

VNIVERSITAT
E VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA.



**Cambios en los procedimientos diagnósticos y en el pronóstico
producidos por la introducción de la troponina de alta
sensibilidad en el paciente con dolor torácico agudo sin
elevación del segmento ST en el electrocardiograma**

TESIS DOCTORAL

LIDIA ABELLÁN TEJADA

Licenciada en FARMACIA

Valencia, 2014



FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA.



**Cambios en los procedimientos diagnósticos y en el pronóstico
producidos por la introducción de la troponina de alta
sensibilidad en el paciente con dolor torácico agudo sin
elevación del segmento ST en el electrocardiograma**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

LIDIA ABELLÁN TEJADA
Licenciada en Farmacia

Dirigida por:

Prof. Dr. Juan Sanchis Forés

Prof.Dr. Julio Núñez Villota

Valencia, 2014

AGRADECIMIENTOS

Siento la necesidad de dar las gracias de corazón a todas las personas que de una u otra manera han intervenido en el desarrollo de esta Tesis.

En primer lugar quiero expresar mi gran profundo agradecimiento a mis directores de tesis, en especial, al Prof. Juan Sanchis Forés por su implicación absoluta en este proyecto, su paciencia y su amistad.

Igualmente, quiero expresar mi agradecimiento a todo el personal del Hospital Clínico Universitario de Valencia, tanto del Servicio de Bioquímica Clínica como de Cardiología por su colaboración y su trabajo.

A los facultativos del Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia por su motivación, palabras de ánimo y creer en mí.

A mis amigas y compañeras residentes a las que les debo mucho. Por su apoyo incondicional y por todos los buenos momentos compartidos, tanto fuera como dentro del trabajo. En definitiva, por haber sido parte importante de mi vida en estos años.

A mis padres, porque sin ellos no habría llegado hasta aquí. A pesar de la distancia, por su ánimo y estímulo para que saliera adelante este trabajo.

A mi novio, Oscar, que me ha mostrado en todo momento comprensión y un apoyo constante y paciente.

A todos vosotros muchas gracias por haber posibilitado que esta Tesis Doctoral viera la luz.

ÍNDICE

	PÁGINA
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. CONCEPTO Y DEFINICIÓN DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO	3
1.2. FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO	4
1.2.1. Desarrollo de la placa vulnerable y trombosis coronaria	4
1.3. EPIDEMIOLOGIA DEL SCA	8
1.4. DIAGNÓSTICO DEL SCASEST	9
1.4.1. Presentación clínica del SCASEST	10
1.4.2. Evaluación y estratificación del riesgo en el SCASEST	13
1.5. MARCADORES BIOQUÍMICOS DE DAÑO MIOCÁRDICO	14
1.5.1. Troponina	19
1.5.1.1. <i>Evolución de las técnicas de determinación troponina y definición de infarto</i>	24
1.5.1.2. <i>Delta troponina</i>	30
1.5.1.3. <i>Implantación de hs-cTnT en la práctica clínica</i>	32
2. HIPÓTESIS	35
2.1. HIPÓTESIS	37
3. OBJETIVOS	39
3.1. COMPARACIÓN DE COHORTES VALORADAS CON cTn CONVENCIONAL FRENTE A hs-cTnT	41
3.2. DELTA TROPONINA	41
4. MATERIAL Y MÉTODOS	43
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	45

4.1.1. Comparación entre cohortes valoradas con cTn convencional frente a hs-cTnT	45
4.1.2. Delta troponina	45
4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN	46
4.3. MANEJO DEL PACIENTE	47
4.3.1. Historia clínica	47
4.3.2. ECG	48
4.3.3. Determinación de cTn	49
4.3.3.1. <i>Muestras</i>	49
4.3.3.2. <i>Métodos de cuantificación de cTn</i>	49
4.3.3.2.1. Método cTnI	49
4.3.3.2.2. Método hs-cTnT	51
4.3.3.3. <i>Delta troponina</i>	54
4.4. PROTOCOLO EN PACIENTE HOSPITALIZADO	55
4.5. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	57
4.5.1. <i>Ergometría o prueba de esfuerzo precoz</i>	57
4.5.2. <i>Angiografía coronaria</i>	57
4.5.3. <i>Resonancia Magnética Cardíaca de Estrés (RMC)</i>	58
4.5.4. <i>Revascularización coronaria: percutánea y quirúrgica</i>	58
4.5.4.1. Intervención coronaria percutánea (ICP)	59
4.5.4.2. Cirugía de revascularización coronaria	59
4.6. SEGUIMIENTO	60

4.7. OBJETIVOS	60
4.7.1. <i>Comparación de cohortes valoradas con cTn convencional frente a hs-cTnT</i>	60
4.7.2. <i>Delta troponina</i>	61
4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	61
4.8.1. <i>Comparación de cohortes valoradas con cTn convencional frente a hs-cTnT</i>	61
4.8.1.1. <i>Análisis descriptivo</i>	61
4.8.1.2. <i>Diagnóstico y procedimientos</i>	62
4.8.1.3. <i>Ajuste para análisis multivariante</i>	62
4.8.1.4. <i>Pronóstico</i>	64
4.8.1.5. <i>Estancia hospitalaria</i>	64
4.8.2. <i>Delta troponina</i>	65
4.8.2.1. <i>Pronóstico</i>	65
4.8.2.2. <i>Estenosis coronaria significativa</i>	66
5. RESULTADOS	67
5.1. COMPARACIÓN DE COHORTES VALORADAS CON cTn CONVENCIONAL FRENTE A hs-cTnT	69
5.1.1. <i>Análisis descriptivo de la población a estudio</i>	69
5.1.2. <i>Diagnóstico y manejo del paciente</i>	72
5.1.3. <i>Pronóstico: MACE y Eventos mayores</i>	75
5.1.4. <i>Duración de la hospitalización</i>	78
5.2. DELTA TROPONINA	80
5.2.1. <i>Análisis descriptivo de los datos</i>	80

5.2.1.1. Características de la población	81
5.2.1.2. Valores de troponina	81
5.2.2. <i>Pronóstico</i>	84
5.2.3. <i>Estenosis coronaria significativa</i>	86
5.2.4. <i>Pico máximo de troponina</i>	90
5.2.5. <i>Pico máximo hs-cTnT: valor pronóstico</i>	90
5.2.6. <i>Pico máximo hs-cTnT: estenosis coronaria significativa</i>	91
6. DISCUSIÓN	93
6.1. COMPARACIÓN DE COHORTES VALORADAS CON cTn CONVENCIONAL FRENTE A hs-cTnT	96
6.1.1. <i>Manejo del paciente</i>	96
6.1.2. <i>cTn convencional frente a cTn de alta sensibilidad</i>	98
6.2. DELTA TROPONINA	103
6.2.1. <i>Principales hallazgos</i>	105
6.2.2. <i>Pronóstico</i>	106
6.2.3. <i>Estenosis coronaria significativa</i>	107
6.2.4. <i>Elevación troponina y arterias coronarias normales</i>	109
6.3. LIMITACIONES	112
7. CONCLUSIONES	113
8. BIBLIOGRAFÍA	117
9. ARTÍCULOS PUBLICADOS	143

ABREVIATURAS

4-AAP	4-aminoantipirina
AACF	American Association of Clinical Chemistry
ACV	Accidente cerebrovascular
AHA	American Heart Association
AI	Angina inestable
ALP	Fosfatasa alcalina
AST	Aspartato aminotransferasa
ATP	Adenosín trifosfato
BRIHH	Bloqueo de rama izquierda del Haz de His
CI	Cardiopatía isquémica
CK	Creatina Quinasa
CKBB	Creatina Quinasa isoforma BB
CKMB	Creatina Quinasa isoforma MB
CKMM	Creatina Quinasa isoforma MM
CPK	Creatina Fosfoquinasa
Cr	Creatinina
cTn	Troponina cardiaca
cTnC	Troponina cardiaca de unión al calcio

cTnI	Troponina I cardiaca
cTnT	Troponina T cardiaca
CV	Coefficiente de variación
DCHBS	Ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibenzenosulfónico
DE	Desviación estándar
DM	Diabetes Mellitus
EAC	Enfermedad arterial coronaria
EC	Enfermedad coronaria
ECG	Electrocardiograma
EM	Eventos mayores
ERC	Enfermedad renal crónica
ESC	European Society of Cardiology
FAD	Dinucleótido de flavinadenina fosfato
FCR	Fuerza centrífuga relativa
FG	Filtrado glomerular
GOT	Aspartato aminotransferasa
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
H₂O₂	Peróxido de hidrógeno

HCUV	Hospital Clínico Universitario de Valencia
HR	Hazard Ratio
Hs	High-sensitive
hs-cTn	Troponina cardiaca de alta sensibilidad
hs-cTnI	Troponina I cardiaca de alta sensibilidad
hs-cTnT	Troponina T cardiaca de alta sensibilidad
IAM	Infarto agudo de miocardio
IAMEST	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
IAMSEST	Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
IC	Intervalo de confianza
ICC	Insuficiencia cardiaca congestiva
ICP	Intervención coronaria percutánea
IECAS	inhibidores del enzima convertidor de angiotensina
IPTW	Inverse probability of treatment weights
IR	Insuficiencia Renal
kDa	Kilodalton
LDH	Lactato deshidrogenasa
LDL	Lipoproteínas de baja densidad

LB	Límite de blanco
LD	Límite de detección
MACE	Mayor adverse cardiac events
µg/L	microgramo(s)/L
mmHg	Milímetros de mercurio
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry
ng/L	nanogramo(s)/L
nm	nanómetro(s)
OMS	Organización Mundial de la Salud
p99	Percentil 99
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
pg/mL	picogramo(s)/mililitro
PS	Propensity Score
RMC	Resonancia Magnética Cardíaca
ROC	Receiver Operating Characteristic
SCA	Síndrome coronario agudo
SCACEST	Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
SEQC	Sociedad Española de Química Clínica
TnC	Troponina de unión al calcio
TnI	Troponina I
TnT	Troponina T
TPA	Tripropilamina
TPA*	Radical libre de la tripropilamina
VRC	Valor de referencia del cambio
WHF	World Heart Federation

TABLAS Y FIGURAS

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Posibles causas de elevación de troponina cardíaca en ausencia de síndromes isquémicos coronarios.

Tabla 2. Historia del uso de marcadores bioquímicos de daño miocárdico.

Tabla 3. Características analíticas de métodos aprobados para medir cTn en el año 2009 (Septiembre 12) según el Committee on Standardization of Cardiac Damage Markers (C-SCDM) de la International Federation of Clinical Chemistry.

Tabla 4 . Métodos de alta sensibilidad actualmente aprobados para la determinación de troponina cardíaca según el Working Group on Standardization of Troponin I(WG-TnI de la International Federation of Clinical Chemistry (IFCC).

Tabla 5. Característica analíticas de los métodos de troponina utilizados.

Tabla 6. Descriptivo de edad poblacional en función del periodo a estudio.

Tabla 7. Características basales poblacionales de las dos cohortes.

Tabla 8. Comparación de diagnósticos y procedimientos entre periodos.

Tabla 9. Frecuencias de tratamiento al alta en ambos periodos del estudio.

Tabla 10. Eventos a los 6 meses en función del periodo.

Tabla 11. Regresión logística binaria ajustada por variables significativas ($p < 0.100$) en análisis univariable previo. Odds ratio de prevalencia ajustada entre el periodo a estudio y la estancia hospitalaria superior a 5 días.

Tabla 12. Características basales de la población (N=501)

Tabla 13. Análisis descriptivo de valores de troponina al ingreso y a las 6 horas.

Tabla 14. Análisis descriptivo de valores de delta hs-cTnT en ng/L y en %.

Tabla 15. Modelo multivariante ajustado predictor de EM a los 6 meses

Tabla 16. Modelo multivariante ajustado predictor de estenosis significativa.

Tabla 17. Modelo multivariante ajustado para estenosis coronaria significativa (punto de corte hs-cTnT=50 ng/L).

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Iniciación, progresión y complicación de la placa aterosclerótica.

Figura 2. Espectro de los SCA.

Figura 3. Evolución temporal de los marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica postinfarto de miocardio.

Figura 4. Subunidades de troponina en la miofibrilla.

Figura 5. Representación del filamento fibrilar cardiaco.

Figura 6. Liberación de troponinas cardiacas durante la isquemia miocárdica.

Figura 7. Rangos de detección de diferentes métodos de troponina.

Figura 8. Esquema de reacción del inmunoensayo electroquimioluminiscente para hs-cTnT.

Figura 9. Esquema reacción de la electroquimiolumiscencia (Roche).

Figura 10. Esquema del manejo del paciente.

Figura 11. Revascularización coronaria. Intervención coronaria percutánea.

Figura 12. Diagrama de sectores de distribución de sexos en función del periodo de estudio.

Figura 13. Comparación de frecuencias de datos clínicos entre cohortes.

Figura 14. Comparación de frecuencias de diagnósticos y procedimientos entre las poblaciones.

Figura 15. Comparación de frecuencias de tratamientos al alta entre ambas cohortes.

Figura 16. Eventos a los 6 meses.

Figura 17. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier en función del método de troponina utilizado.

Figura 18. Curvas de supervivencia libre de MACE en función del método de troponina utilizado.

Figura 19. Representación de supervivencia a los 6 meses ajustada mediante propensity-score.

Figura 20. Representación de la proporción de pacientes sin MACE a los 6 meses ajustada mediante propensity-score.

Figura 21. Subgrupos poblacionales en función de la significación de delta-cTn (ng/L).

Figura 22. Subgrupos poblacionales en función de la significación de delta-cTn (%).

Figura 23. Curvas de Kaplan Meier. Distribución de supervivencia para diferentes niveles de delta cTn.

Figura 24. Curvas de Kaplan Meier. Distribución de supervivencia para elevación o no de hs-cTnT>14 ng/L en las 6 primeras horas tras el ingreso.

Figura 25. Frecuencias de eventos mayores según delta cTn.

Figura 26. Frecuencias de estenosis coronaria significativa en función de la distribución de cuartiles de hs-cTnT.

Figura 27. Proporción de estenosis coronaria significativa según el tipo de delta cTn.

Figura 28. Comparación del área bajo la curva ROC entre hs-cTnT máxima a las 6 horas y hs-cTnT maxima final para EM.

Figura 29. Comparación del área bajo la curva ROC entre cTn max a las 6 horas y cTn max final para estenosis significativa.

INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO Y DEFINICIÓN DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

El síndrome coronario agudo (SCA) se define como la presentación aguda de la cardiopatía isquémica (1) y comprende un conjunto de entidades clínicas cuyas manifestaciones incluyen la angina inestable (AI), el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST), infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) y la muerte súbita.

El mecanismo fisiopatológico que con más frecuencia subyace en los SCA es la obstrucción parcial o total de una arteria coronaria por un trombo provocado por la rotura o erosión de una placa de ateroma preexistente en la luz arterial, produciendo complicaciones clínicas secundarias a la isquemia o necrosis miocárdica (2, 3). El tipo y grado de oclusión (total o parcial) y la duración de la isquemia producida por la trombosis aguda coronaria determinan la extensión del tejido necrosado o isquémico y la severidad del evento agudo.

El principal síntoma de los SCA es el dolor torácico. La actitud diagnóstica y terapéutica se fundamenta en la identificación de cambios isquémicos en el electrocardiograma (ECG) y valores de troponina cardiaca (cTn).

En la práctica clínica, los hallazgos del ECG permiten clasificar los SCA según la presencia o no de elevación persistente del segmento ST, en síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST), que incluye el infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMEST), o un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), que incluye el infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) y la angina inestable.

1.2. FISIOPATOLOGÍA DEL SCA

La aterosclerosis es la principal causa de la enfermedad arterial coronaria (EAC) (4). Se define como un proceso inflamatorio crónico producido por una disfunción endotelial que provoca el endurecimiento y engrosamiento de la capa media e íntima de las arterias generando la placa de ateroma y disminuyendo la luz arterial. La aterosclerosis por sí sola, raramente tiene desenlaces fatales. Sin embargo, el evento agudo que puede comprometer la vida del paciente y que predominan en las lesiones que causan el SCA es la formación de un trombo sobre la ruptura o erosión de una placa de ateroma que produce una reducción aguda del flujo coronario, con o sin vasoconstricción concomitante, comprometiendo la oxigenación miocárdica (2, 5-7). De forma minoritaria, también pueden producirse por traumatismo, disecciones endoteliales, tromboembolias, vasculitis con implicación de las coronarias, anomalías congénitas, adicción a la cocaína y complicaciones del cateterismo cardiaco.

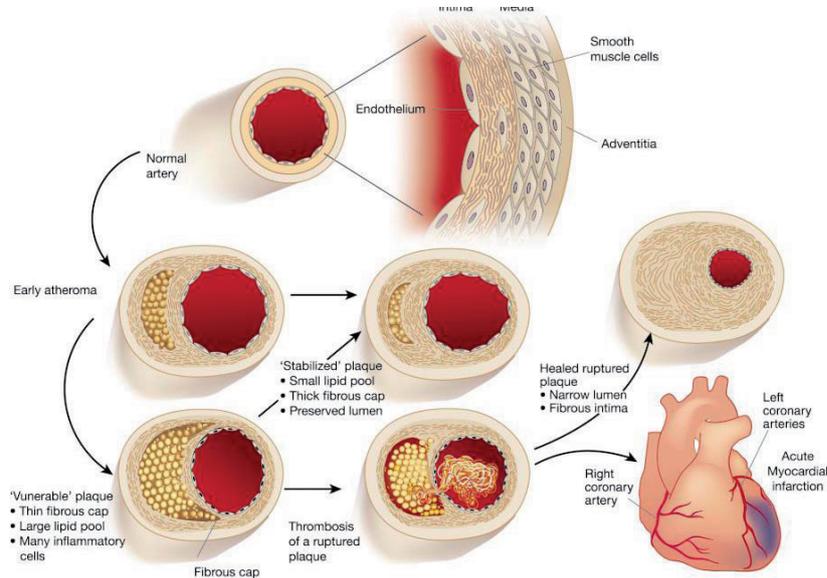
1.2.1. DESARROLLO DE LA PLACA VULNERABLE Y TROMBOSIS CORONARIA

El endotelio de la pared vascular, consta de una monocapa de células que recubre todo el árbol vascular, separando la sangre de la pared vascular. Entre sus funciones se encuentra la regulación de la fluidez luminal de la sangre, permeabilidad vascular a lipoproteínas plasmáticas, expresión de proteínas adhesivas, reclutamiento de monocitos, liberación de agentes con actividad pro y antitrombótica, factores de crecimiento y sustancias vasoactivas (como el óxido nítrico o la endotelina-1). En condiciones fisiológicas las células endoteliales exhiben propiedades antitrombóticas y fibrinolíticas que previenen la formación patológica de trombos.

