq 0,5$ mm, con o sin inversión de la onda T en al menos dos derivaciones contiguas.
- Inversión aislada de la onda T, en más de una derivación

- Electrocardiograma no codificable (ritmo de marcapasos, bloqueo de rama, hipertrofia ventricular izquierda...)
- Electrocardiograma normal.
- Ondas Q sugestivas de necrosis en el registro inicial: Cualquier onda de QR en las derivaciones V1-V3 de ≥ 30 ms (0,03 s), onda Q anormales en ≥ 2 derivaciones contiguas de I, II, aVL, V4-V6 y con ≥ 1 mm de profundidad.

Clasificación final de los pacientes

- **IAM:** Reclasificados al alta del paciente de acuerdo a la actual redefinición del IAM.

En un contexto clínico de probable isquemia miocárdica:

- 1.- Una concentración máxima de TnT superior al límite de decisión (percentil 99 del grupo control, siempre que este percentil se haya obtenido con una imprecisión analítica inferior al 10%) en al menos una ocasión durante las primeras 24 horas del acontecimiento índice ó
- 2.- Elevación de concentración CKMB superior al percentil 99 de la población de referencia, en dos determinaciones consecutivas o un valor máximo de concentración de CKMB superior al doble del límite superior de referencia en una única determinación dentro de las primeras 24 horas del acontecimiento.

- **Angina Inestable:** Clasificada clínicamente por el clínico responsable del paciente de acuerdo a la clasificación de Braunwald, y posteriormente reclasificados exclusivamente como tales por el investigador sólo en presencia de alteraciones dinámicas en los registros ECG del paciente.
- **Otros:** En ausencia de los criterios anteriores. Se subclasificó a los pacientes en las siguientes categorías:

- *Dolor probablemente relacionado con coronariopatía (CAD):*
Dolor torácico y sospecha de SCA en pacientes con:

- 1) Historia de coronariopatía basada en síntomas y/o resultados anómalos de un test funcional, historia objetivable de infarto de miocardio o cateterismo previo demostrando alteraciones al menos moderadas en las arterias coronarias (estenosis de $\geq 40\%$)
 - 2) Pacientes con historia de enfermedad vascular previa (enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica sintomática).
- *Dolor de causa cardiovascular pero no coronario:*
Según diagnóstico al alta del paciente (angor taquiarrítmico o bradiarrítmico, miocardiopatía valvular, prolapso mitral, disección de aorta, pericarditis...)
 - *Dolor de causa extracardíaca:*
Según el diagnóstico al alta del paciente (tromboembolismo pulmonar, neumotórax...)
 - *Dolor no codificable:*
De acuerdo a los registros ECG (marcapasos, bloqueo de rama izquierda, hipertrofia ventricular izquierda....)
 - *Dolor no filiado:*
En ausencia de cualquiera de los anteriores

5.5.-Métodos analíticos

Todas las determinaciones analíticas fueron realizadas por los técnicos del laboratorio de manera ciega a la clasificación diagnóstica del paciente.

Creatina cinasa (CK)

La actividad creatina cinasa se midió en un autoanalizador Vitros 250 (Johnson & Johnson) por un método de química seca (ref 1537810) en presencia de N-acetil cisteína como activador y revelado final de un colorante por acción de la peroxidasa.

Valores de referencia hasta 187 UI/L (a 37° C).

En el estudio se han considerado positivos para este marcador los pacientes con dos determinaciones superiores a 180 UI/L ó 1 determinación superior a 360 UI/L dentro de las primeras 24 horas del episodio índice.

Creatinina cinasa MB (CKMBm)

Se determinó la concentración másica en un autoanalizador Elecsys 1010 (Roche Diagnostics) por un método de electroquimioluminiscencia con doble anticuerpo monoclonal (ref 1731432)

Los valores de referencia hasta 6 µg/L

En el estudio se han considerado positivos para CKMBm los pacientes con

- Un valor superior a 6 µg/L (LSR en nuestro laboratorio)
- 2 valores ≥ 6 µg/L, o 1 valor ≥ 12 µg/L durante las primeras 24 horas del episodio índice (78)
- CKMB ≥ 6 µg/L, o un incremento de > 2 µg/L entre dos determinaciones durante las primeras 24 horas del episodio (188).

Mioglobina

Se determinó la concentración másica en un Elecsys 1010 (Roche Diagnostics) por un método de electroquimioluminiscencia con doble anticuerpo monoclonal (ref 1820788)

Valores de referencia: mujeres hasta 40 µg/L, hombres hasta 70 µg/L

Se consideraron positivos para mioglobina los pacientes con 1 valor por encima del límite referencia ó un incremento relativo del 35% entre dos determinaciones

Troponina T

Se midió su concentración másica en un Elecsys 1010 (Roche Diagnostics) por un método de electroquimioluminiscencia con doble anticuerpo monoclonal

El límite de detección del análisis es de 0,01 µg/L. El valor de referencia recomendado por el fabricante en el momento del estudio fue de $\geq 0,1$ µg/L por lo cual durante el tiempo en que se desarrolló el estudio fue éste el punto de corte diagnóstico de necrosis miocárdica y uno de los puntos de corte analizados. Asimismo se analizó el valor de referencia de $\geq 0,04$

µg/L dado que en nuestro laboratorio este es el punto de corte que cumple los requerimientos metodológicos de imprecisión interanalítica de la actual definición de IAM (78).

5.6.- Seguimiento

Los pacientes fueron seguidos telefónicamente a los 30 días y al año de su inclusión en el estudio.

5.7.-Análisis estadístico

La estadística descriptiva utilizada ha consistido en facilitar el número de casos y su porcentaje para las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se han descrito mediante la media aritmética y la desviación típica, en el caso de variables cuantitativas muy asimétricas se ha utilizado la mediana y valores mínimo y máximo.

La comparación de variables se ha llevado a cabo dependiendo de la naturaleza de las variables implicadas. Así, para relacionar una variable cuantitativa con una cualitativa, se ha procedido a la descripción bivariante (medias y desviaciones para cada grupo) y la inferencia mediante un análisis de la varianza. En el caso del tiempo de evolución, al tratarse de una variable con distribución muy asimétrica, se ha procedido a la descripción bivariante con la mediana y la inferencia mediante un test no paramétrico como el de Kruskal-Wallis. Para relacionar una variable cualitativa con otra también cualitativa la descripción bivariante ha sido el porcentaje de casos por grupo mediante tablas de contingencia y la inferencia mediante el test de chi cuadrado o test exacto de Fischer, según correspondiera.

El estudio del rendimiento diagnóstico y pronóstico de las variables electrocardiográficas y biológicas se ha evaluado mediante las medidas de validez: sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. En aras de evaluar clínicamente la magnitud de dichas medidas, se ha calculado el intervalo de confianza (IC) del 95%. Dicho intervalo se interpreta como significativo en el caso de no solapamiento de los intervalos. Adicionalmente se ha graficado la curva ROC (“Receiver Operator Curve”) para integrar la sensibilidad y especificidad. La significación de dichas curvas se ha evaluado a partir del cálculo del IC del área bajo la curva, interpretando como significativo aquel valor del área

cuyo límite inferior fue superior al 0,5. Tal como se ha descrito previamente, la comparación entre áreas se ha realizado mediante el estudio del solapamiento de los IC

Se han utilizado dos análisis multivariante en el estudio de las variables predictoras para el pronóstico. Se ha utilizado un modelo de regresión logística binaria. El método utilizado ha sido el “forward step”. Las covariables introducidas en el modelo, fueron todas aquellas que resultaron significativas en el análisis bivariante. El segundo análisis multivariante ha sido el modelo de regresión de riesgo proporcionales (regresión de Cox) utilizando las covariables con una $p < 0.1$ en el análisis bivariante. De la regresión de Cox se han derivado las curvas de supervivencia de acontecimientos cardiovasculares (muerte/IAM no fatal)

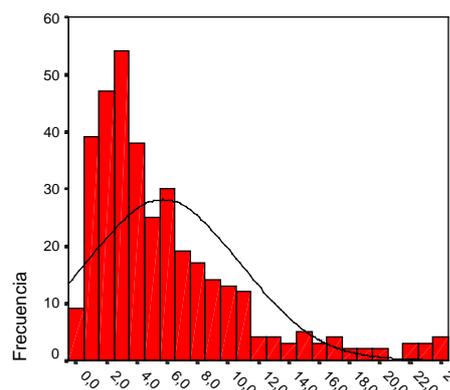
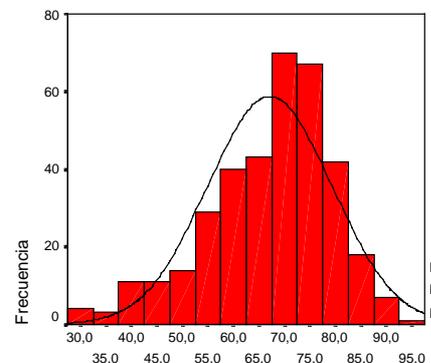
El análisis estadístico se ha realizado conjuntamente con el Servicio de Epidemiología y Salud Pública del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

El paquete estadístico utilizado en toda la memoria ha sido el SPSS (V10.0). La aproximación utilizada en todos los análisis ha sido bilateral y el nivel de significación del 5% ($\alpha = 0,05$).

6.-RESULTADOS

6.1 Descripción general

- Desde marzo hasta diciembre del 2000, se incluyeron en el estudio 361 pacientes (el 78% del total de pacientes que acudieron con criterios de inclusión). El 61,5% fueron hombres. Su edad media fue de 67 y la desviación estándar (DE) 12,2 años (29 a, 94 a). percentil 25: 59 años, percentil 75: 75 años (**figura 1**)
- La mediana del tiempo de evolución del dolor torácico al ingreso fue de 4 horas (17 min, 24 horas), percentil 25: 2,25 h., percentil 75: 7,50 h. (**figura 2**).
- Un 38,8% de los pacientes ingresaron con ≤ 3 h de dolor, un 28,1% entre 3 y 6 horas de evolución y un 33,1% con más de 6 horas de evolución.
- El 58,4% de los pacientes presentaron un ECG anormal en las primeras 4 horas: 28% presentaron alteraciones patológicas de la onda T, un 20,8% infradesnivelación del segmento ST y un 9,7% registros ECG no codificables. El resto (41,6%) presentaron ECGs normales
- El 65,7% de los pacientes ingresaron en el hospital.
- A los 30 días se constataron un 6,1% (22) de complicaciones cardiovasculares (4,2% muertes de causa cardiovascular y 1,9% de IAM no fatales), y al año un 17,5% (12,6% muertes de causa cardiovascular y 5% de IAM no fatales).



Los diagnósticos de los pacientes establecidos a las 4 y a las 24 horas del ingreso se muestran en la **tabla 1**

Diagnósticos en las primeras 4 horas

IAM: 100 (27,7%)

A. Inestable: 56 (15,5%)

Otros diagnósticos: 205 (56,8%)

- Dolor torácico no filiado: 83
- Dolor torácico no codificable: 20
- Dolor torácico de origen cardiovascular no coronario: 27
- Dolor torácico de probable origen coronario: 67
- Dolor torácico de origen extracardíacos: 8

Diagnóstico a las 24 horas

IAM : 107 (29,3%)

A. Inestable: 52 (14,4%)

Otros: 203 (56,2%)

- Dolor torácico no filiado: 83
- Dolor torácico no codificable: 18
- Dolor torácico de origen cardiovascular no coronario: 27
- Dolor torácico de probable origen coronario: 67
- Dolor torácico de origen extracardíaco: 8

La **tabla 2** muestra las características de los pacientes según su diagnóstico final a las 24 horas.

Variable	Total (361)	IAM (107)	A. Inestable (52)	Otros (202)	p
Edad (DE)	67,1(12,2)	71,6(10,6)	67,5(10,9)	64,5(12,6)	<0,001
Sexo (%v)	61,5	69,7	60	57,4	0,01
T. Evolución	4	4	3,8	4	ns
≤3 h.	38,8%	35,8%	40%	40,1%	ns
3-6 h.	28,1%	28,4%	24%	28,9%	ns
> 6 h.	33,1%	35,8%	36%	31%	ns
ECGs					
Normal	41,6%	15,8%	0%	65,8%	<0,001
Anormal	58,4%	84,4%	100%	34,2%	<0,001
- T neg.	28%	27,5%	60%	20,3%	<0,001
- ↓ST	20,8%	44%	38%	4%	<0,001
- No cod.	9,7%	12,8%	2%	9,9%	ns
Ingreso	65,7%	91,7%	96%	44,1%	<0,001
Complicaciones					
Muerte/30 d.	4,2%	11,9%	2%	1%	<0,001
IAM/30 d.	1,9%	6,4%	0%	0%	<0,001
Muerte/ IAM / 30 d.	6,1%	18,3%	2%	1%	<0,001
Muerte/1 a.	12,6%	34%	8,5%	2,5%	<0,0001
IAM/1 a.	4,9%	13,6%	4,3%	0,5%	<0,0001
Muerte/IAM/1 a.	17,5%	47,6%	12,8%	3%	<0,0001

Los pacientes con IAM presentaron una edad significativamente más elevada, eran con más frecuencia varones, presentaron un mayor porcentaje de infradesnivelaciones del ST y un mayor porcentaje de complicaciones cardiovasculares a los 30 días y al año de seguimiento (18,3% y 47,6%) respecto a los pacientes con angina inestable (AI)(2% y 12,8%) o DT no coronarios (1% y 3%). Un 33% de los IAM se presentaron con ≤ 3 h, un 29% entre 3 y 6h y un 38% con > 6 horas de evolución del DT.

La **tabla 3** muestra la frecuencia de positividad para los diferentes marcadores biológicos de necrosis miocárdica (MNM) y el porcentaje de la misma sobre el número total de pacientes estudiados.

Marcador	Positividad 4 h. (%)	Positividad 24 h. (%)
TnT $\geq 0,04$ $\mu\text{g/L}$	97 (26,9)	104 (28,8)
TnT $\geq 0,1$ $\mu\text{g/L}$	71 (19,7)	72 (19,9)
CKMB $\geq 6\mu\text{g/L}$	74 (20,5)	76 (21,1)
CKMBm $\geq 6\mu\text{g/L}$ x2 ó $\geq 12\mu\text{g/L}$	61 (16,9)	67 (18,6)
$\Delta\text{CKMB} \geq 6$ $\mu\text{g/L}$ ó $\Delta 2$ $\mu\text{g/L}$	80 (22,2)	82 (22,7)
CK act ≥ 180 UI/L x2 ó ≥ 360 UI/L	63 (17,5)	65 (18)
Mioglobina 40(m)/70(v) $\mu\text{g/L}$	151 (41,8)	157 (43,5)
Mioglobina 40(m)/70(v) $\mu\text{g/L}$ ó $\Delta 35\%$	160 (44,3)	168 (46,5)

En la **tabla 4** se muestran los rangos (mínimo y máximo) alcanzados por los diferentes MNM:

Marcadores	Mínimo $\mu\text{g/L}$	Máximo $\mu\text{g/L}$
TnT (4 h.)	0,01	3,55
TnT (24 h.)	0,01	13,99
CKMB (4 h.)	0,31	239,10
CKMB (24 h.)	0,31	296,20
Mioglobina (4 h.)	11,80	1177,00
Mioglobina (24 h.)	11,80	1177,00

En las **tabla 5 y 6** se muestra el porcentaje de positividad de marcadores a las 4 y a las 24 horas del ingreso del paciente en urgencias según su alteración electrocardiográfica. La alteración electrocardiográfica con mayor positividad para los MNM es la infradesnivelación del segmento ST, seguido del ECG no codificado, los ECG con alteraciones significativas de la onda T y el ECG normal.

ECG	TnT $\geq 0,04\mu\text{g/L}$	TnT $< 0,04\mu\text{g/L}$	CKMB $\geq 6\mu\text{g/L}$	CKMB $< 6\mu\text{g/L}$	Miog $\geq 40/70\mu\text{g/L}$	Miog $< 40/70\mu\text{g/L}$
Normal (150)	14 (9,3%)	136	11 (7,3%)	139	56 (37,3%)	94
T neg (101)	27 (26,7%)	74	16 (15,8%)	85	54 (53,4%)	45
↓ST (75)	44 (58,6%)	31	38 (50,7%)	37	56 (74,6%)	19
No cod (35)	12 (34,2%)	23	10 (28,6%)	25	23 (65,7%)	12

ECG	TnT $\geq 0,04\mu\text{g/L}$	TnT $< 0,04\mu\text{g/L}$	CKMB $\geq 6\mu\text{g/L}$	CKMB $< 6\mu\text{g/L}$	Miog $\geq 40/70\mu\text{g/L}$	Miog $< 40/70\mu\text{g/L}$
Normal (150)	16 (10,7%)	134	10 (6,7%)	140	39 (26%)	111
T neg (101)	28 (27,7%)	73	17 (17%)	83	46 (45,5%)	55
↓ST (75)	46 (61,3%)	29	39 (52,%)	36	54 (72%)	21
No cod (35)	14 (40%)	21	10 (29,4%)	24	18 (51,4%)	17

6.2 Rendimiento diagnóstico de los MNM

Rendimiento diagnóstico de los diferentes MNM a las 24 horas

La TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ es el marcador con una mejor eficacia diagnóstica de IAM a las 24 horas del ingreso ($p < 0,05$). La TnT $\geq 0,1 \mu\text{g/L}$, la CKMB $\geq 6\mu\text{g/L}$, la CKMB $\geq 6\mu\text{g/L} \times 2$ ó $\geq 12 \mu\text{g/L}$ en alguna determinación y la Δ CKMB muestran una eficacia diagnóstica similar y superior a la CK act y a la mioglobina. La buena sensibilidad (Se) y valor predictivo negativo (VPN) de la mioglobina se ve contrarrestada por su mala especificidad (Esp) y valor predictivo positivo (VPP) ($p < 0,05$) (**tabla 7**).

Marcador	Se (IC95%)	Esp (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (IC95%)
TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$	97,2 (92-99,4)	100 (98,6-100)	100 (96,5-100)	98,8 (96,6-99,8)	99,2(97,6-99,8)
TnT $\geq 0,1 \mu\text{g/L}$	68,6 (58,8-77,3)	100 (98,6-100)	100 (95-100)	88,5 (84,2-91,9)	90,8(87,3-93,6)
CKMB $\geq 6 \mu\text{g/L}$	68,9 (59,1-77,5)	98,8 (96,6-99,7)	96 (88,9-99,2)	88,3 (84-91,9)	90(86,4-92,9)
CKMBm $\geq 6 \mu\text{g/L} \times 2$					
$\geq 12 \mu\text{g/L}$	62,6 (52,7-71,8)	100 (98,6-100)	100 (94,6-100)	86,4 (81,9-90,1)	88,9(85,2-92)
CKMBm $> 6\mu\text{g/L}$ ó $\Delta 2 \mu\text{g/L}$	73,6 (64,1-81,7)	98,4 (96-99,6)	95,1 (88-98,6)	89,9 (85,7-93,2)	91,1(87,6-93,8)
CK act $\geq 180 \text{ UI/L} \times 2$					
$\geq 360 \text{ UI/L}$	45,7 (36-55,7)	93,3 (89,5-96)	73,8 (61,5-84)	80,5 (75,5-84,9)	79,3(74,8-83,4)
Mioglobina $\geq 40/70 \mu\text{g/L}$	85 (76,8-91,2)	74 (68,2-79,3)	58 (49,8-65,8)	92,2 (87,6-95,4)	77,3(72,6-81,5)
Mioglobina $\geq 40/70 \mu\text{g/L}$ ó $\Delta 35\%$	86,9 (79-92,7)	70,4 (64,3-75,9)	55,4 (47,5-63)	92,7 (88-95,9)	75,3(70,5-79,6)

Rendimiento diagnóstico de la asociación de marcadores a las 24 horas

Ningún marcador bioquímico aisladamente diagnosticó el 100% de los IAM a las 24 horas. Utilizando los criterios actuales, la sensibilidad diagnóstica de IAM es significativamente inferior con la utilización de CKMB que con los otros marcadores ($p < 0,05$). La determinación asociada de TnT, CKMB y mioglobina mostró una tendencia no significativa a mejorar la sensibilidad diagnóstica de IAM vs la conseguida aisladamente por la TnT, sin embargo su eficacia diagnóstica fue inferior a la de la TnT aisladamente debido a la mala especificidad de la mioglobina (**tabla 8**).

Marcador	Se (IC95%)	Esp (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (IC95%)
TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$	97,2 (92-99,4)	100 (98,6-100)	100 (96,5-100)	98,8 (96,6-99,8)	99,2(97,6-99,8)
CKMBm $\geq 6 \mu\text{g/Lx2}$	62,6 (52,7-71,8)	100 (98,6-100)	100 (94,6-100)	86,4 (81,9-90,1)	88,9(85,2-92)
Mioglobina $\geq 40/70 \mu\text{g/L}$	86,9 (79-92,7)	70,4 (64,3-75,9)	55,4 (47,5-63)	92,7 (88-96)	75,3 (70,5-79,6)
ó $\Delta 35\%$	86,9 (79-92,7)	70,4 (64,3-75,9)	55,4 (47,5-63)	92,7 (88-96)	75,3 (70,5-79,6)
TnT + CKMB	100 (96,6-100)	100 (98,6-100)	100 (96,6-100)	100 (98,6-100)	100 (99-100)
Mioglobina + CKMB	88,8 (81,2-94,1)	70,4 (64,3-76)	55,9 (48-55,9)	93,7 (89,2-96,7)	75,8 (71,1-80,2)
TnT + CKMB + Mio	100 (96,6-100)	70,4 (64,3-75,9)	58,8 (51,2-66)	100 (97,9-100)	79,2 (74,6-83,2)

6.3. Rendimiento de los MNM en las primeras 4 horas del ingreso

Rendimiento aislado de los MNM en las primeras 4 horas

El primer objetivo del estudio fue comparar en pacientes con DT y sospecha de SCA sin elevación del ST, diferentes marcadores biológicos de necrosis miocárdica en el rendimiento de un protocolo diagnóstico “rápido” de IAM (0-4 horas desde el ingreso) en relación con el diagnóstico global del IAM establecido a las 24 horas del ingreso. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: Mejor eficacia diagnóstica para la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ ($p < 0,05$). La TnT $\geq 0,1 \mu\text{g/L}$, la CKMB $\geq 6 \mu\text{g/L}$, La CKMB $\geq 6 \mu\text{g/L} \times 2$ ó $\geq 12 \mu\text{g/L}$ en alguna determinación y la ΔCKMB mostraron una eficacia diagnóstica similar y superior a la CK act y a la mioglobina. La buena sensibilidad (Se) y valor predictivo negativo (VPN) de la mioglobina se ve contrarrestada por su mala especificidad (Esp) y valor predictivo positivo (VPP) ($p < 0,05$) (**tabla 9**).

De acuerdo a los resultados, el protocolo rápido reconocerá a 100 de los 107 IAM diagnosticados a las 24 horas del ingreso (93,4%).

Marcador	Se (IC95%)	Esp (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (IC95%)
TnT $\geq 0,04$ $\mu\text{g/L}$	90,6 (83,5-95,4)	100 (98,6-100)	100 (96,3-100)	96,2 (93,1-96,2)	97,2 (95-98,7)
TnT $\geq 0,1$ $\mu\text{g/L}$	67,6 (57,8-76,4)	100 (98,6-100)	100 (95-100)	88,2 (84-91,7)	90,5 (87-93,3)
CKMB ≥ 6 $\mu\text{g/L}$	67 (57,2-75,8)	98,8 (96,6-99,7)	95,9 (88,6-99,2)	87,7 (83,3-91,2)	89,4 (85,7-92,4)
CKMBm ≥ 6 $\mu\text{g/Lx2}$					
≥ 12 $\mu\text{g/L}$	57 (47,1-66,5)	100 (98,6-100)	100 (94,1-100)	84,7 (80,1-84,7)	87,2 (83,4-90,5)
CKMBm > 6 $\mu\text{g/L}$ ó					
$\Delta 2$ $\mu\text{g/L}$	71,7 (62,1-80)	98,4 (96-99,6)	95 (87,7-98,6)	89,2 (85-92,6)	90,5 (87-93,3)
CK act ≥ 180 UI/Lx2					
≥ 360 UI/L	43,8 (34,1-53,8)	93,3 (89,4-96)	73 (60,3-83,4)	80 (75-84,4)	78,7 (74,2-82,9)
Mioglobina $\geq 40/70$ $\mu\text{g/L}$	84,1 (75,8-90,5)	76 (70,2-81,1)	59,6 (51,3-59)	91,9 (87,4-95,2)	78,4 (73,8-82,5)
Mioglobina $\geq 40/70$ $\mu\text{g/L}$					
ó $\Delta 35\%$	86 (78-92)	73,1 (67,2-78,5)	57,5 (49,4-57,5)	92,5 (87,9-95,7)	76,9 (72,2-81,2)

Rendimiento de la asociación de marcadores en las 4 primeras horas del ingreso.

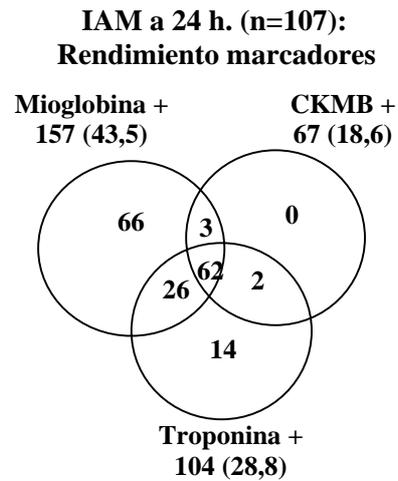
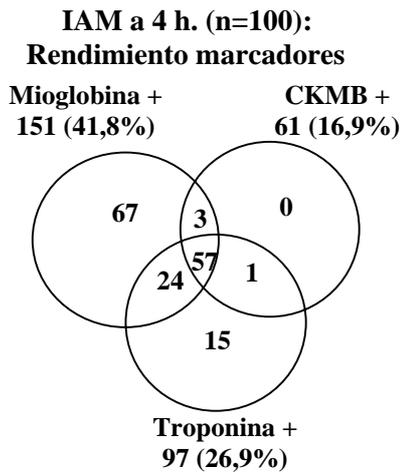
Ningún marcador bioquímico aisladamente, ni ninguna de sus combinaciones diagnosticó el 100% de los IAM a las 4 horas. Utilizando los criterios actuales, el diagnóstico de IAM a las 4 horas es significativamente inferior con la utilización de la concentración de CKMB que con los otros marcadores ($p < 0,05$). La determinación asociada de TnT, CKMB y mioglobina mostró una tendencia no significativa a mejorar la Se diagnóstica de IAM a las 4 horas conseguido aisladamente por la TnT, sin embargo su eficacia diagnóstica fue inferior a la de la TnT aisladamente debido a la mala Esp de la mioglobina (**tabla 10**).

Marcador	Se (IC95%)	Esp (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (IC95%)
TnT $\geq 0,04$ $\mu\text{g/L}$	90,6 (83,5-95,4)	100 (98,6-100)	100 (96,3-100)	96,2 (93,1-98,2)	97,2(95-98,7)
CKMBm ≥ 6 $\mu\text{g/Lx2}$					
≥ 12 $\mu\text{g/L}$	57 (47,1-66,5)	100 (98,6-100)	100 (94,1-100)	84,7 (80,1-88,5)	87,3(83,4-90,5)
Mioglobina $\geq 40/70$ $\mu\text{g/L}$					
ó $\Delta 35\%$	86 (77,9-91,9)	73,1 (67,2-78,5)	57,5(49,4-65,3)	92,5 (87,9-95,7)	76,9(72,2-81,2)
TnT + CKMB	93,5 (87-97,3)	100 (98,6-100)	100 (96,4-100)	97,3(94,5-98,9)	98,1(96-99,2)
Mioglobina + CKMB	86,9 (79-92,7)	73,1 (67,2-78,5)	57,8 (49,7-66,5)	93 (88,5-96,1)	77,2(72,5-88,5)
TnT + CKMB + Mio	99,1 (94,9-100)	73,1 (67,2-78,5)	60,9 (53,2-68,2)	99,5 (97-100)	80,8(76,4-84,8)

Rendimiento diagnóstico de los MNM expresado en números absolutos.

A las 4 horas, la TnT identificó 15 pacientes con diagnóstico de IAM que no fueron detectados ni por la mioglobina ni por la CKMB. La CKMB y la mioglobina identificaron 3 pacientes con diagnóstico de IAM que no fueron identificados por la troponina. La mioglobina fue positiva en 67 pacientes sin diagnóstico de IAM (falsos +) (**figura 1**).