La exposición crónica y repetida a los factores de riesgo cardiovascular como infecciones, fenómenos inmunitarios, estrés hemodinámico, enzimas eicosanoides liberadas por las plaquetas y leucocitos en los estados de inflamación, hiperhomocisteinemias, entre otras (8-11), producen una activación/disfunción del endotelio que se caracteriza por una disminución de óxido nítrico y de todos los mecanismos fisiológicos de protección vascular (12). Esto facilita la acumulación y la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la pared, que a su vez favorece la infiltración de monocitos por ser un gran estímulo inflamatorio (6). En el espacio endotelial estas células se diferencian a macrófagos, los cuales captan lípidos en gran cantidad y se transforman en células espumosas. Factores de crecimiento, citocinas liberadas por las células endoteliales, monocitos/macrófagos, las plaquetas y los linfocitos T agravan la lesión endotelial y potencian la migración, proliferación y la síntesis de matriz extracelular por las células musculares lisas vasculares determinando el crecimiento de la placa aterosclerótica (13, 14). Se produce así, una respuesta inflamatoria y fibroproliferativa.

Las placas de ateroma constan de células espumosas (monocitos convertidos en macrófagos que contienen lípidos fagocitados), células del músculo liso y lípidos extracelulares recubiertos por una capa fibrosa rica en colágeno en contacto con la luz vascular. El componente escleroso, compuesto por el colágeno secretado por las células musculares lisas, estabiliza la placa y la protege de la rotura. El desarrollo de la placa es lento y la manifestación clínica habitual es la angina estable con una supervivencia elevada.

Figura 1. Iniciación, progresión y complicación de la placa aterosclerótica (6).



Las placas más susceptibles a la rotura presentan un gran contenido lipídico (ésteres y cristales de colesterol), mayor concentración de células espumosas y factor tisular, baja densidad de células musculares lisas y una capa fibrosa muy delgada (15, 16), si se comparan con las placas estables, con el subsiguiente riesgo elevado de formación de un trombo. Los mecanismos que pueden producir la rotura de la placa son el espasmo coronario, actividad física extrema, trauma emocional severo, actividad sexual, exposición a drogas como cocaína o anfetaminas, infecciones, exposición al calor o simplemente actividades de la vida diaria (17, 18). La activación de macrófagos y linfocitos T localizados en la placa promueven la proliferación de células musculares lisas, las cuales pueden producir proteasas que digieren la matriz extracelular favoreciendo el proceso (19).

Cuando el desgarro de la placa es pequeño, la sangre penetra y expande la placa, pero no origina trombo en la luz arterial. Si la rotura o fisura de la placa es

mayor, el material lipídico que la compone, muy rico en factor tisular altamente trombogénico (20), queda expuesto al flujo sanguíneo y se produce la adhesión y a la agregación de las plaquetas, la generación de trombina y, finalmente la formación de un trombo de fibrina, que puede derivar en la aparición de un evento isquémico coronario (21). El trombo es rico en fibrina y completamente oclusivo y sin circulación colateral en casos de IAMEST. La isquemia es más prolongada, con mayor duración del dolor y mayor extensión de la necrosis. Sin embargo, el trombo es rico en plaquetas, lábil y parcial o transitoriamente oclusivo con circulación colateral o no en los SCASEST. En la angina inestable la oclusión temporal no suele durar más de 20 minutos y no produce necrosis miocárdica. En el IAMSEST, la interrupción del flujo dura más tiempo, aunque el territorio distal puede estar protegido por circulación colateral procedente de otros vasos, lo que limita la duración de la isquemia y la cantidad de miocardio necrosado. En este último caso, puede ocurrir que en lugar de la rotura se produzca la fragmentación de la placa en partículas pequeñas, que a su vez, pueden embolizar y ser arrastradas hasta ocluir capilares y arterias. Estos émbolos plaquetarios pueden causar zonas de necrosis en el miocardio irrigado por el vaso de origen, con la consecuente liberación de marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica.

Además de la ruptura de la placa, otro fenómeno que puede desencadenar un SCA es la erosión de la placa. La formación de un trombo en estos casos podría verse facilitada por un estado de trombogenicidad sistémica aumentada. Este mecanismo es más frecuente en pacientes jóvenes, fumadores y mujeres (22, 23).

1.3. EPIDEMIOLOGÍA DEL SCA

La enfermedad coronaria (EC) se ha convertido en una de las prioridades más importantes de la política sanitaria tanto por sus repercusiones sociales, económicas, como de impacto en los recursos sanitarios en muchos países. En España, la EC lleva siendo la principal causa individual de muerte en la población de más de 30 años y el síndrome coronario agudo es una de las principales causas de mortalidad, morbilidad y coste sanitario en España (24, 25).

En los últimos años, se ha observado una reducción en la mortalidad a corto y largo plazo asociada al SCA, aumentando la supervivencia y pronóstico de estos pacientes y, consecuentemente, aumentando la prevalencia de la enfermedad. La disminución de la mortalidad se asocia fundamentalmente a los avances en el diagnóstico, en terapias de reperfusión, mayor accesibilidad a la angioplastia primaria, aparición de la terapia antitrombótica moderna y estrategias de prevención secundaria (26, 27).

Los datos epidemiológicos muestran una inversión en la relación SCASEST y SCACEST. Los últimos estudios publicados en España señalan que la incidencia anual de SCASEST es más alta que SCACEST. Un estudio reciente sobre la distribución del SCA en nuestro país estimó: 38.2% de SCACEST, 55.8% de SCASEST y un 6% de SCA no clasificable (24). Este cambio puede estar relacionado, además de con los factores citados previamente, con la utilización métodos de troponina de mayor sensibilidad (28-31).

También se estimó en el mismo estudio un importante aumento esperable en la incidencia de SCA durante los próximos 35-40 años, paralelo al envejecimiento poblacional. Así, desde 2013 a 2049 se espera que los casos de SCA se incrementen

entre un 69 y un 116% en el grupo de edad más avanzada, aunque también se espera mayor incidencia en grupos de menor edad (24).

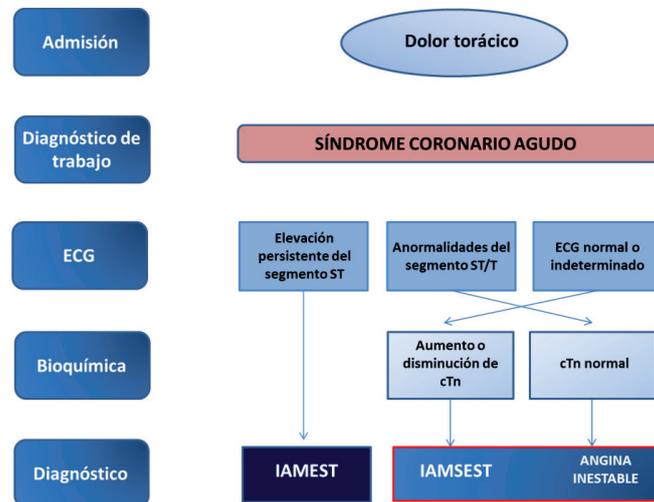
En el registro DIOCLES (Descripción de la Cardiopatía Isquémica en Territorio Español) promovido por la Sección de Cardiopatía Isquémica y Cuidado Agudos Cardiovasculares de la Sociedad Española de Cardiología y por la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y de Unidades Coronarias, la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con SCA en España (4.1%) disminuyó con respecto al último registro disponible (5.7%) correspondiente a los años 2004-2005 (32). El SCASEST presentó la menor tasa de mortalidad hospitalaria (2.4%) frente a SCACEST (6.6%) y el SCA inclasificable (7.8%) (33).

La mortalidad a los 30 días fue del 4.8%; 8% en SCACEST, 3.2% en SCASEST y 8.1% en SCA inclasificable. La mortalidad a los 6 meses de todos los pacientes fue del 3.8%. La supervivencia a los 6 meses fue mayor para SCASEST que para SCACEST y SCA inclasificable (33).

1.4. DIAGNÓSTICO DEL SCASEST

El síntoma más importante del SCA que pone en marcha toda la cascada diagnóstico-terapéutica es el dolor torácico. Los pacientes atendidos por dolor torácico de presumible origen isquémico son catalogados como sospecha de síndrome coronario agudo. El diagnóstico diferencial entre los distintos SCA, así como la actitud terapéutica, se basa en el ECG y su evolución y la demostración de la existencia de daño miocárdico mediante confirmación con marcadores bioquímicos (troponina).

Figura 2. Espectro de los SCA.



1.4.1. PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL SCASEST

La presentación clínica del SCASEST incluye una gran variedad de síntomas. El principal síntoma típico es el dolor anginoso que se presenta como presión retroesternal o pesadez (angina) que irradia a brazo izquierdo, cuello o mandíbula, que puede ser intermitente o persistente (34). Puede ir acompañado de otra sintomatología como diaforesis, náuseas, dolor abdominal, disnea o síncope. Existe también presentaciones designadas como “atípicas” que incluyen dolor epigástrico, indigestión, dolor torácico punzante, dolor torácico con características pleuríticas o disnea creciente (35). Se observan preferentemente en pacientes de edad avanzada, mujeres, pacientes con diabetes, enfermedad renal crónica o demencia (36). También es posible el desarrollo de un SCASEST en pacientes asintomáticos.

- Pacientes con dolor torácico y elevación persistente (>20 minutos) del segmento ST son clasificados como SCACEST. La mayoría de estos pacientes

desembocan en un IAMEST. La acción inmediata es el tratamiento de reperfusión mediante angioplastia primaria o fibrinólisis.

- Los pacientes con dolor torácico sin elevación del segmento ST se encuadran dentro de los SCASEST. El SCASEST comprende clínicamente a la angina inestable (AI) y el IAMSEST. Troponina elevada sugiere IAMSEST y está indicada la realización de una coronariografía en las 24-72 horas posteriores al evento agudo. Troponina normal sin cambios isquémicos en el ECG requiere la realización de un test de isquemia no invasivo para descartar la AI que cursa con valores de troponina normales.
- Los pacientes con ECG normal, sin cambios evolutivos, sin recurrencia de síntomas, sin elevación de troponina y con una ergometría negativa, probablemente no tienen un origen isquémico de su dolor torácico.

El reto diagnóstico se plantea cuando el ECG es normal, casi normal o cuando el ECG es anormal en condiciones basales debido a otras patologías concomitantes. Existen muchas situaciones que pueden cursar con elevaciones de troponina, dificultando el diagnóstico de SCASEST (Tabla 1).

Tabla 1. Posibles causas de elevación de troponina cardiaca en ausencia de síndromes isquémicos coronarios.

ENFERMEDADES Y TRASTORNOS CARDIACOS

1. Lesión miocárdica

- Ablación por radiofrecuencia
- Amiloidosis cardiaca
- Cardioversión
- Cierre de comunicación interventricular
- Cirugía cardiaca
- Contusión cardiaca
- Descargas de desfibrilador implantable
- Intervención coronaria percutánea
- Miocarditis
- Pericarditis
- Taquicardia supraventricular
- Transplante cardiaco
- Vasoespasma coronario

2. Aumento del tamaño cardiaco

- Hipertrofia ventricular izquierda
- Insuficiencia cardiaca
- Miocardiopatía dilatada
- Miocardiopatía hipertrófica

ENFERMEDADES NO CARDIACAS

1. Trastornos de órganos específicos

- Edema pulmonar
- Embolia pulmonar
- Hemorragia subaracnoidea
- Ictus
- Hipertensión pulmonar primaria
- Insuficiencia renal crónica

2. Trastornos generales

- Agentes simpaticomiméticos
- Ejercicio de resistencia intenso
- Pacientes en estado crítico
- Quimioterapia a dosis altas
- Sepsis y shock séptico

3. Causas metodológicas

- Anticuerpos heterófilos
- Coágulos de fibrina
- Factor reumatoide

1.4.2. EVALUACIÓN Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN EL SCASEST

La trombosis aguda sobre la rotura de una placa de ateroma la convierte en una lesión inestable con el riesgo inherente de progresión de la isquemia y por tanto de alteraciones hemodinámicas, eléctricas y clínicas para el paciente que pueden conducir a un IAM o muerte a corto o largo plazo. El tratamiento farmacológico y la revascularización tienen como objetivo prevenir la progresión de la isquemia y las complicaciones pero conllevan riesgos hemorrágicos que obligan a una valoración del riesgo en cada paciente. En esta valoración se tienen en cuenta diferentes indicadores:

- Indicadores de riesgo universales: edad avanzada, diabetes mellitus, hipertensión, insuficiencia renal.
- Presentación clínica inicial. Síntomas en reposo. Síntomas tras ejercicio. Episodios previos. Taquicardia, hipotensión, insuficiencia cardiaca.
- Indicadores electrocardiográficos.
- Marcadores bioquímicos. Las troponinas T e I son los marcadores de elección para predecir el resultado clínico a corto plazo (30 días) con respecto al IAM y la muerte (37).

La evaluación del riesgo es un proceso continuo que comienza desde que el paciente llega al área de urgencias, continúa durante su ingreso hospitalario hasta el alta, e incluso sigue hasta el año. La combinación de todas las variables clínicas, electrocardiográficas y bioquímicas decidirá el nivel asistencial más adecuado para el ingreso del paciente (38) y para la estrategia terapéutica a seguir. Debe realizarse lo antes posible para identificar a los pacientes de alto riesgo y comenzar sin demora la estrategia invasiva. Existen clasificaciones de riesgo predefinidas siendo las más

utilizadas las clasificaciones de riesgo Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) (39) y TIMI (40). Utilizan un *score* de riesgo para la estratificación de pacientes con SCA dividiéndolos en categorías a nivel pronóstico que permitan el manejo del paciente en función de su nivel de riesgo. Existen algunas diferencias entre las dos clasificaciones. La clasificación GRACE aporta una estratificación más precisa del riesgo tanto al ingreso como al alta pero su cálculo es más complejo (41, 42). TIMI presenta un cálculo más sencillo pero menor poder discriminatorio.

La troponina adquiere un papel fundamental además de en el diagnóstico, en la evaluación y estratificación del riesgo de estos pacientes. Desde hace años ha quedado demostrada la capacidad de la troponina para identificar a pacientes de alto riesgo (43) y aportar información a nivel pronóstico con respecto a las complicaciones cardiovasculares a corto y largo plazo (44-48). Este aumento del riesgo de complicaciones cardiovasculares en los pacientes, asociado a concentraciones aumentadas de troponina cardíaca es independiente de otras variables de riesgo, como los cambios en el ECG y la concentración aumentada de los marcadores de inflamación (49, 50).

Resultados seriados de troponinas negativas en un contexto de isquemia miocárdica no aseguran un buen pronóstico del paciente (51) y no están exentos de complicaciones a corto o medio plazo (52-55).

1.5. MARCADORES BIOQUÍMICOS DE DAÑO MIOCÁRDICO

La isquemia miocárdica es una entidad multifactorial en la que existe un desequilibrio entre la oferta y la demanda de energía por el miocardio. Tiene como consecuencia la pérdida de la capacidad contráctil de la fibra muscular cardíaca.

El miocardio requiere una gran cantidad de energía en forma de adenosín trifosfato (ATP), y para su obtención utiliza rutas metabólicas aeróbicas. Por ello, cuando una arteria coronaria sufre una reducción crítica del flujo sanguíneo, bien por la ruptura de una placa de ateroma o por otra causa, en el miocardio isquémico se produce un cambio de metabolismo aerobio a anaerobio, acumulando lactatos y otros productos metabólicos que producen acidosis celular. La capacidad de generar energía por los miocitos se reduce drásticamente y se agotan las reservas de ATP en un corto espacio de tiempo (56) ocasionando un déficit energético. La contracción cesa pronto por la falta de energía (ATP) y el desplazamiento de los iones de calcio de las miofibrillas por los radicales de hidrógeno generados en la acidosis. Los iones de potasio emigran al exterior de las células, con entrada de los iones de sodio, y se generan cambios en la diferencia de potencial transmembrana e inflamación del miocardio por acumulación intracelular de sodio (57). Como consecuencia del desequilibrio osmótico, se produce activación de proteasas y fosfolipasas, entrada descontrolada de calcio, desorganización estructural y finalmente muerte celular.

Si la isquemia es de corta duración, ocasionará un daño reversible y el paciente sufrirá una angina. Si la isquemia se prolonga, la falta de oxígeno producirá un daño irreversible ocasionando muerte celular, sufriendo el paciente un infarto agudo de miocardio. Al producirse rotura celular saldrán a la circulación los constituyentes de las células miocárdicas dañadas.

Ante una situación de necrosis-isquemia las primeras sustancias que saldrán a circulación sistémica serán aquellos constituyentes de bajo peso molecular disueltos en el citoplasma. En los primeros estadios de la isquemia, cuando el proceso es aún reversible, se produce una elevación de la concentración plasmática de ión potasio. En

posteriores estadios hay salida de sustancias intermedias del metabolismo celular, como el lactato, pero dada la ubicuidad de su distribución tisular, su aumento en plasma no es cardiospecífico. La salida de iones y metabolitos ocurre durante las primeras 6 horas de la isquemia y pasado este periodo no se encuentran concentraciones elevadas de estas sustancias en el plasma. En estadios más avanzados, cuando el daño ya es irreversible y se han producido daños severos en la membrana celular, salen a la circulación sustancias macromoléculas citoplasmáticas principalmente con actividad enzimática como Lactato Deshidrogenasa (LDH), Aspartato aminotransferasa (AST=GOT), Creatina Quinasa (CK) o mioglobina. Las enzimas, al tener una ventana diagnóstica mayor, han sido tradicionalmente utilizadas como marcadores bioquímicos de elección para el diagnóstico del infarto agudo de miocardio. Si la lesión persiste, finalmente saldrán a circulación proteínas estructurales.

Desde la utilización de la actividad GOT en los años 50 como marcador de necrosis miocárdica hasta la actualidad han aparecido muchos biomarcadores con mejoras en sensibilidad y especificidad capaces de detectar necrosis miocárdica de pequeña extensión e incluso isquemia miocárdica.

A finales de los años 50 se utilizó la GOT como marcador de daño miocárdico (58). No es un marcador cardiospecífico, ya que también aparece elevado en hepatopatías y daño del músculo esquelético. En los años 60 se demostró la superioridad de la actividad catalítica de la CK medida como actividad frente a la GOT como marcador cardiospecífico. La CK es una enzima citoplasmática de localización preferente en el músculo estriado y que en la necrosis miocárdica comienza a elevarse a partir de las 4-6 horas del inicio de los síntomas. No es una molécula cardiospecífica

y puede elevarse en una gran variedad de patologías sin existencia de necrosis miocárdica.

Posteriormente se desarrollaron diferentes métodos para la medida de las isoformas de la CK. La CK presenta 3 isoformas compuestas cada una por dos monómeros, M y B, agrupándose en dímeros. CK-MM se localiza en el músculo estriado esquelético y representa el 95% del total de CK. CK-MB presenta localización miocárdica principalmente. CK-BB se localiza en sistema nervioso central e intestino.

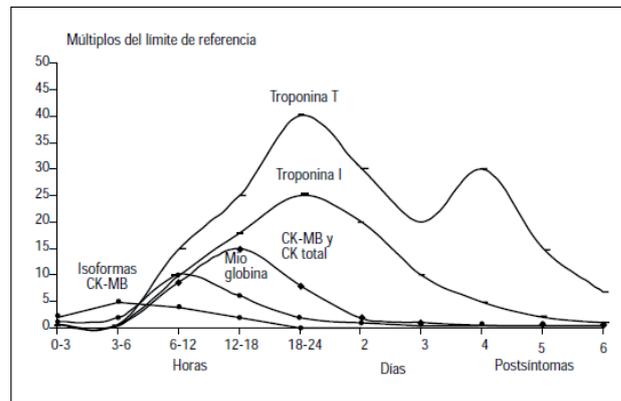
Tabla 2. Historia del uso de marcadores bioquímicos de daño miocárdico.

HISTORIA DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS DE DAÑO MIOCÁRDICO	
DÉCADA	MARCADOR BIOQUÍMICO
Finales 50	Aspartato aminotransferasa (AST, GOT)
60	Creatina Quinasa (CK, CPK)
70	Isoenzima Creatina Quinasa (Actividad CK-MB)
70	Isoenzimas Lactato Deshidrogenasa (ratio LDH1/LDH2)
Finales 80	Concentración CK-MB masa
Mediados 90	cTnl, cTnT

CPK=Creatina fosfoquinasa

En los 70 surge la electroforesis de las isoenzimas de la CK, siendo la actividad de CK-MB la más ampliamente utilizada debido a su cardiospecificidad. Una forma de mejorar la especificidad era informar la medida de la CK-MB como cociente frente a la actividad catalítica total de la CK total (59). Durante años fue el método de elección pero dejó de utilizarse debido a su falta de precisión y a la difícil automatización. Fue también en la misma década cuando se utilizó la enzima LDH (60) y sus isoformas (LDH1, LDH2). La LDH alcanza su máximo entre las 36 y 48 horas después del infarto y el ratio LD1/LD2 permanece alterado entre cuatro y siete días. AST y LDH no se usan en el diagnóstico del infarto por su baja especificidad.

Figura 3. Evolución temporal de los marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica postinfarto de miocardio (61).



A finales de los 80 se comercializaron inmunoensayos para la medida de concentración de masa de CK-MB más específicos que solventaron los problemas metodológicos de los métodos de medida de actividad catalítica. Esto unido a la mejora en la estabilidad y precisión, las medidas de CK-MB masa desplazaron a las de actividad. El aumento en plasma de CK-MB es visible a las 4-6 horas de inicio del dolor y puede permanecer elevada hasta las 24-36 h (62, 63). Debido a su rápida cinética de eliminación es considerado un buen biomarcador de reinfarto. No presenta una cardioespecificidad suficiente y no es marcador precoz de necrosis miocárdica.

También a finales de esta década se desarrollaron inmunoensayos para mioglobina. La mioglobina es una proteína citoplasmática de bajo peso molecular presente en músculo esquelético y miocárdico. Alcanza rápidamente la circulación sanguínea tras una alteración en la permeabilidad de la membrana celular. Es el primer marcador proteico no específico de daño miocárdico que aparece elevado tras un infarto, pudiéndose detectar a partir de la primera o segunda hora desde el inicio de la

sintomatología. Su utilidad radica en el elevado valor predictivo negativo en las primeras horas del IAM (64, 65) y durante años se ha utilizado conjuntamente con otros biomarcadores más cardioespecíficos como troponina y CK-MB (66).

A mediados de los 90 aparecieron los primeros inmunoensayos tanto para troponina T e I. Su utilización en la práctica clínica supuso un gran impacto en la gestión, estratificación del riesgo del SCA. Desde entonces la troponina es considerada el marcador por excelencia de daño miocárdico debido a su elevada especificidad y sensibilidad.

1.5.1. TROPONINA

El término troponina hace referencia a una familia de proteínas de unión a tropomiosina que gobiernan el acoplamiento excitación-contracción del músculo. Se encuentra periódicamente a lo largo de los filamentos delgados de las miofibrillas, en combinación con la proteína tropomiosina. Existen 3 subunidades de troponina que se nombran según su función: troponina T (TnT), subunidad de unión a tropomiosina, troponina I (TnI), subunidad inhibidora, inhibe la unión actina-miosina en ausencia de calcio) y troponina C (TnC) subunidad de unión al calcio. El complejo regula la interacción calcio-dependiente de actina y miosina y juega, de esta manera, un papel integral en la contracción muscular. La unión del calcio a su receptor produce la inhibición de la acción de la troponina I sobre la tropomiosina, permitiendo la formación de los puentes actina-miosina y activando de este modo la contracción.

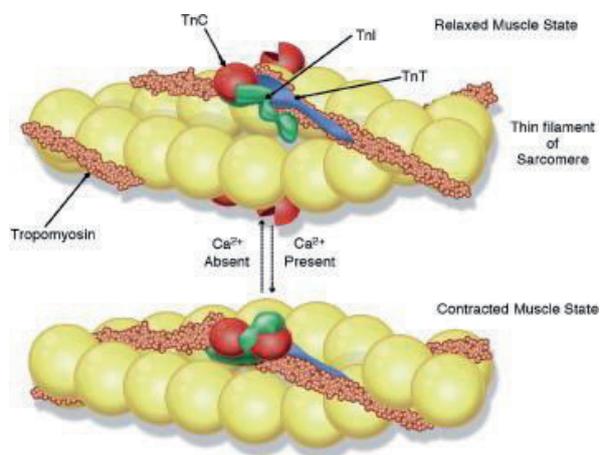
Los diferentes tipos de músculo del organismo presentan características distintas de contracción; ello se debe a diferentes estructuras genéticamente determinadas en algunas de las proteínas miofibrilares. Así, las formas existentes de

troponina I (troponina I cardiaca, troponina I esquelética rápida y troponina I esquelética lenta) y troponina T en el músculo esquelético y cardiaco están codificadas por genes diferentes y poseen estructuras perfectamente diferenciadas ya que presentan distinta composición de aminoácidos (67). Las formas que se encuentran en las fibras de tipo 2 y el músculo cardiaco son idénticas para la troponina C, lo que descarta su uso como marcador diferencial. Las subunidades troponina T e I difieren significativamente entre las formas de músculo cardiaco y esquelético, lo que ha permitido desarrollar inmunoensayos específicos para las isoformas cardíacas de cada una de ellas (68-70).

La troponina cardiaca I (cTnI), con un peso molecular de 23kDa, tiene una secuencia de 209 aminoácidos que se diferencia en un 40% de la isoforma de contracción lenta del músculo esquelético y algo menos para la isoforma de contracción rápida. La troponina T, con un peso molecular de 37 kDa, también presenta dos formas de músculo esquelético y una de músculo cardiaco. La troponina T cardiaca (cTnT) presenta una homología del 56.6% con la troponina T de fibras musculares esqueléticas de contracción rápida, diferenciándose en 125 aminoácidos. Con respecto a las fibras musculares esqueléticas de contracción lenta, cTnT presenta una homología del 58.3% y se diferencian en 120 residuos de aminoácidos. Por ello la medición de la troponina T o de troponina I permite el reconocimiento específico de daño miocárdico aún en presencia de daño muscular esquelético concomitante. Se encuentra una forma “cardiaca” de troponina T en el músculo esquelético fetal (71) y de nuevo durante la regeneración del músculo en las miopatías crónicas (72); sin embargo, esta forma no parece ser reconocida por los anticuerpos para la forma cardiaca que se utilizan en los métodos de cTnT (73).

La mayor parte de cTnT se encuentra ligada estructuralmente al complejo tropomiosina, y es liberada vía degradación proteolítica (74, 75) como respuesta a una situación de isquemia. Sólo aparece en plasma tras lesiones celulares irreversibles. Sin

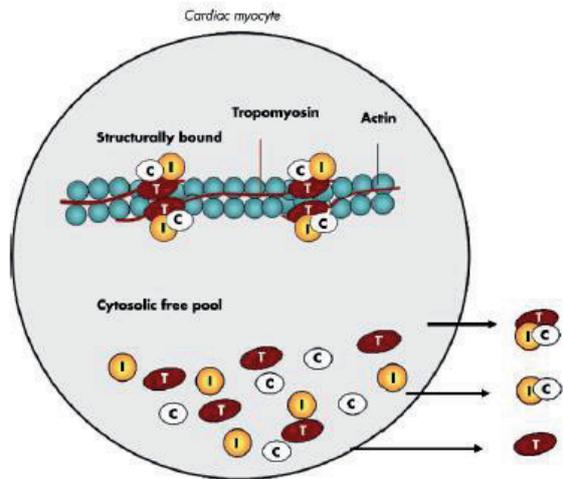
Figura 4. Subunidades de troponina en la miofibrilla.



embargo, una pequeña proporción de la troponina del miocardio está libre en el citoplasma. Esta proporción es, como media del 6% para la cTnT y ligeramente más baja (2%-8%) para la cTnI (76).

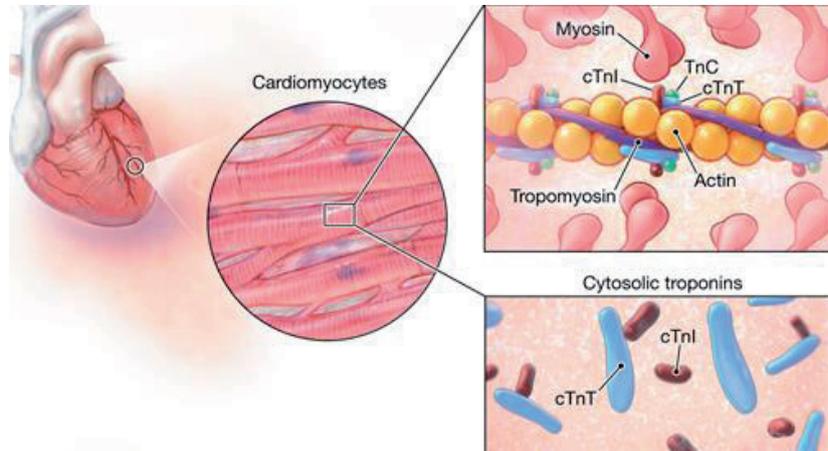
Ello le confiere una precocidad en la detección de las lesiones celulares semejante a otras proteínas citoplasmáticas. Diversos autores relacionan la liberación de esta pequeña porción de troponina citoplasmática con lesiones reversibles de las células miocárdicas, proporcionando una información importante para establecer el pronóstico y la estratificación del riesgo que presentan estos pacientes tanto en la probabilidad de padecer episodios cardiacos adversos en los días siguientes al inicio del dolor, como en el riesgo relativo de muerte.

Figura 5. Representación del filamento fibrilar cardiaco. cTn se encuentra formando parte de la estructura del complejo contráctil y en el pool citosólico. Liberación de cTn desde el cardiomiocito como complejos o como formas libres (77).

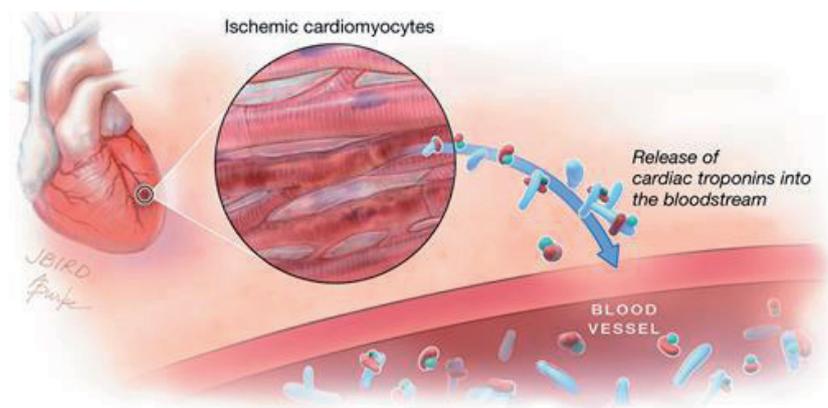


La isquemia miocárdica origina una modificación post-traducciona que incluye degradación selectiva, formación de complejos covalentes, fosforilación y/u oxidación, y acetilación N-terminal (78-82). En sangre podemos encontrar una mezcla de formas modificadas, degradadas y truncadas de cTn. Tras un infarto se libera inicialmente cTnT libre y posteriormente cTnI libre y complejos terciarios constituidos por cTnT-cTnI-cTnC. Los complejos se disocian en cTnT libre y complejos binarios cTnI-TnC (81). La cTnI se libera principalmente en forma de complejo binario cTnI-TnC. cTnI libre es segregada de forma oxidada o reducida (83) en fases más precoces mientras que el complejo es de liberación más tardía. Una vez en el plasma, cTnI y sus complejos pueden ser fosforilados, desfosforilados o degradados proteolíticamente.

Figura 6. Liberación de troponinas cardiacas durante la isquemia miocárdica (84).



A. Estructura de las troponinas cardiacas



B. Daño miocárdico inducido por la isquemia.

Su vida media plasmática es de 120 minutos (85) pero presenta una ventana diagnóstica amplia debida a la liberación continua desde el pool miofibrilar en las células necrosadas. Hasta la aparición de los métodos de alta sensibilidad, la troponina no podía ser detectada hasta las 4-6 horas del inicio de los síntomas de un proceso de necrosis miocárdica, convirtiéndola en un marcador de baja sensibilidad en las

primeras horas del infarto. cTnT presenta un máximo a las 12 horas, seguido de una meseta hasta las 48 horas y un descenso de media a los 10 días (5-15 días). cTnI presenta un cinética semejante pero con un máximo de menor magnitud (86) y un tiempo de normalización más corto que cTnT (5-10 días). La larga permanencia de la troponina en el plasma puede, en ocasiones, enmascara la aparición de un reinfarto. En estos casos se requiere la utilización de un marcador de vida media plasmática más corta como CK-MB.

1.5.1.1. Evolución de las técnicas de determinación troponina y definición de infarto

La medida de las troponinas cardiacas se introdujo a comienzos de los años noventa cuando se desarrollaron los primeros inmunoensayos para su determinación. La primera generación de análisis para medir los niveles de troponina T solo era capaz de medir valores relativamente elevados de troponina. Además mostraba cierta reactividad cruzada con la TnT del músculo esquelético, por una unión inespecífica a la troponina de este músculo. Aun así, eran sustancialmente más sensibles que la CK-MB para el diagnóstico del IAM. Este problema fue corrigiéndose con la aparición de métodos analíticos de mayor sensibilidad de segunda, tercera y cuarta generación y ensayos de troponina I que miden concentraciones 10-20 veces inferiores a los ensayos iniciales y no muestran dicha reactividad cruzada, hasta llegar a los métodos de alta sensibilidad.

La mejora en la cardioespecificidad y en el rendimiento diagnóstico de la troponina desplazó a otros marcadores en la evaluación del SCA. Supuso una revolución en la práctica clínica que promovió una nueva redefinición de infarto en el

año 2000. La European Society of Cardiology y el American College of Cardiology, redefine el infarto basándose en las guías que en 1999 había desarrollado la *National Academy of Clinical Biochemistry* norteamericana (87), donde los marcadores bioquímicos adquieren mayor relevancia que en la anteriormente formulada en 1971 por la organización mundial de la Salud (OMS, 1971) (88). En esta redefinición de IAM del año 2000 (89) se recomienda el uso de troponina, o en su defecto, CK-MB masa. Un valor de troponina superior al percentil 99 de una población de referencia sana en las primeras 24 horas de un episodio clínico de isquemia coronaria (medido con un CV menor o igual al 10%) era diagnóstico de IAM, incluso sin elevación de CK-MB. Para la valoración del infarto utilizando CK-MB masa en un contexto de isquemia coronaria, al menos un valor debía duplicar el límite superior de referencia o dos valores debían estar por encima del mismo.

Los métodos existentes en ese momento medían el valor del percentil 99 de troponina con una imprecisión analítica elevada. Ese coeficiente de variación del 10% se observaba en valores mayores al percentil 99 lo que conducía a una menor sensibilidad diagnóstica del IAM. Posteriormente se aceptó que un coeficiente de variación del 20% no era causa de valores falsamente positivos en el diagnóstico del IAM.

Esta nueva definición supuso un reto para los fabricantes de inmunoensayos quienes focalizaron su esfuerzo en mejorar el nivel de imprecisión analítica principalmente a niveles bajos para mejorar la sensibilidad diagnóstica. La mejora de la sensibilidad analítica de los nuevos métodos conlleva un aumento en la sensibilidad diagnóstica del IAM, y por tanto, un aumento del número de diagnósticos de IAM.

Hasta la aparición de los métodos de alta sensibilidad, sólo existía en el mercado un ensayo para cTnT. Los resultados obtenidos con este método entre laboratorios eran comparables y podía establecerse un único límite de referencia para definir necrosis miocárdica. En cambio, existían varios métodos de troponina I, que diferían entre sí (90) ya que utilizan diferentes anticuerpos dirigidos frente a distintos epítomos de la molécula capaces de reconocer todas las formas circulantes de troponina I. La coexistencia de métodos con diferente grado de reconocimiento de las distintas formas de cTnI fue motivo de confusión en su uso clínico debido a que resultados y valores de referencia no eran transferibles entre laboratorios.

En el año 2007 (91) las sociedades científicas actualizaron la definición de IAM en el que continúa recomendando la troponina como el biomarcador de elección. En ella se establece que se debe observar un aumento o disminución de las concentraciones de troponina igual o mayor a 3 veces la desviación estándar del método analítico en el valor de troponina medido. Pero estos valores varían en función del perfil de precisión de cada método, sobre todo a valores de troponina bajos, próximos al percentil 99, la imprecisión suele ser muy superior a la existente a valores más elevados.

Surge la necesidad de detectar cambios seriados de troponina y de calcular con mayor exactitud el percentil 99 ya que la capacidad diagnóstica y pronóstica de este biomarcador se establece a partir de valores que superen el percentil 99 que se instaura según una población de referencia con una precisión analítica tal que presente un coeficiente de variación inferior al 10% en ese valor de corte. Esto unido al conocimiento de que valores de troponina inferiores al percentil 99, pero detectables

con los actuales métodos identifican a pacientes con riesgo cardiovascular aumentado (53-55), estimuló el desarrollo de métodos más precisos y de mayor sensibilidad analítica para medir troponina.

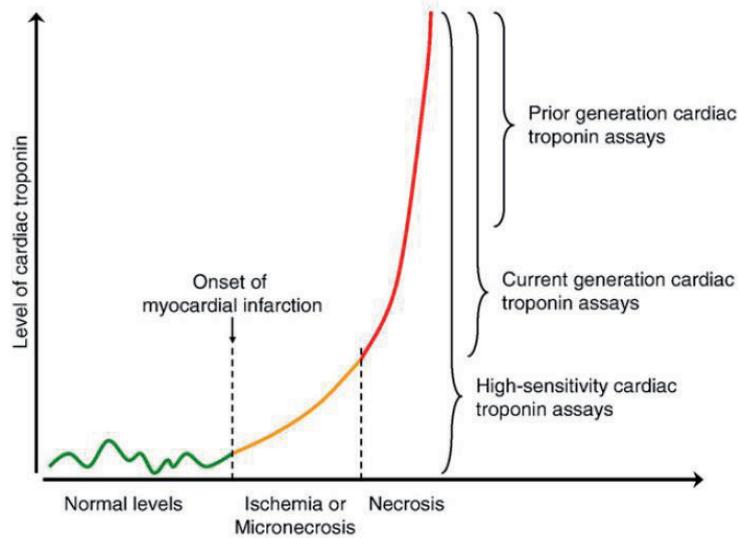
Tabla 3. Características analíticas de métodos aprobados para medir cTn en el año 2009 (Septiembre 12) según el Committee on Standardization of Cardiac Damage Markers (C-SCDM) de la International Federation of Clinical Chemistry (IFCC).