A las 24 horas del ingreso, la TnT identificó 14 pacientes con diagnóstico de IAM que no fueron detectados ni por la mioglobina ni por la CKMB. La CKMB y la mioglobina identificaron 3 pacientes con IAM que no fueron identificados por la troponina. La mioglobina fue positiva en 66 pacientes sin diagnóstico de IAM (falsos positivos) (**figura 2**).



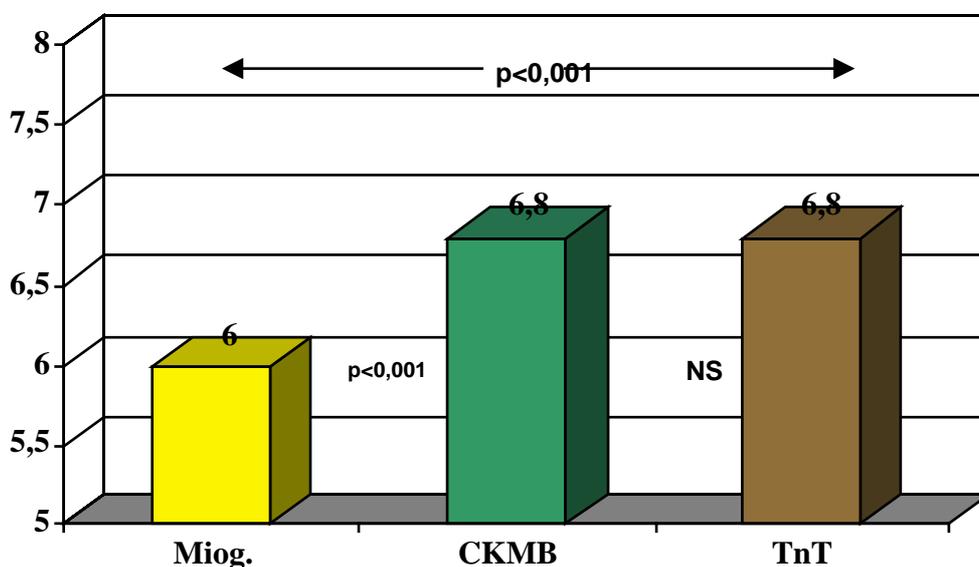
Tiempos medios de positividad de los marcadores

En los pacientes diagnosticados de IAM durante las primeras 4 horas de estancia en urgencias, la mioglobina fue el marcador que más precozmente se positivizó, con una mediana de positividad a las 6 h ($p < 0,005$) sin considerar el tiempo de procesamiento analítico y de 7,7 horas si se considera el tiempo de procesamiento analítico (tabla 11).

Marcador	Sin tiempo de lab.	Con tiempo lab.
TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$	6,8 \pm 4,5	8,4 \pm 4,5
TnT $\geq 0,1 \mu\text{g/L}$	7,4 \pm 4,6	9,2 \pm 4,5
CKMB $\geq 6\mu\text{g/L}$	6,9 \pm 4,3	8,8 \pm 4,3
CKMBm $\geq 6\mu\text{g/L} \times 2$ $\geq 12 \mu\text{g/L}$	7,9 \pm 4,6	9,9 \pm 4,6
Δ CKMB $\geq 6 \mu\text{g/L}$ $\text{ó } \Delta 2 \mu\text{g/L}$	6,8 \pm 4,2	8,6 \pm 4,3
CK act. $\geq 180 \text{ UI/L} \times 2$ $\geq 360 \text{ UI/L}$	7,26 \pm 5,1	9 \pm 5
Mioglobina $\geq 40/70 \mu\text{g/L}$	6 \pm 4,6	7,7 \pm 4,7
Δ Mioglobina $\geq 40/70 \mu\text{g/L}$ $\text{ó } \Delta 35\%$	6 \pm 4,5	7,7 \pm 4,6

} $P < 0,001$

El tiempo de positivización entre CKMB $\geq 6\mu\text{g/L}$ y TnT $\geq 0,04\mu\text{g/L}$ no mostró diferencias significativas (**figura 3**)



Expresados los porcentajes de positivización como acumulados en periodos de tres horas para cada marcador, la mioglobina es el marcador que detecta un mayor porcentaje de IAM dentro de las tres primeras horas de evolución (29,5%), seguido de la CK actividad (26,8 %) y de la TnT $\geq 0,04\mu\text{g/L}$ (22,5 %)

(**tabla 12**)

Marcador	% $\leq 3\text{h}$	%3 - 6 h. (% acm.)	%> 6 h. (% acm.)
TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$	22,5	27 (49,5)	50,5 (100)
TnT $\geq 0,1 \mu\text{g/L}$	16,4	23,9 (40,3)	59,7 (100)
CKMB $\geq 6\mu\text{g/L}$	13,2	38,2 (51,5)	48,5 (100)
CKMBm $\geq 6\mu\text{g/L} \times 2$ $\geq 12 \mu\text{g/L}$	9,1	34,5 (43,6)	56,4 (100)
Δ CKMB $\geq 6 \mu\text{g/L}$ ó $\Delta 2 \mu\text{g/L}$	13,5	41,9 (55,4)	44,6 (100)
CK act. $\geq 180 \text{ UI/L} \times 2$ $\geq 360 \text{ UI/L}$	26,8	19,6 (46,4)	53,6 (100)
Mioglobina $\geq 40/70 \mu\text{g/L}$	29,5	31,7 (61,2)	38,8 (100)
Δ Mioglobina $\geq 40/70 \mu\text{g/L}$ ó $\Delta 35\%$	28,6	33,3 (61,9)	38,1 (100)

Rendimiento de marcadores según tiempo de evolución de síntomas

Al ingreso del paciente en urgencias, los marcadores con mejor eficacia diagnóstica son la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ (87,5%), la CKMB $\geq 6\mu\text{g/L}$ (82,3%) y la TnT $\geq 0,1 \mu\text{g/L}$ (80,6%)

significativamente superiores a la CK total (74%) y a la mioglobina (72,3%). La mioglobina es el marcador con mejor Se (77,6%), sin embargo su limitada Esp (70%) justifica su mala exactitud diagnóstica. Ello se cumple independientemente del tiempo de evolución de los síntomas a la llegada del paciente en urgencias.

En las determinaciones realizadas durante las 2 primeras horas del ingreso, la mejor eficacia diagnóstica ($p < 0,05$) es para la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ (93,3%); superior a la TnT $\geq 0,1 \mu\text{g/L}$ (85%), a la CKMB en cualquiera de sus formas analizadas (83,7% - 86,7%), a la CK total (77%) y a la mioglobina (69,7%). La mejor Se continúa correspondiendo a la mioglobina (independientemente del tiempo de evolución de los síntomas) sobretodo cuando se valora en forma de incremento porcentual del 35% entre determinaciones.

A las 4 horas del ingreso, independientemente del tiempo de evolución de los síntomas, la mejor eficacia diagnóstica ($p < 0,05$) se obtiene con la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ (97,2%). La Se diagnóstica de la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ y la mioglobina valorada como límite superior de referencia (≥ 40 (mujeres) / 70 (hombres) o como incremento porcentual del 35% entre determinaciones es similar y significativamente superior a la del resto de los marcadores analizados (**tablas 13-20**).

Tabla 13: Rendimiento diagnóstico de TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$

<i>Rendimiento de la determinación inicial.</i>					
Tiempo	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Global	57,9 (48-67,4)	100 (98,6-100)	100(94,2-100)	84,9 (80,4-88,8)	87,5 (83,7-90,8)
≤ 3 h.	50,0 (33,4-66,6)	100 (96,3-100)	100 (82,3-100)	84,0 (76,2-90,1)	86,2 (79,3-91,5)
> 3-6 h.	53,3 (34,3-71,6)	100 (94,9-100)	100 (59-100)	83,3 (73,6-90,6)	86 (77,6-92,1)
> 6 h.	69,2 (52,4-82,9)	100 (95,4-100)	100 (87,2-100)	86,8 (78,1-93)	89,8 (82,9-94,6)
<i>Rendimiento a las 2 h. del ingreso (3 determinaciones)</i>					
Tiempo	Se(IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Global	77,6 (68,5-85,1)	100(98,6-100)	100(95,6-100)	91,4 (87,4-94,4)	93,3 (90,3-95,7)
≤ 3 h.	76,3 (59,7-88,5)	100 (96,4-100)	100 (88,1-100)	91,7 (84,9-96,1)	93,5 (88-97)
>3-6 h.	73,3 (54,1-87,7)	100 (94,9-100)	100 (84,6-100)	89,7 (80,1-95,5)	92 (84,8-96,5)
> 6 h.	82 (66,5-92,5)	100 (95,4-100)	100 (89,1-100)	91,9 (83,9-91,9)	94,1 (88,1-97,6)
<i>Rendimiento a las 4 h. del ingreso (4 determinaciones)</i>					
Tiempo	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Global	90,7 (83,5-95,4)	100 (98,6-100)	100 (96,2-100)	96,2 (93,1-98,2)	97,2 (95-98,7)
≤ 3 h.	86,8 (71,9-95,6)	100 (96,4-100)	100 (89,4-100)	95,2 (96-100)	96,4 (91,7-98,8)
>3-6 h.	93,3 (77,9-99,2)	100 (94,9-100)	100 (87,6-100)	97,2 (90,3-99,6)	98 (93-99,8)
> 6 h.	92,3 (79,1-98,3)	100 (95,4-100)	100 (90,2-100)	96,3 (89,6-99,2)	97,5 (92,7-99,5)

Tabla 14: Rendimiento diagnóstico de TnT $\geq 0,1 \mu\text{g/L}$

<i>Rendimiento de la determinación inicial.</i>					
Tiempo	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Global	34,6 (25,6-44,4)	100 (98,5-100)	100 (90,5-100)	78,4 (73,5-82,7)	80,6 (76,1-84,6)
≤ 3 h.	23,7 (11,4-40,2)	100 (96,3-100)	100 (66,4-100)	77,5 (69,3-84,4)	79 (71,2-85,4)
$>3-6$ h.	23,3 (9,9-42,2)	100 (94,9-100)	100 (59-100)	75,3 (65,2-83,6)	77 (67,5-84,8)
> 6 h.	53,8 (37,1-69,9)	100 (95,4-100)	100 (83,9-100)	81,4 (72,3-88,6)	84,7 (77-90,7)
<i>Rendimiento a las 2 h. del ingreso (3 determinaciones)</i>					
Tiempo	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Global	49,5(27,8-60,4)	100 (98,6-100)	100 (93,3-100)	82,5 (77,7-86,5)	85 (80,6-88,6)
≤ 3 h.	52,6 (35,8-69)	100 (96,4-100)	100 (83,1-100)	84,7 (77-90,7)	87 (80,2-92,1)
$>3-6$ h.	46,7 (28,3-65,7)	100 (94,9-100)	100 (76,8-100)	81,4 (71,5-88,9)	84 (75,3-71,6)
> 6 h.	69,2 (52,4-82,9)	100 (95,4-100)	100 (87,2-100)	86,8 (78,1-93)	89,8 (82,9-78,19)
<i>Rendimiento a las 4 h. del ingreso (4 determinaciones)</i>					
Tiempo	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Global	66,4 (56,6-75,2)	100 (98,5-100)	100 (95-100)	87,6 (83,2-91,1)	90 (86,5-92,9)
≤ 3 h.	63,2 (46-78,2)	100 (96,4-100)	100 (85,7-100)	87,7 (80,2-93,1)	89,9 (83,6-94,3)
$>3-6$ h.	56,7 (37,4-74,5)	100 (94,9-100)	100 (80,5-100)	84,3 (74,7-91,4)	87 (78,8-92,9)
> 6 h.	76,9 (60,7-88,9)	100 (95,4-100)	100 (88,4-100)	89,8 (81,5-95,2)	92,4 (86-96,4)

Tabla 15: Rendimiento diagnóstico de CKMB: $\geq 6\mu\text{g/L}$

<i>Rendimiento de la determinación inicial.</i>					
Tiempo	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Global	41,1 (31,7-51)	99,6 (97,8-100)	97,8 (88,2-99,9)	80,1 (75,2-84,3)	82,3 (77,9-86,1)
≤ 3 h.	23,7 (11,4-40,2)	99 (94,6-100)	90 (55,5-99,7)	77,3 (69,1-84,3)	78,3 (70,4-84,8)
$>3-6$ h.	43,3 (25,5-62,6)	100 (94,9-100)	100 (75,3-100)	80,5 (70,6-88,2)	83 (74,2-89,8)
> 6 h.	56,4 (39,6-72,2)	100 (95,4-100)	100 (84,6-100)	82,3 (73,2-89,3)	85,6 (77,9-91,4)
<i>Rendimiento a las 2 h. del ingreso (3 determinaciones)</i>					
Tiempo	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Global	57,9 (48-67,4)	98,8 (96,6-99,8)	95,4 (87,1-99)	84,8 (80,2-88,7)	86,7 (82,8-90)
≤ 3 h.	50,0 (33,4-66,6)	98 (93-99,8)	90,5 (69,6-98,8)	83,8 (75,8-89,9)	84,8 (77,7-90,3)
$>3-6$ h.	56,7 (37,4-74,5)	98,6 (92,3-100)	100 (76,8-100)	81,4 (71,5-89)	86 (77,6-92,1)
> 6 h.	66,7 (49,8-81)	100 (95,4-100)	100 (86,7-100)	85,9 (77-92,3)	89 (82-94)
<i>Rendimiento a las 4 h. del ingreso (4 determinaciones)</i>					
Tiempo	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Global	66,4 (56,6-75,2)	98,4 (96-99,6)	94,6 (86,9-98,5)	87,4 (83-91)	88,9 (85,2-92)
≤ 3 h.	65,8 (48,6-80,4)	98 (93-99,8)	92,6 (75,7-99,1)	88,3 (80,8-93,6)	89,1 (82,7-93,8)
$>3-6$ h.	66,7 (47,2-82,7)	98,5 (92,3-100)	95,2 (76,1-99,9)	87,3 (77,9-93,8)	89 (81,2-94,4)
> 6 h.	66,7 (49,8-80,9)	100 (95,4-100)	100 (86,7-100)	85,9 (77-92,3)	89 (81,9-94)

Tabla 16: Rendimiento diagnóstico de CKMB: $\geq 6\mu\text{g/L} \times 2$ ó $\geq 12 \mu\text{g/L}$

<i>Rendimiento de la determinación inicial.</i>					
Tiempo	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Global	19,6 (12,6-28,4)	100 (98,6-100)	100 (83,9-100)	74,7 (69,7-79,2)	76,2 (71,4-80,5)
≤ 3 h.	10,5 (2,9-24,8)	100 (96,4-100)	100 (39,8-100)	74,6 (66,4-81,7)	75,4 (67,3-82,3)
$>3-6$ h.	13,3 (3,8-30,7)	100 (94,9-100)	100 (39,8-100)	72,9 (62,9-81,5)	74 (64,3-82,3)
> 6 h.	33,3 (19,1-50,2)	100 (95,4-100)	100 (75,3-100)	75,2 (65,9-83,1)	78 (69,4-85,1)
<i>Rendimiento a las 2 h. del ingreso (3 determinaciones)</i>					
Tiempo	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Global	49,5 (39,7-59,4)	100 (98,6-100)	100 (93,3-100)	82,5 (77,7-86,5)	85 (80,9-88,6)
≤ 3 h.	34,2 (19,6-51,3)	100 (96,4-100)	100 (75,3-100)	80,0 (71,9-86,6)	81,9 (74,4-87,9)
$>3-6$ h.	50,0 (31,3-68,7)	100 (94,9-100)	100 (78,2-100)	82,3 (72,6-89,8)	85 (76,5-91,3)
> 6 h.	65,8 (47,2-78,8)	100 (95,4-100)	100 (86,3-100)	84,9(76-91,5)	88,1 (80,9-93,4)
<i>Rendimiento a las 4 h. del ingreso (4 determinaciones)</i>					
Tiempo	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Global	56,1 (46,1-65,7)	100 (98,6-100)	100 (94-100)	84,4 (79,8-88,3)	87 (83,1-90,3)
≤ 3 h.	47,4 (31-64,2)	100 (96,4-100)	100 (81,5-100)	83,3 (75,4-89,5)	85,5 (78,5-90,9)
$>3-6$ h.	53,3 (34,3-71,7)	100 (94,9-100)	100 (79,4-100)	83,3 (73,6-90,6)	86 (77,6-92,1)
> 6 h.	66,7 (49,8-80,9)	100 (95,4-100)	100 (86,8-100)	85,9 (77-92,3)	89 (81,9-94)

Tabla 17: Rendimiento diagnóstico de CKMB: $\geq 6\mu\text{g/L}$ ó $\Delta 2 \mu\text{g/L}$

<i>Rendimiento de la determinación inicial.</i>					
Tiempo	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Global	41,1 (34-54)	97,8 (88-100)	99,6 (98-100)	80,1 (78-86)	82,3 (77,9-86,1)
≤ 3 h.	23,7 (13-45)	90 (55-100)	99 (95-100)	77,3 (74-88)	78,3 (70,4-84,8)
$>3-6$ h.	43,3 (26-64)	100 (75-100)	100 (95-100)	80,5 (72-89)	83 (74,2-89,8)
> 6 h.	56,4 (41-74)	100 (85-100)	100 (95-100)	82,3 (74-90)	85,6 (77,9-91,4)
<i>Rendimiento a las 2 h. del ingreso (3 determinaciones)</i>					
Tiempo	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Global	44,9 (55-74)	100 (86-98)	100 (96-100)	81,2 (84-92)	83,7 (79,4-87,3)
≤ 3 h.	50,0 (39-74)	100 (65-97)	100 (92-99)	84,0 (82-94)	86,2 (79,3-91,5)
$>3-6$ h.	46,7 (46-82)	100 (75-100)	100 (92-100)	81,4 (78-94)	84 (75,3-90,6)
> 6 h.	38,5 (54-85)	100 (87-100)	100 (95-100)	76,7 (79-94)	79,7 (71,3-86,5)
<i>Rendimiento a las 4 h. del ingreso (4 determinaciones)</i>					
Tiempo	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Global	54,2 (44,3-63,8)	99,6 (97,8-100)	98,3 (90,9-100)	83,7 (79,1-87,7)	86,1 (82,1-89,5)
≤ 3 h.	65,8 (48,6-80,4)	100 (96,4-96)	100 (86,3-100)	88,5 (81,1-93,7)	90,6 (84,4-94,9)
$>3-6$ h.	56,7 (37,4-74,5)	100 (94,9-99)	100 (80,5-100)	84,3 (74,7-91,4)	87 (78,8-92,9)
> 6 h.	41 (25,6-57,9)	100 (95,4-100)	100 (79,4-100)	77,4 (68,1-85,1)	80,5 (72,2-87,2)

Tabla 18: Rendimiento de CK total: ≥ 180 UI/L x2 ó ≥ 360 UI/L

<i>Rendimiento de la determinación inicial.</i>					
Tiempo	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Global	28,0 (19,8-37,5)	93,3 (89,5-96)	63,8 (48,5-77,3)	75,5 (70,3-80,1)	74 (69,1-78,4)
≤ 3 h.	21 (9,5-37,3)	89 (81,2-94,4)	42,1 (20,2-66,5)	74,8 (66-82,3)	70,3 (61,9-77,8)
$>3-6$ h.	16,7 (5,6-34,7)	97,1 (91-99,6)	71,4 (29-96,3)	73,1 (62,9-81,8)	73 (63,2-81,4)
> 6 h.	43,6 (27-60,4)	94,9 (87,5-98,6)	80,9 (58,1-94,5)	77,3 (67,7-85,2)	78 (69,4-85,1)
<i>Rendimiento a las 2 h. del ingreso (3 determinaciones)</i>					
Tiempo	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Global	38,3 (29,1-48,2)	93,3 (89,5-96)	70,7 (57,3-81,9)	78,2 (73,1-82,7)	77 (72,3-81,2)
≤ 3 h.	31,6 (17,5-48,6)	89 (81,2-94,4)	52,2 (30,6-73,2)	77,4 (68,6-84,7)	73,2 (65-80,4)
$>3-6$ h.	23,3 (9,9-42,3)	97,14 (90,1-99,6)	77,8 (49-97,2)	74,7 (64,5-83,2)	75 (65,3-83,1)
> 6 h.	56,4 (39,6-72,2)	94,9 (87,5-98,6)	84,6 (65,1-95,6)	81,5 (72,1-88,8)	82,2 (74,1-88,6)
<i>Rendimiento a las 4 h. del ingreso (4 determinaciones)</i>					
Tiempo	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Global	43,0 (33,4-52,9)	93,3 (89,5-96)	73,02 (60,3-83,4)	79,5 (74,5-84)	78,4 (73,8-82,5)
≤ 3 h.	36,8 (21,8-54)	89 (81,1-94,4)	56 (34,9-75,6)	78, (70-85,9)	74,6 (66,5-81,6)
$>3-6$ h.	33,3 (17,3-52,8)	97,1 (90,1-99,6)	83,3 (51,6-97,9)	77,3 (67,1-85,5)	78 (68,6-85,7)
> 6 h.	56,4 (39,6-72,2)	94,9 (87,5-98,6)	84,6 (65,1-95,6)	81,5 (72,1-88,8)	82,2 (74,1-88,6)

Tabla 19: Mioglobina: ≥ 40 (mujeres) / 70 (hombres)

<i>Rendimiento de la determinación inicial.</i>					
Tiempo	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Global	77,6 (68,5-85,1)	70,1 (64-75,6)	52,2 (44,1-60,2)	88,1 (82,8-92,2)	72,3 (67,4-76,8)
≤ 3 h.	73,6 (56,9-86,6)	71 (61,1-79,6)	49,1 (35,6-62,7)	87,6 (78,5-93,9)	71,7 (63,4-79,1)
$>3-6$ h.	76,7 (57,7-90,1)	74,3 (62,4-84)	56,1 (39,7-71,5)	88,1 (77,1-95,1)	75 (65,3-83,1)
> 6 h.	82 (66,5-92,5)	64,6 (53-75)	53,3 (40-66,3)	87,9 (76,7-95)	70,3 (61,2-78,4)
<i>Rendimiento a las 2 h. del ingreso (3 determinaciones)</i>					
Tiempo	Se (%)	Ep (%)	VPP (%)	VPN (%)	Efic (ICC 95%)
Global	85 (76,8-91,2)	63,2 (57-69,2)	49,5 (42-56)	90,9 (85,6-94,7)	69,7 (64,7-74,4)
≤ 3 h.	84,2 (68,7-94)	61,6 (51-71,2)	45,7 (33,7-58,1)	91 (81,5-96,6)	67,9 (59,4-75,6)
$>3-6$ h.	83,3 (65,3-94,4)	71,4 (59,4-81,6)	55,6 (40-70,4)	90,9 (80-97)	75 (65,3-83,1)
> 6 h.	87,2 (72,6-95,7)	58,2 (43-70)	50,7 (38,2-63,2)	90,2 (78,6-96,7)	67,8 (58,6-76,1)
<i>Rendimiento a las 4 h. del ingreso (4 determinaciones)</i>					
Tiempo	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Global	85 (76,8-91,2)	61,1 (54,8-67,2)	48,1 (40,8-55,5)	90,6 (85,2-94,5)	68,2 (63,1-73)
≤ 3 h.	84,2 (68,7-94)	60,6 (50,3-70,3)	45,1 (33,2-57,3)	90,9 (81,3-96,6)	67,1 (58,6-74,9)
$>3-6$ h.	83,3 (65,3-94,4)	68,6 (56,4-79,1)	53,2 (38,1-67,9)	90,6 (79,3-96,9)	73 (63,2-81,4)
> 6 h.	87,2 (72,6-95,7)	55,1 (43,4-66,4)	49,3 (37-61,6)	89,6 (77,3-96,5)	65,8 (56,5-74,3)

Tabla 20: Mioglobina: ≥ 40 (mujeres)/ 70 (hombres) ó $\Delta 35\%$

<i>Rendimiento de la determinación inicial.</i>						
Tiempo	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)	
Global	77,6 (68,5-85,1)	70,1 (64-75,6)	52,2 (44,1-60,2)	88,1 (82,8-92,2)	72,3 (67,4-76,8)	
≤ 3 h.	73,7(56,9-86,6)	71 (61,1-79,6)	49,1 (35,6-62,7)	87,7 (78,5-93,9)	71,7 (63,4-79,1)	
$>3-6$ h.	76,7 (57,2-90,1)	74,3 (62,4-84)	56,1 (39,7-71,5)	88,1 (77,1-95,1)	75 (65,3-83,1)	
≥ 6 h.	82 (66,5-92,5)	64,6 (53-75)	53,3 (40-66,3)	87,9 (76,7-95)	70,3 (61,2-78,4)	
<i>Rendimiento a las 2 h. del ingreso (3 determinaciones)</i>						
Tiempo	Se (%)	Ep (%)	VPP (%)	VPN (%)	Efic (ICC 95%)	
Global	86,9 (79-92,7)	62,4 (56,2-68,4)	49,5 (42,1-56,8)	91,9 (86,7-96,5)	69,7 (64,7-74,4)	
≤ 3 h.	86,8 (71,9-95,6)	59,6 (49,3-69,3)	45,2 (33,5-57,3)	92,2 (82,7-97,4)	71,7 (63,4-79,1)	
$>3-6$ h.	86,7 (69,2-96,2)	71,4 (59,4-81,6)	56,5 (41,1-71,1)	92,6 (82,1-97,9)	76 (66,4-85)	
> 6 h.	87,2 (72,5-95,7)	58,2 (46,6-69,2)	50,7 (38,2-63,2)	90,2 (78,6-96,7)	67,8 (58,6-76,1)	
<i>Rendimiento a las 4 h. del ingreso (4 determinaciones)</i>						
Tiempo	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)	
Global	86,9 (79-92,7)	59,3 (53-65,4)	47,4 (40,3-54,7)	91,5 (86,1-95,2)	67,5 (62,4-72,3)	
≤ 3 h.	86,8 (71,9-95,6)	57 (46,7-66,9)	43,4 (32,1-55,3)	91,9 (82,2-97,3)	65,2 (56,6-73,1)	
$>3-6$ h.	86,7 (69,3-96,2)	68,6 (56,4-79,1)	54,2 (39,2-68,6)	92,3 (81,5-97,9)	74 (64,3-82,3)	
> 6 h.	87,2 (72,6-95,7)	53,8 (42,2-65,2)	48,6 (36,4-60,8)	89,4 (76,9-96,4)	65 (55,6-73,5)	

Resultados comparativos entre $TnT > 0,04 \mu\text{g/L}$ y $TnT > 0,1 \mu\text{g/L}$

Al ingreso del paciente:

- La eficacia y Se de la $TnT \geq 0,04 \mu\text{g/L}$ son significativamente mejores ($p < 0,05$), aunque no se alcanzan valores significativos en los tres segmentos de evolución de los síntomas.

A las dos horas del ingreso:

- En el conjunto de los pacientes, la eficacia y la Se de la $TnT \geq 0,04 \mu\text{g/L}$ son superiores ($p < 0,05$). La Se de la $TnT \geq 0,04 \mu\text{g/L}$ mejora en un 19,7% y la de $TnT \geq 0,1 \mu\text{g/L}$ en un 15 % respecto a la determinación al ingreso.
- No se alcanza significación al clasificar los pacientes según el tiempo de evolución.

A las 4 horas del ingreso:

- La eficacia de la $TnT \geq 0,04 \mu\text{g/L}$ (97,2%) es superior ($p < 0,05$) a la de la Se de la $TnT \geq 0,1 \mu\text{g/L}$ (90%), debido a una Se diagnóstica de IAM de la $TnT \geq 0,04 \mu\text{g/L}$ significativamente superior (90,7% vs 66,4%, $p < 0,05$)

- En relación con el rendimiento diagnóstico a las dos horas del ingreso, la Se de la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ mejora en un 13,1 % y la de la TnT $\geq 0,1 \mu\text{g/L}$ en un 16,9 %. La Se de la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ solamente es superior dentro del intervalo de 3 a 6 horas de evolución de los síntomas.

Resultados comparativos entre TnT $>0,04 \mu\text{g/L}$ y CKMBm

Al ingreso:

- La Se y VPN diagnósticos de IAM son globalmente superiores para la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ ($p < 0,05$).
- La Se de la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ es superior en todos los tiempos estudiados.

A las dos horas del ingreso:

- La eficacia diagnóstica de la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ es superior ($p < 0,05$), debido a su mejor sensibilidad diagnóstica (77,6% vs 57,9%)

A las 4 horas del ingreso:

- La eficacia diagnóstica de la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ es superior ($p < 0,05$), debido a su mejor Se (90,7% vs 66,4%)
- El VPN de la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ es superior (96,2% vs 87,4%, $p < 0,05$), independientemente de la fracción de tiempo estudiada.