MÉTODOS	LD	p99 (CV%)	CV=10%
<i>Concentración de troponina (µg/L)</i>			
Abbott AxSYM ADV	0.02	0.04 (14%)	0.16
Abbott ARCHITECT	0.009	0.028 (14%)	0.032
Abbott i-STAT	0.02	0.08 (16.5%)	0.10
Alere Triage	0.02	<0.05 (ND)	ND
Alere Triage Cardio3 ^a	0.05	0.02 (17%)	ND
Beckman Access AccuTnl	0.01	0.04 (14%)	0.06
bioMérieux Vidas Ultra	0.01	0.01 (27.7%)	0.11
Mitsubishi Pathfast	0.008	0.029 (5.0%)	0.014
Ortho Vitros ECI ES	0.021	0.034 (10%)	0.034
Radiometer AQT90 cTnl	0.009	0.023 (17.7%)	0.039
Radiometer AQT90 cTnT	0.008	0.017 (15.2%)	0.027
Response RAMP	0.03	<0.01 (18.5% a 0.05)	
Roche Cobas h232 Cardiac T ^{a,b}	0.05	ND	ND
Roche Elecsys TnT 4 ^a Gen	0.01	<0.01	0.030
Roche Elecsys Tnl	0.16	0.16 (10%)	0.30
Roche Cardiac Reader cTnT ^c	0.03	ND	ND
Siemens Centaur Ultra	0.006	0.04 (8.8%)	0.03
Siemens Dimension RxL	0.04	0.07 (20%)	0.14
Siemens Immulite 2500	0.1	0.2 (ND)	0.42
Siemens Stratus CS	0.03	0.07 (10%)	0.06
Siemens Vista	0.015	0.045 (10%)	0.04
Tosoh AIA	0.06	<0.06 (ND)	0.09

LD = Límite de detección; ND = no disponible; 4^a Gen = métodos de 4^a generación
a= No autorizado por la US Food and Drug Administration.
b= Estandarizado frente a método hs-cTnT.
c= Estandarizado frente a método de cTnT de 4^a Gen.

De esta forma aparecen métodos de sensibilidad mejorada, hasta llegar a los métodos de alta sensibilidad, designados como “high-sensitive” (hs). Estos métodos son capaces de medir concentraciones mínimas de troponina en individuos con angina estable (92, 93) y en individuos sanos (94).

Figura 7. Rangos de detección de diferentes métodos de troponina (95).



La línea verde representa el turnover normal de troponinas en humanos. Inmediatamente después del inicio del infarto de miocardio, un leve aumento puede ser visto tras que refleja la liberación de la troponina citosólica inducida por la isquemia o micronecrosis (línea naranja). Después de 2-6 horas se observa un marcado aumento de los niveles de troponina que reflejan la extensión de la necrosis miocárdica (línea roja). Sólo este mayor aumento de troponina puede ser detectado por las primeras generaciones de métodos de troponina y algunos métodos actuales. Métodos de troponina de alta sensibilidad también pueden detectar niveles más bajos incluyendo isquemia/micronecrosis e incluso el turnover normal.

Un método de alta sensibilidad para la determinación de troponina se define cuando cumple los dos siguientes criterios:

- Presente una imprecisión analítica en el p99 < o igual al 10%.
- Las concentraciones medidas por debajo del p99 deben ser obtenidas a valores por encima del límite de detección del ensayo en al menos el 50% (idealmente el 95%) en individuos sanos.

Actualmente existen 5 ensayos de hs-cTnT en el mercado, 4 para cTnI y 1 para cTnT, siendo este último, hs-cTnT Roche Elecsys el más ampliamente utilizado (salvo en EE.UU.).

Tabla 4 . Métodos de alta sensibilidad actualmente aprobados para la determinación de troponina cardiaca según el Working Group on Standardization of Troponin I (WG-TnI de la International Federation of Clinical Chemistry (IFCC).

CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DE LOS MÉTODOS DE ALTA SENSIBILIDAD DE cTn			
Métodos hs-cTnI	LD	Concentración de troponina (ng/L)	
		p99 (CV%)	10% CV
Abbott ARCHITECT	1-2	16 (5.6%)	3.0
Beckman Access	2-3	8.6 (10%)	8.6
Nanosphere MTP	0.2	2.8 (9.5%)	0.5
Singulex Erenna	0.09	10.1 (9.0%)	0.5
Siemens Vista	0.5	9 (5.0%)	3.0
Concentración de troponina (ng/L)			
Métodos hs-cTnT	LD	p99 (CV%)	10% CV
Roche Elecsys	5.0	14 (13%)	13

Datos obtenidos en [http://www.ifcc.org/media/218177/IFCCTroponin Tables ng_L Update_December 2012.pdf](http://www.ifcc.org/media/218177/IFCCTroponin%20Tables%20ng_L_Update_December%202012.pdf)

Finalmente, en 2012 (96), se establece la tercera redefinición de infarto agudo de miocardio: *“cualquier elevación y descenso gradual de la troponina con al menos un valor por encima del p99 con respecto a una población de control de sujetos sanos que se acompañe de síntomas presumiblemente isquémicos o de alteraciones de la repolarización del ECG (elevación, descenso del ST o T negativas), deben considerarse un IAM”*.

Desde el año 2000, con la primera definición de IAM, y de forma sucesiva en 2007 y 2012, con las siguientes actualizaciones en la definición, la troponina es considerada el marcador bioquímico de elección en el diagnóstico, estratificación del riesgo, pronóstico y guía del tratamiento en los pacientes con SCA.

1.5.1.2. Delta troponina

En este contexto de mejora tecnológica en cuanto a sensibilidad e imprecisión analítica de los métodos de cuantificación de troponina a valores bajos y fisiológicos, que han supuesto un reto clínico por la disminución de la especificidad para IAM, adquiere relevancia el concepto de delta troponina. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology/American Heart Association/World Heart Federation Task Force recomendaron en la tercera definición de infarto que el diagnóstico se realizara solo en presencia de aumento o disminución de troponina cardiaca y las guías de práctica clínica actuales ya recomiendan la determinación de troponina en muestras seriadas y medición de este patrón dinámico (delta troponina) en el tiempo. Conocer cuál es la magnitud del cambio es esencial como herramienta que permita la discriminación del posible origen coronario de un dolor torácico agudo frente a un evento crónico o de otras patologías que produzcan elevaciones de troponina sin SCA.

Todavía no existe un criterio universal establecido para valorar el “cambio o cinética” entre los valores seriados. Llegar a un consenso puede ser algo complejo. Hay que considerar diversos aspectos como el tiempo (horas) de valoración de la cinética, método de determinación empleado, valor inicial de troponina, patrón de aumento o de disminución, etc. Hay que tener en cuenta que la observación de cambio en los valores seriados, no son siempre indicativos de IAM, sino que refieren lesión miocárdica activa con necrosis también presente en otras patologías diferentes al SCA como embolia pulmonar, sepsis, etc.

Durante los últimos años se han publicado diferentes aproximaciones basados en distintos criterios en la búsqueda de un consenso para delta troponina.

Inicialmente el ACCF/grupo de trabajo de la AHA/WHF Joint ESC para la definición universal de infarto de miocardio y la Academia Nacional de Bioquímica Clínica (NACB) recomiendan un cambio del 20% a partir de un valor de troponina por encima del p99 como indicativo de necrosis miocárdica. Este valor se seleccionó de forma empírica como un valor que supera la imprecisión analítica, basado en un 5-7% de CV analítico total y en un subgrupo de pacientes con enfermedad renal terminal (97). Estos aumentos relativos son comunes en pacientes sin evidencia de isquemia sobre todo con cambios absolutos pequeños.

Algunos autores han propuesto como criterio de cambio para los métodos de alta sensibilidad o ultrasensibles el Valor de Referencia del Cambio (VRC) calculado en sujetos sanos y basado en la variabilidad biológica y el coeficiente de variación del método. Establecieron que un cambio seriado superior al VRC podría atribuirse a un proceso agudo o a la agudización de un proceso crónico previo. Utilizando el VRC algunos autores recomiendan el uso de criterio de cambio relativo con un valor del 50% (98).

Otros autores recomiendan y apuestan por la superioridad del cambio en términos absolutos (99) frente al cambio relativo (100). Los puntos de corte establecidos dependen del tiempo entre las muestras y el método de troponina empleado.

Actualmente las casas comerciales recomiendan establecer por cada laboratorio su valor de cambio.

1.5.1.3. Implantación hs-cTnT en la práctica clínica

La rapidez en el diagnóstico de IAMSEST o de AI es crítica para el inicio del tratamiento, el manejo del paciente y la optimización de los recursos asistenciales.

Durante años la principal limitación de los métodos convencionales de troponina cardiaca era su baja sensibilidad en el momento de la presentación del evento durante las primeras horas. Esta limitación venía condicionada por el límite de detección de los métodos, superiores en muchos casos al p99 de una población de referencia y por la imprecisión analítica a estos niveles, que superaba el 10%. Como consecuencia, los aumentos plasmáticos en las concentraciones de troponina no podían ser observados hasta las 3-4 horas desde el inicio del dolor, y en numerosas ocasiones, era necesario realizar niveles seriados de troponina a las 6 y 12 horas para llegar a un diagnóstico. Un retraso en la exclusión del IAM aumentaba el tiempo de espera de los pacientes en las salas de los Servicios de Urgencias y un retraso en la confirmación diagnóstica podía aumentar el riesgo de complicaciones, además del coste económico que ambas situaciones suponía.

Durante los últimos años, los hospitales han ido sustituyendo los métodos convencionales por los de alta sensibilidad. Su implantación en la práctica clínica podría producir cambios en el diagnóstico, manejo y pronóstico de los pacientes con SCA. La mejora en la exactitud así como su precocidad para el IAM principalmente al inicio del dolor torácico ha sido demostrada en diferentes estudios. Ha permitido la identificación de más pacientes con lesión miocárdica que no hubieran sido diagnosticados con los métodos anteriores (92). En cambio, las mínimas elevaciones de troponina en pacientes con patologías diferentes al SCA son el principal inconveniente a la hora de realizar el diagnóstico. Valores de hs-cTnT bajos pero superiores al p99 son

signo de lesión miocárdica, ya sea de causa isquémica o no y predicen una evolución desfavorable. Mínimas elevaciones de troponina han podido detectarse en pacientes con angina estable, pacientes de edad avanzada y pacientes con ERC y predicen riesgo de muerte cardiovascular e insuficiencia cardiaca (92).

Las actuales guías de práctica clínica de diagnóstico y manejo del SCASEST basándose en estudios prospectivos (101) ya recomienda la regla de seriación de troponina a las 0h y 3 h desde la presentación del evento, destacando el alto valor predictivo negativo de la prueba en niveles por debajo del p99. hs-cTnT constituye una gran herramienta para descartar el IAM. Sin embargo no existe una regla tan clara que permita diagnosticar IAM y descartar AI.

A nivel global, se ha observado un ligero aumento en la incidencia de IAM, una disminución de los pacientes con AI y un marcado aumento de pacientes con patología cardiaca diferente a enfermedad coronaria pero con daño miocárdico y como consecuencia mayor riesgo cardiovascular (102). Este aumento sustancial de pacientes con niveles bajos pero positivos de troponina sigue planteando dudas en cuanto su significado clínico.

Todavía son necesarios nuevos estudios que ayuden a obtener una visión completa de la influencia de la hs-cTnT en todos los niveles asistenciales de estos pacientes. Su aportación en el diagnóstico está más clara, pero las implicaciones pronósticas de la hs-cTnT en estos pacientes no se conocen con exactitud (103, 104). Algunos estudios apuntan a que la hs-cTnT podría mejorar el pronóstico, pero se necesitan más investigaciones para poder confirmarlo (105).

HIPÓTESIS

2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

- I. La introducción de la troponina de alta sensibilidad en el Hospital Clínico Universitario de Valencia a partir de octubre de 2010 (cohorte nueva) modificará la práctica clínica de los pacientes que acuden al Servicio de Urgencias por dolor torácico sin elevación persistente del segmento ST en el electrocardiograma en comparación con el período anterior con troponina convencional (cohorte histórica). Desconocemos cómo repercutirá en el pronóstico de estos pacientes.

- II. La valoración de delta troponina con el método de alta sensibilidad proporcionará información adicional al pico máximo de cTn para el diagnóstico de síndrome coronario agudo y el pronóstico a medio plazo.

OBJETIVOS

3.1. COMPARACIÓN DE COHORTES VALORADAS CON cTn CONVENCIONAL FRENTE

A hs-cTnT

OBJETIVO PRINCIPAL

- Variable compuesta por mortalidad total, infarto agudo de miocardio tras el ingreso, revascularización post-alta o reingreso por angina inestable a los 6 meses de seguimiento.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Número de pacientes diagnosticados de infarto agudo de miocardio, número de pruebas de esfuerzo y número de coronariografías realizadas durante el episodio índice de dolor torácico.
- Frecuencia de tratamientos recomendados por las guías de práctica clínica.
- Número de revascularizaciones realizadas.
- Días de estancia hospitalaria en el episodio índice.
- Mortalidad total.

3.2. DELTA TROPONINA

OBJETIVO PRINCIPAL

- Mortalidad y reinfarto a los 6 meses de seguimiento.

OBJETIVO SECUNDARIO

- Evidencia de estenosis coronaria significativa (>50%) en la coronariografía realizada durante el episodio índice.

MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

4.1.1. COMPARACIÓN ENTRE COHORTES VALORADAS CON cTn CONVENCIONAL FRENTE A hs-cTnT

Estudio prospectivo que incluyó a 1372 pacientes consecutivos que acudieron al Servicio de Urgencias del Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV) con dolor torácico agudo de posible origen coronario a criterio del cardiólogo de guardia sin elevación del segmento ST. El grupo de estudio consta de 2 cohortes denominadas cohorte histórica y cohorte nueva, correspondientes a diferentes periodos en función del método de cTn utilizado para su cuantificación en plasma.

- La cohorte histórica, constituida con una n=699, fue recogida desde marzo de 2008 a julio del 2010 y fue valorada mediante un método cTnI convencional que era el que estaba disponible en el hospital en aquel momento.
- La cohorte nueva presenta una n=673 y fue recogida desde noviembre de 2010 a marzo de 2013 y valorada con un método de alta sensibilidad para troponina T, hs-cTnT, que se introdujo en noviembre de 2010 en el hospital.

Durante el tiempo entre ambos periodos se utilizó un método diferente y provisional de cTnT hasta la implantación del método de alta sensibilidad y estos pacientes no fueron incluidos en el estudio.

4.1.2. DELTA TROPONINA

Para el estudio de la información aportada por delta troponina sobre el pico máximo de cTn, se incluyeron los pacientes de la cohorte nueva que presentaban 2

valores de troponina seriados dentro de las primeras 6 horas desde el ingreso. De los 673 pacientes iniciales de esta cohorte, 501 cumplieron este criterio.

El estudio fue revisado y aprobado por el Consejo de Ética del Hospital Clínico de la Universidad de Valencia.

4.2. **CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN**

Criterio de inclusión

- Diagnóstico clínico de dolor torácico de posible origen coronario, establecido por el cardiólogo de guardia.

Criterios de exclusión

- Elevación del segmento ST sugerentes de infarto agudo de miocardio en el electrocardiograma inicial.
- Dolor torácico no considerado de posible origen coronario a criterio del cardiólogo de guardia, como dolor sugestivo de enfermedad no cardíaca (origen pleurítico, muscular o esquelético) o sugestivo de origen cardíaco pero diferente a enfermedad isquémica (pericarditis o síndrome aórtico agudo).
- Antecedentes conocidos de enfermedad cardíaca diferente a enfermedad coronaria (como enfermedad cardíaca valvular o cardiomiopatía).
- Taquiarritmias (>115 latidos/min) o bradiarritmias (<45 latidos/min) en el ECG inicial.

Todos los pacientes se evaluaron según el protocolo de unidad de dolor torácico del hospital que incluye la historia clínica, ECG, determinación seriada de troponina y ergometría precoz.

4.3. MANEJO DEL PACIENTE

El manejo del paciente fue el mismo en las dos cohortes. Durante el proceso de inclusión, la valoración inicial sobre el posible origen coronario o no del dolor torácico fue realizada por personal médico de urgencias no cardiólogo, quien descartó origen muscular, esquelético o dolor pleurítico. Posteriormente, en una segunda valoración, el cardiólogo de guardia confirmó el diagnóstico inicial de dolor torácico de posible origen coronario y se incluyó el paciente en el estudio.

El diagnóstico y estratificación del riesgo isquémico se basó en la combinación de la historia clínica, ECG, seriación de valores de troponina y prueba de esfuerzo precoz en pacientes sin cambios isquémicos en el electrocardiograma o sin elevación de cTn y con capacidad física (106-110).

4.3.1. HISTORIA CLÍNICA

Durante la admisión y valoración del paciente se recogieron datos demográficos, clínicos y analíticos. A continuación se describen las variables reclutadas:

- Demográficos:
 - Edad (años)
 - Sexo
- Característica del dolor:
 - Relación con el esfuerzo
 - Recurrencia (>2 episodios en 24h)

- Factores de riesgo cardiovascular:
 - Creatinina (Cr) (mg/dL) y filtrado glomerular (FG) (mL/min/1.73 m²) según la ecuación MDRD4-IDMS.
 - Hipertensión arterial (mm Hg)
 - Diabetes
 - Hipercolesterolemia (colesterol >200 mg/dL)
 - Tabaquismo
 - Antecedentes de cardiopatía isquémica:
 - Infarto de miocardio
 - Intervención coronaria percutánea (ICP)
 - Cirugía coronaria
 - Enfermedad vascular previa (arterial periférica o ictus)
 - Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) previa
 - Historia familiar de cardiopatía isquémica

4.3.2. ECG

Se utilizó un ECG de 12 derivaciones a la llegada del paciente al Servicio de Urgencias. Se consideraron cambios isquémicos en el ECG inicial los siguientes datos:

- a) descenso del segmento ST, definido por un infradesnivel del ST ≥ 1 mm.
- b) inversión de la onda T, definida por una inversión del pico de la onda T >1 mm.

Se consideró ECG no valorable, en caso de modificaciones del segmento ST-T que pudieran explicarse por otras causas (marcapasos, sobrecarga ventricular izquierda, bloqueo de rama izquierda).

4.3.3. DETERMINACIÓN DE cTn

El protocolo de evaluación recomendó 2 determinaciones seriadas de troponina por paciente. La primera a la llegada al hospital y para la segunda se recomendó un periodo de 8 horas para los pacientes valorados con cTnI y de 6 horas para los pacientes valorados con hs-cTnT. En algunos pacientes se realizaron determinaciones de troponina posteriores a criterio del cardiólogo responsable.

4.3.3.1. Muestras

Se utilizaron tubos heparinizados para la determinación plasmática de troponina cardiaca. Las muestras se enviaron al laboratorio de Urgencias del Hospital donde se centrifugaron a una fuerza centrífuga relativa (FCR) de 3000 x gravedad (x g) durante 5 minutos para proceder a su análisis.

Se desestimaron las muestras hemolizadas por su posible interferencia en la determinación.

4.3.3.2. Métodos de cuantificación de cTn

4.3.3.2.1. MÉTODO cTnI

La cohorte histórica fue valorada mediante el método de troponina I cardiaca Siemens Dimension® RxL CTNI (Dade Behring , Newark, DE , EE.UU.) en el analizador Dimension®Xpand (Dade Behring).