Resultados comparativos entre CKMB y CKtotal

Al ingreso:

- El VPP de la CKMB (independientemente de cómo sea valorada) es superior a la de la CK total
- La Se de la CKMB (independientemente de cómo sea valorada) muestra una tendencia a ser superior a la de la CK total

A las 2 horas del ingreso:

- El rendimiento diagnóstico entre las diferentes maneras de valorar la positividad de la CKMB masa es similar, independientemente de la fracción de tiempo analizada

- El rendimiento diagnóstico de la CKMB $\geq 6 \mu\text{g/L}$ es superior al de la CK total (86,7% vs 77%, $p < 0,05$), sin alcanzar significación estadística en las diferentes fracciones de tiempo analizadas.

A las 4 horas del ingreso:

- El rendimiento diagnóstico de la CKMB (independientemente de cómo sea valorada) muestra una tendencia de superioridad sobre la CK total
- No se observan diferencias significativas en el rendimiento diagnóstico de IAM con las diferentes formas de valorar la concentración de CKMB. Se observa una tendencia de superioridad de la CKMB $\geq 6 \mu\text{g/L}$ sobre las otras formas de valorar la CKMB masa.
- La Esp diagnóstica de la concentración de CKMB (independientemente de cómo sea valorada es superior al 98% y significativamente superior a la de la CK total (93,9%)

Resultados comparativos entre TnT $> 0,04 \mu\text{g/L}$ y CKMB: $> 6 \mu\text{g/L} \times 2$ ó $> 12 \mu\text{g/L}$

Son las determinaciones de marcadores recomendadas en la actual definición del IAM

A las dos horas del ingreso:

- La eficacia diagnóstica de la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ es globalmente superior al de la CKMB (93,3% vs 85%, $p < 0,05$), así como en los pacientes que ingresan con un tiempo de síntomas inferior a las 3 horas (77,6% vs 49,5%, $p < 0,05$).

A las 4 horas del ingreso

- La eficacia diagnóstica de la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ es globalmente superior (97,2% vs 87%, $p < 0,05$), así como en los pacientes que ingresan dentro de las 6 primeras horas de los síntomas
- El VPN de la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ es globalmente superior, así como en la fracción de tiempo de síntomas de menos de 3 horas de evolución ($p < 0,05$)

Resultados comparativos entre las mioglobinas

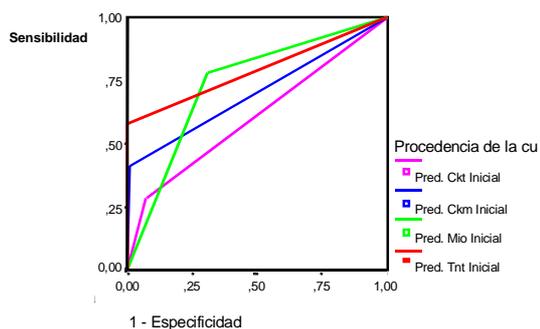
- No se detectan diferencias significativas en el rendimiento diagnóstico del IAM por la utilización de la Δ mioglobina independientemente del momento de valoración y de la fracción de tiempo de síntomas estudiada.

6.4. Predicción diagnóstica de los diferentes MNM. Curvas ROC

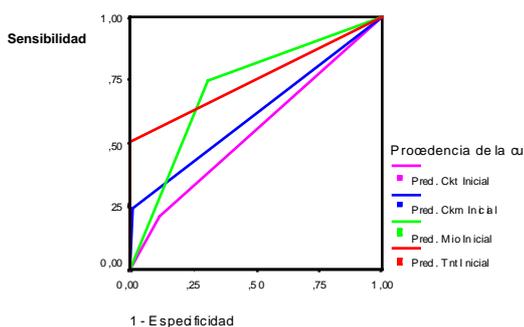
Independientemente del tiempo de evolución de los síntomas, el marcador bioquímico con la mejor predicción diagnóstica en la determinación inicial valorado a partir del área bajo la curva ROC, es la TnT seguido de la mioglobina, CKMB y CK total actividad. Lo mismo sucede para los diferentes tiempos de evolución al ingreso (< 3h, 3-6h, > 6h.).

A las 2 y a las 4 horas del ingreso el marcador bioquímico con mejor rendimiento continúa siendo la TnT seguido de la Miog, CKMBm y CK act. (**figuras 4-15**).

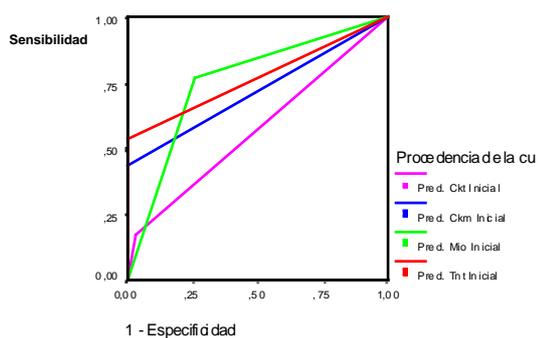
Predicción diagnóstica de la determinación inicial: Global, < 3h, 3-6h, > 6h



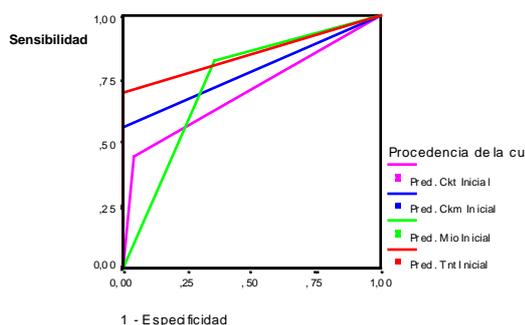
Modelo	Variable	ÁREA ROC
Bivariante	TnT	0,79 (0,73-0,85)
Bivariante	Mioglobina	0,74 (0,68-0,79)
Bivariante	CKMBm	0,70 (0,64-0,77)
Bivariante	CK actividad	0,61 (0,54-0,67)



Modelo	Variable	ÁREA ROC
Bivariante	TnT	0,75 (0,64-0,86)
Bivariante	Mioglobina	0,72 (0,63-0,82)
Bivariante	CKMBm	0,61 (0,50-0,73)
Bivariante	CK actividad	0,55 (0,44-0,66)

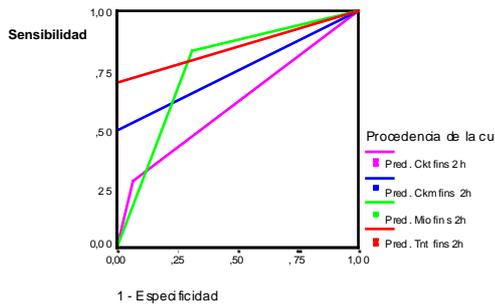


Modelo	Variable	ÁREA ROC
Bivariante	TnT	0,77 (0,65-0,88)
Bivariante	Mioglobina	0,75 (0,65-0,86)
Bivariante	CKMBm	0,72 (0,59-0,84)
Bivariante	CK actividad	0,57 (0,44-0,70)

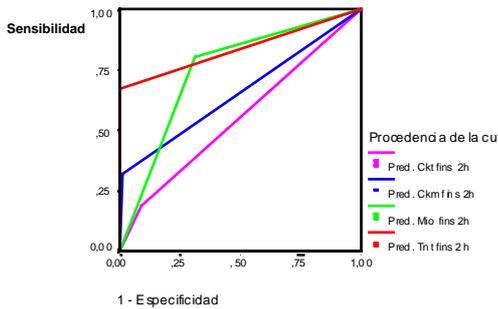


Modelo	Variable	ÁREA ROC
Bivariante	TnT	0,85 (0,76-0,94)
Bivariante	Mioglobina	0,73 (0,64-0,83)
Bivariante	CKMBm	0,78 (0,68-0,88)
Bivariante	CK actividad	0,69 (0,58-0,80)

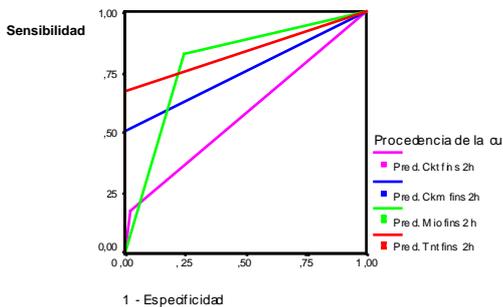
Predicción diagnóstica a las 2 horas del ingreso



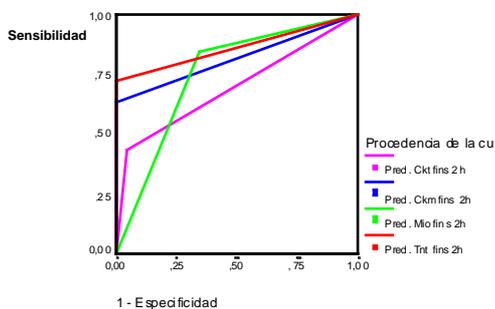
Modelo	Variable	ÁREA ROC
Bivariante	TnT	0,84 (0,79-0,90)
Bivariante	Mioglobina	0,76 (0,71-0,82)
Bivariante	CKMBm	0,74 (0,68-0,81)
Bivariante	CK actividad	0,60 (0,54-0,67)



Modelo	Variable	ÁREA ROC
Bivariante	TnT	0,84 (0,74-0,93)
Bivariante	CKMBm	0,75 (0,66-0,84)
Bivariante	Mioglobina	0,66 (0,54-0,77)
Bivariante	CK actividad	0,54 (0,43-0,65)

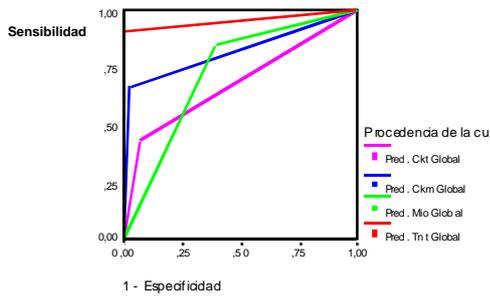


Modelo	Variable	ÁREA ROC
Bivariante	TnT	0,83 (0,73-0,94)
Bivariante	Mioglobina	0,79 (0,70-0,89)
Bivariante	CKMBm	0,75 (0,63-0,87)
Bivariante	CK actividad	0,57 (0,44-0,70)

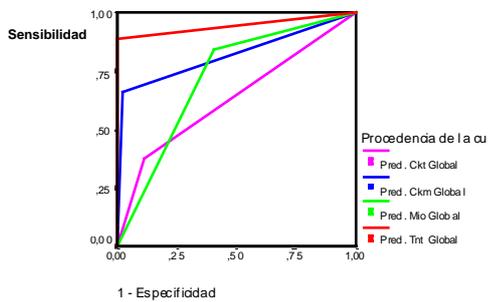


Modelo	Variable	ÁREA ROC
Bivariante	TnT	0,86 (0,77-0,95)
Bivariante	Mioglobina	0,75 (0,66-0,84)
Bivariante	CKMBm	0,82 (0,72-0,92)
Bivariante	CK actividad	0,69 (0,58-0,80)

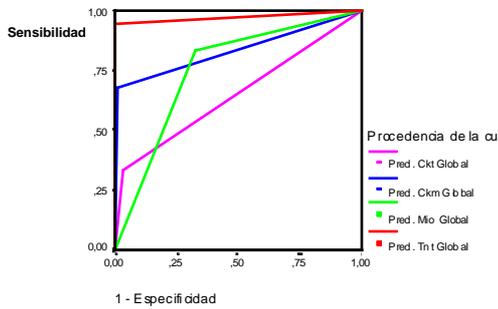
Predicción a las 4 horas del ingreso



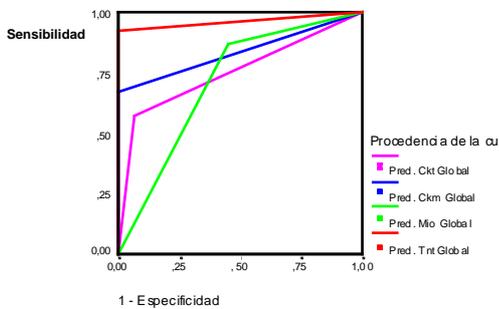
Modelo	Variable	ÁREA ROC
Bivariante	TnT	0,95 (0,92-0,99)
Bivariante	Mioglobina	0,73 (0,68-0,78)
Bivariante	CKMBm	0,82 (0,77-0,88)
Bivariante	CK actividad	0,68 (0,61-0,75)



Modelo	Variable	ÁREA ROC
Bivariante	TnT	0,93 (0,87-0,99)
Bivariante	Mioglobina	0,72 (0,63-0,81)
Bivariante	CKMBm	0,82 (0,72-0,91)
Bivariante	CK actividad	0,63 (0,52-0,74)



Modelo	Variable	ÁREA ROC
Bivariante	TnT	0,97 (0,91-1)
Bivariante	Mioglobina	0,76 (0,66-0,86)
Bivariante	CKMBm	0,83 (0,72-0,93)
Bivariante	CK actividad	0,65 (0,52-0,78)



Modelo	Variable	ÁREA ROC
Bivariante	TnT	0,96 (0,91-1)
Bivariante	Mioglobina	0,71 (0,62-0,81)
Bivariante	CKMBm	0,83 (0,74-0,93)
Bivariante	CK actividad	0,76 (0,65-0,86)

6.5. Rendimiento diagnóstico del ECG

Durante el estudio en todos los pacientes se realizó un ECG de 12 derivaciones al ingreso y a las 4 horas del ingreso del paciente en urgencias

Rendimiento del ECG inicial

Al ingreso del paciente en urgencias, la Se diagnóstica de IAM de un ECG anormal fue del 80,4%, su Esp del 54%, su VPP del 42,4% y su VPN del 87%.

La mejor eficacia diagnóstica de IAM se obtuvo en el subgrupo de pacientes con \downarrow ST (75,1%; Se del 42,9% y Esp del 88,5%) (**tabla 21**)

ECG	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (IC95%)
T neg	25,2 (17,3-34,5)	72,4 (66,5-77,8)	27,8 (19,2-37,8)	69,7 (63,8-75,2)	58,4 (53,2-63,6)
\downarrow ST	42,9 (33,4-52,9)	88,5 (84-92,2)	61,3 (49,4-72,4)	78,7 (73,5-83,3)	75,1 (70,3-79,4)
No Cod	14,9 (8,8-23,1)	91,7 (87,6-94,8)	43,2 (27,1-60,5)	71,9 (66,7-76,7)	69 (63,9-73,7)
Anormal	80,4 (71,6-87,4)	53,9 (47,6-60,2)	42,4 (35,5-49,5)	86,7 (80,4-91,6)	61,8 (56,5-66,8)

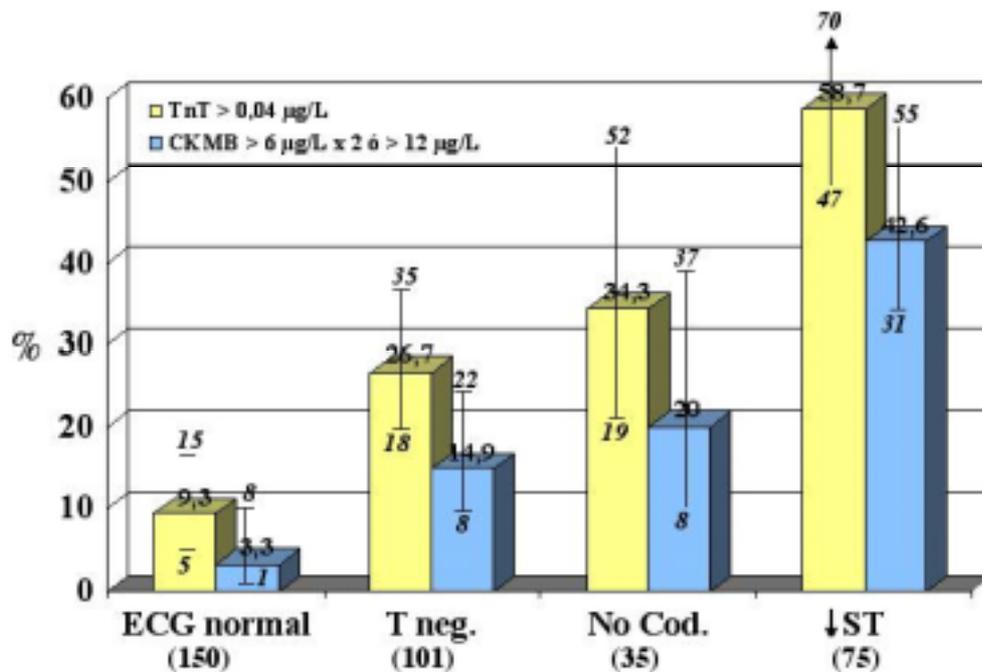
Rendimiento del conjunto de ECG (ingreso y a las 4h)

El rendimiento diagnóstico de un ECG anormal no se modifica con la interpretación conjunta de los 2 registros ECG obtenidos al ingreso y a las 4 h del mismo (**tabla 22**).

ECG	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (IC95%)
T neg	28 (19,8)	72 (66-77,5)	29,7 (21-39,6)	70,4 (64,4-75,8)	59 (53,7-64,1)
\downarrow ST	43 (33,5-52,9)	88,6 (84-92,2)	61,3 (49,4-72,4)	78,7 (73,5-83,3)	75,1 (70,3-79,4)
No Cod	13,1 (7,3-21)	91,7 (87,6-94,8)	40 (23,9-57,9)	71,5 (66,2-71,5)	68,4 (63,3-73,2)
Anormal	84,1 (75,8-90,5)	52,4 (46-58,6)	42,7 (35,9-49,6)	88,7 (82,5-93,3)	61,8 (56,5-66,8)

6.6. Rendimiento diagnóstico de TnT y CKMB según el ECG

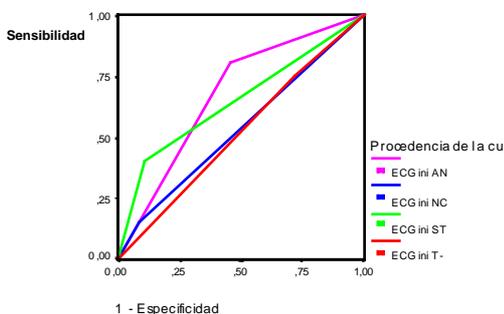
El rendimiento diagnóstico de IAM para la TnT vs la concentración de CKMB, mostró una tendencia a ser superior con la TnT independientemente del tipo de alteración electrocardiográfica que presentará el paciente. (**figura 16**)



6.7. Predicción diagnóstica del ECG. Curvas ROC

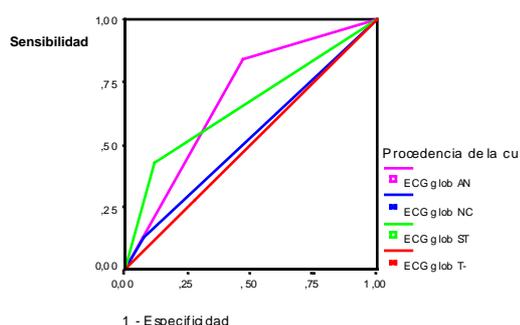
La predicción diagnóstica de un ECG anormal fue similar para el ECG inicial y para el conjunto de los ECGs disponibles en las primeras 4 horas del ingreso del paciente en urgencias. 0,67 vs 0,68. La mejor predicción se obtuvo si existía ↓ST: 0,65 para el ECG inicial y 0,66 para el conjunto de registros. Ni la presencia de una onda T negativa, ni la de un ECG no codificable tanto en el registro inicial, como en el conjunto de los registros alcanzaron significación estadística para la predicción diagnóstica de IAM (**Figuras 17-18**)

ECG Inicial



Modelo	ECG	ÁREA ROC
Bivariante	Anormal	0,67 (0,62-0,73)
Bivariante	↓ST	0,65 (0,59-0,72)
Bivariante	No Cod	0,53 (0,47-0,60)
Bivariante	T neg	0,51(0,45-0,57)

ECG. Global



Modelo	ECG	ÁREA ROC
Bivariante	Anormal	0,68 (0,63-0,74)
Bivariante	↓ST	0,66 (0,60-0,73)
Bivariante	No Cod	0,52 (0,46-0,59)
Bivariante	T neg	0,50 (0,44-0,57)

6.8. Rendimiento pronóstico del ECG.

Las **tablas 23-26** muestran el rendimiento pronóstico de complicaciones cardiovasculares graves (muerte o IAM no fatal) (CCV) a los 30 días y al año de seguimiento, del ECG inicial y del conjunto de los ECG obtenidos en las primeras 4 horas. La valoración conjunta de los ECG obtenidos en las 4 primeras horas mejora el rendimiento pronóstico de CCV del ECG inicial aunque sin alcanzar significación estadística. La alteración electrocardiográfica con mejor Se, VPP y VPN de complicaciones es la ↓ST. La Se para la predicción de CCV de la ↓ST es superior a los 30 días que al año de seguimiento (72,7 vs 49,2%)

Rendimiento pronóstico del ECG inicial a 30 días

ECG	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Normal	9,09 (1,1-29,2)	54 (48,5-59,4)	1,3 (0,1-4,5)	90,1 (85,2-93,9)	51,2 (46-56,5)
- T neg	22,7 (7,8-45,4)	72,9 (67,8-77,5)	5,1 (1,7-11,6)	93,6 (89,9-96,2)	69,8 (64,8-74,5)
- ↓ST	63,6 (40,6-82,8)	83,8 (79,4-87,5)	20,3 (11,6-31,7)	97,3 (94,7-98,8)	82,5 (78,2-86,3)
- No Cod	4,5 (0,1-22,8)	89,4(85,6-92,4)	2,7 (0,1-14,2)	93,5 (90,3-95,9)	84,2 (80-87,8)

Rendimiento pronóstico del ECG global a los 30 días

ECG	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Normal	4,5 (0,1-22,8)	56 (50,6-61,4)	0,7 (0-3,7)	90 (85,2-93,7)	52,9 (47,6-58,1)
- T neg	22,7 (7,8-45,4)	71,7 (66,6-76,4)	4,9 (1,6-11,2)	93,5 (89,7-96,1)	68,7 (63,6-73,4)
- ↓ST	72,7 (49,8-89,3)	82,6 (78,1-86,5)	21,3 (12,7-32,3)	95,5 (85,8-97,9)	82 (77,6-85,8)
- No Cod	0 (0-15,4)	89,7 (85,9-92,7)	0 (0-10)	93,2 (90-95,7)	84,2 (80-87,8)

Rendimiento pronóstico del ECG inicial al año

ECG	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Normal	13,1 (5,8-24,2)	48,7 (42,9-54,7)	5,2 (2,2-9,9)	72,5 (65,7-78,7)	42,5 (37,3-47,9)
- T neg	27,9 (17,1-40,8)	73,9 (68,4-78,8)	18,5 (11,1-27,9)	82,8 (77,6-87,2)	65,8 (60,6-70,8)
- ↓ST	44,3 (31,5-57,5)	86,8 (82,3-90,5)	41,5 (29,4-54,4)	88 (83,6-91,5)	79,3 (74,7-83,4)
- No Cod	14,7 (7-26,2)	90,6 (86,6-93,7)	25 (12,1-42)	83,3 (78,7-87,3)	77,3 (72,5-81,6)

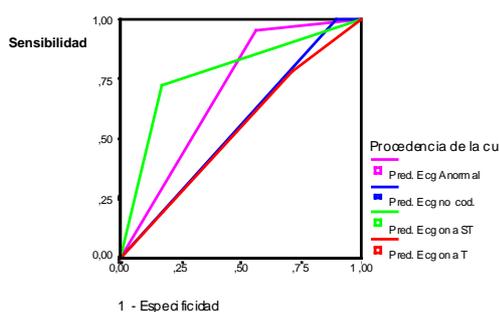
Rendimiento pronóstico del ECG global al año

ECG	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP(IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (ICC 95%)
Normal	9,8 (3,7-20,2)	50,9 (44,9-56,8)	4,1 (1,5-8,7)	72,6 (65,9-78,7)	43,7 (38,4-49,1)
- T neg	29,5 (18,5-42,6)	72,8 (67,3-77,9)	18,7 (11,5-28)	82,9 (77,7-87,4)	65,2 (60-70,2)
- ↓ST	49,2 (36,1-62,3)	85,7 (81,1-89,5)	42,2 (30,6-54,6)	88,8 (84,5-92,3)	79,3 (74,7-83,4)
- No Cod	11,5 (4,7-22,2)	90,6 (86,6-93,7)	20,6 (8,7-37,9)	76,7 (71,9-81,1)	76,7 (71,9-81,1)

6.9. Predicción pronóstica del ECG inicial y a las 4 horas. Curvas ROC

A los 30 días

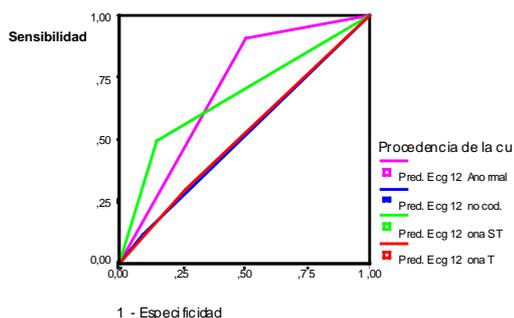
La mejor relación Se/Esp pronóstica de complicaciones cardiovasculares graves a los 30 días valorada a partir del área bajo la curva ROC, la identifica la presencia de una ↓ST en el ECG (Area ROC 0,77, IC 95% 0,66-0,88) (**figura 19**).



Modelo	ECG	ÁREA ROC
Bivariante	↓ST	0,77 (0,66-0,88)
Bivariante	Anormal	0,70 (0,61-0,78)
Bivariante	No Cod	0,55 (0,44-0,66)
Bivariante	T neg	0,53 (0,41-0,65)

Al año

La predicción pronóstica de CCV al año de seguimiento es ligeramente inferior a la de los 30 días. La mejor relación Se/Esp pronóstica de CCV al año de seguimiento valorada a partir del área bajo la curva ROC, la identifica la presencia de una ↓ST en el ECG (Area ROC 0,67, IC 95% 0,59-0,76) (**figura 20**).



Modelo	ECG	ÁREA ROC
Bivariante	↓ST	0,67 (0,59-0,76)
Bivariante	Anormal	0,70 (0,63-0,76)
Bivariante	No Cod	0,51 (0,43-0,59)
Bivariante	T neg	0,51 (0,43-0,59)

6.10. Rendimiento pronóstico de los MNM

Rendimiento pronóstico de la determinación inicial

A los 30 días

La mioglobina obtuvo una mejor Se pronóstica de complicaciones cardiovasculares a los 30 días que la TnT $\geq 0,1 \mu\text{g/L}$, concentración de CKMB y la CK actividad, y una tendencia a superar a la de la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$. No obstante su Esp es significativamente inferior a la de los otros MNM (58, IC 95% 52,6-63,4, $p < 0,05$). La mejor Esp la obtuvo la valoración de la CKMB masa de acuerdo a la actual redefinición de IAM ($\geq 6 \mu\text{g/L} \times 2 \geq 12 \mu\text{g/L} \times 1$) superior a la Esp del resto de MNM excepto para la TnT $\geq 0,1 \mu\text{g/L}$ en que sólo muestra una tendencia de superioridad. Los VPP de CCV de la troponina muestra una tendencia de superioridad sobre los otros MNM, aunque son inferiores al 20%. Los VPN de CCV son superiores al 94% para todos los MNM (**tabla 27**).