El método de CTNI es un enzimoimmunoensayo colorimétrico de una etapa basado en el principio sándwich. La muestra se incuba con partículas de dióxido de cromo (IV), recubiertas con anticuerpos monoclonales específicos contra la molécula de troponina I cardiaca, y con reactivo de conjugado, fosfatasa alcalina (ALP) unida a anticuerpos monoclonales específicos contra troponina I cardiaca, para formar un

sándwich partícula-cTnI-conjugado. El anticuerpo de captura reconoce los epítomos del 27-32 de la molécula de troponina I y el de detección reconoce del 41-56. El conjugado no ligado se retira mediante separación magnética y lavado. Después de la separación el sándwich partícula-cTnI-conjugado se transfiere a la cubeta de reacción donde el sándwich unido a fosfatasa alcalina (ALP) desencadena una cascada de amplificación. La ALP desfosforila el dinucleótido sintético flavinadenina-fosfato (FAD) para obtener FAD. El FAD se une a apo d-aminoácido oxidasa y la convierte en holo d-aminoácido oxidasa activa. Cada molécula de holo d-aminoácido oxidasa produce múltiples moléculas de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que en presencia de peroxidasa de rábano, convierte el ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibenzenosulfónico (DCHBS) y 4-aminoantipirina (4-AAP) en un producto coloreado que absorbe a 510 nm. El cambio de color medido es directamente proporcional a la concentración de cTnI presente en la muestra del paciente.

La técnica presenta las siguientes características analíticas:

- Límite de blanco (LB): 40 ng/L. Corresponde a la concentración debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 99% las muestras sin analito.
- p99: 70 ng/L
- CV (%) en el p99:15-22
- 10% CV: 140 ng/L

Siguiendo las recomendaciones de la casa comercial, se utilizó un valor de 200 ng/L como punto de corte para el diagnóstico de infarto de miocardio.

4.3.3.2.2. MÉTODO hs-cTnT

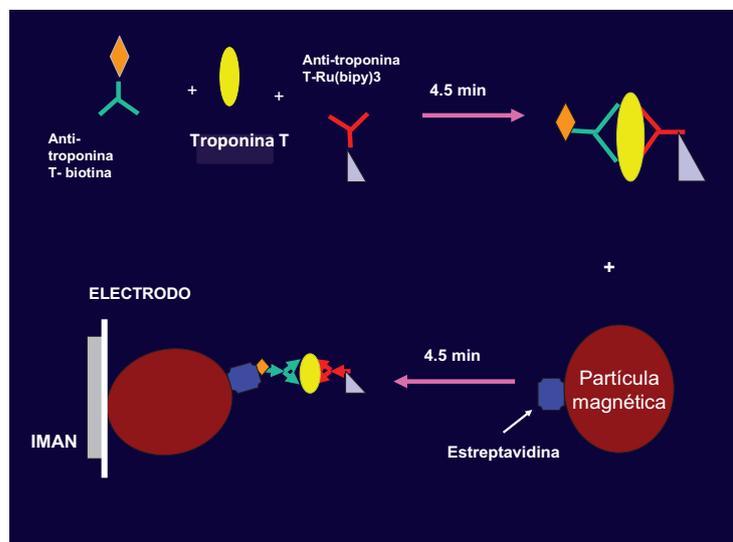
Para la cohorte nueva se utilizó el método de alta sensibilidad para troponina T (hs-cTnT) Elecsys hs-cTnT (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza) en el analizador Cobas® 6000 Roche.

El método es un inmunoensayo electroquimioluminiscente (ECLIA) tipo sándwich con una duración total de 9 minutos. El test Elecsys T hs Stat emplea dos anticuerpos monoclonales específicos dirigidos contra la troponina T cardiaca humana. Los anticuerpos reconocen los epítomos (en los aminoácidos 125-131 y 136-147) situados en la parte central de la proteína troponina T cardiaca, que comprende un total de 288 aminoácidos.

El principio del método de troponina hs-cTnT se basa en que durante la incubación de 9 minutos el antígeno de la muestra, un anticuerpo monoclonal específico frente a la troponina-T biotinilado y otro anticuerpo monoclonal anti-troponina-T específico marcado con un complejo de rutenio $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ reaccionan con micropartículas de estreptavidina para formar un complejo sándwich que se fija a la fase sólida por la interacción estreptavidina-biotina.

La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no unidos se eliminan posteriormente con un reactivo de lavado. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador.

Figura 8. Esquema de reacción del inmunoensayo electroquimioluminiscente para hs-cTnT.



Para la detección de electroquimioluminiscencia se utiliza el marcaje electroquimioluminiscente que es el complejo de rutenio. En la reacción electroquímica ($\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$) es oxidado a $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ en la superficie del electrodo. Al mismo tiempo la tripopilamina (TPA) presente en el reactivo de lavado, que está presente en exceso, es oxidado hacia la formación del radical libre tripopilamina (TPA^*) que espontáneamente pierde un protón. El $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$, potente oxidante, reacciona con el radical libre TPA^* , un fuerte reductor, para formar el estado excitado del complejo de rutenio ($\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$). Éste retorna a su estado fundamental por emisión de un fotón a 620 nm, estando disponible de nuevo para un nuevo ciclo de reacción de generación de luz.

Un fotomultiplicador mide la intensidad de la señal en Unidades Relativas de Luz (URL). La fase de aplicación de voltaje es de 1,4 segundos. La señal producida es integrada en un periodo de 0.4s (0.02-0.42s).

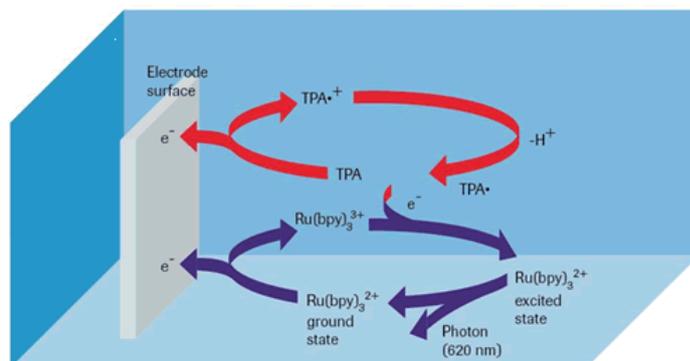


Figura 9. Esquema reacción de la electroquimioluminiscencia (Roche).

Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración realizada en el sistema a partir de una calibración a dos puntos y una curva master (calibración a 5 puntos).

La técnica presenta los siguientes límites:

- LB: 3ng/L. Corresponde a la concentración debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95% las muestras sin analito.
- Límite de detección (LD): 5ng/L. Corresponde a la menor concentración del analito detectable (el valor superior al límite de blanco con una probabilidad del 95%).
- p99: 14 ng/L, IC 95% (12.7-24.9ng/L)
- CV (%) en el p99: 10 ng/L
- 10% CV: 13 ng/L

Tabla 5. Característica analíticas de los métodos de troponina utilizados.

Método	LB	LD	p99	CV (%) p99	10% CV	Aminoácidos reconocidos por los anticuerpos de captura (C) y detección (D)
Siemens Dimension® RxL CTNI	40		70	15-22	140	C: 27–32; D: 41–56
Roche E cobas e 601 hs-cTnT	3	5	14	10	13	C: 136–147; D: 125–131

El laboratorio dispuso de un control de calidad interno y externo para asegurar la calidad analítica de sus resultados. cTnI y hs-cTnT fueron sometidas a un control de calidad interno valorado diariamente por personal técnico y facultativo del laboratorio. La evaluación del control de calidad externo se realizó mediante la suscripción al programa de calidad externo de la Sociedad Española de Química Clínica (SEQC) y fue evaluado por personal facultativo.

4.3.3.3. Delta troponina

Se definió valor delta troponina como el aumento o disminución entre dos valores seriados de troponina separados en el tiempo en un paciente con sospecha de SCA.

La magnitud del cambio entre los valores puede expresarse en valor absoluto (ng/L) como la diferencia entre ambas determinaciones; o como cambio relativo en %.

Se determinó el valor de delta troponina en la cohorte valorada con hs-cTnT que presentaba segunda medición de troponina en las primeras 6 horas desde el ingreso. Se consideró como criterio de delta cTn significativo el aprobado actualmente en la bibliografía para nuestro método:

- Delta troponina (ng/L). Se consideró patrón de aumento o disminución cuando los resultados difieren en al menos 9 ng/L (100).
- Delta troponina (%). Se estableció como significativo un cambio >20% tanto para aumento como para disminución (111).

Se utilizaron tanto valores crudos como valores absolutos para el análisis.

Se definió como troponina máxima inicial el valor máximo de troponina obtenido entre las determinación al ingreso y en las 6 primeras horas.

4.4. PROTOCOLO EN PACIENTE HOSPITALIZADO

- Los pacientes con dolor torácico y elevación de troponina fueron diagnosticados de IAMSEST e ingresados para posterior coronariografía a las 24-72 horas y revascularización si era posible anatómicamente.
- Los pacientes con dolor torácico, ECG sugestivo de isquemia y troponina negativa, fueron hospitalizados y se sometieron a coronariografía o a resonancia magnética cardiaca con dipiridamol, a criterio del médico.
- Pacientes con dolor torácico, sin evidencia de isquemia en el ECG ni elevación de troponina a las 6-8 horas del dolor se seleccionaron para ergometría si presentaban capacidad física.
 - si la ergometría era positiva: ingreso para coronariografía.
 - Si la ergometría era negativa: alta hospitalaria
 - Si el resultado era no concluyente: decisión a cargo del cardiólogo responsable.
- Aquellos con dolor torácico, sin cambios isquémicos y sin capacidad física se ingresaron para posterior resonancia magnética cardiaca con dipiridamol.

Todos los pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo recibieron tratamiento antitrombótico (aspirina y clopidogrel) y enoxaparina. El subgrupo de enfermos con clínica no definitiva, ECG no concluyente, troponina negativa e imposibilidad de realización de test de esfuerzo, se trataron de entrada sólo con aspirina a la espera de alguna exploración que confirmara el diagnóstico.

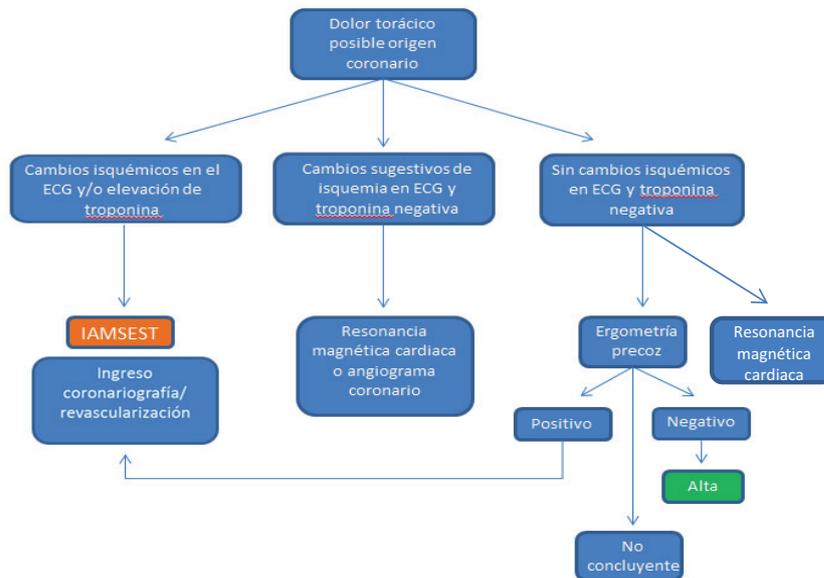


Figura 10. Esquema del manejo del paciente.

Al alta en aquellos pacientes diagnosticados de SCA se prescribió el tratamiento recomendado en las guías de práctica clínica: doble antiagregación durante 1 año, beta bloqueantes, estatinas e inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECAS) (en aquellos pacientes hipertensos, diabéticos o con depresión de la función ventricular).

4.5. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

4.5.1. ERGOMETRÍA O PRUEBA DE ESFUERZO PRECOZ

Se seleccionaron para ergometría precoz aquellos pacientes con dolor torácico inicialmente de origen incierto, sin evidencia de isquemia en el ECG ni elevación de troponina tras las 8 primeras horas del dolor, y que presentaban capacidad física para la realización de la prueba.

Se realizó una prueba de esfuerzo limitada por los síntomas en una cinta sin fin siguiendo el protocolo de Bruce estándar empleando un sistema computarizado de electrocardiografía de esfuerzo.

La interpretación de la prueba incluyó capacidad de ejercicio y respuesta clínica, hemodinámica y electrocardiográfica.

Se consideró un resultado positivo:

- Presencia de angina (dolor)
- Alteraciones significativas de isquemia en el ECG (descenso del ST \geq 1mm horizontal o descendente, o ascenso del ST \geq 1mm).

Se consideró la prueba negativa si se alcanzaba la frecuencia cardíaca submáxima (85% de la previsible para la edad) sin angina ni isquemia.

4.5.2. ANGIOGRAFÍA CORONARIA

Se utilizó la angiografía coronaria como técnica de imagen invasiva para el diagnóstico definitivo de obstrucción coronaria y decidir la indicación de revascularización coronaria.

Se basa en la visualización de las coronarias mediante del uso de rayos X en diferentes proyecciones y la inyección de un contraste yodado radioopaco en tronco común izquierdo y arteria coronaria derecha. Se utiliza un catéter introducido a través de una vía de acceso periférica (arteria femoral y radial). Se determina el grado de estenosis a nivel coronario, considerando la prueba positiva cuando se evidencia estenosis superior al 50% en vasos principales.

4.5.3. RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA DE ESTRÉS (RMC)

Se utilizó esta técnica de imagen no invasiva para valorar defectos de perfusión miocárdica y disfunción contráctil inducibles mediante la aplicación de un fármaco inductor de estrés, el dipiridamol, produciendo una vasodilatación coronaria casi máxima que aumenta el flujo coronario 3-4 veces. En presencia de obstrucción, el vaso estenótico no incrementa su flujo pero el resto de arterias sanas sí, creándose heterogeneidad en la perfusión ventricular y disfunción contráctil.

4.5.4. REVASCULARIZACIÓN CORONARIA: PERCUTÁNEA Y QUIRÚRGICA

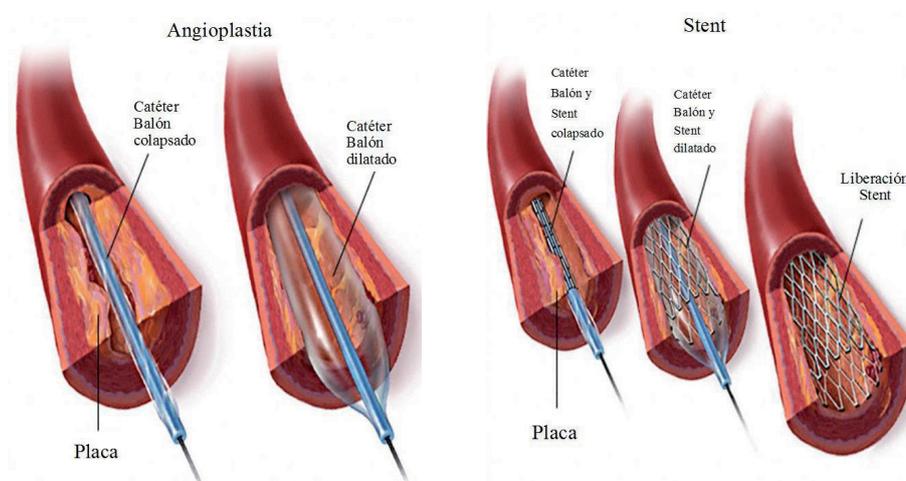
La indicación y selección del tipo de revascularización en cada paciente fue llevada a cabo por el cardiólogo basadas en datos anatómicos obtenidos de la coronariografía (grado y severidad de las lesiones), estratificación del riesgo, evaluación de factores clínicos (diabetes, edad, insuficiencia renal), o función ventricular.

4.5.4.1. Intervención Coronaria Percutánea (ICP)

Consiste en la dilatación de la arteria estenosada al inflar un balón que reduce la obstrucción que supone la placa (angioplastia simple), así como implantar un stent que se ajuste a las paredes de la arteria y la mantenga “expandida”.

Los stent que se utilizaron fueron de dos tipos: convencionales y recubiertos (farmacoactivos). Esto últimos están recubiertos de un fármaco antiproliferativo que evita que la actividad endotelial que se produce de manera fisiológica para endoteliar el stent en la luz de las arterias coronarias, se exagere convirtiéndose en patológica, de manera que termine reestenando la luz endotelial. La indicación del tipo de stent fue a criterio del cardiólogo intervencionista.

Figura 11. Revascularización coronaria. Intervención coronaria percutánea.



4.5.4.2. Cirugía de revascularización coronaria

Derivación de circulación arterial hasta la zona distal a la oclusión coronaria mediante injertos, bien de arterias (fundamentalmente de arteria mamaria interna) o bien venosos (fundamentalmente de vena safena interna).

4.6. SEGUIMIENTO

El seguimiento comprendió un periodo de 6 meses donde se recogieron los siguientes eventos adversos: muerte, infarto de miocardio, readmisión por angina inestable y revascularización después del alta.

La información referente al seguimiento de los pacientes se obtuvo del departamento de atención primaria. En pacientes que no acudieron a consulta ambulatoria, la información se obtuvo mediante contacto directo con el paciente, con su médico de familia o en el registro regional de mortalidad.

Durante esta etapa de seguimiento, se perdieron 3 pacientes (0.4%) pertenecientes a la cohorte valorada con cTnI y 9 (1.3%) de la cohorte de hs-cTnT.

4.7. OBJETIVOS

4.7.1. COMPARACIÓN DE COHORTES VALORADAS CON cTn CONVENCIONAL FRENTE A hs-cTnT

- **Pronóstico**

El objetivo principal se definió como la combinación de eventos cardiacos adversos mayores (MACE) a los 6 meses incluyendo muerte, infarto de miocardio, readmisión por angina inestable y revascularización después del alta. El objetivo eventos mayores (EM) incluyó muerte y/o reinfarto a los 6 meses. El infarto agudo de miocardio se definió por un nuevo episodio de dolor torácico agudo con elevación de troponina (96). La angina inestable, tanto en el diagnóstico en el episodio índice o como un evento después del alta, se consideró como dolor torácico con evidencia de isquemia en la prueba de imagen o estenosis significativa en la angiografía coronaria.

Se consideró revascularización post-alta si fue necesaria la realización de angioplastia coronaria o cirugía coronaria durante el seguimiento.

Los resultados secundarios fueron:

- mortalidad de cualquier causa a los 6 meses
- Tratamientos al alta
- Número de procedimientos realizados
- días de estancia hospitalaria en el episodio índice

También se registraron los IAM periprocedimiento y se definió por un aumento de CK-MB >3 veces tras angioplastia coronaria o >5 veces tras cirugía coronaria a las 8 y 24 horas posteriores al procedimiento. Los IAM periprocedimiento no se incluyeron en el objetivo MACE para la valoración del pronóstico.

4.7.2. DELTA TROPONINA

- Variable compuesta por mortalidad total y reinfarto a los 6 meses.
- Presencia de estenosis significativa en la coronariografía. Se evaluó en los pacientes del periodo hs-cTnT a los que se realizó coronariografía y que no presentaban historia previa de cirugía coronaria.