Marcador	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (IC95%)
TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$	50 (28,2-71,8)	85 (80,7-88,6)	17,7 (9,2-29,5)	96,3 (93,5-98,1)	82,8 (78,5-86,6)
TnT $\geq 0,1 \mu\text{g/L}$	31,8 (13,9-54,9)	91,1 (87,6-93,9)	18,9 (7,9-35,2)	95,4 (92,5-97,4)	87,5 (83,6-90,8)
CKMB $\geq 6 \mu\text{g/L}$	27,3 (10,7-50,2)	88,5 (84,6-91,7)	13,3 (5-26,8)	94,9 (91,9-97,1)	84,7 (80,6-88,3)
CKMBm $\geq 6 \mu\text{g/L} \times 2$					
$\geq 12 \mu\text{g/L}$	13,6 (2,9-34,9)	94,7 (91,7-96,8)	14,3 (3-36,3)	94,4 (91,4-96,6)	89,7 (86,1-92,7)
CKMBm $> 6 \mu\text{g/L}$					
ó $\Delta 2 \mu\text{g/L}$	27,3 (10,7-50,2)	88,5 (84,6-91,7)	13,3 (5-26,8)	94,9 (91,9-97,1)	84,7 (80,6-88,3)
CK act $\geq 180 \text{ UI/L} \times 2$					
$\geq 360 \text{ UI/L}$	18,2 (5,2-40,3)	87,3 (83,3-90,7)	8,5 (2,4-20,4)	94,3 (91,1-96,6)	83 (78,8-86,8)
Mioglobina $\geq 40/70 \mu\text{g/L}$	77,2 (54,6-92,2)	58 (52,6-63,4)	10,7 (6,3-16,6)	97,5 (94,3-99,2)	59,3 (54-64,4)
Mioglobina $\geq 40/70 \mu\text{g/L}$					
ó $\Delta 35\%$	77,2 (54,6-92,2)	58 (52,6-63,4)	10,7 (6,3-16,6)	97,5 (94,3-99,2)	59,3 (54-64,4)

Al año

Al año de seguimiento los VPP de CCV mejoran para todos los MNM. La eficacia pronóstica de TnT y de la concentración de CKMB es superior a mioglobina (debido a su limitada Esp) y a la CK total (debido a su limitada Sen) (**tabla 28**).

Marcador	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (IC95%)
TnT \geq 0,04 μ g/L	49,1 (36,1-62,3)	89,5 (85,4-92,8)	50 (36,8-63,2)	89,2 (85,1-89,2)	82,5 (78,1-86,3)
TnT \geq 0,1 μ g/L	29,5 (18,5-42,6)	94,1 (90,7-96,5)	51,4 (34-68,6)	86,3 (81,9-90)	82,8 (78,3-86,6)
CKMB \geq 6 μ g/L	31,1 (19,9-44,3)	92,3 (88,6-95,1)	46,3 (30,6-62,6)	86,3 (82-90)	81,6 (77,1-85,5)
CKMBm \geq 6 μ g/Lx2					
\geq 12 μ g/L	14,7 (7-26,2)	96,5 (93,7-98,3)	47,4 (24,4-71,1)	84,2 (79,8-88)	82,2 (77,7-86,1)
CKMBm > 6 μ g/L ó					
Δ 2 μ g/L	31,1 (19,9-44,3)	92,3 (88,6-95,1)	46,3 (30,6-62,6)	86,3 (82-90)	81,6 (77,1-85,5)
CK act \geq 180 UI/Lx2					
\geq 360 UI/L	16,4 (8,1-28,1)	87,8 (83,4-91,4)	22,2 (11,2-37,1)	83,1 (78,5-87,2)	75,3 (70,4-79,7)
Mioglobina \geq 40/70 μ g/L	77 (64,5-86,8)	63,8 (57,9-69,3)	31,1 (23,8-39,2)	92,9 (88,4-96,1)	66,1 (60,8-71)
Mioglobina \geq 40/70 μ g/L					
ó Δ 35%	77 (64,5-86,8)	63,8 (57,9-69,3)	31,1 (23,8-39,2)	92,9 (88,4-96,1)	66,1 (60,8-71)

Rendimiento pronóstico global de los MNM

A los 30 días

Con la valoración global de la determinación de marcadores obtenidos durante las 4 primeras horas del ingreso, la Se de CCV graves mejora globalmente para todos los marcadores, manteniéndose el mismo perfil de superioridad de la mioglobina (86,7 % IC 75,4-94,1, $p < 0,05$) sobre los demás MNM excepto para la TnT \geq 0,04 μ g/L (77,3, IC 95% 54,6-92,2). Las Esp de CCV graves disminuyen globalmente, manteniéndose el mismo perfil de superioridad de la concentración de CKMB valorada de acuerdo a la actual redefinición de IAM sobre todos los MNM analizados con excepción de la TnT \geq 0,1 μ g/L. El mejor VPP los muestra la TnT \geq 0,1 μ g/L (19,7%), sin observarse diferencias significativas en relación a los otros MNM. Los VPN de CCV mejoran globalmente para todos los MNM. Los mejores VPN de CCV graves se obtienen con la TnT 0,4 μ g/L y con la mioglobina (**tabla 29**).

Marcador	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (IC95%)
TnT \geq 0,04 $\mu\text{g/L}$	77,3 (54,6-92,2)	76,4 (71,5-80,8)	17,5 (10,5-26,6)	98,1 (95,6-99,4)	76,4(71,7-80,7)
TnT \geq 0,1 $\mu\text{g/L}$	63,6 (40,7-82,8)	83,2 (78,7-87)	19,7 (11,2-30,9)	97,2 (94,6-98,8)	82(77,6-85,8)
CKMB \geq 6 $\mu\text{g/L}$	45,4 (24,4-67,8)	80,8 (76,2-84,9)	13,3 (6,6-23,2)	95,8 (92,8-97,8)	78,7(74,1-82,8)
CKMBm \geq 6 $\mu\text{g/Lx2}$					
\geq 12 $\mu\text{g/L}$	40,9 (20,7-63,6)	85 (80,7-88,6)	15 (7-26,6)	95,7 (92,7-97,7)	82,3(77,9-86,1)
CKMBm > 6 $\mu\text{g/L}$ ó					
Δ 2 $\mu\text{g/L}$	45,4 (24,4-67,8)	85,5 (81,3-89,1)	16,9 (8,4-29)	96 (93,2-97,9)	83,1(78,8-86,8)
CK act \geq 180 UI/Lx2					
\geq 360 UI/L	18,2 (5,2-40,3)	82,6 (78,1-86,5)	6,3 (1,8-15,5)	94 (90,6-96,4)	78,7(74,1-82,8)
Mioglobina \geq 40/70 $\mu\text{g/L}$	86,4 (65,1-97,1)	49,5 (44,1-55)	10 (6,2-15,2)	98,2 (94,9-99,6)	51,8(46,5-57,1)
Mioglobina \geq 40/70 $\mu\text{g/L}$					
ó Δ 35%	86,4 (65,1-97,1)	47,6 (42,2-53,1)	9,7 (5,9-14,7)	98,2 (94,7-99,6)	50(44,7-55,3)

Al año

La Esp y VPP de CCV graves al año de seguimiento mejora globalmente para todos los MNM analizados. La máxima Esp se obtiene con la determinación de CKMB valorando el incremento relativo de la misma (90,2% IC95% 86,2-93,4%). El máximo VPP se obtiene con la TnT \geq 0,1 $\mu\text{g/L}$ (53,7%, IC 95% 41,1-66%). El VPN disminuye ligeramente de manera global. El máximo VPN de CCV graves al año de seguimiento se obtiene con la determinación de mioglobina (indistintamente de cómo esta sea valorada) (95,1%, IC 95% 90,7-97,9%) (**tabla 30**).

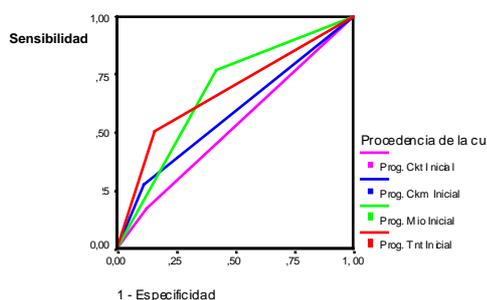
Marcador	Se (IC95%)	Ep (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Efic (IC95%)
TnT \geq 0,04 $\mu\text{g/L}$	70,5 (57,4-81,5)	82,9 (78,1-87,1)	46,7 (36,3-57,4)	93 (89,1-95,8)	80,7 (76,2-84,8)
TnT \geq 0,1 $\mu\text{g/L}$	59 (45,7-71,4)	89,2 (85-92,5)	53,7 (41,1-66)	91,1 (87,1-94,2)	83,9 (79,6-87,6)
CKMB \geq 6 $\mu\text{g/L}$	49,2 (36,1-62,3)	86,1 (81,5-89,8)	42,9 (31,1-55,2)	88,8 (84,5-92,3)	79,6 (75-83,7)
CKMBm \geq 6 $\mu\text{g/Lx2}$					
\geq 12 $\mu\text{g/L}$	41 (28,5-54,3)	89,2 (85-92,5)	44,6 (31,3-58,5)	87,7 (83,3-91,2)	80,7 (76,2-84,8)
CKMBm > 6 $\mu\text{g/L}$ ó					
Δ 2 $\mu\text{g/L}$	44,3 (31,5-57,5)	90,2 (86,2-93,4)	49,1 (35,3-62,9)	88,4 (84,2-91,8)	82,2 (77,7-86,1)
CK act \geq 180 UI/Lx2					
\geq 360 UI/L	26,2 (15,8-39,1)	85 (80,3-88,9)	27,1 (16,4-40,3)	84,4 (79,7-88,4)	74,7 (69,8-79,2)
Mioglobina \geq 40/70 $\mu\text{g/L}$	86,7 (75,4-94,1)	54,9 (48,9-60,8)	28,7 (22,3-35,9)	95,1 90,7-97,9)	60,4 (55-65,6)
Mioglobina \geq 40/70 $\mu\text{g/L}$					
ó Δ 35%	86,7 (75,4-94,1)	53 (47-58,8)	27,8 (21,5-34,8)	95 (90,4-97,8)	58,8 (53,4-64)

6.11 Predicción de complicaciones de los MNM

Predicción de complicaciones a los 30 días

Determinación inicial

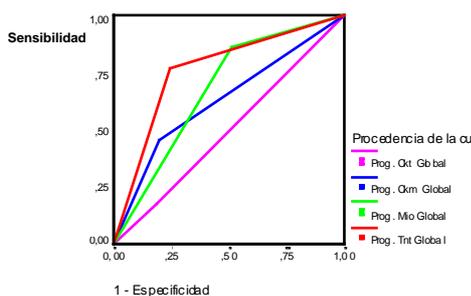
La mejor relación Se / Esp para la predicción de CCV graves expresada como área bajo la curva ROC la obtuvo la mioglobina (Area ROC 0,68 IC 95% 0,57-0,78), aunque no alcanzó significación estadística con la troponina, CKMBm y CK total. Esta área ROC de la mioglobina es inferior a la observada para la \downarrow ST (0,77) (**figura 21**).



Modelo	Variable	ÁREA ROC
Bivariante	TnT	0,67 (0,54-0,80)
Bivariante	Mioglobina	0,68 (0,57-0,78)
Bivariante	CKMB	0,58 (0,44-0,71)
Bivariante	CK actividad	0,53 (0,40-0,66)

Determinación global

La mejor relación Se / Esp para la predicción de CCV graves expresada como área bajo la curva ROC la obtuvo la troponina (Area ROC 0,77 IC 95% 0,66-0,87), aunque no alcanzó significación estadística con la mioglobina y concentración de CKMB. Esta área ROC de la troponina es igual a la observada para la \downarrow ST (**figura 22**).



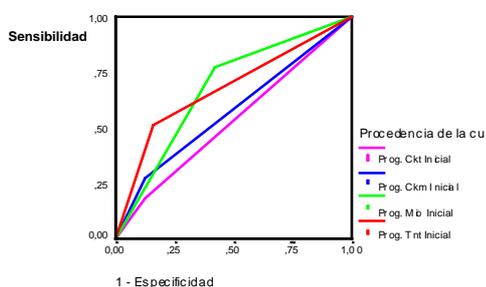
Modelo	Variable	ÁREA ROC
Bivariante	TnT	0,77 (0,66-0,87)
Bivariante	Mioglobina	0,68 (0,58-0,80)
Bivariante	CKMB	0,63 (0,50-0,76)
Bivariante	CK actividad	0,50 (0,38-0,63)

Predicción pronóstica de complicaciones al año

Determinación inicial

La mejor relación Se / Esp para la predicción de CCV graves al año de seguimiento expresada como área bajo la curva ROC la obtuvo la mioglobina (Area ROC 0,70 IC 95%

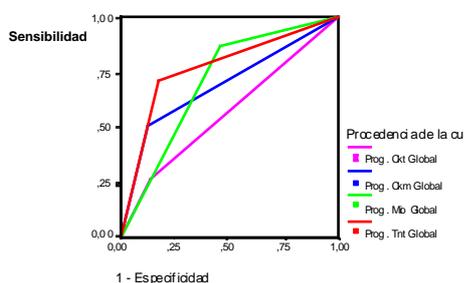
0,63-0,77), aunque no alcanzó significación estadística con la troponina, y CKMBm. Esta área ROC de la mioglobina es similar a la observada para la ↓ST (0,67) (**figura 23**).



Modelo	Variable	ÁREA ROC
Bivariante	TnT	0,69 (0,61-0,77)
Bivariante	Mioglobina	0,70 (0,63-0,77)
Bivariante	CKMB	0,62 (0,53-0,7)
Bivariante	CK actividad	0,52 (0,44-0,60)

Determinación global de marcadores

La mejor relación Se / Esp para la predicción de CCV graves al año de seguimiento expresada como área bajo la curva ROC la obtuvo la troponina (Area ROC 0,77 IC 95% 0,70-0,84), aunque no alcanzó significación estadística con la troponina y CKMBm. Esta área ROC de la troponina es superior a la observada para la ↓ST (0,67) (**figura 24**).



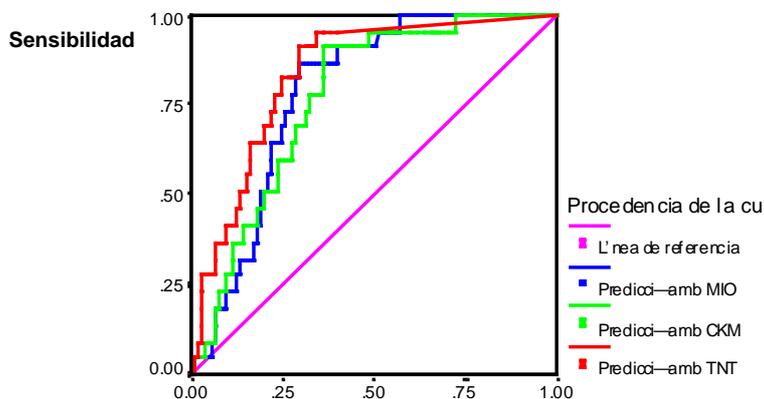
Modelo	Variable	AREA ROC
Bivariante	TnT	0,77 (0,70-0,84)
Bivariante	Mioglobina	0,71 (0,64-0,77)
Bivariante	CKMB	0,68 (0,60-0,76)
Bivariante	CK actividad	0,56 (0,47-0,64)

MNM: Mejor valor predictivo de complicaciones a los 30 días.

Con el objetivo de determinar el valor de cada marcador biológico de necrosis con mejor valor predictivo de CCV graves, se realizó una curva ROC para troponina, CKMB y mioglobina y del análisis de la misma se escogió el mejor punto de corte para cada marcador.

El marcador con una mejor área bajo la curva para la predicción de CCV graves fue la troponina (0,836). Su mejor valor pronóstico es el de 0,05 µg/L que se obtiene con una Se del 77,3% y una Esp del 77%. Para el mismo valor de Se el mejor valor predictivo de complicaciones de la mioglobina es el de 80 µg/L y el de la CKMB de 3,3 µg/L. Dichos

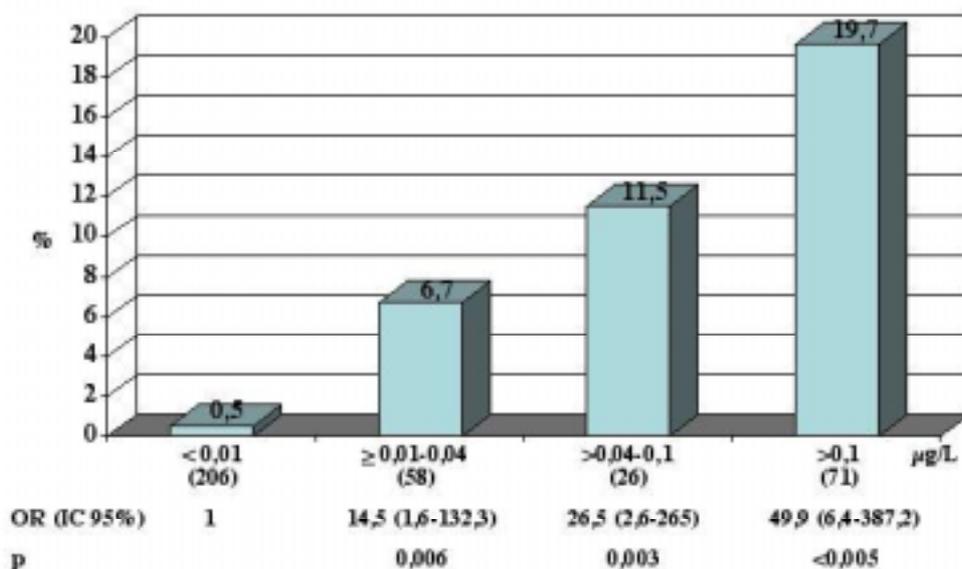
valores son diferentes a los valores establecidos para el diagnóstico de lesión miocárdica (TnT 0,04 µg/L, Mioglobina 70/40 µg/L y CKMB 6 µg/L) (tabla 31, figura 25)



Marcador	Área	Linf IC 95%	Lsup IC 95%	M. V. predictivo (µg/L)	Se	Esp
TnT	0,836	0,765	0,907	0,05	77,3	77
Mioglobina	0,784	0,718	0,850	80	77,3	72,1
CKMB	0,770	0,694	0,846	3,3	77,3	68

Importancia pronóstica a los 30 días del máximo valor de TnT.

El porcentaje de CCV graves se incrementa de manera significativa a medida que aumenta el valor máximo de troponina alcanzado. Cualquier valor detectable de TnT posee valor pronóstico de complicaciones a los 30 días (desde un 6,7% hasta un 19,7%). (figura 26).



Impacto de la TnT en la predicción de complicaciones de acuerdo al tipo de alteración electrocardiográfica.

A los 30 días

En el conjunto de pacientes con ECG anormal la TnT $\geq 0,04\mu\text{g/L}$ presenta una razón de riesgo significativamente más elevada en relación con los ECG anormales con TnT $< 0,04 \mu\text{g/L}$ (OR 8, $p<0,001$). Para las alteraciones específicas electrocardiográficas la constatación de un valor máximo de TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ aumenta el riesgo de padecer CCV graves a los 30 días aunque sólo de manera significativa en los pacientes con ondas T negativas en el ECG y en pacientes con $\downarrow\text{ST}$ ($p=0,01$ y $p<0,05$ respectivamente) (**tabla 32**).

ECG	OR	L inf IC 95%	L sup IC 95%	p
Normal	1 acontecimiento en TnT $< 0,04 \mu\text{g/L}$			ns
T neg.	12,7	1,3	119	0,017
$\downarrow\text{ST}$	3,9	1	15,2	0,048
No cod	No acontecimientos			
Anormal	8	2,6	24,7	0,001

Al año

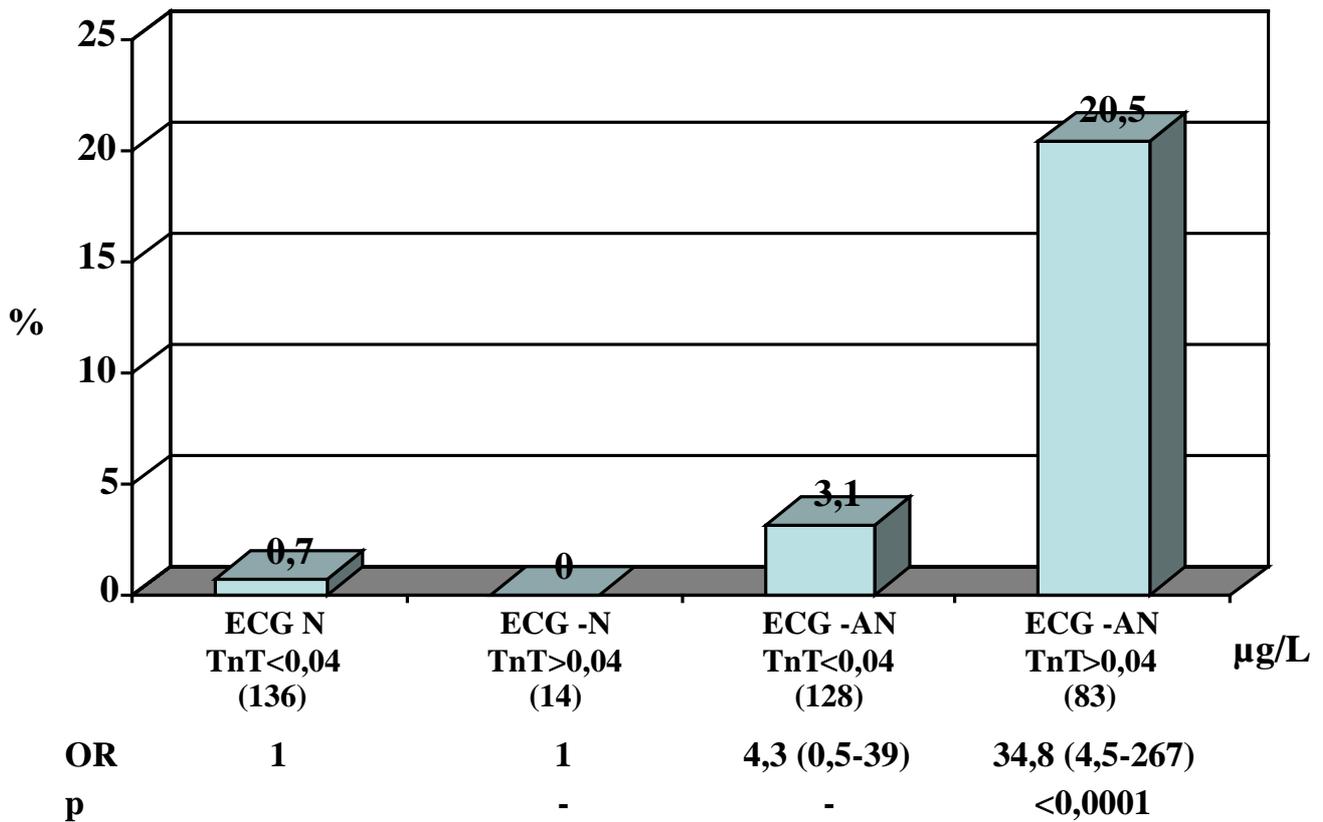
Al año de seguimiento la razón de riesgo de la troponina $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ en el conjunto de anormalidades electrocardiográficas se mantiene (OR 8,3, $p < 0,001$). Para las alteraciones específicas electrocardiográficas la constatación de un valor máximo de TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ aumenta significativamente el riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares (muerte/IM no fatal) a los 30 días en todas las alteraciones electrocardiográficas (**tabla 33**).

ECG	OR	L inf IC 95%	L sup IC 95%	p
Normal	5,9	0,97	35,95	-
T neg.	7,2	2,4	21,8	$<0,001$
$\downarrow\text{ST}$	5,1	1,7	15,2	0,003
No cod	21	2,1	210,1	0,004
Anormal	8,3	4,1	16,9	$<0,001$

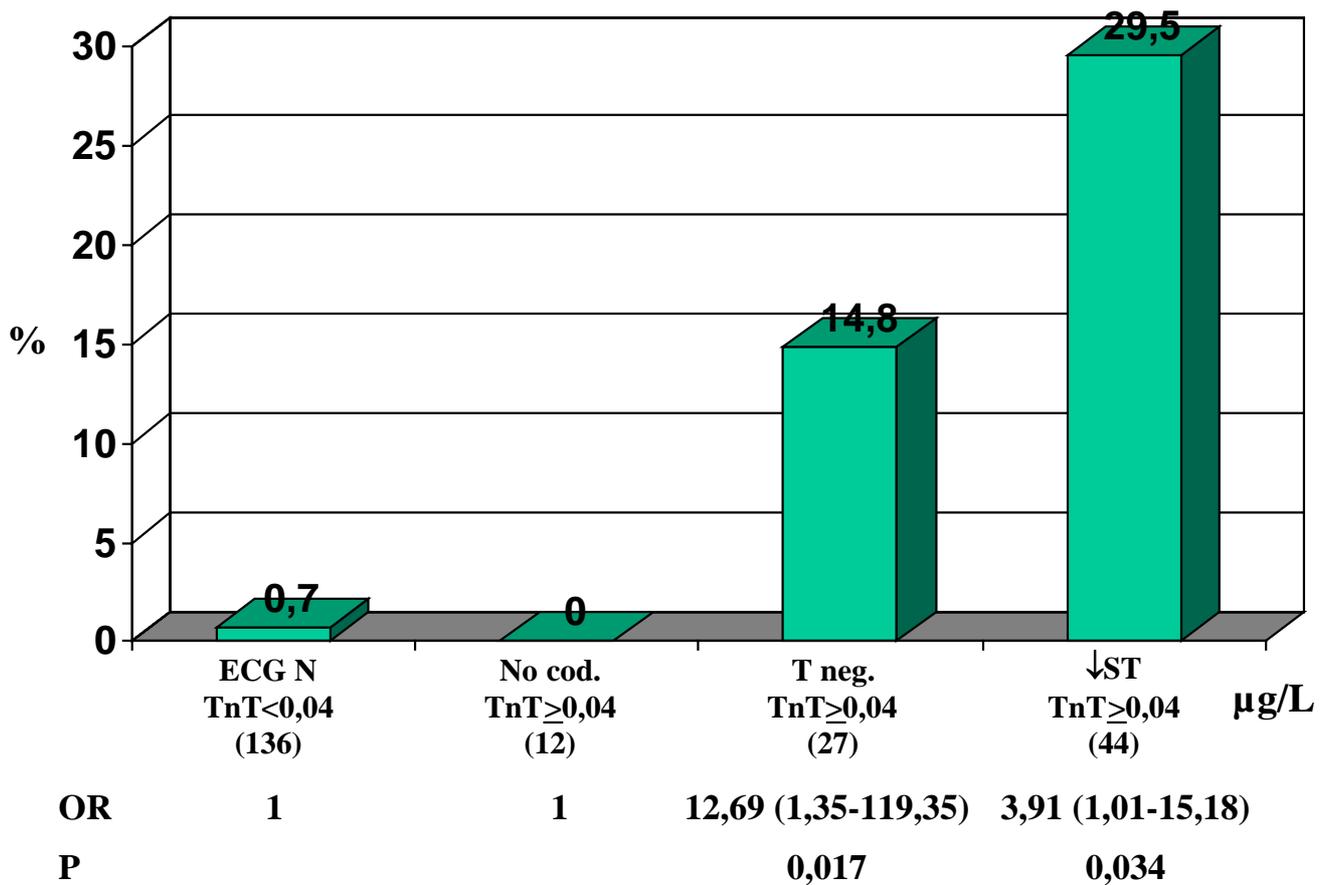
6.12 Rendimiento pronóstico combinado ECG / TnT

A los 30 días

La predicción pronóstica de CCV graves mejora con la adición de las alteraciones electrocardiográficas y la positivización de la TnT. En relación con la presencia de un ECG normal y una TnT < 0,04 µg/l, la presencia de un ECG anormal y una TnT ≥ 0,04 µg/L aumenta el riesgo de manera significativa (OR 34,8; IC 95% 4,5-267) (figura 27).

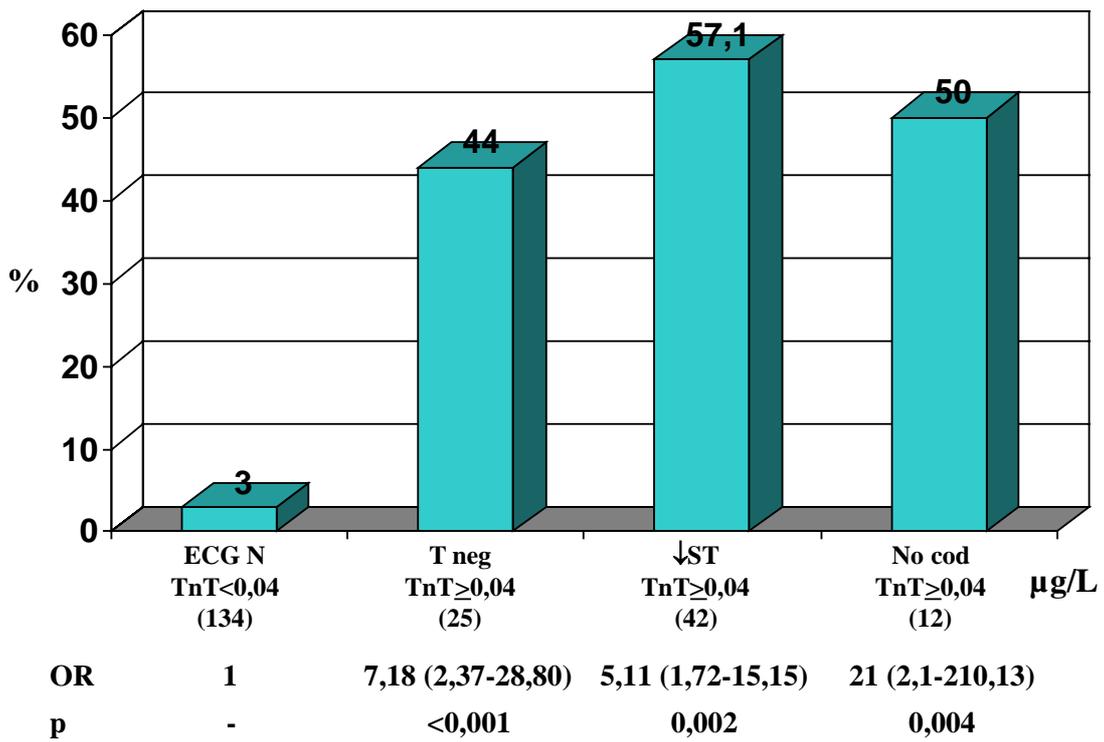
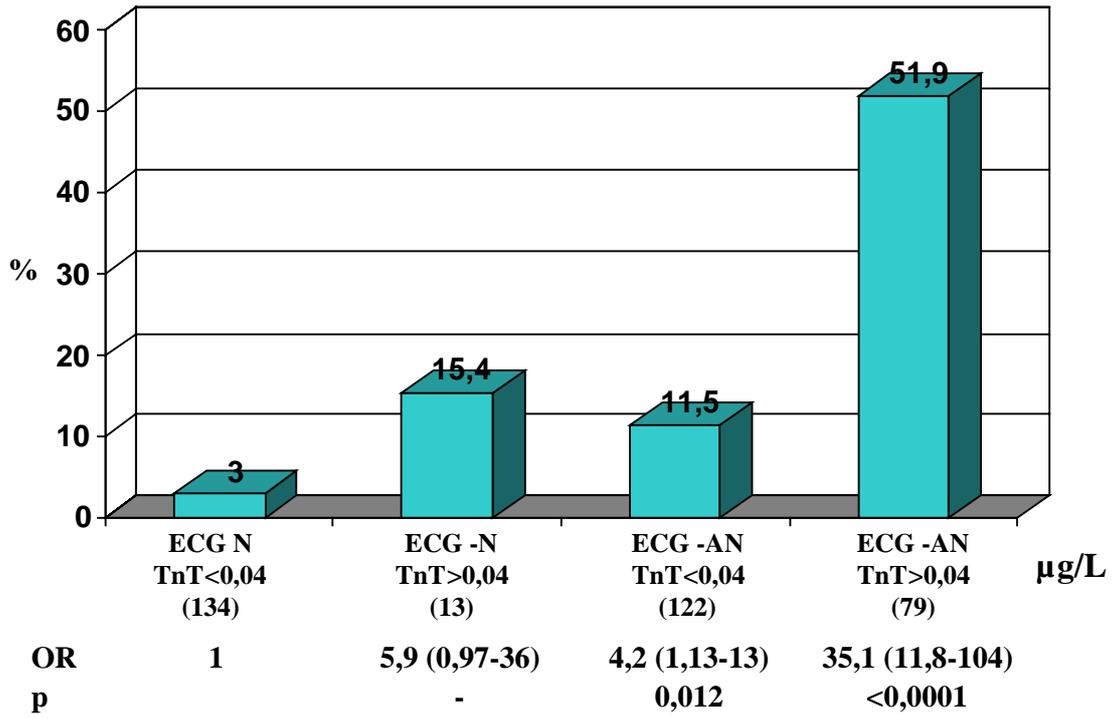


Del mismo modo en un paciente con TnT ≥ 0,04 µg/L el riesgo de complicaciones a los 30 días aumenta progresivamente según el tipo de alteración electrocardiográfica (OR de ; según si el ECG mostró onda T negativa, ECG no codificable o ↓ST) (figura 28).



Al año

La predicción pronóstica de CCV graves mejora con la adición de las alteraciones electrocardiográficas y la positivización de la TnT. En relación con la presencia de un ECG normal y una TnT < 0,04 µg/l, la presencia de un ECG anormal y una TnT ≥ 0,04 µg/L aumenta el riesgo de manera significativa (OR 35,1; IC 95% 11,8-104) (**figura 29**). Del mismo modo en un paciente con TnT ≥ 0,04 µg/L el riesgo de complicaciones a los 30 días aumenta progresivamente según el tipo de alteración electrocardiográfica (OR de 25,5; 32,5;43,3, p<0,0001) según si el ECG mostró una ↓ST, T neg o ECG no codificable respectivamente (**figura 30**).

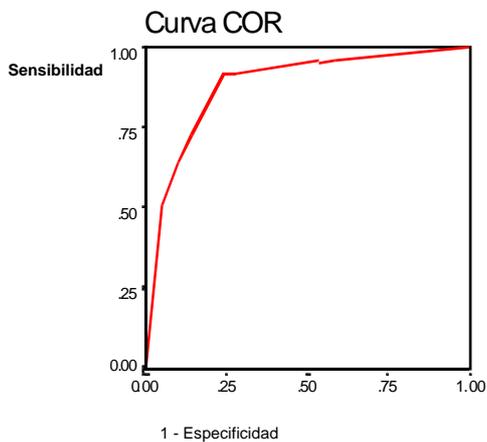


6.13. Predicción pronóstica de complicaciones

Regresión logística multivariante. Curva ROC.

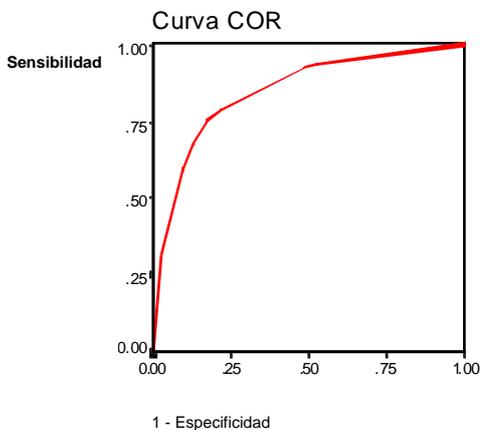
A los 30 días

A través de un modelo de regresión logística se evaluó la capacidad predictora de CCV graves a los 30 días. Las variables de riesgo potencialmente predictivas que se incluyeron en la ecuación fueron: la edad (>70 a), TnT \geq 0,04 $\mu\text{g/L}$, TnT \geq 0,1 $\mu\text{g/L}$, CKMB, Δ CKMB, CK total, mioglobina y Δ mioglobina. El modelo identificó a la edad (>70 a), la infradesnivelación del ST en el ECG y la TnT \geq 0,04 $\mu\text{g/L}$ como las únicas variables con predicción de riesgo de complicaciones. El área ROC de estas tres variables fue de 0,88 (IC 95% 0,80-0,95). La Se pronóstica fue del 91% y la Esp del 77% (**figura 31**)



Variable	OR (IC 95%)
↓ST	6,8 (2,4-19,2)
Edad > 70	5,4 (1,5-19,6)
TnT \geq 0,04 $\mu\text{g/L}$	4,9 (1,6-14,7)
Área ROC: 0,88 (0,80-0,95) Se 91%, Esp. 77%	

Al año



Variable	OR (IC 95%)
TnT \geq 0,04 $\mu\text{g/L}$	7,1 (3,6-14)
Edad > 70	4,3 (2-9)
↓ST	2,9 (1,4-6)
Área ROC: 0,85 (0,79-0,90) Se 90 %, Esp75%.	

Al año de seguimiento, el modelo identificó a las mismas variables (edad, TnT y \downarrow ST) como predictoras independientes de CCV. El área ROC de estas tres variables fue de 0,85 (IC 95% 0,79-0,96). La sensibilidad pronóstica fue del 90% y la especificidad del 75% (**figura 32**)

Regresión de Cox. Incluyendo variables con $p < 0.10$

A los 30 días

Con el objetivo de valorar la importancia del tiempo hasta el acontecimiento cardiovascular se realizó una regresión multivariante de Cox. El modelo identificó a los 30 días de seguimiento a la edad, la TnT $\geq 0,04$ $\mu\text{g/L}$ y la \downarrow ST como las únicas variables independientes en la predicción de riesgo tomando en cuenta el tiempo hasta su presentación (**tabla 34**)

Univariado	OR	Linf IC	Lsup IC	Multivariado	OR	Linf IC	Lsup IC
Edad	1,08	1,26	1,137		1,61	1,004	1,122
TnT $\geq 0,04$ $\mu\text{g/L}$	6,964	2,453	19,770		4,677	1,229	17,803
CKMB ≥ 6 $\mu\text{g/L}$	2,564	1,028	6,390				
Δ CKMB	2,715	1,056	6,979				
CKMN	2,630	1,25	6,749				
Mioglobina	4,296	1,235	14,951				
Δ Mioglobina	3,990	1,147	13,884				
\downarrow ST	9,731	3,428	27,626		6,332	2,049	19,566

Al año

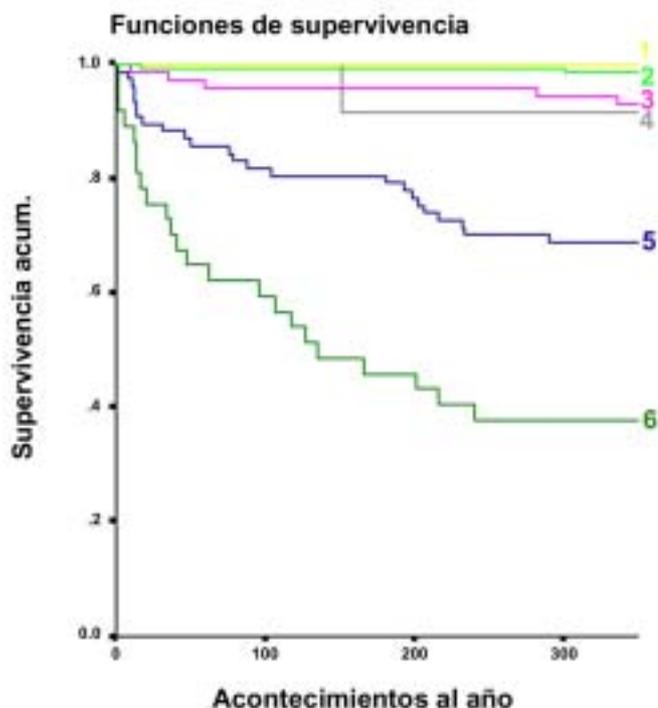
Al año de seguimiento, la regresión de Cox identificó las mismas variables predictoras independientes de CCV (edad, TnT $\geq 0,04$ $\mu\text{g/L}$ y \downarrow ST) (**tabla 35**)

Univariado	OR	Linf IC	Lsup IC	Multivariado	OR	Linf IC	Lsup IC
Edad	1,091	1,060	1,123		1,068	1,036	1,100
TnT $\geq 0,04$ $\mu\text{g/L}$	11,681	6,261	21,795		6,502	2,887	14,645
CKMB ≥ 6 $\mu\text{g/L}$	5,602	3,291	9,536				
Δ CKMB	5,981	3,515	10,176				
CKMN	5,169	3,035	8,801				
CKtotal	2,184	1,217	3,917				
Mioglobina	7,036	3,184	15,549				
Δ Mioglobina	6,571	2,974	14,519				
\downarrow ST	4,883	2,903	8,213		2,550	1,419	4,583

Curvas de supervivencia de complicaciones cardiovasculares al año

De acuerdo con las variables identificadas en los análisis de regresión de multivariantes se realizaron curvas de Kaplan-Meier de aparición de CCV graves durante el año de seguimiento. De su análisis puede deducirse que con la valoración conjunta de variables clínicas (edad), electrocardiográficas (\downarrow ST / ECG no codificable) y bioquímicas ($TnT \geq 0,04 \mu\text{g/L}$) pueden establecerse categorías de riesgo bien diferenciadas (**figura 33**):

- Pacientes de bajo riesgo: aquellos con una edad < 70 años, con un ECG normal o con alteraciones significativas en la onda T y con una $TnT < 0,04 \mu\text{g/L}$. En estos pacientes el riesgo de CCV a 30 días es del 1% y al año de seguimiento del 3%
- Pacientes a alto riesgo de CCV: Pacientes con una edad > 70 años, con un ECG de riesgo (\downarrow ST o ECG no codificable) y con una $TnT \geq 0,04 \mu\text{g/L}$. En estos pacientes el porcentaje de CCV a los 30 días fue del 29,7% y al año de seguimiento del 64,8%
- Pacientes de riesgo intermedio de CCV: Son los pacientes que asocian dos de las tres características. Su riesgo de CCV a los treinta días fue del 11% y al año de seguimiento del 31,2%.
- Los pacientes con sólo una de las variables de riesgo tienen a los 30 días de seguimiento un riesgo bajo de CCV (1,3%, 0% y 0% para edad > 70 a., $TnT \geq 0,04 \mu\text{g/L}$ y \downarrow ST ó ECG no codificable respectivamente).
- Los pacientes con sólo una de las variables de riesgo tienen al año de seguimiento un elevado riesgo de CCV (5,5%, 8,3% y 10% para \downarrow ST ó ECG no codificable, $TnT \geq 0,04 \mu\text{g/L}$ y edad respectivamente)



- 1.- Edad < 70 a. + TnT \leq 0,04 $\mu\text{g/L}$ + ECG normal o T negativa
- 2.- ECG con \downarrow ST o ECG no codificable
- 3.-Edad \geq de 70 a.
- 4.- TnT \geq 0,04 $\mu\text{g/l}$
- 5.-Combinaciones de dos de las tres variables
- 6.-Edad \geq 70 a. + ECG con \downarrow ST ó ECG no codificable + TnT \geq 0,04 $\mu\text{g/L}$

6.14. Ingresos y acontecimientos según categorías de riesgo:

La tasa de ingresos en el hospital osciló entre un 49,3% en los pacientes a bajo riesgo (aquellos sin ninguna de las variables de riesgo) y un 89,2% en los pacientes de alto riesgo (pacientes con las tres variables de riesgo). Los pacientes de riesgo intermedio (dos de las tres variables de riesgo) tuvieron un porcentaje de ingreso del 84,1%(**tabla 36**). Atendiendo al número de CCV a los 30 días y al año el porcentaje de ingresos en el grupo de bajo riesgo es excesivo y posee un amplio potencial de mejora. Los pacientes de riesgo intermedio/alto de CCV tienen un porcentaje de ingreso ajustado a su tasa de complicaciones

Categorías	N	Ingreso	30 días CCV	1 año	
				Total	CCV
(1) < 70 a. + ECG N/ T neg + TnT < 0,04 µg/L	136	67 (49,3%)	1 (0,74%)	133	3 (2,26%)
(2) ↓ST / ECG no cod	19	16 (84,2%)	0 (0 %)	18	1 (5,5%)
(3) TnT ≥0,04 µg/L	14	14 (100%)	0 (0 %)	12	1 (8,3%)
(4) ≥ 70	73	38 (52,1%)	1 (1,3 %)	70	7 (10%)
(5) 2 de 3 características	82	69 (84,1%)	9 (11%)	77	24 (31,2%)
(6) ≥ 70 a. + ↓ ST + TnT ≥ 0,04 µg/L	37	33 (89,2%)	11 (29,9%)	37	24 (64,8%)
Total	361	237 (65,6%)	22 (100%)	347	60 (99,3%)

7.-DISCUSION DE RESULTADOS

7.1. Introducción

La valoración en el servicio de urgencias de pacientes que ingresan con un DT no traumático como síntoma principal es un reto diagnóstico difícil y laborioso. El instrumento más rápido, económico y efectivo para el diagnóstico precoz del IAM es el ECG. En más del 90% de pacientes con elevaciones significativas del ST en el ECG se objetivarán posteriormente evidencias bioquímicas de necrosis miocárdica; sin embargo este hecho está presente en menos de la mitad de los pacientes que acuden a los servicios de urgencias con un IAM (9,31,181,223). Cuando se utilizan otras variables electrocardiográficas, la Se diagnóstica de IAM mejora, pero su Esp disminuye marcadamente y es necesaria la determinación de MNM para confirmar o excluir el IAM.

En los pacientes con ECG no diagnósticos, la medición seriada de MM es determinante para el diagnóstico y la toma de decisiones. En este sentido, la determinación precoz de MNM puede jugar un papel fundamental, dado que un diagnóstico rápido de IAM permitirá aplicar precozmente el tratamiento más apropiado y reducir la morbimortalidad (282).

Los antiguos MNM como la medida de la actividad catalítica de CK y CKMB, demostraron su utilidad en el diagnóstico retrospectivo del IAM, pero no para el diagnóstico precoz del mismo ni para la predicción de complicaciones cardiovasculares (283).

En la última década se han desarrollado marcadores biológicos de necrosis más sensibles y específicos como son la medida de concentración de CKMB, las troponinas cardíacas o la mioglobina que hacen posible no sólo reducir el tiempo necesario para la detección o exclusión de un IAM (93,94,95,110), sino que también tienen importantes implicaciones pronósticas.

La concentración de CKMB aumenta considerablemente la sensibilidad diagnóstica precoz del IAM (93,181) y la predicción de complicaciones (284). Varios estudios han demostrado la importancia diagnóstica precoz de la mioglobina (110,192,285). Las troponinas cardíacas pueden identificar pacientes con necrosis miocárdica de pequeña extensión (11,231), actualmente reconocidos como auténticos infartos. Los pacientes con troponinas cardíacas elevadas tienen también un riesgo elevado de presentar acontecimientos cardiovasculares a corto y a largo plazo, incluso en ausencia de IAM identificado por los tradicionales criterios de la OMS (232,172).

La capacidad predictora para el diagnóstico y pronóstico de la troponina se ha analizado en:

- Poblaciones de pacientes de alto riesgo (225,232,233,234,286)
- Poblaciones heterogéneas no seleccionadas de pacientes (84,167,177,252,287),
- Poblaciones de bajo riesgo de complicaciones (248).

Sin embargo, al igual que ha sucedido con la mioglobina y la concentración de CKMB su rendimiento diagnóstico se ha analizado de acuerdo a los criterios diagnósticos clásicos del IAM (79). Además, la mayoría de los estudios se han realizado con determinación de los marcadores más allá de 4h desde el ingreso del paciente en urgencias o sin tomar en consideración el tiempo de evolución de los síntomas (101,111,231,248,286,287,288).

Con el objetivo de reducir el tiempo de detección / exclusión del IAM aparte de la evaluación de cada marcador aisladamente utilizando un límite de decisión predefinido, también se han utilizado estrategias de utilización de múltiples marcadores con diferentes perfiles de tiempo de positivización, tanto en el laboratorio central (84,101,155,186,188,191,289,290) como determinados en la cabecera del paciente (sistemas POC) (203,204,291,292), concluyendo que puede diagnosticarse un IAM dentro de las 4 primeras horas del ingreso del paciente en urgencias. Al igual que con los estudios de marcadores aislados, todos ellos se han realizado utilizando los criterios tradicionales diagnósticos de IAM de la OMS (79).

El presente estudio difiere de otros previos en que el estándar diagnóstico de IAM no son los criterios clásicos de la OMS, sino los recomendados en la actual redefinición de IAM, en donde se comparan los diferentes marcadores de necrosis miocárdica con la concentración de TnT y CKMB.

El presente estudio prospectivo, fue diseñado para estimar en un amplio y consecutivo grupo de pacientes con DT y ECGs no diagnósticos, el rendimiento diagnóstico de IAM (de acuerdo a la actual redefinición) y el rendimiento pronóstico de complicaciones cardiovasculares graves (muerte/IAM no fatal) individual y conjuntamente del ECG convencional y de diferentes marcadores de necrosis miocárdica determinados seriadamente a través de un protocolo “rápido” en las primeras 4 horas del ingreso del paciente en urgencias.

Se trata del primer estudio que analiza prospectivamente el rendimiento diagnóstico actual del IAM para los nuevos MNM en una población consecutiva y no sesgada de pacientes con DT que acuden a un SU de un hospital universitario por sospecha de SCA sin \uparrow ST.

Un 29,3% (107) de los pacientes se diagnosticaron como IAM a las 24 horas del ingreso y un 14,4% (52) de angina inestable con cambios evolutivos en el ECG. Debido a que el personal del laboratorio fue ciego para los datos clínicos y los investigadores ciegos para los resultados de los marcadores, excepto para la TnT y CK total, el estudio representa una comparación objetiva y real entre los diferentes marcadores. La población fue enrolada consecutivamente y, por lo tanto, refleja una población heterogénea y no sesgada de pacientes con DT atendidos en un SU. La tasa de IAM observados (29,3% del total de la población) es superior a la descrita en otros estudios similares (101,167,177,252), que oscila entre un 12 y un 15%, y es consecuencia de la mayor sensibilidad diagnóstica actual del IAM con la utilización de la troponina cardíaca.

La mediana del tiempo de evolución desde el inicio del DT hasta la primera determinación analítica realizada al ingreso del paciente fue de 4 horas, más larga que en otros estudios (291), lo que puede haber mejorado la sensibilidad de marcadores menos sensibles en la fase precoz del IAM como la troponina y la concentración de CKMB. Se incluyeron pacientes hasta las primeras 24 h de DT lo que puede haber empeorado la sensibilidad de la mioglobina debido a su rápido aclaramiento renal. La tasa de complicaciones graves a los 30 días fue del 6,1% (22 pacientes) con un 4,2% de muertes cardiovasculares y un 1,9% de IAM no fatales. Estas tasas de complicaciones son inferiores a las descritas en otras poblaciones seleccionadas exclusivamente con pacientes afectados de SCA (225,233,234). La tasa de complicaciones al año de seguimiento es del 17,5% (61 pacientes) con un 12,6% de muerte cardiovascular y un 4,9% de IAM no fatal. La tasa de muerte por causa cardiovascular es superior a la reportada por Jernberg et al en una población similar de 710 pacientes con DT sugestivo de coronariopatía y ECG sin elevación del segmento ST, en la que observó una tasa de mortalidad cardiovascular del 7,2% al año de seguimiento (293).

Elección de los límites superiores de referencia (LSR)

Los LSR de los distintos marcadores biológicos de necrosis normalmente son recomendados por el fabricante del sistema analítico y varían ampliamente en los diferentes estudios debido a su dependencia del método analítico utilizado. Los límites de referencia generalmente se estiman a partir de muestras de individuos sanos o personal de laboratorio, individuos generalmente diferentes en edad y estado de salud a la población en la que se utiliza posteriormente el marcador.

Para la TnT cardíaca utilizada en el estudio se han analizado dos LSR:

- TnT $\geq 0,1$ $\mu\text{g/L}$. LSR recomendado por el fabricante y utilizado rutinariamente durante el desarrollo del estudio. Los valores $\leq 0,04$ $\mu\text{g/L}$ fueron considerados negativos. Los valores de TnT $\geq 0,04$ $\mu\text{g/L}$ - $\leq 0,1$ $\mu\text{g/L}$ se consideraron indeterminados, a pesar de lo cual se aconsejó a los médicos responsables del paciente su ingreso para despistaje de SCA. El 91.3% de los pacientes con TnT $\geq 0,04$ $\mu\text{g/L}$ fueron ingresados con el diagnóstico de probable SCA. Diversos estudios han confirmado la aplicabilidad de este punto de corte como valor de referencia en la estratificación de riesgo de pacientes con SCA (225,236,294).
- TnT $\geq 0,04$ $\mu\text{g/L}$ es el LSR que cumplía en nuestro centro los requisitos de la actual definición de IAM.

Para el caso de la concentración de CKMB se han estudiado tres LSR:

- CKMB ≥ 6 $\mu\text{g/L}$ (LSR en nuestro laboratorio)
- \geq LSR (6 $\mu\text{g/L}$) en dos ocasiones ó 2 x LSR en una ocasión durante las primeras 24 horas de evolución del paciente. Son los criterios actuales para la definición de IAM (78)
- Tomando en cuenta la variabilidad intraindividual. Esta depende de la variabilidad biológica del individuo (295) y de la variabilidad interanalítica. Puede ocurrir un aumento significativo de CKMB dentro del LSR, siempre que este aumento supere el coeficiente de variabilidad (CV) biológica e interanalítico (296). La variación biológica de la CKMB es pequeña, por lo que para valores dentro de los límites de referencia el cambio máximo debido a la variabilidad intraindividual es sólo de 2 $\mu\text{g/L}$. El objetivo de utilizar como criterio de IAM el aumento absoluto de CKMB (Δ CKMB) es mejorar su sensibilidad diagnóstica. DeWinter ha sugerido que la mayoría de pacientes con TnT elevada pueden ser detectados por Δ CKMB (296)

La actividad de la CK total se analizó de acuerdo a los criterios diagnósticos clásicos de la OMS para la misma

- \geq LSR (180) x 2, ó ≥ 2 x LSR(360)

La mioglobina se ha analizado de dos maneras:

- ≥ 40 $\mu\text{g/L}$ en mujeres y ≥ 70 $\mu\text{g/L}$ en varones. De acuerdo a su LSR en nuestro laboratorio
- Δ Mioglobina = \geq LSR (40/70 $\mu\text{g/L}$) ó un aumento de mioglobina del 35% entre determinaciones. Dada la elevada tasa de resultados falsos positivos de la mioglobina, para mejorar su especificidad diagnóstica se analizó tomando en cuenta su CV intraindividual cifrado en un 35% entre determinaciones (182).

7.2. Rendimiento diagnóstico de IAM para los MNM a las 24 horas del ingreso

Ningún MNM diagnóstico la totalidad de los IAM durante las primeras 24 horas del ingreso del paciente. Sin embargo, este estudio prospectivo demuestra la excelente utilidad clínica de la TnT $\geq 0,04$ $\mu\text{g/L}$ para detectar el IAM en una población de pacientes urbanos no seleccionados con DT no traumático y sospecha de SCA.

Los resultados documentan que la TnT $\geq 0,04$ $\mu\text{g/L}$ mejora la Se diagnóstica de la concentración CKMB independientemente de cómo esta sea valorada, de acuerdo a las actuales recomendaciones diagnósticas para el IAM, en 361 pacientes atendidos en el servicio de urgencias dentro de las primeras 24 horas de evolución del DT (97,2 vs 73,6%, $p < 0,05$) (**tabla 7**).

Con el punto de corte de 0,1 $\mu\text{g/L}$ para la TnT, su Se diagnóstica (68,6%) es inferior a la de TnT $\geq 0,04$ $\mu\text{g/L}$ y similar a las de la CKMB, lo que sugiere que probablemente la Se diagnóstica de IAM podrá todavía ser mejorada en la medida que pueda disminuirse su LSR mejorando la variabilidad interanalítica del método.

Entre las diferentes maneras de valorar la concentración de CKMB, la valoración de la Se como Δ CKMB (73,6%) muestra una tendencia a mejorar la Se diagnóstica de las otras concentraciones de CKMB.

La buena Se de la mioglobina (85%) / Δ mioglobina (86,9%) se ve limitada por su mala Esp (74%) y VPP (58%). Ha diferencia de lo esperado, la Esp de la mioglobina no mejora con la valoración de la Δ mioglobina.

La absoluta cardioespecificidad de la TnT (151) la convierte en el marcador bioquímico ideal para el diagnóstico del IAM. En nuestro estudio la sensibilidad de la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ para el diagnóstico del IAM fue del 100%. El VPN de la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ fue del 98,8%, debido a que 3 pacientes con DT y sospecha de isquemia miocárdica, negativos para TnT, presentaron criterios diagnósticos de IAM por CKMB; estos pacientes presentaron también elevaciones de mioglobina y CK total por encima de su LSR. Dichos pacientes, en un centro sin posibilidad de determinar troponina probablemente serían etiquetados como IAM. En nuestro estudio establecimos para el criterio diagnóstico de IAM la positividad de uno o de los dos marcadores incluidos en la definición actual (TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$, concentración CKMB) por cuyo motivo a efectos del rendimiento diagnóstico estos tres pacientes con CKMB, Mioglobina y CK total positivas serían considerados como IAM, en ausencia de posibilidad de determinar la troponina. Durante la rutina asistencial del estudio el médico fue ciego para los valores de mioglobina y CKMB por lo que estos pacientes fueron etiquetados como angina inestable al alta hospitalaria y recodificados como IAM para el estudio. Ninguno de estos pacientes presentó complicaciones a los 30 días ni al año de seguimiento. Probablemente, estos tres pacientes reflejan elevación de marcadores no cardioespecíficos desde otra localización no miocárdica (87).