4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.8.1. COMPARACIÓN DE COHORTES VALORADAS CON cTn CONVENCIONAL

FRENTE A hs-cTnT

4.8.1.1. Análisis descriptivo

Se describieron las características basales de ambas cohortes. Las variables cuantitativas continuas se expresaron como media \pm desviación estándar y se compararon mediante la prueba de la t de Student para muestras no pareadas. Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes y se compararon mediante el test de χ^2 .

4.8.1.2. Diagnóstico y procedimientos

Se compararon los procedimientos diagnósticos entre ambas cohortes mediante la prueba de test de la χ^2 en términos de número de pacientes con elevación de cTn, número de pruebas de esfuerzo, número de coronariografías, número de pacientes inicialmente evaluados por prueba de esfuerzo, número de altas tras prueba de esfuerzo negativa, número de pruebas de imagen de estrés, número de revascularizaciones en el episodio índice y número de pacientes con estenosis coronarias significativas en la coronariografía. Además se compararon los diagnósticos de infarto agudo de miocardio y angina inestable en el episodio índice y los tratamientos al alta.

4.8.1.3. Análisis multivariante

Se utilizaron dos métodos de ajuste independientes en cada análisis multivariante.

1. PROPENSITY SCORE

Dado que los pacientes de nuestro estudio no fueron aleatorizados, se observaron diferencias en las características basales entre ambos grupos. Para minimizar este sesgo utilizamos la metodología del *Propensity Score* (PS) (112). El PS se calculó a través de modelos generalizados obtenidos del programa estadístico R3.02. El

PS estimado se utilizó como IPTW (inverse probability of treatment weights) en un análisis de regresión de COX porque se ha visto que estima los hazard ratios marginales con mínima desviación y mayor precisión en comparación con otros métodos. Se evaluó el PS con el área bajo la curva (AUC=0.9171). Como medida de calibración, se estimó la prueba de Hosmer-Lemeshow ($p=0.21$).

2. Inicialmente se identificaron las variables relacionadas con el evento a estudio con significación $p<0.100$ mediante análisis univariable (ANOVA para variables continuas y χ^2 en variables categóricas). Posteriormente se incluyeron de forma agrupada estas variables con relación significativa en los análisis multivariantes. Se utilizó el método de regresión por pasos “hacia atrás”. Las variables con una $p\geq 0.100$ fueron eliminadas del modelo (procedimiento de selección metódica), comparando el modelo reducido con el modelo que incluía las variables eliminadas mediante el test de la razón de verosimilitud.

En ambos métodos de ajuste, las variables obtenidas del modelo ajustado con un valor ajustado de $p<0.05$ se consideraron independientes.

Las variables evaluadas para la construcción de modelos multivariantes fueron las siguientes: edad (años), sexo, ICC al ingreso, ≥ 2 episodios de dolor en 24h, hipertensión, tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, IAM previo, PCI previa, cirugía coronaria previa, ingreso previo por ICC, enfermedad arterial periférica, ACV, depresión del segmento ST, inversión onda T y creatinina en plasma (mg/dL).

Todas las variables citadas se escogieron en función de estos tres criterios:

1. Clínicamente son predictoras de la estrategia terapéutica (hs-cTnT vs cTnI).
2. La mayoría de ellas son predictoras del resultado MACE.

3. Están alineadas temporalmente con el tratamiento (ninguna de ellas son consecuencia del tratamiento).

4.8.1.4. Pronóstico

Se realizó análisis descriptivo de supervivencia y proporción de pacientes libres de MACE en función del método de troponina utilizado mediante las curvas de Kaplan Meier. Se utilizó para su valoración el estadístico Log Rank y su significación estadística.

En el análisis multivariante para la predicción de eventos mayores y mortalidad a los 6 meses se utilizó análisis de regresión de Cox (método “hacia atrás”) ajustado. Los métodos de ajuste fueron de forma independiente:

- Ajuste mediante Propensity Score
- Ajuste mediante variables significativas obtenidas en el análisis univariable previo.

Los coeficientes estimados se expresaron como razón de riesgo (HR, de *hazard ratio*), con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%.

4.8.1.5. Estancia hospitalaria

La evaluación de los factores asociados de forma independiente a una mayor duración de la estancia hospitalaria tras el episodio índice se realizó mediante el test de regresión logística “hacia atrás” ajustado con PS y ajustada mediante variables significativas ($p < 0.100$) obtenidas en el análisis univariado.

Se volvió a realizar un nuevo análisis en el que la variable continua “días de hospitalización” (variable dependiente) fue dicotomizada tomando el valor de la

mediana como punto de corte (≥ 5 días). Se calcularon los odds ratios (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95%.

La predicción del modelo fue evaluada con el área bajo la curva ROC.

4.8.2. DELTA TROPONINA

La asociación entre las variables recogidas y todas las causas de muerte, reinfarto y la combinación de ambos se estudiaron con análisis univariados y multivariantes utilizando métodos de supervivencia.

4.8.2.1. Pronóstico

El análisis descriptivo no ajustado de este objetivo pronóstico se realizó mediante curvas de Kaplan Meier, empleando el estadístico Log Rank y su significación estadística. Las causas de muerte y la variable combinada muerte/reinfarto se sometieron a análisis de regresión de Cox (método de selección hacia atrás) ajustado por variables con significación estadística $p < 0.100$ en el análisis univariable previo. Se calculó la razón de riesgo (HR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC). El valor máximo de hs-cTnT en las primeras 6 horas se utilizó como una variable binaria utilizando el punto de corte de 14 ng/L. Esto se corresponde con el umbral diagnóstico de infarto de miocardio y fue el mejor punto de corte discriminativo para el punto final de pronóstico tomado de la distribución cuartil hs-cTnT.

Delta significativa hs-cTnT se evaluó como cambio absoluto y porcentaje, con el punto de corte de > 9 ng/L o $> 20\%$, respectivamente [9, 16]. Se distinguen tres grupos de la cinética de hs-cTnT:

- a) delta hs-cTnT negativo si hubo una disminución significativa de hs-cTnT;

b) sin delta hs-cTnT cuando no hubo un cambio significativo;

c) delta hs-cTnT positivo si había un aumento significativo hs-cTnT.

4.8.2.2. Estenosis coronaria significativa

El análisis del objetivo diagnóstico se realizó a través de análisis univariable y regresión logística binaria. Se calculó el odds ratio (OR) y el IC 95%. Además del punto de corte de 14 ng/L, se estudió el punto de corte de 50 ng/L ya que poseía mejor mayor capacidad discriminativa para el objetivo diagnóstico tomado de la distribución de cuartiles de hs-cTnT. Por otra parte, se probaron las interacciones entre la hs-cTnT (dicotomizada a 50 ng/L) y delta hs-cTnT.

Por último, la información proporcionada por la concentración máxima de hs-cTnT en cualquier determinación (incluidas las muestras de sangre extraídas después de las 6 primeras horas), en comparación con el pico en las primeras horas, se analizó mediante el Área bajo la Curva ROC para los objetivos pronóstico y diagnóstico.

Todos los contrastes fueron bilaterales y se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Se utilizaron para el procesamiento de datos los programas estadísticos SPSS 16.0 (Chicago, Illinois) y STATA 12.1 (StataCorp. 2011. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP.), y R (R Development Core Team (2013). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>).

RESULTADOS

5.1. COMPARACIÓN DE COHORTES VALORADAS CON cTn CONVENCIONAL FRENTE A hs-cTnT.

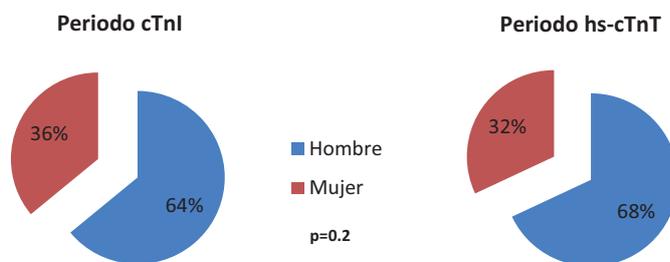
5.1.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Se recogieron los datos de un total de 1372 pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias de nuestro hospital con dolor torácico agudo sugestivo de isquemia miocárdica y que cumplían los criterios de inclusión. Se incluyeron 699 pacientes en el periodo valorado con cTnI y 673 en el periodo valorado con hs-cTnT.

Las características poblacionales de ambas cohortes se recogen en la tabla 6.

No se encontraron diferencias en cuanto al sexo entre las poblaciones a estudio, predominando en ambas el sexo masculino (64% en el periodo cTnI frente a un 68% en el periodo hs-cTnT).

Figura 12. Diagrama de sectores de distribución de sexos en función del periodo de estudio.

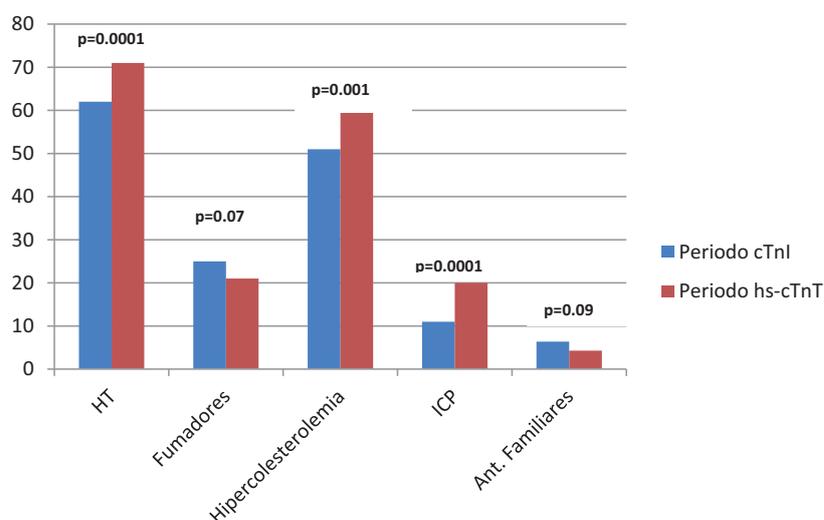


Los pacientes incluidos en el periodo hs-cTn eran discretamente de mayor edad (67.9 ± 13 años) que los pertenecientes al periodo cTnI (65.8 ± 12.6 años, $p = 0.002$).

Tabla 6. Descriptivo de edad poblacional en función del periodo a estudio.

Periodo a estudio	N	Media±DE	Mínimo	Máximo
cTnI	699	65.8 ± 12.6	31	96
Hs-cTnT	673	67.9 ± 13	31	96

Los datos recogidos señalaron que la cohorte hs-cTnT presentaban significativamente mayor tasa de hipercolesterolemia (60% frente a 51%, $p=0.001$) e hipertensión (71% frente a 62%, $p=0.0001$) y mayor porcentaje de intervención coronaria percutánea previa (20% vs 11%, $p=0.0001$) en comparación con la cohorte valorada con troponina convencional.

Figura 13. Comparación de frecuencias de datos clínicos entre cohortes.

Por el contrario, la cohorte histórica presentó mayor porcentaje de fumadores (25% frente a 20%, $p=0.07$) y de antecedentes familiares de cardiopatía isquémica (6.4% vs 4.3%, $p=0.09$).

No se encontraron diferencias entre ambas poblaciones en los siguientes datos clínicos y factores de riesgo cardiovascular: presencia de ICC concomitante al ingreso, ≥ 2 episodios de dolor en 24 horas, diabetes, IM previa, ICP previa, ICC previa, enfermedad arterial periférica, insuficiencia renal, depresión del segmento ST o inversión de la onda T.

Los datos reclutados se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 7. Características basales poblacionales de las dos cohortes.

	Periodo cTnl N=699	Periodo hs-cTnT N=673	P
Edad (años)	65.8 \pm 12.6	67.9 \pm 13.0	0.002
Sexo (varón)	447 (64)	455 (68)	0.2
ICC concomitante al ingreso	39 (5.6)	47 (7)	0.3
≥ 2 episodios dolor torácico en 24h	300 (43)	308 (46)	0.3
Hipertensión	434 (62)	480 (71)	0.0001
Fumadores	172 (25)	138 (21)	0.07
Hipercolesterolemia	355 (51)	401 (60)	0.001
Diabetes	224 (32)	242 (36)	0.2
Antecedentes familiares	45 (6.4)	29 (4.3)	0.09
IM previo	153 (22)	166 (25)	0.2
ICP previa	74 (11)	137 (20)	0.0001
Cirugía coronaria previa	(43) 6	(42) 6	1
Ingreso previo por IC	38 (5.4)	27 (4.0)	0.3
Enfermedad arterial periférica	47 (6.7)	43 (6.4)	0.8
ACV	45 (6.4)	47 (7.0)	0.7
Disminución del segment ST ≥ 1 mm	145 (21)	119 (18)	0.2
Inversión onda T ≥ 1 mm	78 (11)	71 (11)	0.9
Creatinina (mg/dL)	1.09 \pm 0.6	1.1 \pm 0.7	0.7

Se muestran los valores absolutos y entre corchetes los porcentajes.

5.1.2. DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL PACIENTE

El diagnóstico de IAMSEST, determinado por la elevación de troponina, se realizó en 255 (37%) pacientes del periodo c-TnI frente a 493 (73%) del periodo hs-cTn. El número de IAMSEST en el periodo hs-cTnT fue de aproximadamente el doble en comparación con el periodo convencional ($p=0.0001$).

Siguiendo las guías de práctica clínica, la obtención de mayor porcentaje de pacientes con elevación de troponina indujo a la realización de mayor número de coronariografías (77% en el periodo hs-cTnT vs 55% en el periodo cTnI, $p=0.0001$) y mayor número de revascularizaciones (45% vs 31%, $p=0.0001$).

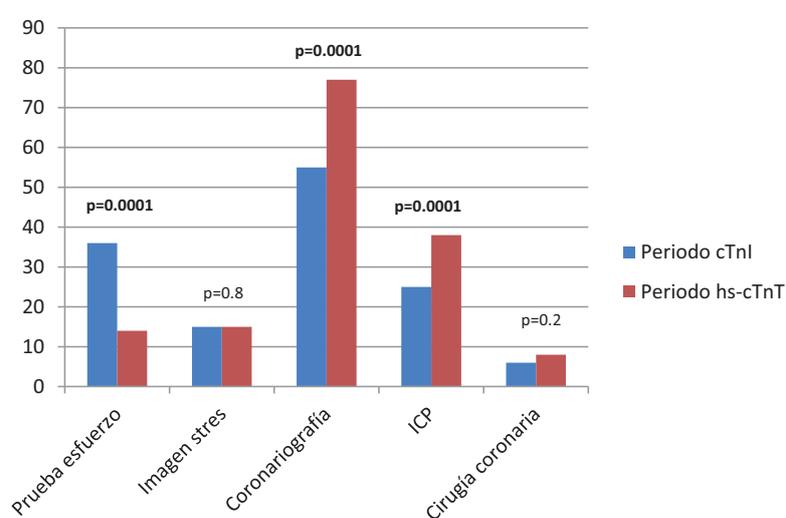
Tabla 8. Comparación de diagnósticos y procedimientos entre periodos.

	cTnI N=699	hs-cTnT N=673	p
Elevación (1 o 2 valores) cTn>14ng/L	255 (37)	493 (73)	0.0001
Prueba esfuerzo	249 (36)	97 (14)	0.0001
Alta por prueba de esfuerzo negativa	155 (22)	46 (7)	0.0001
Prueba imagen stres	102 (15)	103 (15)	0.8
Coronariografía	386 (55)	519 (77)	0.0001
Angina inestable	142 (20)	54 (8)	0.0001
ICP	176 (25)	253 (38)	0.0001
Cirugía coronaria	40 (6)	52 (8)	0.2
Revascularización	215 (31) N= 691	303 (45) N= 669	0.0001

La menor proporción de pacientes en el periodo cTnI diagnosticados inicialmente de IAMSEST con marcadores bioquímicos provocó la realización de más

pruebas de esfuerzo (36% vs 14%, $p = 0.001$) y como consecuencia, el número de altas tras un resultado negativo en la prueba de esfuerzo fue mayor en esta cohorte (22% frente a 7%, $p = 0,0001$).

Figura 14. Comparación de frecuencias de diagnósticos y procedimientos entre las poblaciones.



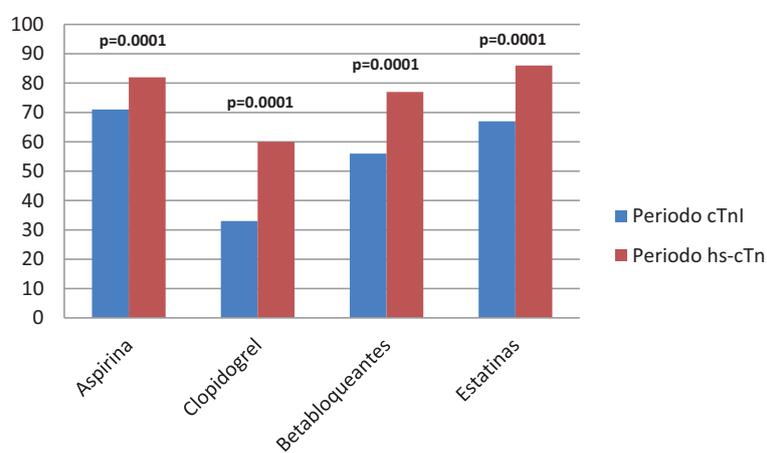
Presentaron valores normales de troponina un total de 624 pacientes, 444 (71.2%) pertenecientes al periodo c-TnI y 180 (28.8%) al hs-cTnT ($p=0.0001$). El diagnóstico final de angina inestable fue de 142 pacientes (20%) en la cohorte valorada con cTnI, valor estadísticamente significativo ($p=0.001$) frente a los diagnósticos obtenidos en el periodo hs-cTnT, 54 pacientes (8%). No se encontraron diferencias en el número de revascularizaciones tras diagnóstico de angina inestable entre ambos periodos ($p=0.896$).

Se observaron diferencias en cuanto al tratamiento al alta en ambos periodos para aspirina, clopidogrel, betabloqueantes y estatinas. La proporción de pacientes tratados fue mayor para la cohorte hs-cTnT.

Tabla 9. Frecuencias de tratamiento al alta en ambos periodos del estudio.

	Periodo cTnI N=699	Periodo hs-cTn N=673	p
Aspirina	492 (71)	550 (82)	0.0001
Clopidogrel	231 (33)	404 (60)	0.0001
Betabloqueantes	390 (56)	518 (77)	0.0001
Estatinas	462 (67)	577 (86)	0.0001

Figura 15. Comparación de frecuencias de tratamientos al alta entre ambas cohortes.



5.1.3. PRONÓSTICO: MACE Y EVENTOS MAYORES

Los análisis de supervivencia se realizaron considerando un periodo de seguimiento de 6 meses. Durante este tiempo, 135 pacientes (19.7%) sufrieron MACE; 64 en el periodo cTnI y 71 en el hs-cTnT. Entre ellos, 54 pacientes murieron (3.6% vs 4.3%), 61 sufrieron infarto agudo de miocardio (4% vs 4.9%), 21 ingresaron por angina inestable (1.4% vs 1.6%) y 34 fueron revascularizados (2.3% vs 2.7%).

Tabla 10. Eventos a los 6 meses en función del periodo.

	Periodo cTnI N=699	Periodo hs-cTnT N=673
MACE 6 meses	64 (9.2)	71 (10.5)
Muerte 6 meses	25 (3.6)	29 (4.3)
IAM 6 meses	28 (4.0)	33 (4.9)
Reingreso AI 6 meses	10 (1.4)	11 (1.6)
Revascularización post-alta 6 meses	16 (2.3)	18 (2.7)

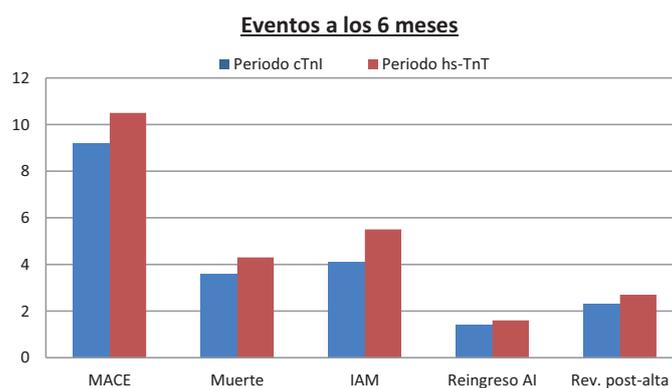


Figura 16. Eventos a los 6 meses.

El análisis no ajustado de supervivencia a los 6 meses mediante curvas de Kaplan-Meier no mostró diferencias entre ambos periodos (Log Rank=0.394; $p=0.530$).

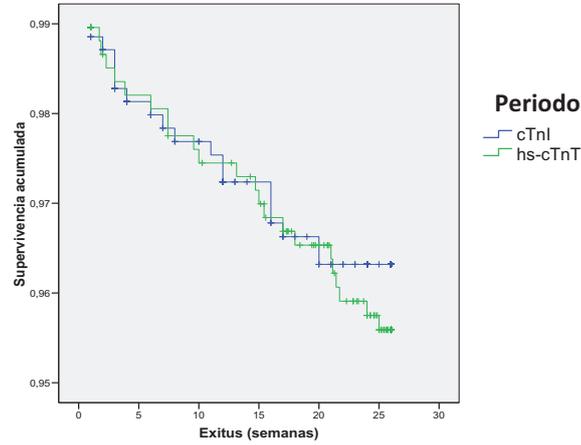


Figura 17. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier en función del método de troponina utilizado.

Tampoco se observaron diferencias en la proporción de pacientes sin eventos cardiacos mayores a los 6 meses entre ambas poblaciones (Log Rank=0.592; $p=0.492$) como muestra la siguiente gráfica:

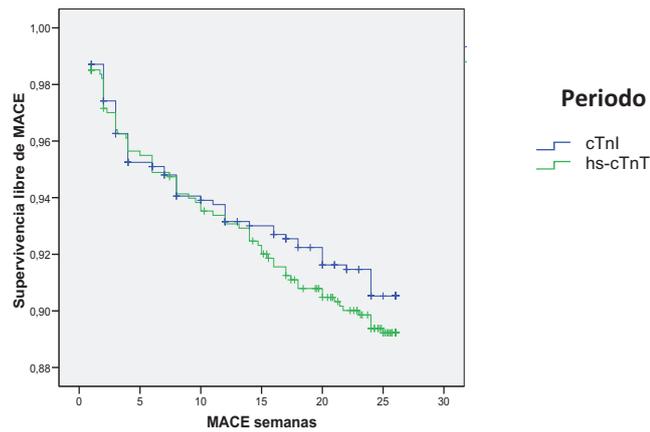


Figura 18. Curvas de supervivencia libre de MACE en función del método de troponina utilizado.

En el análisis de regresión de Cox ajustado con el propensity-score no se encontró asociación entre el método de troponina utilizado y el riesgo de sufrir MACE a los 6 meses (HR=0.99; IC 95%=0.70-1.41; $p = 0.515$). De forma similar la regresión ajustada por variables significativas obtenidas previamente en el análisis univariable, no encontró significación entre el periodo de estudio y MACE a los 6 meses ($p=0.539$).

Tampoco se encontró asociación entre el periodo de estudio con el riesgo de muerte de cualquier causa a los 6 meses mediante ambos ajustes. Los datos obtenidos fueron HR=1.02; IC95%=0.59-1.77; $p=0.952$ y $p=0.828$ respectivamente.

Del mismo modo, las curvas de supervivencia y de proporción libre de MACE ajustadas mediante PS no mostraron tampoco diferencias significativas entre ambos periodos ($p=0.952$ y $p=0.980$ respectivamente) tal y como se representan en las siguientes figuras: (Figura 19, Figura 20).

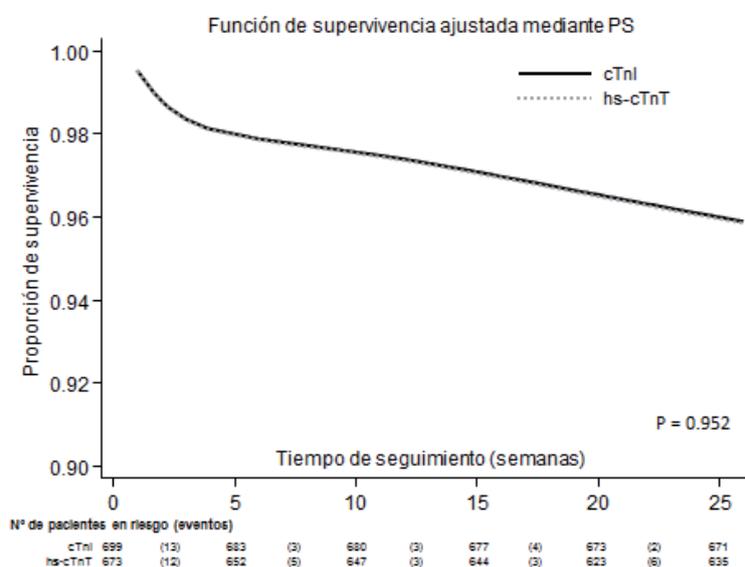


Figura 19. Representación de supervivencia a los 6 meses ajustada mediante propensity-score.

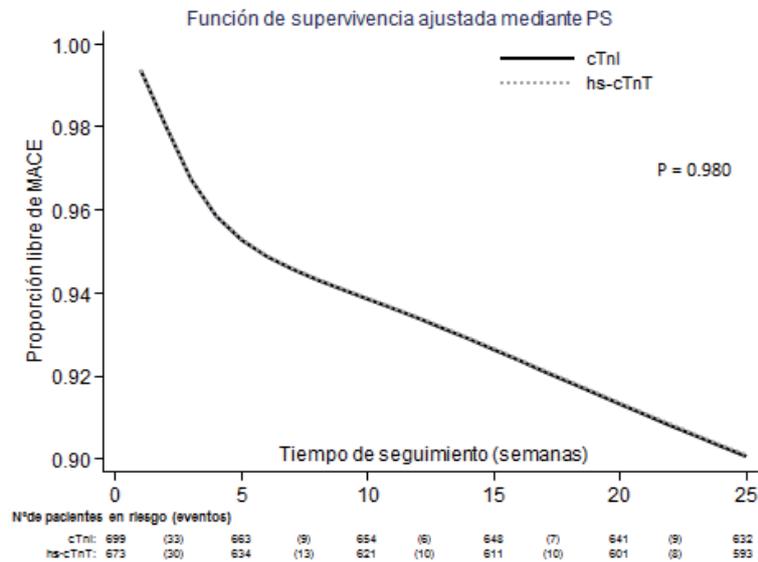


Figura 20. Representación de la proporción de pacientes sin MACE a los 6 meses ajustada mediante propensity-score.

Por tanto, los datos obtenidos confirman la independencia de muerte y efectos adversos cardiacos mayores con el método de troponina utilizado en la valoración del paciente.

No se encontraron diferencias entre las complicaciones relacionadas con el procedimiento de revascularización entre el periodo de cTn convencional y el periodo de alta sensibilidad, en muerte periprocedimiento (n=1, 0.1% vs n=3, 0.4%; p=0.4) o infarto agudo de miocardio (n=19, 2.7% vs n=23, 3.4%, p=0.5).

5.1.4. DURACIÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN

No se consideraron los pacientes que fueron sometidos a cirugía coronaria durante la hospitalización como consecuencia del episodio índice para el análisis de la

duración de la hospitalización. El objetivo fue no incluir un sesgo que distorsione los resultados obtenidos y la interpretación de los mismos.

De los 1372 inicialmente incluidos en el estudio se analizaron un total de 1280, de los cuales, 659 correspondían al periodo cTnI y 621 al periodo hs-cTnT. La estancia media en el periodo cTnI fue menor que en el hs-cTnT, siendo de 5.4 ± 3.9 días frente a 5.9 ± 3.6 ($p=0.02$).

El valor global de la mediana de la duración de la hospitalización fue de 5 días. La proporción de pacientes que tuvieron una estancia superior al valor tomado como mediana fue de 55.7% en el periodo de cTnI y 63.4% en el hs-cTnT ($p=0.005$).

La regresión logística binaria permitió conocer la relación existente entre el periodo de estudio con la probabilidad de tener una estancia hospitalaria superior a 5 días tras el episodio índice de dolor torácico. El análisis se realizó mediante dos ajustes. El análisis de regresión ajustado con PS mostró asociación significativa entre el periodo valorado con hs-cTnT con el riesgo de hospitalización mayor a 5 días ($OR=1.35$, $IC95\%=1.07-1.71$, $p=0.02$).

Resultados similares se obtuvieron ajustando por variables significativas obtenidas en el análisis univariable ($OR:1.385$, $IC95\%=1.088-1.763$; $p=0.008$) (Tabla 11).

La valoración del paciente con el método de alta sensibilidad (hs-cTnT) se asocia con mayor riesgo de estancia hospitalaria superior a la mediana.

Tabla 11. Regresión logística binaria ajustada por variables significativas ($p < 0.100$) en análisis univariable previo. Odds ratio de prevalencia ajustada entre el periodo a estudio y la estancia hospitalaria superior a 5 días.

VARIABLE	p	OR	IC 95%
Periodo hs-cTnT	0.008	1.385	1.088-1.763
ICC	0.001	4.623	1.942-11.003
DM	0.012	1.404	1.076-1.833
ACV	0.001	2.759	1.525-4.990
Descenso ST ≥ 1 mm	0.000	2.773	1.946-3.952
Inversión onda T ≥ 1 mm	0.000	2.204	1.477-3.289
Edad (años)	0.000	1.024	1.014-1.034
Cr (mg/dL)	0.072	1.291	0.977-1.706

Ajuste global del modelo, Chi-cuadrado de la razón de verosimilitud 171.898 (p -valor=0.0001).
* $p < 0.05$

5.2. DELTA TROPONINA

5.2.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS DATOS

673 pacientes fueron incluidos en la cohorte valorada con el método de alta sensibilidad de los que 501 presentaron una segunda determinación de troponina en las 6 primeras horas desde el momento de la admisión del paciente. Los pacientes con sólo una determinación de cTn durante las 6 primeras horas (debido a que sólo se realizó una determinación o porque la segunda muestra se obtuvo pasadas las 6 horas) no fueron considerados para la obtención de los resultados.

5.2.1.1. Características de la población

Tabla 12. Características basales de la población (N=501)

N=501	
Edad (años)	67.66±13.2
Sexo	Hombres: 343 (68.5) Mujeres: 158(31.5)
ICC concomitante al ingreso	35 (7.0)
≥2 episodios dolor torácico en 24h	219 (43.7)
Hipertensión	353 (70.5)
Fumadores	106 (21.2)
Hipercolesterolemia	299 (59.7)
Diabetes	180 (35.9)
Antecedentes familiares	23 (4.6)
IM previo	123 (24.6)
ICP previa	92 (18.4)
Cirugía coronaria previa	33 (6.6)
Ingreso previo por IC	19 (3.8)
Enfermedad arterial periférica	32 (6.4)
ACV	38 (7.6)
Disminución del segment ST	93 (18.6)
Inversión onda T	58(11.6)
Bloqueo Rama Izquierda Haz His	23 (4.6)
Creatinina (mg/dL)	1.12±0.76
hs-cTnT >14 ng/L	374(74.7%)

5.2.1.2. Valores de troponina

Se determinó un valor de troponina en una primera muestra a la llegada del paciente al hospital. La segunda determinación se realizó durante las primeras 6 horas. La mediana de tiempo entre ambas determinaciones fue de 4 horas (RI:3-5).

La siguiente tabla representa los valores de troponina obtenidos en la primera y segunda muestra:

Tabla 13. Análisis descriptivo de valores de troponina al ingreso y a las 6 horas.

Muestra	N	Media	Mediana	P25	P50
Hs-cTnT llegada	501	124.04	24.5	10.07	73.85
Hs-cTnT 6 horas	501	194.38	41.7	12.85	149.6

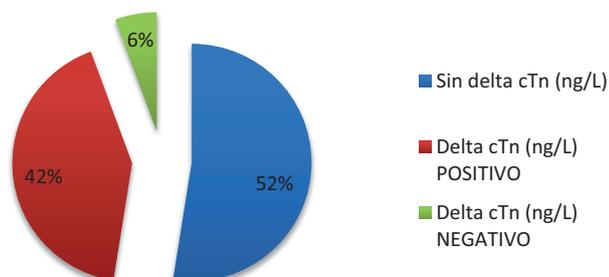
Se observaron valores mayores de troponina en la segunda muestra que los obtenidos al ingreso.

Se calculó de delta-cTn (ng/L) como la diferencia entre los valores obtenidos en las muestras seriadas. La media de delta-cTn (ng/L) fue 70.34, mediana=3.3, RI (0.00-46.67). Estos valores expresados como porcentaje de cambio, delta-cTn (%), presentaron una media=186 ng/L, mediana=16.36, RI (0.00-93.04).

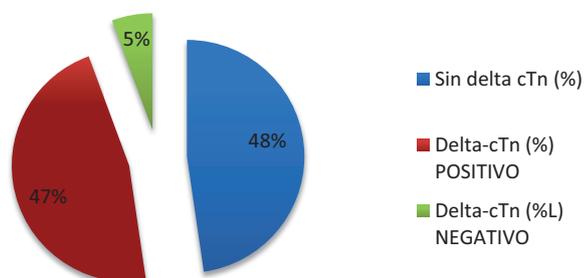
Tabla 14. Análisis descriptivo de valores de delta hs-cTnT en ng/L y en %.

	N	Media	Mediana	P25	P75
Delta hs-cTnT (ng/L)	501	70.34	3.30	0.0	46.67
Delta hs-cTnT (%)	501	186.00	16.36	0.00	93.04

Un total de 228 (47.4%) pacientes mostraron delta troponina (ng/L) significativo (>9 ng/L): 28 pacientes (5.6%) mostraron un delta negativo y 210 (41.9%) delta positivo. En 263 (52.5%) no se presentaron valores de delta significativo.

Figura 21. Subgrupos poblacionales en función de la significación de delta-cTn (ng/L).

Un mayor número de pacientes, 262 (52.3%), presentaron delta significativo en porcentaje (delta-cTn > 20 %): 234 (46.7%) delta positivo y 28 (5.6%) delta negativo. 239 (47.7%) no mostraron delta.

Figura 22. Subgrupos poblacionales en función de la significación de delta-cTn (%).

Se observaron diferencias en el número de pacientes con delta significativo obtenidos con el criterio del valor absoluto (>9 ng/L) y con el criterio de cambio relativo ($p=0.0001$).

5.2.2. PRONÓSTICO

Globalmente, durante los 6 meses de seguimiento, 42 pacientes (8.4%) sufrieron el criterio de valoración EM (muerte y/o reinfarto). Un total de 15 pacientes murieron (3.0%) y 21 sufrieron un reinfarto (4.2%).

El análisis descriptivo revela diferencias entre las distribuciones de supervivencia sin eventos mayores a los 6 meses en función de la presencia de delta troponina y su cinética (log Rank=8.875, $p=0.012$) así como en función de la presencia o no de elevación de troponina por encima del cutoff de 14 ng/L durante las primeras 6 horas (Log Rank= 10.127, $p=0.001$).

Figura 23. Curvas de Kaplan Meier. Distribución de supervivencia para diferentes niveles de delta cTn.

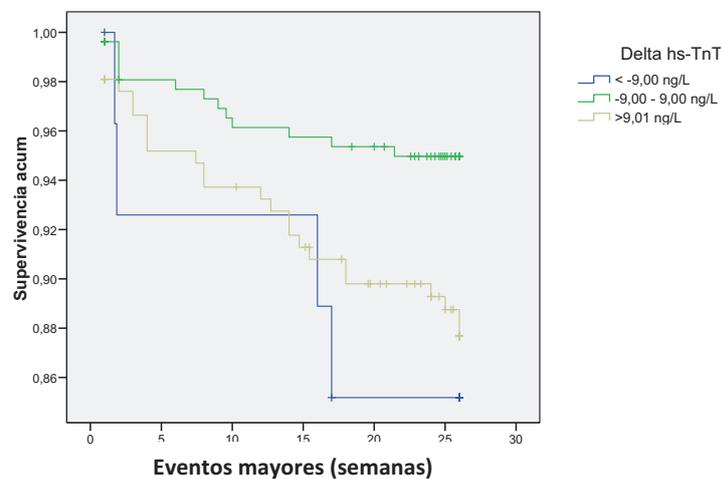
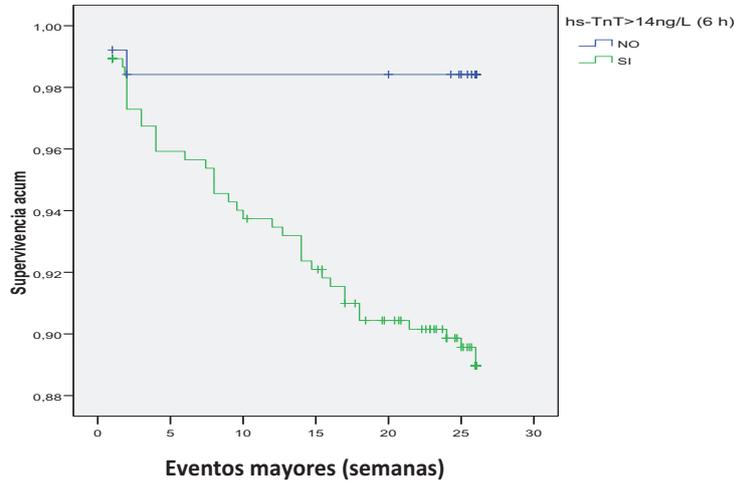


Figura 24. Curvas de Kaplan Meier. Distribución de supervivencia para elevación o no de hs-cTnT>14 ng/L en las 6 primeras horas tras el ingreso.



En términos de delta cTn en (ng/L), los pacientes sin delta significativo (n=13, 4.94%) presentaron menor tasa de reinfarto o muerte a los 6 meses (p=0.013) que los pacientes con delta positivo significativo (n=25, 11.9%) y delta negativo significativo (n=4, 14.28%).