Estos hallazgos complementan estudios previos que han demostrado la superioridad de la TnT para la detección de necrosis miocárdica menor en ausencia de elevaciones de CKMB (232), como se demuestra en 14 (13%) pacientes en este estudio en los que la CKMB se mantuvo por debajo de su LSR; mientras que la TnT fue positiva en todos ellos (**figura 2**).

La capacidad de detectar IAM pequeños tiene importantes implicaciones diarias tanto para los médicos de urgencias, que disponen de un instrumento extremadamente sensible que les permite reducir el número de IAM dados erróneamente de alta desde urgencias, como para los pacientes en los que la identificación de un IAM alerta al sistema sanitario que dispone de los recursos asistenciales necesarios para mejorar el pronóstico de su enfermedad.

La determinación asociada de TnT y CKMB diagnóstico todos los IAM a las 24 horas (tabla 8). Sin embargo esta mejora en la Se diagnóstica de TnT + CKMB no alcanza significación estadística con la determinación aislada de TnT, por lo que tomando en consideración el coste de ambos marcadores no recomendamos su determinación conjunta para este propósito.

7.3. Rendimiento de un a vía diagnóstica rápida de IAM

Rendimiento de los MNM

El diagnóstico precoz del IAM puede mejorar su tratamiento y reducir sus complicaciones. Del mismo modo, la identificación precoz de pacientes de bajo riesgo sin IAM permite optimizar los habitualmente escasos recursos hospitalarios.

El presente estudio ha analizado el rendimiento diagnóstico rápido de los nuevos MNM utilizados individual o conjuntamente en las primeras 4 horas del ingreso del paciente en el SU (**tabla 9,10 y figura 1**).

En las primeras 4 horas del ingreso, la mejor estrategia diagnóstica la obtuvo la determinación conjunta de mioglobina, CKMB y TnT con una Se diagnóstica de IAM del 99,1% (IC 95% 94,9-100%) vs un 90,6% (IC 95% 83,5-95,4%) para la determinación aislada de la TnT $\geq 0,04$ $\mu\text{g/L}$ y un VPN del 99,5% (IC 95% 97-100) vs un 96,2 % (IC 95% 93,1-98,2%) para la TnT aisladamente. Estos resultados similares a los reportados por Newby et al en el estudio CHECKMATE (291) son concordantes con las recomendaciones de la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) y el Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage of the International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) que recomiendan para el diagnóstico precoz del IAM la utilización de un marcador precoz (mioglobina) y otro tardío (troponina) (157, 205).

La mejor sensibilidad diagnóstica precoz de la mioglobina es debido a que es el MNM que más precozmente se positivizó con una mediana de positivización a las 6 horas de la evolución de los síntomas ($p < 0,001$) sin considerar el tiempo de procesamiento analítico y de 7,7 horas si se considera el tiempo de procesamiento analítico (**tabla 11 y figura 3**).

No obstante, la utilización de la mioglobina posee importantes limitaciones para su uso (**tabla 13 y 19**). Si bien su Se diagnóstica de IAM al ingreso es superior a la de la TnT $\geq 0,04$ $\mu\text{g/L}$ (77,6% vs 57,9%, $p < 0,05$), su VPP del 53,3% es significativamente inferior al VPP del resto de los marcadores estudiados ($p < 0,05$). En el estudio, 67 pacientes presentaron en las primeras 4 horas del ingreso valores de mioglobina superiores a su límite superior de referencia (LSR) en los cuales el IAM no fue confirmado ni por la concentración de TnT ni por la de CKMB (**figura 1**). Por lo tanto, para dar valor diagnóstico a una determinación positiva aislada de mioglobina se requiere la confirmación ulterior de la

existencia de necrosis miocárdica por un marcador más cardioespecífico (TnT), por lo que no recomendamos la determinación conjunta de ambos marcadores.

El 97,2% de eficacia diagnóstica a las 4 horas del ingreso de la $TnT \geq 0,04 \mu\text{g/L}$ es suficientemente bueno como para recomendar su utilización aislada y seriada durante las 4 primeras horas del ingreso en la mayoría de los pacientes (**tabla 8**). En los pacientes que ingresen con tiempos de evolución de síntomas cortos (< 2 horas) probablemente es aconsejable utilizar una ventana diagnóstica mayor (6 horas) o valorar la TnT de acuerdo a su incremento porcentual (ΔTnT), aunque estas hipótesis no han sido analizadas en este estudio. En nuestro estudio 7 de los 6 pacientes diagnosticados por la positivización de la $TnT \geq 0,04 \mu\text{g/L}$ a las 24 h y no a las 4 horas tuvieron una mediana de tiempo de evolución de síntomas a su llegada a urgencias de 2 horas en lugar de 4 horas para el resto de los IAM ($p < 0,005$). Estos resultados son concordantes con los reportados por otros autores. Mohler et al en una población consecutiva de 100 pacientes con SCA en los que la $TnT \geq 0,1 \mu\text{g/L}$ diagnosticó el 90% de los IAM dentro de las 4 primeras horas del ingreso del paciente en el SU (295). Herren et al reportaron en una población de 383 pacientes consecutivos atendidos en un SU un 97,2 % (IC 95% 95-99%) de Se diagnóstica de IAM dentro de las 6 primeras horas del ingreso del paciente en el SU (288)

La estrategia con peor eficacia diagnóstica precoz es la medida de concentración de CKMB de acuerdo a la actual redefinición de IAM ($\geq 6 \mu\text{g/L} \times 2$ ó $\geq 12 \mu\text{g/L} \times 1$) (78) con un 87,2% ($p < 0,05$ en relación con la $TnT \geq 0,04 \mu\text{g/L}$). Esto es debido fundamentalmente a su inferior sensibilidad diagnóstica (57% vs 90,6% para $TnT \geq 0,04 \mu\text{g/L}$, $p < 0,05$). La $\Delta CKMB$ mejora esta Se diagnóstica al 71,7% pero sigue siendo inferior a la obtenida con $TnT \geq 0,04 \mu\text{g/L}$. Si bien De Winter et al reportaron que en una población de 500 pacientes con DT y sospecha de SCA, era posible descartar el IAM con el análisis conjunto de dos determinaciones de concentración de CKMB valorando su incremento porcentual ($\Delta CKMB$), durante las 7 primeras horas del ingreso del paciente en el SU, no se analizó el rendimiento de la troponina cardíaca y el diagnóstico se estableció utilizando los criterios clásicos de la OMS (184)

Rendimiento diagnóstico de los marcadores de acuerdo al tiempo de evolución del DT (tablas 13-20).

Los niveles séricos de los marcadores cambian rápidamente tras el inicio de un IAM. En consecuencia, la Se y Esp de un marcador cambia rápidamente en función del tiempo. Sin embargo es necesario algún tiempo para que el marcador supere el LSR del ensayo, al que debe añadirse el tiempo de procesamiento analítico (alrededor de 20 minutos para todos los marcadores). El tamaño del infarto puede influenciar la Se y Esp precoz del marcador. En el presente estudio se excluyeron los pacientes con elevación del ST porque generalmente se trata de IAM más grandes y susceptibles de ser tratados con terapias de reperfusión que modifican enormemente la cinética de liberación de los marcadores y, en consecuencia, su utilización como detectores de necrosis miocárdica (289).

En general, los resultados de este estudio están en consonancia con otros estudios. En un paciente que llega a urgencias con DT sugestivo de isquemia miocárdica, el momento en que el incremento del marcador apoya el diagnóstico de IAM depende del retraso entre el inicio del dolor y la llegada del paciente a urgencias. Determinaciones seriadas durante las primeras 4 horas del ingreso del paciente muestran que los VPN diagnósticos de IAM de TnT, CKMB y mioglobina cambian rápidamente en las primeras horas tras el inicio de un IAM.

Al ingreso del paciente en el SU e independientemente del tiempo de evolución de los síntomas, la mioglobina es el marcador con mejor Se diagnóstica. Un 77,6 % (IC 95% 68,5-85,1) de los IAM fueron detectados por positividad de la mioglobina, mientras que un 57,9 % (IC 95% 48-67,4%) fueron positivos para TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ ($p < 0,05$ en relación con los otros marcadores). En los pacientes que ingresaron dentro de las tres primeras horas de evolución del DT, la determinación de mioglobina fue positiva en un 73,6 % (IC 95% 56,9-86,6%) de los pacientes y la troponina $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ en un 50% (IC 95% 33,4-66,6%) ($p < 0,05$ en relación con los otros marcadores). Sin embargo (como se ha comentado previamente) su mala Esp y VPP limitan en nuestra opinión su utilización en la práctica clínica (**tabla 19 y 20**). Estos resultados son concordantes con los reportados por otros autores (84,111,183, 191,293, 298). En nuestro estudio la determinación de la Δ mioglobina muestra una tendencia a la mejora de la Se diagnóstica de la mioglobina (86% vs 84,1%) como había sido sugerido por Brogan et al (188) (**tabla 9**). Sin embargo su Esp diagnóstica no mejora.

A las 2 horas del ingreso la Se diagnóstica se elevó para todos los marcadores, llegando la Δ mioglobina a su techo 86,9% (IC 95% 79-92,7%) y la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ al 77,6% (IC 95% 68,5-85,1%) ($p < 0,05$ en relación con los otros marcadores). En los pacientes que ingresaron dentro de las tres primeras horas de evolución del DT, la determinación de la Δ mioglobina fue positiva en 86,8% (IC 95% 71,9-95,6%) de los pacientes y la de la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ del 76,3% (IC 95% 59,7-88,5%) ($p < 0,05$ en relación con los otros MNM excepto Δ CKMB y mioglobina).

A las 4 horas del ingreso, todos los marcadores habían incrementado su Se diagnóstica, excepto la mioglobina, siendo la Se diagnóstica de la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ del 90,7% ($p < 0,05$ para el resto de MNM excepto mioglobina y Δ mioglobina).

Estos resultados sugieren, tal como recomienda la NACB, que la mioglobina podría ser de utilidad en el despistaje precoz del IAM. Sin embargo, su mala especificidad y VPP limitan enormemente su utilización en ausencia de un marcador cardiospecífico como la troponina. El IAM puede descartarse (VPN) en un 88,1% (IC 95% 82,8-92,2%) con una determinación inicial de mioglobina negativa, y en un 91,5% (IC 95% 86-95,2%) con determinaciones negativas a las 4 horas del ingreso del paciente en urgencias. Sin embargo, de manera similar a lo reportado por De Winter et al (183) a diferencia de lo que ocurre con los otros marcadores de aparición y cinéticas de aclaramiento más lentas, el VPN diagnóstico de IAM de la mioglobina disminuye a medida que avanza el tiempo de evolución de los síntomas debido al rápido aclaramiento renal de la mioglobina.

Al ingreso del paciente, el VPN de la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ muestra una tendencia de superioridad (84,9 %; IC 95% 80,4-88,8%) al de la TnT $\geq 0,1 \mu\text{g/L}$ (78,4%; IC 95% 73-82,7), y una tendencia a ser inferior al VPN de la mioglobina (88,1%; IC 95% 82,8-92,2). A las 2 horas del ingreso, el VPN es similar para ambos marcadores (93,9 % para TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ vs 93,2% para mioglobina) y a las 4 horas del ingreso es superior para TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ (98,9% vs 93%). Este dato no está en concordancia con las recomendaciones de la NACB y la IFCC que indican que la mioglobina es el mejor marcador para la exclusión precoz del IAM (157,205). Esto se debe a que con la actual redefinición de IAM, la troponina aumenta la Se diagnóstica del IAM. En el estudio, la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ diagnosticó 16 IAM más que la mioglobina.

El rendimiento diagnóstico global de la concentración de CKMB (independientemente de cómo esta sea valorada) muestra una tendencia a ser superior al de la CK total. Cuando el

rendimiento diagnóstico se valora mediante la curva ROC, la TnT es el marcador con mayor área bajo la curva en todos los cortes de tiempo analizados (**figuras 4-15**).

Rendimiento diagnóstico de la TnT y CKMB ($>6 \mu\text{g/L} \times 2$ ó $>12 \mu\text{g/L}$) de acuerdo al tipo de alteración electrocardiográfica

En relación con la CKMB, la troponina muestra un VPP de IAM superior, independientemente de la presencia o tipo de alteración electrocardiográfica (**figura 16**).

Rendimiento diagnóstico del ECG durante las primeras 4 horas del ingreso del paciente en el SU

En este estudio, hemos utilizado una clasificación simple de las alteraciones electrocardiográficas, fácilmente utilizable por el médico de urgencias.

En concordancia con otros estudios, al ingreso del paciente el rendimiento diagnóstico de IAM del ECG sin $\uparrow\text{ST}$ es limitado (**tabla 21**). Valorando el conjunto de las 3 alteraciones electrocardiográficas analizadas la Se diagnóstica de IAM fue del 80,4%% lo que significa que entre los 100 IAM diagnosticados durante las 4 primeras horas 20 tuvieron un ECG normal de acuerdo a los criterios de la New York Association (Criteria Committee of the New York Association 1979). Entre las alteraciones ECG descritas la $\downarrow\text{ST}$ es la que presenta un mejor rendimiento diagnóstico de IAM (Se del 42,9%, VPP del 61,3 %, Esp 88,5 % y VPN del 78,7 %). Este rendimiento diagnóstico es superior al descrito en estudios previos utilizando los criterios diagnósticos de la OMS. En el estudio TIMI III los pacientes con $\downarrow\text{ST}$ tuvieron el doble de incidencia de IAM que los pacientes con otras alteraciones electrocardiográficas (39% vs 19% $p < 0,001$) (68).

En nuestro estudio, el rendimiento diagnóstico del ECG al ingreso no se modifica con la interpretación conjunta de los ECGs obtenidos en las primeras 4 horas del ingreso del paciente en el SU (Se 84,1 % vs 80,4%) (**tabla 20**).

Cuando el rendimiento diagnóstico se valora mediante el análisis de curvas ROC, la infradesnivelación del ST es la única alteración ECG con capacidad de predecir un IAM (**figuras 17-18**)

7.4.Rendimiento pronóstico de la vía diagnóstica rápida

Introducción

El SCA sin elevación del ST engloba a un grupo muy heterogéneo de pacientes. Entre este amplio grupo de pacientes, el riesgo de complicaciones cardiovasculares varía ampliamente (175). La identificación de pacientes con riesgo elevado es un reto frecuente y difícil en los servicios de urgencias. Por lo tanto, se han realizado grandes esfuerzos para la mejor identificación de los pacientes con riesgo alto que puedan beneficiarse de un tratamiento médico e intervencionista más agresivo.

Rendimiento pronóstico del ECG

Dado su disponibilidad universal, bajo coste y simplicidad, el ECG es un muy buen instrumento para estratificar el riesgo del paciente.

La presencia de \downarrow ST ha sido ampliamente reconocido como marcador de riesgo en los pacientes con SCA sin elevación del ST (60,68,216,222,299). La clasificación cualitativa utilizada permite una estratificación inmediata del riesgo a corto plazo de muerte/IAM. Aunque no fue la intención del presente estudio, es posible una estratificación de riesgo más sofisticada determinando en cada categoría la magnitud y localización del desplazamiento del ST y de la inversión de la onda T (221,300).

Rendimiento pronóstico del ECG inicial

Del análisis del registro ECG inicial se deduce que la infradesnivelación del segmento ST y los trazados ECG no codificables son las alteraciones ECG con mayor eficacia en el rendimiento pronóstico de CCV graves a los 30 días (82% y 84,2% respectivamente. $p < 0,05$ para el ECG normal o con alteración significativa de la onda T) y al año de seguimiento (79,3% y 77,3% respectivamente. $p < 0,05$ para ECG normal y T negativa). El máximo VPP de CCV a los 30 días y al año de seguimiento lo obtiene la infradesnivelación del ST (20,3% y 41,5% respectivamente. $P < 0,05$ para las otras alteraciones ECG a los 30 días). Estos resultados son concordantes con los resultados de Holmvang et al que objetivan un 27% de CCV graves en el seguimiento a 30 días de una población de similares características (299).

Los pacientes con ECG normal o con alteraciones de la onda T (considerados clásicamente como pacientes a bajo riesgo) tienen un VPP de CCV graves a los 30 días y al año de seguimiento elevadas (6,4% y 23,7% respectivamente). Estos resultados están en concordancia con otros autores. Savinotto et al en un análisis retrospectivo de 12142 pacientes con SCA observó una tasa de CCV graves a los 30 días (muerte/IAM no fatal) del 5,5% en pacientes con inversiones significativas de la onda T (5,1% en nuestro estudio) (80). En otro estudio, Welch et al encontraron un 14,4% de mortalidad intrahospitalaria en un estudio multihospitalario observacional de 391208 IAM entre los cuales 168.333 cursaron con ECG normales o sin infradesnivelación significativa del ST (228). Estos resultados sugieren que los ECG sin alteraciones o sólo con alteraciones en la onda T, requieren para su mejor valoración de riesgo la adición de otros predictores de riesgo (clínicos o biológicos).

Rendimiento global de los ECG obtenidos en las primeras 4 horas

La valoración global de los ECG obtenidos durante las primeras 4 horas del ingreso, muestra una tendencia a mejorar el rendimiento pronóstico del ECG inicial. Tanto a los 30 días como al año de seguimiento, la mejor eficacia en el rendimiento pronóstico del ECG determinada a través de medidas de validez pronóstica ó a través de curva ROC se obtiene con la infradesnivelación del ST (a los 30 días: Se del 72,7% y área ROC 0,77; al año: Se del 44,3% y área ROC 0,67) y los registros ECG no codificables (a los 30 días, Esp del 89,7% y área ROC del 0,55; al año Esp del 90,6% y área ROC del 0,51%). Los ECG no codificables son significativos la mayoría de las veces de una severa miocardiopatía de base (**tablas 23-26, figuras 19 y 20**).

Rendimiento pronóstico de los MNM

Hasta recientemente, la evaluación inicial de estos pacientes se basaba en datos de la historia clínica, de la exploración física y del ECG (34,223,301). Estudios realizados hace años midiendo la actividad catalítica de la CK total y la de su isoenzima MB demostraron que ambas tenían un limitado valor en la estratificación de riesgo inicial de los pacientes con SCA (284).

En los últimos años, ha habido un considerable interés en la utilidad de los nuevos marcadores de necrosis miocárdica (especialmente las troponinas) en la predicción de riesgo de pacientes con SCA.

El valor de la TnT para la estratificación de riesgo en pacientes con SCA está bien documentado, tanto a corto (225) como a largo plazo (232,239). En este tipo de pacientes la troponina ha demostrado ser superior a la CKMB y TnI (225,251). Hamm et al también han demostrado que las medidas cualitativas de TnT/I a la cabecera del paciente son superiores a CKMB en la valoración del riesgo de pacientes con DT en el SU (167).

Asimismo en pacientes de bajo riesgo atendidos en unidades de DT, la TnT también ha demostrado ser superior a la medida de concentración de CKMB en la identificación de enfermedad multivaso y en la mortalidad a los 9 meses (248).

El presente estudio es un buen modelo de la “vida real” para valorar el riesgo de complicaciones cardiovasculares graves (muerte/IAM no fatal) de los nuevos marcadores biológicos de necrosis miocárdica. En el estudio, todos los marcadores excepto la CK total identifican a los 30 días y al año de seguimiento aquellos pacientes con un riesgo aumentado de complicaciones.

Rendimiento pronóstico de la determinación inicial de MNM

Considerando exclusivamente la determinación inicial de MNM, una TnT $\geq 0,1\mu\text{g/L}$ implica un 18,9 % (IC 95% 7,9-35,2%) de riesgo (VPP) de complicaciones, mostrando una tendencia de superioridad sobre la TnT $\geq 0,04\mu\text{g/L}$ (17,7 %, IC 95% 9,2-29,5%), La CKMB $2 \times \geq 6 \mu\text{g/L}$ ó $1 \times \geq 6 \mu\text{g/L}$ (14,3%; IC 95% 3-36,3%), y la mioglobina (10,7%; IC 95% 6,3-16,6)

El marcador que ha mostrado en el estudio una tendencia a mejorar la eficacia pronóstica de complicaciones a los 30 días es la CKMB $2 \times \geq 6 \mu\text{g/L}$ ó $1 \times \geq 6 \mu\text{g/L}$ (89,7%; IC 95% 86,1-92,7%) debido a su superior Esp (94,7%; IC 95% 91,7-96,8%; $p < 0,05$ para los otros MNM, excepto para la TnT $\geq 0,1 \mu\text{g/L}$).

El marcador que en el estudio ha mostrado una mejor Se pronóstica ha sido la mioglobina (77,2%, IC95% 54,6-92,2%; $p < 0,05$ para todos los MNM excepto para la TnT), sin embargo su Esp y VPP son muy limitados.

Los VPN de complicaciones son superiores al 94% y similares entre todos los MNM (**tabla 27**).

Al año de seguimiento la eficacia pronóstica de complicaciones muestra una tendencia a disminuir para TnT, CKMB y CK total, y a aumentar la mioglobina. Los VPP de CCV graves aumentan significativamente para todos los MNM. El máximo VPP de complicaciones al año de seguimiento, lo obtiene la TnT $\geq 0,1 \mu\text{g}/\text{L}$ (51,4%, IC 95% 34-68,6%), que muestra una tendencia de superioridad sobre los otros MNM (**tabla 28**). Estas altas tasas de CCV graves a largo plazo son concordantes por las descritas por otros autores. Stubbs et al han reportado una tasa de 39,2% de CCV graves en una población de 114 pacientes con SCA sin $\uparrow\text{ST}$ (239).

Rendimiento pronóstico global

Valorando la globalidad de los MNM obtenidos en las primeras 4 horas del ingreso, a los 30 días de seguimiento la Se pronóstica de CCV graves muestra una tendencia a mejorar para todos los MNM excepto para la CK total (**tabla 29**). La mioglobina es el marcador con una mejor Se pronóstica (86,4%; IC 95% 65,1-97,1%) con una tendencia de superioridad sobre los otros MNM, excepto para la CK total en que se muestra superior (18,2%; IC 95% 5,2-40,3%).

Las Esp pronósticas muestran globalmente una tendencia a disminuir para todos los MNM. Los VPP se mantienen, mostrando el máximo VPP (al igual que sucedía con el análisis exclusivo de la determinación basal) la determinación la TnT $\geq 0,1 \mu\text{g}/\text{L}$ (19,7%, IC 95% 11,2-30,9%). Este elevado porcentaje de complicaciones, similar al del estudio de Hamm y col (VPP del 22%), probablemente se explica por la baja tasa de revascularizaciones y utilización de IIB/IIIa durante la época del estudio (< 10% en la fase intrahospitalaria).

Al año de seguimiento la Esp, VPP y VPN de CCV mejoran globalmente para todos los MNM.

El máximo VPP es el de la TnT $\geq 0,1 \mu\text{g}/\text{L}$ (53,7% IC; 95%, 41,1-66%; $p < 0,05$ para la mioglobina).

El máximo VPN lo obtiene la mioglobina (95,1%, IC 95% 90,7-97,9%; $p < 0,05$ para CK total) (**tabla 30**). Estos resultados son concordantes con los descritos por Lemos et al en que en una población de 2457 pacientes con SCA observa que una detección de mioglobina >

110 $\mu\text{g/L}$ aumenta el riesgo de CCV graves independientemente de otras variables, clínicas, electrocardiográficas y de CKMB y TnI (302)

De los 22 pacientes que presentaron complicaciones a los 30 días, 17 presentaron valores de TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ a las 4 horas del ingreso (Se del 77,3%), y sólo 1 más a las 24 horas. Al año del seguimiento de las 61 CCV graves 43 presentaron valores de TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ a las 4 horas del ingreso (Se del 70,5%) Por lo tanto, el protocolo de diagnóstico rápido también es útil para detectar la mayoría de las futuras complicaciones.

Predicción de complicaciones. Areas ROC

Con la determinación inicial de MNM, a los 30 días y al año de seguimiento, todos los MNM predicen significativamente el riesgo de CCV. La mejor relación Se/Esp para la predicción de CCV expresada como área bajo la curva la obtiene la mioglobina (área ROC de 0,68 y 0,70 respectivamente) (**figura 21 y 23**).

Valorando la globalidad de las determinaciones obtenidas durante las primeras 4 horas del ingreso, tanto a los 30 días como al año de seguimiento la mejor relación Se/Esp la obtiene la TnT (área ROC de 0,77) (**figura 22 y 24**)

Mejor valor predictivo de CCV graves a los 30 días

Los mejores puntos de corte con predicción de CCV a los 30 días establecidos mediante análisis de curvas ROC (**figura 25, tabla 31**) muestran valores diferentes a los LSR diagnósticos para cada marcador. Para TnT, el mejor valor predictivo de CCV graves a los 30 días es el de 0,05 $\mu\text{g/L}$; para la concentración de CKMB es de 3,3 $\mu\text{g/L}$ y para mioglobina de 80 $\mu\text{g/L}$.

Importancia pronóstica a los 30 días del máximo valor de TnT

La tasa de complicaciones se incrementa a medida que aumenta el valor máximo de TnT alcanzada en las determinaciones realizadas durante la estrategia de diagnóstico rápido (**figura 26**). En relación con los pacientes con un valor máximo de TnT $< 0,01 \mu\text{g/L}$, los pacientes con un valor máximo de TnT 0,01-0,04 $\mu\text{g/L}$, 0,04-0,1 $\mu\text{g/L}$ y $\geq 0,1 \mu\text{g/L}$

incrementan significativamente su razón de riesgo de complicaciones en 14,5, 26,5 y 50 veces respectivamente. En este sentido resulta tremendamente sugerente el hecho de que los pacientes con TnT entre 0,01 y 0,04 $\mu\text{g/L}$ tengan una razón de riesgo de acontecimientos graves, a los 30 días del ingreso, 14,5 veces superior a los pacientes con TnT máxima indetectable ($< 0,01 \mu\text{g/L}$). Aunque estos valores se han obtenido con una imprecisión analítica superior a la recomendable (10%), estos resultados sugieren que cualquier valor detectable de TnT indica riesgo cardiovascular grave. Estos resultados no descritos en series de pacientes con DT son concordantes con estudios realizados en poblaciones con SCA de alto riesgo.(232,233).

En los pacientes con TnT $< 0,04\mu\text{g/L}$, el VPN de complicaciones a los 30 días es relativamente bajo. Un 2% de pacientes tuvieron o un IM no fatal o murieron (VPN 98% IC 95% 96-99). Sin embargo, como se ha comentado hay que distinguir 2 subgrupos entre estos pacientes (TnT $< 0,01 \mu\text{g/L}$ y entre 0,01 y 0,04 $\mu\text{g/L}$), con razones de riesgo de acontecimientos cardiovasculares muy diferentes.

La ausencia de elevaciones de TnT, identifica pacientes con un menor riesgo de complicaciones a corto plazo, pero no necesariamente un grupo de pacientes a bajo riesgo. Estudios previos han encontrado limitaciones al concepto de riesgo elevado con la troponina elevada cuando se analizan otras complicaciones diferentes a muerte / IAM no fatal. Se han descrito pocas o nulas diferencias en la incidencia de isquemia recurrente (234), tasas de revascularización (234,239,241,303) o en la extensión de la enfermedad coronaria (174,233) en relación con la presencia o ausencia de elevaciones de TnT $\geq 0,1 \mu\text{g/L}$. Todos estos estudios deberían de revisarse con el LSR de la TnT que cumpla con los requisitos metodológicos de las actuales guías diagnósticas de IAM. Sin embargo, como hemos observado en el estudio la negatividad relativa de la determinación de troponina (TnT $< 0,04 \mu\text{g/L}$) no descarta de manera absoluta una coronariopatía severa. Nuevamente, una TnT indetectable ($<0,01 \mu\text{g/L}$) si que se demuestra asociada a un mínimo (0,5%) riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves a corto plazo. No se puede aconsejar el alta de pacientes con troponina $< 0,04 \mu\text{g/L}$ solamente en base al resultado de este estudio; aunque los pacientes con TnT $< 0,04 \mu\text{g/L}$ tienen un riesgo reducido de complicaciones, éste puede llegar al 4% (límite inferior del IC 95%). La valoración conjunta de otras variables clínicas, ECG y ergométricas pueden reducir el riesgo de CCV graves en un paciente con presunto SCA. Del mismo modo, la troponina no puede excluir otras etiologías graves de DT. Sin

embargo, la troponina por su elevado VPP de complicaciones debe estar disponible en los servicios de urgencias para optimizar el manejo de los pacientes con DT.

Impacto de la TnT en la predicción de CCV graves de acuerdo al tipo de ECG

En el conjunto de pacientes con un ECG anormal la presencia de una TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ aumenta en 8 veces el riesgo de CCV graves a corto y a largo plazo en todas las categorías electrocardiográficas (**tabla 32 y 33**).

En nuestro estudio, no podemos valorar en los pacientes con ECG normales, el impacto pronóstico de una TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ dado el limitado tamaño de la muestra (14 pacientes con TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$). En este sentido, los datos disponibles en la utilización de la troponina para la estratificación de riesgo de pacientes con DT sugestivos de isquemia pero con ECG normales son controvertidos (167,252,304). Polanczyk et al reportaron que la TnI no era en estos pacientes un predictor de acontecimientos intrahospitalarios (252). En contraste, Green et al encontraron que la positividad de la TnT era un predictor significativo de acontecimientos cardíacos a los 14 días

En aquellos pacientes con ECG normales el hecho de tener una TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ aumentó en 5,9 veces (IC 95% 0,97-35,9) el riesgo de presentar CCV graves al cabo de un año de seguimiento. Estos resultados son concordantes con los De Filippi et al en una población de 414 pacientes consecutivos sin cambios electrocardiográficos isquémicos la presencia de una TnT $> 0,1 \mu\text{g/L}$ aumentó en el riesgo de CCV graves (OR: 2,28; IC 95% 1,17-4,46) (246). En nuestro estudio un 9,3% de pacientes con ECG normales presentaron positividad para troponina en comparación con un 8,9 % en la serie de Filipi et al y un 10% en la de Hamm et al (167)

Rendimiento pronóstico combinado de variables clínicas, ECG y MNM

Es generalmente aceptado que aunque las características de historia y de presentación clínica aportan información pronóstica (48,237,261), es necesario complementarlas con otros indicadores de riesgo electrocardiográficos y biológicos. Aunque en este trabajo no ha sido motivo el estudio pronóstico de variables clínicas. La edad y el sexo si han sido incluidos en la valoración conjunta con el ECG y los MNM.

El ECG y la determinación de troponina al ingreso del paciente en el SU son métodos simples y accesibles para predecir el riesgo de CCV graves a corto y a largo plazo (68,80,167,221,232,233,234,237,273,299). Sin embargo, existen pocos estudios que hayan analizado el rendimiento conjunto del ECG y la TnT en la predicción de riesgo de los pacientes con DT y sospecha de SCA (305, 306)

Rendimiento pronóstico combinado del ECG y la TnT

La predicción de CCV graves a corto y a largo plazo mejora con la adición de alteraciones electrocardiográficas y la positivización de la TnT.

A los 30 días, en relación con la presencia de un ECG normal y una TnT globalmente negativa en las primeras 4 horas del ingreso, la presencia de un ECG anormal a pesar de una TnT globalmente negativa aumenta el riesgo de CCV graves (OR 4,3, IC 95% 0,5-39, ns) y la presencia de un ECG anormal y una TnT positiva incrementa 34,8 veces el riesgo de CCV graves (OR 34,8, IC 95% 4,5-267, $p < 0,0001$) (**figura 27**)

En relación con el tipo de alteración ECG, la presencia de una TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ incrementa el riesgo de CCV graves: $\downarrow\text{ST}$ (OR, IC 95%...p), ECG no codificable (OR, IC 95% ... p) (**figura 28**). Estos resultados son concordantes con estudios previos (305,306)

Al año de seguimiento, en relación con la presencia de un ECG normal y una TnT $< 0.04 \mu\text{g/L}$, la tasa de CCV graves se incrementa entre 4 y 35 veces según la adición de ECG anormal y TnT $\geq 0.04 \mu\text{g/L}$ (**figura 29**). En relación con el tipo de alteración en el ECG la presencia de una TnT $\geq 0.04 \mu\text{g/L}$ incrementa el riesgo de CCV graves: $\downarrow\text{ST}$ (OR de 25,5; IC 95% 7-91%, $p < 0,0001$); T neg (OR 32,5; IC 95% 7,2-146,6, $p < 0,0001$); ECG no codificable (OR 43,3; IC 95% 13,5-139,3%, $p < 0,0001$)

Predicción pronóstica de complicaciones. Análisis de multivariantes

Con el objetivo de valorar la predicción de riesgo independiente para las diferentes variables clínicas, electrocardiográficas y biológicas, estas han sido ajustadas a partir de dos modelos de regresión logística de multivariantes (modelo de regresión logística binaria a través de un método “forward step”, y modelo de regresión logística de Cox). Ambos modelos identificaron la edad, la infradesnivelación del ST en el ECG y la TnT $\geq 0.04 \mu\text{g/L}$ como las

únicas variables con predicción de riesgo de complicaciones tanto a corto como a largo plazo (**figuras 31,32. Tablas 34,35**)

Porcentajes de ingresos de acuerdo a la categoría de riesgo de CCV graves

Del análisis de las curvas de acontecimientos se deduce que la asociación de los predictores de riesgo predice el grupo de pacientes con mayor tasa de CCV graves (29,7% a los 30 días y 64,8% al año).

A corto plazo, ni la edad, ni la infradesnivelación del ST ni la $TnT \geq 0.04 \mu\text{g/L}$ comportan aisladamente un elevado riesgo de CCV graves (1,3% para edad > de 70 años y 0% para $\downarrow\text{ST}$ y $TnT \geq 0.04 \mu\text{g/L}$ aisladamente).

A largo plazo, los tres predictores independientes de riesgo comportan aisladamente tasas elevadas de CCV graves (10% para edad > 70 años, 8,3% para $TnT \geq 0.04 \mu\text{g/L}$ y 5,5% para $\downarrow\text{ST}$) (**figura 33, tabla 36**)

En conclusión del análisis de los predictores de riesgo independientes se pueden deducir tres categorías de riesgo en los pacientes con DT no traumático y sospecha de SCA que ingresan en un SU (**tabla 36**)

1.- Los pacientes a bajo riesgo (negativos para los tres predictores de riesgo) tienen una tasa de CCV graves a 30 días del 1% y del 3,2% al año de seguimiento El 49,3% de ingresos en estos pacientes durante el periodo del estudio es exagerado y debe ser un objetivo asistencial su reducción.

Los pacientes que como único predictor de complicaciones tengan una edad superior a los 70 años tienen una tasa de CCV a corto plazo baja (1,3%). Sin embargo, al año de seguimiento su tasa de CCV es alta (10%). En este grupo de pacientes la decisión de su ingreso hospitalario deba probablemente individualizarse atendiendo a su comorbilidad asociada. Los pacientes que sólo tienen o un ECG de riesgo ($\downarrow\text{ST}$ /No Cod) o una $TnT \geq 0,04 \mu\text{g/L}$ tienen una tasa de CCV a corto plazo baja (0%), Sin embargo su tasa de CCV al año de seguimiento es elevada (5,5% y 8,3% respectivamente) por lo que deberían ingresar mayoritariamente en el hospital.

2.- Los pacientes de riesgo intermedio (positivos para dos de los tres predictores de riesgo) tienen una tasa de CCV a los 30 días del 11 % y del 31,2 % al año. Su porcentaje de ingreso hospitalario aunque elevado es insuficiente (84,1%). Atendiendo a su elevada tasa de CCV, se requiere un tratamiento más agresivo durante su estancia hospitalaria.

3.- Los pacientes de alto riesgo (positivos para los tres predictores de riesgo) tienen una tasa de CCV a los 30 días del 29,7% y del 64,8% al año. A pesar de que su tasa ingresos es del 90%, el elevado índice de CCV graves es muy elevado y sugiere la necesidad de tratar de manera más agresiva este tipo de pacientes durante su estancia hospitalaria.

CONCLUSIONES

En pacientes con D T no traumático y sospecha de SCA sin elevación del ST:

MNM: Rendimiento diagnóstico de IAM de acuerdo a las actuales recomendaciones

1.- La TnT $\geq 0,04$ $\mu\text{g/L}$, presenta un excelente rendimiento diagnóstico de IAM, superior a la de la CKMB independientemente de cómo esta sea valorada (Eficacia del 99,2% vs 91,1% para CKMB ≥ 6 $\mu\text{g/L}$ ó ΔCKMB , $p < 0,005$)

2.- La Se diagnóstica de la TnT $\geq 0,1$ $\mu\text{g/L}$ (68,6%) es inferior a la de la TnT $\geq 0,04$ $\mu\text{g/L}$ (97,2%, $p < 0,05$), lo que sugiere que la Se diagnóstica de IAM probablemente podrá ser reducida mejorando la variabilidad interanalítica del método.

3.- Entre las diferentes formas de valorar la concentración de CKMB, la ΔCKMB muestra una tendencia a mejorar la Se diagnóstica de IAM

4.-La buena Se diagnóstica de IAM de la mioglobina (85%) y Δ Mioglobina (86,9%) se ve limitada por su mala Ep (74%) y VPP (58%)

Rendimiento de la vía diagnóstica rápida

1.- La utilización de un protocolo diagnóstico rápido para el diagnóstico precoz del IAM, mediante determinaciones seriadas de TnT durante las primeras 4 horas del ingreso del paciente, tiene una Se del 90,6%

2.- El 97,2 % de eficacia diagnóstica de la TnT $\geq 0,04$ $\mu\text{g/L}$ es suficientemente bueno como para recomendar en la mayoría de pacientes, su utilización aislada y seriada durante las 4 primeras horas del ingreso

3.- La TnT $\geq 0,04$ $\mu\text{g/L}$ es el marcador que mejor descarta precozmente la presencia de un IAM (VPN del 98,8%; IC 95% 96,6-99,8%)

4.- La buena Se diagnóstica precoz de la mioglobina (86%) se ve limitada por su mala Ep (76%) y VPP (59,6%) por lo que no se aconseja su utilización para el diagnóstico precoz del IAM

5.- Al ingreso en el SU, la mioglobina es el marcador con mayor Se diagnóstica de IAM (84,9% vs 57,9%, $p < 0,05$).

6.- La mejor Se diagnóstica precoz de la mioglobina es debida a que es el MNM que más rápidamente se positiviza con una mediana a las 6 horas de evolución de los síntomas ($p < 0,001$) sin considerar el tiempo de procesamiento analítico y de 7,7 h si se considera el tiempo de procesamiento analítico.

7.-La concentración de CKMB de acuerdo con la actual redefinición de IAM ($CKMB \geq 6 \mu\text{g/L} \times 2$ ó $\geq 12 \mu\text{g/L} \times 1$) tiene una eficacia inferior (87,2 %) a la de la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ (97,2%). Debido a su inferior Se diagnóstica (57% vs 90,6% para TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$, $p < 0,05$).

8.- Valorando el rendimiento diagnóstico de IAM a partir del área bajo la curva ROC, la TnT $\geq 0,04 \mu\text{g/L}$ independientemente del tiempo de evolución de síntomas es el marcador que presenta la mayor área bajo la curva, tanto en la determinación inicial (0,79), como a las 2 h (0,84) y a las 4 horas del ingreso (0,95)

9.- Independientemente de la presencia o tipo de alteración electrocardiográfica, en relación con la CKMB, la troponina muestra un VPP diagnóstico de IAM superior

10.- La infradesnivelación del segmento ST es la alteración en el ECG que presenta un mejor rendimiento diagnóstico de IAM (Se del 42,9%; VPP del 61%; Ep del 88,5% y VPn del 78,7%)

Rendimiento pronóstico de CCV graves en la estrategia de MNM y ECG obtenidos durante las 4 primeras horas del ingreso del paciente en el SU

- 1.-La infradesnivelación del segmento ST y los ECG no codificables son las alteraciones electrocardiográficas con mayor rendimiento pronóstico de CCV graves a los 30 días (Eficacia del 82% y 84,2% respectivamente, $p < 0,05$ para ECG normal o para alteraciones significativas de la onda T) y al año de seguimiento (79,3% y 77,3% respectivamente, $p < 0,05$).
- 2.- La infradesnivelación del segmento ST presenta el máximo VPP de CCV graves a los 30 días y al año de seguimiento (20,3% y 41,5% respectivamente, $p < 0,05$ para las otras alteraciones electrocardiográficas).
- 3.- La $TnT \geq 0,04 \mu\text{g/L}$ es el MNM que aporta una mejor información pronóstica de CCV a los 30 días y al año de seguimiento (área ROC de 0,77)
- 4.- El mejor valor predictivo de CCV a los 30 días para los diferentes MNM, difiere de su LSR diagnóstico. Para la TnT es de $0,05 \mu\text{g/L}$, para la concentración de CKMB de $3,3 \mu\text{g/L}$ y para la mioglobina de $80 \mu\text{g/L}$.
- 5.-Los valores de TnT entre $0,01$ y $0,04 \mu\text{g/L}$, aunque no sean diagnósticos de IAM de acuerdo a las actuales recomendaciones, identifican a un subgrupo de pacientes con elevado riesgo de CCV graves a los 30 días
- 6.-La edad, la \downarrow del ST y la $TnT \geq 0,04 \mu\text{g/L}$ son las únicas variables independientes con predicción de riesgo de complicaciones
- 7.- Con la presencia aislada o combinada de la edad, la \downarrow del ST / ECG no codificable y la $TnT \geq 0,04 \mu\text{g/L}$ los pacientes con DT y sospecha de SCA sin \uparrow ST pueden clasificarse en categorías de riesgo elevado, intermedio o bajo de CCV graves a corto y a largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Graff LG, Dallara J, Ross MA ,et al. Impact on the care of the emergency department chest pain patient from the Chest Pain Evaluation Registry (CHEPER) study. *Am J Cardiol* 1997; 80: 563-8.
- 2.-Tierney WM, Fitzgerald J, McHenry R, et al. Physicians estimates of probability of myocardial infarction in emergency room patients with chest pain. *Med Decis Making*. 1986; 6: 12-7.
- 3.- Storrow AB, Gibler WB. Chest pain centers diagnosis of acute coronary syndromes. *Ann Emer Med* 2000; 35: 449-61
- 4.- Kendrick S, Frame S, Povey C. Beds occupied by emergency patients: long term trends in patterns of short term fluctuations in Scotland. *Health Bull (Edimb)* 1997; 55: 167-75.
- 5.- Blatchford O, Capewell S. Emergency medical admissions in Glasgow: general practices vary despite adjustments by age, sex and deprivation. *Br J Gen Pract* 1999; 49: 551-4.
- 6.- Burt C.W. Summary statistics for acute cardiac ischemia and chest pain visits to United States, 1995-1996. *Am J. Emerg. Med* 1999; 17: 552-9
- 7.- McCarthy BD, Beshansky JR, D'Agostino, Selker HP. Missed diagnoses of acute myocardial infarction in the emergency department: results from a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 579-82
- 8.- Schor S, Behar S, Modan B, et al. Disposition of presumed coronary patients from an emergency room: a follow-up study. *J Am Med Assoc*. 1976; 236: 941-3.
- 9.- Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, et al. Clinical characteristics and natural history of patients with acute myocardial infarction sent home from the emergency department. *Am J Cardiol* 1987; 60: 219-24.
- 10.- Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *New Engl J Med* 2000; 342: 1163-70.
- 11.- Adams JE III, Bodor GS, Davila-Román VG, et al. Cardiac troponin I a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88. 101-6.
- 12.- Fibrinolytic Therapy Trialist (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
- 13.- Farkouh ME, Smars PA, Reeder GS,et al A clinical trial of a chest pain observation unit for patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1998; 339: 1882-8.
- 14.- King III SB, Lembo NJ, Weintraub WS, et al. A randomised controlled trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 1044-50.

- 15.- Puleo PR, Meyer D, Wathen C, 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.
- 16.- Collinson PO, Premachandram S, Hashemi K. Prospective audit of incidence of prognostically important myocardial damage in patients discharged from emergency department. *BMJ* 2000; 320: 1702-5
- 17.- Rusnak RA, Stair TO, Hansen K, Fastow JS. Litigation against the emergency physician: common features in cases of missed myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1989; 94: 1029-34.
- 18.-Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. 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* 1996; 28: 1328-428.
- 19.- Selker HP, Zalenski RFJ, Antman EM, et al. An evaluation of technologies for identifying acute cardiac ischemia in the emergency department: Executive summary of a National Heart Attack Alert Program working group Report. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 1-87.
- 20.- Mehta RH, Eagle KA. Missed diagnoses of acute coronary syndromes in the emergency room – continuing challenges. *N Engl J Med* 2000; 342: 1207-8.
- 21.- Lewis WR, Amsterdam EA. Utility and safety of immediate exercise testing of low – risk patients admitted to the hospital for suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74: 987-90.
- 22.- Stomel R, Grant,R, Eagle KA. Lessons learned from a community hospital chest pain center. *Am J Cardiol* 1999, 83: 1033-7.
- 23.- Gazpoz JM, Lee TH, Weinstein MC, et al. Cost-effectiveness of a new short- stay unit to “ rule out” myocardial infarction in low risk patients. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1249-59.
- 24.- Zalenski RJ, Selker HP, Cannon CP, et al. National Heart attack alert program position paper: chest pain centers and programs for the evaluation of acute cardiac ischemia. *Ann Emerg Med* 2000;35:462-71.
- 25.- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH, The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes Part 1. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50.
- 26.- Libby P. Molecular bases of acute coronary syndromes. *Circulation* 1995, 91: 2844-50.
- 27.- The pre-hospital management of acute heart attacks. Recommendations of a task force of the European Society of Cardiology and the European Resuscitation Council. *Eur Heart J* 1998; 19: 1140-64
- 28.- Norris RM. United Kingdom Heart Attack Study Collaborative Group. Fatality outside hospital from acute coronary events in three British health districts, 1994-5.

B Med J 1998; 316: 1065-70.

29.- Elosua R, Fiol M, Tormo MJ, et al en nombre del grupo IBERICA. Letalidad poblacional del infarto agudo de miocardio en cuatro regiones españolas. Estudio IBERICA. Rev Esp Cardiol 1999 (abstract)

30.- Marrugat J, Elosua R, Marti M, et al. Epidemiology of ischaemic heart disease in Spain: estimation of the number of cases and trends from 1997 to 2005. Rev Esp Cardiol 2002; 55: 337-46.

31.- Rude RE, Poole WK, Muller JE, et al. Electrocardiographic and clinical criteria for recognition of acute myocardial infarction based on analysis of 3697 patients. Am J Cardiol 1983; 52: 936-42.

32.- Yusuf S, Pearson M, Sterry H, The entry ECG in the early diagnosis and prognostic stratification of patients with suspected acute myocardial infarction. Eur Heart J 1984; 5: 690-6.

33.- National Heart Attack Alert program coordinating committee, 60 minutes to treatment working group. Emergency department: Rapid identification and treatment of patients with acute myocardial infarction. Ann Emerg Med 1994; 23: 311-29.

34.- Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy: the myocardial infarction triage and intervention trial. JAMA 1993; 270: 1211-6.

35.- Furman MI, Dauerman HL, Golsberg RJ, et al. Twenty-Two Year (1975 to 1997) trends en the incidence, in-hospital and long -term case fatality rates initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: A multi-hospital, community-wide prespective. J Am Coll cardiol 2001; 37: 1571-80.

36.- Gil M, Marrugat J, Sala J, et al. relationship of therapeutic improvements and 28-day case fatality in patients hospitalized with acute myocardial infarction between 1978 and 1993 in the REGICOR study, Gerona, Spain: the REGICOR investigators. Circulation 1999; 99: 1767-73.

37.- Heras M. El estudio SIESTA. Otro paso más en el conocimiento de los síndromes coronarios agudos. Rev Esp Cardiol 2003; 56(4):335-7.

38.- Van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek KJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1286-92.

39.- White HD, Unstable angina. Ischemic syndromes. In Topol EJ, Califf RM, Isner JM et al, eds. Comprehensive Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 395-423.

40.- Klootwijk P, Hamm C. Acute coronary syndromes: diagnosis. Lancet 1999; 353 (suppl II):10-5.

- 41.- The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in patients limited by unstable signs and symptoms (PRISM-PLUS) study investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.
- 42.- Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, et al.. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999; 100: 2045-8.
- 43.- Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195-206.
- 44.- Gibler WB, Runyon JP, Levy RC, Young G . A rapid diagnostic and treatment center for patients with chest pain in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 1-8.
- 45.- Pryor DB, Shaw L, McCants CB et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118: 81-90.
- 46.- Pope JH, Ruthazer R, Beshansky JR Griffith JL, Selker HP. The clinical presentation of patients with acute cardiac ischemia in the emergency department: a multicenter controlled clinical trial. *J Thromb Thrombolysis*. 1998; 6: 63-74.
- 47.- Azpitarte J, Angina de pecho. Concepto y clasificación. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48:373-82
- 48.- Braunwald E, Jones RH, Mark DB et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for health care policy and research. *Circulation* 1994; 90: 613-22.
- 49.- Lee TH, Pearson SD, Johnson PA et al. Failure of information as an intervention to modify clinical management: a time-series trial in patients with acute chest pain. *Ann Intern Med* 1995; 122: 434-7.
- 50.- Canto JG, Shlipack MG, Rogers WJ, et al.. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA*. 2000; 283: 3223-9.
- 51.- Jayes RL, Beshansky JR, D'Agostino RB Selker HP. Do patients' coronary risk factors reports predict acute cardiac ischemia in the emergency department? A multicenter study. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 621-6.
- 52.- Lee KL, Pryor DB, Harrell FE, et al. Predicting outcome in coronary disease. Statistical models versus expert clinicians. *Am J Med* 1986; 80: 553-60.
- 53.- Kong DF, Lee KL, Harrell FE, et al. Clinical experience and predicting survival in coronary disease. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1177-81.
- 54.- Timmis AD. Early diagnosis of acute myocardial infarction. *Br Med J*. 1990; 301: 941-2.

- 55.- Fisch C. The clinical electrocardiogram: sensitivity and specificity. En Fisch C, ed. ACC Current Journal Review. New York: Elsevier Science Publishers Inc 1997:71-5.
- 56.- Granborg J, Grande P, Pederson A. Diagnostic and prognostic significance of transient isolated negative T waves in suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986; 57:203-7
- 57.- De Zwaan C, Bär FW, Janssen JHA. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J* 1989; 117: 657-65.
- 58.- Haines DE, Rabe DS, Gundel W, Wackers FJ. Anatomic and prognostic significance of new T-waves inversion in unstable angina. *Am J Cardiol* 1983; 52:14-8.
- 59.- Langer A, Freeman MR, Armstrong PW. ST segment shift in unstable angina: Pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1495-502.
- 60.- Sclarovsky S, Davidson E, Lewin RF, et al. Unstable angina pectoris evolving to acute myocardial infarction: significance of ECG changes during chest pain. *Am Heart J* 1986; 112: 459-62.
- 61.- Frierson JH, Dimas AP, Metzdorff MT, Page US. Critical left main stenosis presenting as diffuse ST segment depression. *Am Heart J* 1993; 125:1773-7.
- 62.- Lloyd-Jones DM, Camargo CAJ, Lapuerta P, Giugliano RP, O'Donnell CJ. Electrocardiographic and clinical predictors of acute myocardial infarction in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1182-6.
- 63.- Rouan GW, Lee TH, Cook EF, et al. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms: a report from the Multicenter Chest Pain Study. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1087-92.
- 64.- Slater DK, Hlatky MA, Mark DB, et al.. Outcome in suspected acute myocardial infarction with normal or minimally abnormal admission electrocardiographic findings. *Am J Cardiol* 1987; 60: 766-70.
- 65.- Holmvang L, Hasback P, Clemmensen P, Wagner C, Grande P. Differences between local investigator and core laboratory interpretation of the admission electrocardiogram in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction (a Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia [TRIM] substudy). *Am J Cardiol* 1998; 82: 54-60.
- 66.- Lopez – Sendon J, Coma Canella I, Alcasena S, et al. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V5R, V1, V2, and V3. *J Am Coll Cardiol* 1985; 19: 1273-79
- 67.- Nestico PH, Hakki AH, Iskandrian AS. Electrocardiographic diagnosis of posterior myocardial infarction revisited. *J Electrocardiol* 1986; 19: 33-40.

- 68.- Cannon CP,McCabe CH, Stone PH et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Results of the TIMI III Registry ECG ancillary study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:133-40
- 69.- Lee TH, Cook, Weisberg MC et al. Impact of the availability of a prior electrocardiogram on the triage of the patient with acute chest pain. *J Gen Intern Med* 1990; 5: 381-8.
- 70.- Eagle KA. Medical decision making in patients with chest pain. *N Engl J Med* 1991; 324: 1282-3.
- 71.- Villanueva FS, Sabia PJ, Afrooktch A, et al. Value and limitations of current methods of evaluating patients presenting to the emergency room with cardiac-related symptoms for determining long-term prognosis. *Am J Cardiol* 1992;69:746-50.
- 72.- Selker HP, Griffith JL, D'Agostino RB. A tool for judging coronary care unit admission appropriateness, valid for both real-time and retrospective use. A time-insensitive predictive instrument (TIPI) for acute cardiac ischemia: a multicenter study. *Med Care* 1991; 29: 610-27.
- 73.- Goldman L, Cook EF, Brand DA, et al. A computer protocol to predict myocardial infarction in emergency department patients with chest pain. *N Engl J Med* 1988; 318: 797-803.
- 74.- Selker HP, Griffith JL, Patil S, Long WJ, D'Agostino RB. A comparison of performance of mathematical predictive methods for medical diagnosis: identifying acute cardiac ischemia among emergency department patients. *J Invest Med* 1995; 43: 468-76.
- 75.- Baxt WG, Skora J. Prospective validation of artificial neural network trained to identify acute myocardial infarction. *Lancet* 1996; 347: 12-5.
- 76.-Pearson SD, Goldman L, GarciaTB, Cook EF, Lee TH.. Physician response to a prediction rule for the triage of emergency department patients with acute chest pain. *J Gen Inter Med* 1994; 9: 241-7.
- 77.- Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 1107-9.
- 78.- 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; *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-69.
- 79.- World Health Organization. report of the joint international society and federation of cardiology / World Health Organization Task Force on standardization of clinical nomenclature. and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979; 59: 607-9.
- 80.- Savinotto S, Ardissino D, Granger CB,et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707-13.

- 81.- 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
- 82.- Christenson RH, Hong Duh S, et al. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: A multicenter study. *Clinical Chemistry*. 2001; 47: 464-70
- 83.- Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 34: 1022-9
- 84.- Kontos MC, Anderson FP, Schmidt KA,, et al.. Early dianosis of acute myocardial infarction in patients without ST-segment elevation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 155-8.
- 85.- Graff L, Joseph T, Andelman R, et al. American College of Emergency Physicians information paper: chest pain units in emergency departments- a report from the short-term observation services section. *Am J. Cardiol* 1995; 76: 1036-9
- 86.- Bais R, Edwards JB. Creatine kinase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1982; 16: 291-335.
- 87.- Califf RM, Ohman EM. The diagnosis of acute myocardial infarction. *Chest* 1992; 101: 106S-115S.
- 88.- Tsung SH. Several conditions causing elevation of serum CKMB and CKBB. *Am J Clin Pathol* 1981; 75: 711-5.
- 89.- Ohman EM, Teo KK, Johnson AH, et al. Abnormal cardiac enzyme responses after strenuous exercise: alternative diagnostic aids. *Br Med J* 1982; 285:1523-26.
- 90.- 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.
- 91.- Lott JA, Stang JM. Differential diagnosis of patients with abnormal serum creatine kinase isoenzymes *Clin Lab Med* 1989; 9: 627-42.
- 92.- 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.
- 93.- Mair J; Artner-Dworzak E; Lechleitner P, et al. Cardiac troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1991; 37:845-52.
- 94.- Gibler WB, Lewis LM, Erb RE, et al. 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.
- 95.- Collinson PO, Rosalki SB, Kunawa T et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction by CK-MB mass measurements. *Ann Clin Biochem* 1992; 29: 43-7.

- 96.- Young GP, Green TR. The role of a single ECG, creatine kinase and CKMB in diagnosing patients with acute chest pain. *Am J Emerg Med* 1993; 11: 444-9.
- 97.- Bakker AJ, Koelemay M, Gorgels J, et al . Failure of new biochemical markers to exclude acute myocardial infarction at admission. *Lancet* 1993; 342: 1220-2.
- 98.-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.
- 99.- Stein W, Decker E. Post-transcriptional isoforms of CK: mechanism and possible clinical applications. En: Galteau MM, Siest G, Henny J, eds. *Biologie Prospective*. John Libbey Eurotext, Paris; 1989: 235-241.
- 100.- 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.
- 101.- Zimmerman J, Fromm R, Meyer D et al. Diagnostic Marker Cooperative Study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 1671-7.
- 102.- Wu AH, Xue-Ming Wang, Gornet TG, Ordóñez J. Creatine kinase MB isoforms in patients with skeletal muscle injury: Ramifications for early detection of acute myocardial infarction. *Clinical Chemistry* 1992; 38:2396-400.
- 103.- Kallner A, Sylven 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.
- 104.- Hamilton RW, Hopkins MB, Shihabi ZK. Myoglobinuria, hemoglobinuria, and acute renal failure.(Clinical Conference). *Clin Chem* 1989; 35:1713-20.
- 105.- Vuori J, Huttunen K, Vuotikka P, Vaananen HK. The use of myoglobin/carbonic anhydrase III ratio as a marker for myocardial damage in patients with renal failure. *Clin Chim Acta* 1997; 265:33-40.
- 106.- Panteghini M, Cuccia C, Pagani F et al. Comparison of the diagnostic performance of two rapid bedside biochemical assays in the early detection of acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1998; 21: 394-8.
- 107.- Roxin LE, Culler 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.
- 108.- 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.
- 109.- Gibler WD, Gibler CD, Weinshenker EI. Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1987; 16: 851-6.

- 110.- Ohman EM, Casey C, Bengston JR, Pryor D, Tormey W, Horgan JH. Early detection of acute myocardial infarction: additional information from serum concentration of myoglobin in patients without ST elevation. *Br Heart J* 1990; 63: 335-8.
- 111.- 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.
- 112.- 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.
- 113.- Plebani M, Zaninotto. Diagnostic strategies in myocardial infarction using myoglobin measurements. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl N): N12-15.
- 114.- Frey N, Muller-Bardoerff M, Katus HA. Myocardial damage: the role of troponin T. In: Kaski JC, Holt DW eda. *Myocardial damage. Early detection by novel biochemical markers*. Dordrecht Hardbound: Kluwer Academic Publishers, 1998; 27-40
- 115.- Raggi A, Grand RJA, Moir AJG, Perry SV. Structure-function relationships in cardiac troponin T. *Biochim J*. 1978; 171: 251-9.
- 116.- Cummins P, Perry SV. Troponin I from human skeletal and cardiac muscles. *Biochem J* 1978; 171: 259-63.
- 117.- Wilkinson JM, Grand RJA. Comparison of ammino acid sequence of troponin I from different striated muscles. *Nature* 1978; 271: 31-5.
- 118.- Pearlstone JR, Carpenter MR, Smilie LB. Amino acid sequence of rabbit cardiac troponin T. *J Biol Chem* 1986; 261: 795-810
- 119.- Grand RJ, Wilkinson JM. The amino acid sequence of rabbit cardiac troponin I. *Biochemical J* 1976; 159: 633-41.
- 120.- Bleier J, Vorderwinkler KP, Falkensammer J, Different intracellular comparitmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a casual connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem* 1998; 44:1912-8.
- 121.- Bodor GS, Porterfield D, Voss E Smith S, Apple FS.. Cardiac troponin I is not expressed in fetal and adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem* 1995; 41: 1710-5.
- 122.- Anderson PA, Malouf NN, Oakley AE, Paganini ED, Allen PD. Troponin T isoform expression in humans: a comparison amonmg normal and failing adult, fetal heart, and adult and fetal skeletal muscle. *Circulation Res* 1991; 69: 1226-33.
- 123.- Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracelular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 1360-7.

- 124.- Cummins B, Aucland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1987; 113: 1333-44
- 125.- Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kuebler W. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin I for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21: 1349-53.
- 126.- Larue C, Calzolari C, Bertinchant JP, Leclerq F, Grolleau PB. Cardiac-specific immunoenzymometric assay of troponin I in the early phase of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1993; 39: 972-9
- 127.- Wu AH, Valdes R Jr, Apple FS, et al. Cardiac troponin-T immunoassay for diagnosis of acute myocardial infarction and detection of minor myocardial injury. *Clin Chem* 1994; 40: 900-7.
- 128.- Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 423-49.
- 129.- Bertinchant JP, Larue C, Pernel I, et al. Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. *Clin Biochem* 1996; 29:587-94.
- 130.- Christenson RH, Duh SH, Newby K, et al. 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.
- 131.- Jaffe AS, Landt Y, Parvin CA, Abendschein DR, Getman EM, Ladenson JH. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and LD isoenzymes for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 1996; 42: 1770-6.
- 132.- Ravkilde J, Horder M, Gerhardt W, . Diagnostic performance and prognostic value of serum troponin T in suspected acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53: 677-85.
- 133.- Meier MA, Al-Badr WH, Cooper JV et al. The new definition of myocardial infarction. Diagnostic and prognostic implications in patients with acute coronary syndromes. *Arch Inter Med* 2002; 162: 1585-9
- 134.- Fergusson L, Beckett GJ, Staddart M, Walker SW, Fox KA. Myocardial infarction redefined: the new ACC/ESC definition, based on cardiac troponin, increases the apparent incidence of infarction. *Heart* 2002; 88: 343-7.
- 135.- Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, et al. Myocardial injury in critically ill patients: a frequently unrecognized complication. *JAMA* 1995; 273: 1945-9.
- 136.- Panteghini M, Gerhardt W, Apple FS, et al.. Quality specifications for cardiac troponin assays. *Clin Chem Lab Med* 2001; 38:174-8.
- 137.- Apple F, Wu A. Myocardial Infarction Redefined: Role of Cardiac Troponin Testing. (Editorial) *Clinical Chemistry* 2001; 47: 377-9.

- 138.- Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1991; 83: 902-12.
- 139.- Mair J, Artner-Dworzak E, Lechlertner O, et al. Early detection of acute MI by measurement of CKMB mass. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1545-50.
- 140.- Gerdhardt W, Katus H, Ravkilde J, et al. S-troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of S-creatine Kinase isoenzyme MB. *Clin Chem* 1991; 37: 1405-11.
- 141.- Collinson PO, Moseley D, Stubbs PJ, Carter GD. Troponin T for the differential diagnosis of ischemic myocardial damage. *Ann Clin Biochem* 1993; 30: 11-6.
- 142.- Falahati A, Sharkey SW, Christensen D, et al. Implementation of serum cardiac troponin I as marker for detection of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;137:332-7.
- 143.- Wu AH, Feng Y-J, Moore R, 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
- 144.- Katrukha AG, Bereznikova AV, Esakova TV, 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.
- 145.- Saggin L, Gorza L, Ausoni S, Schiaffino S. Cardiac troponin T in developing, regenerating and denervated rat skeletal muscle. *Development* 1990; 110: 547-54.
- 146.- 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; 29: 399-403.
- 147.- 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; 43:976-982.
- 148.- Katus HA, Looser S, Hallermayer 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.
- 149.- 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.

- 150.- 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.
- 151.- 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.
- 152.- Apple FS, Murakami MA, Pearce LA, et al. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in endstage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 2941-5.
- 153.- Gerhardt W, Nordin G, Herbert AK, et al. Troponin T and I assays show decreased concentrations in heparin plasma compared with serum: lower recoveries in early than phases of myocardial injury. *Clin Chem* 2000; 46: 817-21.
- 154.- Stregler H, Fischer Y, Vázquez-Jiménez JF, et al. Lower cardiac troponin T and I results in heparin-plasma than in serum. *Clin Chem* 2000; 46: 1338-44.
- 155.- Apple FS, Christenson RH, Valdes R, 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
- 156.- Baxter MS, Brogan GX, Harchelroad FP. Evaluation of a bedside whole blood rapid troponin T assay in the emergency department: rapid evaluation by assay of cardiac troponin T (REACTT) Investigators Study Group. *Acad Emerg Med* 1997; 4: 1018-24.
- 157.- Wu AH, Apple FS, Gibler B, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clinical Chemistry* 1999; 45:1104-21.
- 158.- Hamm CW, Heeschen C, Goldman BU. Cost-effectiveness of a rapid bedside troponin I test in patients with acute chest pain. *Circulation* 1997; (Suppl I): I-271
- 159.- Antman EM, Grudzien C, Sacks DB. Evaluation of a rapid bedside assay for detection of serum cardiac troponin T. *JAMA* 1995; 31: 1460-5.
- 160.- Muller-Bardorff M, Freitag H, Scheffold T, et al. Development and characterization of a rapid assay for bedside determinations of a cardiac troponin T. *Circulation* 1995; 92: 2869-75.
- 161.-Muller-Bardorff M, Hallermayer K, Schroder A, et al. Improved troponin ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin Chem* 1997; 43: 458-66.
- 162.- Gerhardt W, Ljungdahl L, Collinson PO, et al. An improved rapid troponin T test with a decreased detection limit: a multicentre study of the analytical and clinical performance in suspected myocardial damage. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 549-58

- 163.- Heeschen C, Goldmann BU, Moeller RH. Analytical performance and clinical application of a new rapid bedside assay for the detection of serum cardiac troponin I. *Clinical Chem.* 1988; 44: 1925-31.
- 164.-Baxter MS, Brogan GX, Garvey JL. The impact of bedside whole blood assay of cardiac troponin T testing on clinical decision making (abstract) *Acad Emerg Med* 1997; 4: 398.
- 165.- Antman EM, Sacks DB, Rufai N, et al.. 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.
- 166.- Panteghini M. Standardization activities of markers of cardiac damage: the need of a comprehensive approach. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl N): N8-N11.
- 167.- 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
- 168.- World Health Organization. Ischemic heart disease registers. Report of the Fifth Working Group, including a second revision of the operating protocol. Copenhagen, Dinamarca: Regional Office for Europe, World Health Organization, 1971.
- 169.- 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.
- 170.- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-40.
- 171.- Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, Miller EA, Sharkey SW. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1997; 43: 2047- 51.
- 172.- Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146-50.
- 173.- 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.
- 174.- Brsic E, Chiappino I, Bergerone S, et al. Prognostic implications of detection of troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 82: 971-5
- 175.- 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.
- 176.- Hamm CW, Braunwald E. A Classification of Unstable Angina revisited. *Circulation* 2000; 102: 118-22.

- 177.- Sayre MR, Kaufmann KH, Chen IW, et al. 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.
- 178.- Hedges JR, Young GP, Henkel GF, et al. Serial ECGs are less accurate than CK-MB results for emergency department diagnosis of myocardial infarction. *Ann Emerg Med*. 1992; 21: 1445-50
- 179.- Lee TH, Juarez G, Cook EF, et al. Ruling out acute myocardial infarction: a prospective multicenter validation of a 12-hour strategy for patients at low risk. *N Engl J Med* 1991; 324: 1239-46.
- 180.- Gazpoz JM, Lee TH, Cook EF, Weisberg MC, Golman L. Outcome of patients who were admitted to a new short stay unit to “rule-out” myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 145-9.
- 181.- Gibler WB, Young GP, Hedges JR, Lewis LM, Erb RE. For the Emergency Medicine Cardiac Research Group. Acute myocardial infarction in chest pain patients with nondiagnostic ECGs: serial CKMB sampling in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1992; 21:504-12.
- 182.- Panteghini M, Pagani F. Biological Variation of Myoglobin in Serum (Letter). *Clin Chemistry* 1997; 43: 2435-6.
- 183.- 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
- 184.- De Winter RJ, Bholasingh, Nieuwenhuijs, et al. Ruling out acute myocardial infarction early with two serial creatine kinase-MB mass determinations. *Eur Heart Journal*. 1999; 20: 967-72
- 185.- Collinson PO, Ramhamadany EM, Rosalki SB, et al. Diagnosis of acute myocardial infarction from sequential enzyme measurements obtained within 12 hours of admission to hospital. *J Clin Pathol* 1989; 42: 1126-31
- 186.- Kontos MC, Anderson FP, Handury CM, et al.. Use of the combination of myoglobin and CKMB mass for the rapid diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 1997; 15: 14-9.
- 187.- Levitt MA, Promes SB, Bullock SI. 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.
- 188.- Brogan GX, Friedman S, McCusKey C, Cooling DS, Berrutti L, Thode HC et al. 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.

- 189.- 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.
- 190.- Schreiber WE. Laboratory assesment of myocardial damage: wich test is best ? (editorial) *Am J Pathol* 1997; 107: 383-4.
- 191.- Bhayana V, Cohoe S, Pellar TG, et al. Combination (multiple) testing for myocardial infarction using myoglobin, creatin kinase-2 mass and troponin T. *Clin Biochem.* 1994; 27: 395-406.
- 192.- Mair J, Artner-Dworzack E, et a. Early detection of acute myocardia infarction by a newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin. *Br Hearth J* 1992; 68: 462-8.
- 193.-Bakker AJ, Gorgels JPMC, Van Vliers B,et al. Contribution of creatine kinase MB mass concentration at admission to early diagnosis of acute myocardial infarction. *Br Heart J.* 1994; 72: 112-8.
- 194.- Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatin kinase Mb mass, creatin kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995; 41: 1266-72.
- 195.- Bilodeau L, Presse LM, Apple FS. Does low total creatine kinase activity rule out myocardial infarction? *Ann Inter Med* 1992; 116: 523-4 (letter).
- 196.- 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.
- 197.- Burlina A, Zaninotto M, Secchiero S, Rubin D, Acorsi F. Troponin T as a marker of ischemic myocardial injury. *Clin Biochem* 1994; 27: 113.-121.
- 198.- Haft JL, Saadeh SA. Cardiac troponins in acute coronary syndromes (letter). *N Engl J Med* 1997; 336: 1257.
- 199.- Curzen NP, Patel DJ, Kemp M et al. Can C reactive protein or troponins T and I predict outcome in patients with intractable unstable angina? *Heart* 1998; 80: 23-7
- 200.- Januzzi JL, Hahn SS, Chae CU, JL, Giugliano R, Lewandrowski K, Theroux P, et al 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.
- 201.-Alexander JH, Harrington RA, Tuttle RH. Prior aspirin use: predictors worse outcome in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. PURSUIT investigators. Platelet IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1147-51.
- 202.- Alexander JH, Sparapani RA, Mahaffey KW, Deckers JW, Newby LK, Ohman EM et al. 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

203.- McCord J, Nowak RM, McCullough PA, 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.

204.-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.

205.- Panteghini M, Apple FS, Christenson RH, Dati F, Mair J, Wu AH. Proposals from IFCC Comité on Standardization of Markers of Cardiac Damage (C-SMCD): recommendations on use of biochemical markers of cardiac damage in acute coronary syndromes. Scan J Clin Lab Invest 1999; 59 (Suppl 230): 103-12

206.- 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): 345.

207.- Quaday KA, Ebert KD. Cardiac Markers: Benefits to Emergency Medicine?. Topics in Emergency Medicine. 2000; 22: 1-12.

208.- Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assesment at presentation. An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy. Circulation 2000; 102: 2031-7.

209.- Christenson RH, O'Hanesian MA, Newby LK, et al. Relation of area under the CKMB release curve and clinical outcomes in myocardial infarction patients treated with thromboilytic therapy.(abstract) Eur Heart J 1995;; 16 (Suppl.): 75

210.- Ohman EM, Armstrong PW, Weaver WD, et al. Prognostic value of whole-blood troponin T testing in patients with acute myocardial infarction in the GUSTO III trial (abstract). Circulation 1997; 96 (suppl 1) I-216.

211.- Srinivas VS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Myoglobin levels at 12 hours identify patients at low risk for 30 –day mortality after thrombolysis in acute myocardial infarction: a Thrombolysis in Myocardial Infarction. 10 B substudy. Am Heart J 2001; 142: 29-36

212.- Antman EM, Beasley JW, Califf RM, et al. ACC/AHA Guideline for the managemernt of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation miocardial infarction. JACC 2002;

213.-López Bescós L, Fernández Ortiz A, Bueno Zamora H, 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

214.- Pollack CV, Gibler WB. 2000 ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a practical summary for emergency physicians. Ann Emerg Med. 2001; 38: 229-40.

- 215.- Alexander JH, Sparapani RA, Mahaffey KW. Eptafibatide reduces the size and incidence of myocardial infarction in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: Suppl A: 331A. Abstract.
- 216.- Holmvang L, Andersen K, Dellborg M, et al. 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.
- 217.- López de Sa E. Identificación de los pacientes de alto riesgo en la evaluación inicial de la angina inestable. Importancia de la clínica, el electrocardiograma, el holter y los marcadores bioquímicos de lesión miocárdica. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52 (Suppl I): 97-106.
- 218.- Papapietro SE, Niess GS, Paine TD, Mantle JA, Rackley CE, Russel RO. Transient electrocardiographic changes in patients with unstable angina: relation to coronary arterial anatomy. *Am J Cardiol* 1980; 46:28-33.
- 219.- Johnson SM, Mauritsen DR, Winniford MD, et al. Continuous electrocardiographic monitoring in patients with unstable angina pectoris: identification of high-risk subgroups with severe coronary disease, variant angina, and/or impaired early prognosis. *Am Heart J* 1982; 103: 4-11.
- 220.- De Servi S, Arbustini E, Marisco, et al. Correlation between clinical and morphologic findings in unstable angina. *Am J Cardiol* 1996; 77: 128-32.
- 221.- Nyman I, Areskog M, Swaahn E, Wallentin L. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *J Intern Med* 1993; 234: 293-301.
- 222.- Sclarovsky S, Rechavia E, Strasbert B et al. Unstable angina: ST segment depression with positive versus negative T wave deflections-clinical course, ECG evolution, and angiographic correlation. *Am Heart J* 1988; 116: 933-41.
- 223.- Brush JE, Brand DA, Acampora D, Chalmer B, Wackers FJ. Use of the initial electrocardiogram to predict in-hospital complications of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 312:1137-41.
- 224.- Hyde TA, French JK, Wong CK, et al.. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST- segment elevation and prognostic significance of 0,5 mm ST- segment depression. *Am J Cardiol* 1999; 84: 379-85.
- 225.- Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, 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.
- 226.- Kaul P, Fu Y, Chang WC, et al, for the PARAGON A and GUSTO IIb Investigators. Prognostic value of ST-segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO IIb. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 64-71.

- 227.- Norgaard BL, Andersen K, Dellborg M, et al. for the TRIM study group. Admission risk assessment by cardiac troponin T in unstable coronary artery disease: Additional prognostic information from continuous ST segment monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1519-27.
- 228.- Welch R, Zalenski R, Frederick P, et al. Prognostic value of a normal or nonspecific initial electrocardiogram in acute myocardial infarction. *JAMA* 2001; 286: 1977-84
- 229.- Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. *Lancet* 2001; 358: 1533-8.
- 230.- Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, 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(3): 890-911.
- 231.- Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald K, 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
- 232.- 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; 193: 1651-7.
- 233.- Antman, Tanasevic MJ, Thompson B, 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.
- 234.- Luscher 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.
- 235.- 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.
- 236.- Newby LK, Christenson RH, Ohman EM 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.
- 237.- Ronnier A, Scott WR, Aviles JM, et al. Long – term prognosis of patients with clinical unstable angina pectoris without elevation of creatine kinase but with elevation of cardiac troponin I levels. *Am J Cardiol* 2002; 90: 875-8.
- 238.- 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.

- 239.- Lindhal B, Diderholm E, Logerqvist B, Venge P, Wallentin L, and the FRISC II Inverstigators. Mechanism behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: A FRISC II Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 979-85
- 240.- Galvani M, Ottani F, Ferrini D, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulación* 1997; 95: 2053-9.
- 241.- Ambrose J, Gould R, Zairis M, et al. Acute coronary lesions and troponin elevation in unstable angina pectoris or non-ST elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 90: 770-7.
- 242.- Benamer H, Steg PG, Benessiano J, et al.. Elevated cardiac troponin I predicts a high-risk angiographic anatomy of the culprit lesion in unstable angina. *Am Heart J* 1999; 137: 815-20.
- 243- Hamm CW, Heeschen C, Goldman B, 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
- 244.- Heeschen C, Van der Brand MJ, Hamm CW, et al. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation*. 1999; 100: 1827-34.
- 245.- DeFilippi CR, Tocchi M, Parmer RJ, Potter MA. Cardiac troponin T in chest pain unit patients without ischemic electrocardiographic changes: angiographic correlates and long-term clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1827-34.
- 246.- Gibson CM, Murphy SA, PAI R, Robertson D, Demopoulos L, Morrow DA. Elevations in troponin T are associated with abnormal tissue level perfusion: a TACTICS-TIMI 18 Substudy (abstract). *Circulation*. 2001;104:2708.
- 247.- 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.
- 248.- 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-N47.
- 249.- Galvani M, Ferrini D, Ladenson JH, et al. Direct comparison of early elevations of cardiac troponin T and I in patients with clinical unstable angina. *Am heart J* 1999; 137: 284-91.
- 250.- Christenson RH, Apple FS, Morgan DL, et al. Cardiac troponin I measurement with the ACCESS immunoassay system: analytical and clinical performance characteristics. *Clin Chem*. 1998; 44: 52-60.

- 251.- Polanczyck CA, Lee TH, Cook EF, et al. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 8-14.
- 252.- Jernberg T, Lindhal B. A combination of troponin T and 12-lead electrocardiography: a value tool for early prediction of long-term mortality in patients with chest pain without ST-segment elevation. *Am Heart J* 2002; 144: 804-10.
- 253.- Stryer DB. Cardiac troponins in patients with chest pain (letter). *N Engl J Med* 1998; 338: 1314.
- 254.- Hlatky MA. Evaluation of chest Pain in the Emergency Department. *N Engl J Med* 1997; 337: 1687-8.
- 255.- Hillis GS. Coronary artery disease in patients with chest pain who have low-risk clinical characteristics and negative cardiac troponin I. *Am J Emerg Med* 2001; 19: 118-21.
- 256.- 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.
- 257- Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, 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.
- 258.- Newby LK, Ohman M, Christenson RH, et al.. 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.
- 259.-The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-505.
- 260.-Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000; 101: 2557-67
- 261.- Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002; 23: 1441-8.
- 262.- 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; 357: 1915-24.
- 263.- Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, 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.

- 264.- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. TACTICS – Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 18 Investigators: 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; 344: 1879-87.
- 265.- Peterson ED, Pollack CV, Rose MT, et al for the National registry of myocardial Infarction (NRMI) 4 Investigators. Early use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in non-ST-elevation acute myocardial infarction. *JACC* 2003;42: 45-53.
- 266.- Morrow DA, Cannon CP, Rifai 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 non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001; 286(19): 2405-12.
- 267.- 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.
- 268.- Antman EM, Cohen M, Bernink McCabe CH, t al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI. A Method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000; 284: 836-46.
- 269.- Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease (ESSENCE trial). *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
- 270.-Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non Q wave myocardial infarction: Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-601.
- 271.- Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM et al. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI Risk Score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *Eur Heart J*. 2002; 23: 223-9.
- 272.- Lopez de Sa E, López-Sendon J, Anguera I, et al. Prognostic value of clinical variables at presentation patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Results of the Proyecto de estudio del Pronóstico de la Angina (PEPA). *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 434-42.
- 273.- Lindhal 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. *N Engl J Med* 2000; 343; 1139-47.
- 274- Morrow DA, Rifai N, Anman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently and in combination with troponin T in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-5.
- 275.- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the pfrediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.

- 276.-Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assesment in the primary pfrevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-8.
- 277.- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347; 1557-65.
- 278.- Lemos JA, Morrow DA, Bently JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patient with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21
- 279.- Lund J, Qui Ping G, Ilva T, et al. Circulating Pregnancy-Associated Plasma Ptotein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation* 2003; 108: 1924-1926.
- 280.-Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003; 349: 1595-604.
- 281.-Topol EJ. A guide to therapeutic decision – making in patients with non- ST- elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1239-1245.
- 282.- Bhatt DL, Topol.EJ. Glycoprotein inhibitors and fibrinolysis in myocardial infarction. *JAMA* 2000; 284: 3124-5
- 283.- Rozenman Y, Gotsman MS. The earliest diagnosis of acute myocardial infarction. *Annu Rev Med* 1994; 45: 21-44.
- 284.- Ravkilde J, Hansen G, Horder M, Jorgensen J, Thygesen K. Risk stratification in suspected acute myocardial infarction based on a sensitive immunoassay for serum creatin kinase isoenzyme MB. *Cardiology* 1992; 80: 143-51.
- 285.- Van Blerk M, Maes V, Huyghens L, et al.. Analytical and clinical evaluatin of creatin kinase MB mass assay by Imx: Comparison with MB isoenzyme activity and serum myoglobin for early diagnosis of myocardial infarction. *Cin Chem* 1992; 38: 2380-6.
- 286.- Hillis GS; Zhao N, Taggart P; Dalsey W; Mangione A. Utility of cardiac troponin I, creatin Kinase MB, myosn light Caín 1, and myoglobin in the early in- hospital triage of “high risk “ patients with chest pain. *Hearth* 1999; 82: 614-20.
- 287.- Kontos MC, Jesse RL. Evaluation of the Emergency Department Chest Pain Patient. *Am J Cardiol* 2000; 85: 32B-39B.
- 288.- Herren KR, MacKway-Jones K, et al. Diagnostic cohort study of a emergency department based 6 hour rule-out protocolol for myocardial damage. *BMJ* 2001; 325: 1-4.
- 289.- Apple FS. Acute myocardial infarction and coronary reperfusion: serum cardiac markers for the 1990s. *Am J Clin Pathol.* 1992; 97: 217-226.

- 290.- Lindhal B, Verge P, Wallentin L. Early diagnosis and exclusion of acute myocardial infarction using biochemical monitoring. *Coronary Artery Disease* 1995; 6: 321-28.
- 291.- Newby LK, Storrow AB, Gibler B, et al. Bedside Multimarker Testing for Risk Stratification in Chest Pain Units. The Chest Pain Evaluation by Creatine Kinase-MB, Myoglobin, and Troponin I (CHECKMATE) Study. *Circulation*. 2001; 103: 1832-7
- 292.- Gibler WB, Hoekstra JW, Weaver WD, Levy RC, Young G. A randomized trial of the effects of early cardiac serum marker availability on reperfusion therapy in patients with AMI. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1500-6.
- 293.- Jernberg T, Lindhal B, Stefan J, Ronquist G, Walentin L. Comparison between Strategies using creatin kinase-MB (mass), myoglobin, and troponin T in the early detection or exclusion of acute myocardial infarction in patients with chest pain and nondiagnostic electrocardiogram. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1367-71.
- 294.- Wu AH, Lane PL. Metaanalysis in clinical chemistry: validation of cardiac troponin T as a marker for ischemic heart diseases. *Clin Chem* 1995; 41:1228-33.
- 295.- Ross SM, Fraser CG. Biological variation of cardiac markers: analytical and clinical considerations. *Ann Clin Biochem* 1998; 34: 80-4.
- 296.- DeWinter RJ, Koster RW, van Stralen JP, Gorgels JP, Hoek FJ, Sanders GT. Critical difference between serial measurements of CKMB mass to detect myocardial damage. *Clin Chem* 1997; 43: 338-43.
- 297.-Mohler ER, Ryan T, Segar DS, et al. Clinical utility of troponin T levels and echocardiography in the emergency department. *Am Heart J* 1998; 135: 253-60
- 298.-Bakker AJ, Koelemay MJ, Gorgels MC, et al. Troponin T and myoglobin at admission: value of early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1994; 15: 45-53.
- 299.- Holmvang L, Clemmensen P, Wagner G, et al. Admission standard electrocardiogram for early risk stratification in patients with unstable coronary artery disease not eligible for acute revascularization therapy: A TRIM substudy. *Am Heart J* 1999; 137: 24-33
- 300.-Jacobsen M, Wagner G, Holmvang L, et al. Clinical significance of abnormal T waves in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1225-9.
- 301.-Stark ME, Vacek JL. The initial electrocardiogram during admission for myocardial infarction: use as a predictor of clinical course and facility utilization. *Arch Intern Med* 1987; 147:843-46.
- 302.- de Lemos JA, Morrow DA, Gibson M, et al. The prognostic value of serum myoglobin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Results from the TIMI 11B and TACTICS-TIMI 18 Studies. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 238-44.

- 303.- Benamer H, Steg PG, Benessiano J, 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.
- 304.- Green GB, Beaudreau RW, Chan DW, et al. Use of troponin T and creatin kinase-MB subunit levels for risk stratification of emergency department patients with possible myocardial ischemia. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 19-29.
- 305.- Jernberg T, Lindhal B. A combination of troponin T and 12-lead electrocardiography: A value tool for early prediction of long-term mortality in patients with chest pain without ST-segment elevation. *Am Heart J* 2002; 144: 804-10.
- 306.- Kaul P, Newby K, Fu Y, et al. Troponin T and quantitative ST-depression offer complementary prognostic information in the risk stratification of acute coronary syndrome patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 371-80.