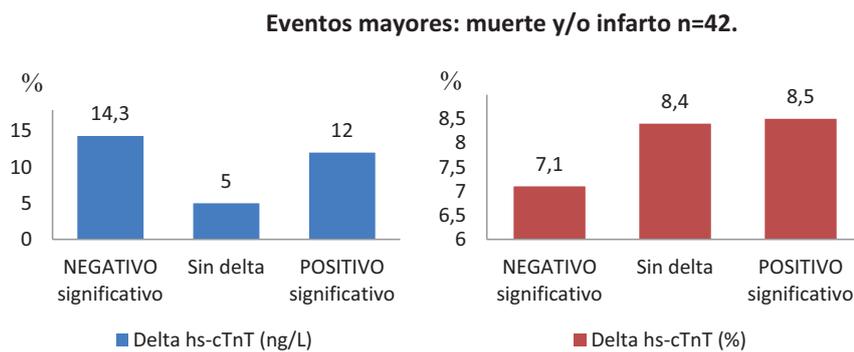


Figura 25. Frecuencias de eventos mayores según delta cTn.

En cambio no se obtuvieron diferencias significativas con la utilización del valor relativo de delta en porcentaje en la aparición de eventos mayores entre pacientes sin delta (n=20, 8.4%) y con delta significativo positivo (n=20, 8.5%) y negativo (n=2, 7.1%, p=0.968).

Se estimó el valor pronóstico de delta troponina a los 6 meses. Los resultados obtenidos en la regresión de Cox para análisis de posibles variables predictores de EM en este tiempo indican que la elevación de al menos un valor de troponina por encima de 14 ng/L es un factor de riesgo para el desarrollo de EM (HR=4.422, IC=95%=1.034-19.023; p=0.044). Sin embargo, no se encontró valor predictivo de delta-cTn para dichos eventos (p=0.868). Por tanto, la elevación de troponina, incluso sin delta troponina, constituye un factor de mal pronóstico en estos pacientes.

Tabla 15. Modelo multivariante ajustado predictor de EM a los 6 meses.

VARIABLE	p	HR	IC 95%
ICC previa	0.020	2.939	1.188-7.270
ACV	0.016	2.632	1.197-5.784
Edad (años)	0.024	1.034	1.004-1.064
FE (%)	0.087	0.977	0.952-1.003
Delta cTn	0.868		
Elev Trop>14 ng/L	0.044	4.422	1.039-18.812

Ajuste global del modelo, Chi-cuadrado de la razón de verosimilitud 39.49 (p-valor=0.0001).

*p<0.05.

5.2.3. ESTENOSIS CORONARIA SIGNIFICATIVA

De los 501 pacientes iniciales se realizó coronariografía en 389. Entre ellos, 98 (25.2%) presentaron una coronariografía normal. Un total de 325 (83.5%) pacientes

mostraron elevación de troponina dentro de las primeras 6 horas, no evidenciándose estenosis coronaria significativa en 71 (21.8%).

La presencia de estenosis coronaria significativa fue más frecuente en el subgrupo con delta positivo (n=160, 85.1%) o delta negativo (n=18, 81.8%) si se compara con la ausencia de delta troponina (n=113, 63.1%, p=0.0001). El subgrupo con delta positivo en % mostró mayor tasa de estenosis coronarias significativas (n=169, 80.9%) frente a delta % negativo (n=15, 71.4%) y subgrupo sin delta (n=107, 67.3%, p=0.011).

El análisis univariable previo a la regresión logística binaria mostró significación estadística para delta troponina ng/L en valor absoluto y elevación de troponina, entre otras, excluyendo delta troponina en % (p=0.479).

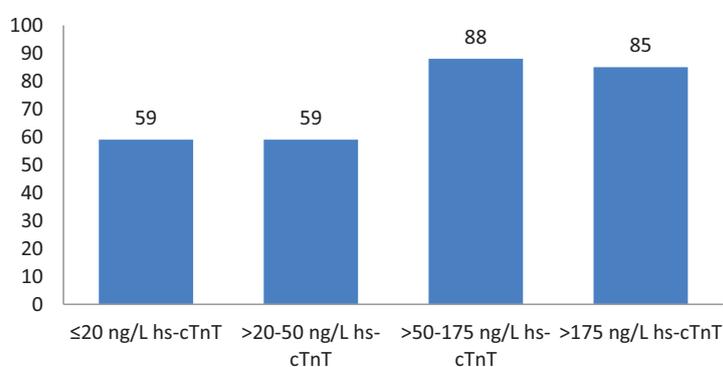
Se dicotomizó la variable delta troponina en valores absolutos a delta hs-cTnT >9 ng/L y delta hs-cTnT ≤9 ng/L. El modelo obtenido tras la regresión logística binaria señaló asociación entre la presencia de delta troponina >9 ng/L (valores absolutos) y estenosis significativa en la coronariografía, pero no se encontró asociación con elevación de troponina en al menos un valor por encima del cutoff de 14 ng/L (p=0.153). La presencia de delta troponina significativa (ng/L) aumenta la probabilidad de estenosis coronaria (OR: 4.440, IC95%=2.532-7.785, p=0.0001).

Tabla 16. Modelo multivariante ajustado predictor de estenosis significativa.

VARIABLE	P	OR	IC 95%
Varón	0.000	2.898	1.614-5.202
ICC	0.136	3.303	0.688-15.866
≥2episodios dolor/24h	0.027	1.849	1.072-3.188
DM	0.019	2.038	1.125-3.691
IAM previo	0.002	3.577	1.585-8.070
ICP previa	0.046	5.119	1.026-25.535
Descenso ST ≥1 mm	0.009	2.942	1.314-6.590
BRIHH	0.068	0.334	0.103-1.085
Cr (mg/dL)	0.086	0.691	0.453-1.054
Delta hs-cTnT >9 ng/L	0.000	4.440	2.532-7.785

Ajuste del modelo: AUC=0.809 (IC 95% 0.759-0.858), p=0.0001.

Elegimos un nuevo punto de corte de 50 ng/L obtenido de la distribución de cuartiles de hs-cTnT.

Figura 26. Frecuencias de estenosis coronaria significativa en función de la distribución de cuartiles de hs-cTnT

Asumiendo dicho punto de corte (>50 ng/L), la elevación de troponina por encima de este nivel si resulta ser un potente predictor independiente de estenosis significativa en la coronariografía (OR: 3.557, IC95%=1.578-8.020, p=0.002) mientras

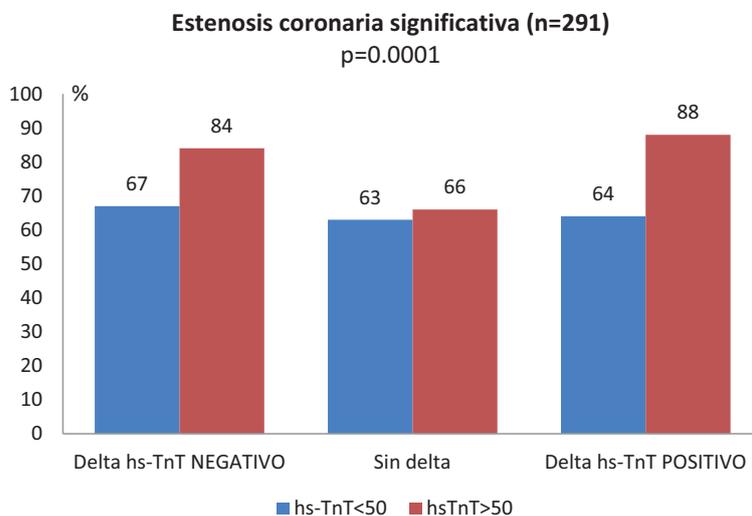
que delta significativa >9 en valores absolutos carece de significación estadística (OR: 2.031, IC95% 0.921-4.480).

Tabla 17. Modelo multivariante ajustado para estenosis coronaria significativa (punto corte hs-cTnT=50 ng/L).

VARIABLE	p	OR	IC 95%
Varón	0.000	3.407	1.877-6.185
ICC	0.113	3.587	0.739-17.411
≥2episodios dolor/24h	0.074	1.658	0.951-2.889
DM	0.015	2.124	1.158-3.896
ICP previa	0.001	4.317	1.767-10.549
Cirugía coronaria previa	0.012	7.982	1.582-40.264
Descenso ST ≥1 mm	0.010	2.923	1.297-6.591
BRIHH	0.042	0.279	0.082-0.953
Cr (mg/dL)	0.013	0.570	0.366-0.889
Delta hs-cTnT >9 ng/L	0.079	2.031	0.921-4.480
hs-cTnT >50ng/L	0.002	3.557	1.578-8.020

AUC ROC 0.823, IC95%: 0.777-0.869

El valor predictivo de delta troponina mostró diferentes resultados en función de la cinética de delta troponina. Una estenosis significativa es más frecuente en el subgrupo con troponina >50 ng/L junto con delta troponina en comparación con el resto de pacientes.

Figura 27. Proporción de estenosis coronaria significativa según el tipo de delta cTn.

5.2.4. PICO MÁXIMO DE TROPONINA

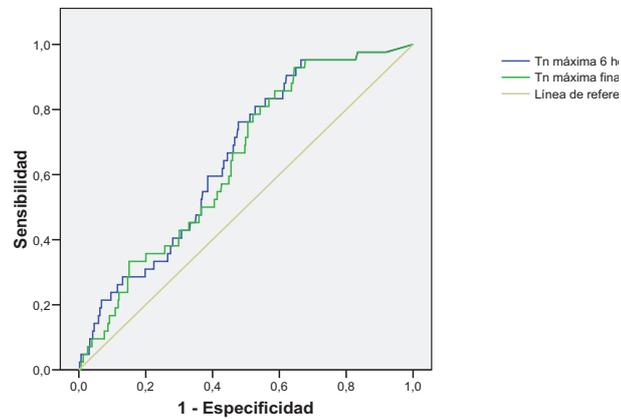
El valor de troponina máximo de cada paciente considerando todas las determinaciones y a cualquier tiempo fue mayor que el valor máximo obtenido en las 6 primeras horas (mediana=52.95 ng/L, RI: 14.15-307.3 frente a mediana =42.7 ng/L, RI: 13.7-156).

Se detectaron elevaciones de troponina adicionales en 5 pacientes que mostraron valores normales durante las primeras 6 horas.

5.2.5. PICO MÁXIMO hs-cTnT: VALOR PRONÓSTICO

No se encontraron diferencias en cuanto a capacidad discriminativa de eventos mayores entre los valores máximos de troponina en las primeras 6 horas (AUC=0.654, IC95%=0.578-0.730) y valores máximo de troponina final (AUC 0.641, IC95%=0.565-0.718).

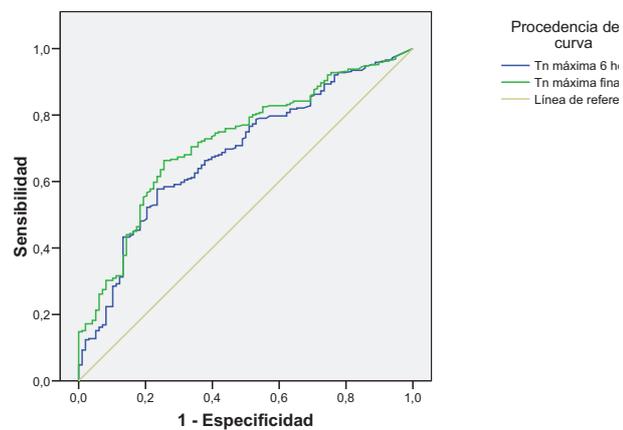
Figura 28. Comparación del área bajo la curva ROC entre hs-cTnT máxima a las 6 horas y hs-cTnT maxima final para EM.



5.2.6. PICO MÁXIMO hs-cTnT: ESTENOSIS CORONARIA SIGNIFICATIVA

Sin embargo el valor máximo de hs-cTnT global presenta mejor capacidad diagnóstica de estenosis significativa en la coronariografía que el valor máximo de troponina obtenido en las 6 primeras horas; AUC ROC= 0.719 (IC95%=0.663-0.776) frente AUC ROC=0.685 IC95%=0.625-0.744) respectivamente.

Figura 29. Comparación del área bajo la curva ROC entre Tn max a las 6 horas y CTn maxfinal para estenosis significativa.



DISCUSIÓN

La troponina de alta sensibilidad ha sido introducida de manera paulatina como herramienta diagnóstica en el SCA en sustitución de la troponina convencional en los últimos años en los hospitales españoles. Actualmente conviven junto a los métodos de troponina de 4ª generación, métodos de troponina I y de sensibilidad mejorada. Desde su comercialización, muchos grupos de expertos han publicado gran cantidad de artículos, inicialmente, en cuanto a rendimiento diagnóstico, sensibilidad y especificidad (28, 113-117) y, posteriormente, acerca de su efecto en la estratificación de pacientes con SCA y la utilidad del criterio delta troponina (54, 118, 119). Sin embargo, lo cierto es que siguen siendo motivo de confusión entre los clínicos por su menor especificidad, planteando problemas principalmente en la detección de otras patologías que cursan con elevación de troponina pero diferentes al SCA. Además, no existen desde las sociedades científicas directrices claras con respecto a su interpretación y aplicabilidad en determinados grupos de pacientes y todavía poco se sabe acerca de sus implicaciones a nivel diagnóstico y pronóstico a medio y largo plazo. Los investigadores sí que coinciden en la mejora en el rendimiento diagnóstico y la precocidad en la detección del IAM (28, 113). En cambio, se han obtenido disparidad de resultados en la evaluación pronóstica y son necesarios mayores esfuerzos en la identificación de lesión coronaria aguda en pacientes con otras comorbilidades que cursen con elevaciones de cTn.

6.1. COMPARACIÓN DE COHORTES VALORADAS CON cTn CONVENCIONAL

FRENTE A hs-cTnT

Los resultados de nuestro estudio indican que la sustitución de un método de troponina convencional cTnI por el método de alta sensibilidad hs-cTnT modificó el diagnóstico y estrategia diagnóstica de los pacientes con dolor torácico agudo sin elevación del segmento ST. Sin embargo estos cambios en el diagnóstico no repercutieron en el pronóstico a los 6 meses.

El número de diagnósticos de IAMSEST aumentó así como el número de diagnósticos de angina inestable disminuyó. El aumento de los diagnósticos de IAMSEST condujo a mayor número de coronariografías y de revascularizaciones en el episodio índice, mientras que el número de pacientes evaluados con pruebas de estrés no invasivas disminuyó. Así mismo, aumentó el número de tratamientos farmacológicos para los SCA. Todos estos cambios en diagnósticos, procedimientos y tratamientos no se asociaron a cambios en los resultados clínicos como muerte, reinfarto, reingreso por AI y revascularización post-alta a los 6 meses.

6.1.1. MANEJO DEL PACIENTE

La mejora en la sensibilidad analítica del método hs-cTnT detectó más pacientes con elevación de troponina que no hubieran sido detectado con métodos convencionales. De esta forma, el número de diagnósticos de IAMSEST definido como al menos un valor de troponina por encima del p99 en este contexto clínico de dolor torácico de posible origen coronario, fue el doble en el periodo hs-cTnT frente al periodo convencional. Diferentes autores ya demostraron un mayor precocidad y

rendimiento diagnóstico de troponina alta sensibilidad frente a los métodos convencionales (113-115, 120).

Estos pacientes, que no habrían sido detectados con los métodos convencionales, probablemente la gran mayoría, fueran finalmente diagnosticados de angina inestable tras su evaluación por un cardiólogo en la unidad de dolor torácico. Esta idea explicaría que en nuestro estudio la frecuencia de diagnósticos de angina inestable fue mayor en el periodo convencional. También cabe considerar que alguno de ellos no fuera derivado desde el Servicio de Urgencias al cardiólogo quedándose sin diagnosticar de SCA.

La repercusión del cambio en la estrategia diagnóstica ha facilitado en un primer momento, el triage de pacientes con dolor torácico sugestivo de isquemia. Valores normales de hs-cTnT han permitido descartar IAM con una alta probabilidad de forma más precoz por su alto valor predictivo negativo. Su identificación más temprana ha disminuido el tiempo de estancia del paciente en el Servicio de Urgencias, agilizando su ingreso.

Los valores elevados de hs-cTnT simplifican su evaluación en la unidad del dolor torácico, evitando pruebas no invasivas como prueba esfuerzo, imagen, o angiografía por tomografía computarizada (107, 121-123). Sin embargo, obliga a la realización de mayor número de angiografías coronarias tal y como indican las guías de práctica clínica. La consecuencia de más coronariografías es el mayor número de revascularizaciones. Es posible que algunos pacientes pudieran no haber requerido el tratamiento invasivo. El mayor número de coronariografías junto con el de revascularizaciones impide que mayor número de pacientes sean dados de alta directamente y de forma temprana, prolongando la estancia hospitalaria del paciente

como se demuestra en este trabajo. Además, la mayor frecuencia de diagnóstico de IM ha conducido a un aumento de terapia preventiva.

Por tanto, la utilización de hs-cTnT podría estar asociada a un exceso de tratamiento invasivo que pueda conducir a un número inadecuado de revascularizaciones, prolongando la estancia hospitalaria, y a un aumento de tratamientos farmacológicos.

6.1.2. cTn CONVENCIONAL FRENTE A CTN DE ALTA SENSIBILIDAD

Los estudios iniciales que evaluaban el efecto pronóstico de la cTn con métodos anteriores a los de alta sensibilidad, y que por tanto presentaban mayores puntos de corte que los actuales, coincidían en que cualquier elevación de troponina conllevaba una información pronóstica importante, mejorando la estratificación del riesgo de estos pacientes (124, 125). Otro de los hallazgos importantes en aquel momento fue el beneficio de la estrategia invasiva en pacientes con elevaciones mínimas de cTn en angina inestable y SCASEST (126). Hay que tener en cuenta que estas conclusiones se obtuvieron con métodos menos precisos y menos sensibles a los utilizados actualmente (127).

La aparición de los métodos de sensibilidad mejorada y de alta sensibilidad ha generado disconformidad en cuanto a la utilidad pronóstica de este biomarcador. En la misma línea con los estudios anteriores, los primeros resultados que se obtuvieron utilizando métodos de mayor sensibilidad para cTnI encontraron que pequeñas elevaciones superiores al p99 eran predictores independientes de eventos adversos mayores en pacientes con SCA (116, 128). Estos trabajos simplemente difieren en que Apple et al. además de encontrar significativos valores por encima del p99, también

obtienen mayor riesgo en pacientes con valores detectables pero inferiores al p99 y el periodo de seguimiento fue de 6 meses mientras que Bonaca evalúan el pronóstico a corto (30 días) y largo plazo (1 año).

Los estudios iniciales se realizaron con métodos de cTnI, cTnT de 4ª generación y métodos de sensibilidad mejorada, pero no de alta sensibilidad, y no estaban diseñados para poder medir concentraciones de cTn en la mayoría de los individuos sanos. No presentaban la sensibilidad ni precisión suficiente recomendada por las guías. Por tanto puede que existan discrepancias en los resultados obtenidos principalmente en valores bajos pero detectables derivados de las características analíticas del método utilizado. Además, los puntos de corte definidos como p99 para cada método dependen de la cohorte estudiada, y los resultados por grupos pueden no ser extrapolables.

Los primeros estudios con métodos de alta sensibilidad para cTnI sí encontraron beneficio en valores ligeramente superiores en el pronóstico a los 6 meses y al año, pero no a corto plazo (30 días) (129), mientras que los valores detectables pero inferiores al p99 con el método de cTnI no tuvieron dicha capacidad discriminatoria.

Otros estudios similares al nuestro comparan la predicción pronóstica de hs-cTnT frente a un método convencional de cTnI (118) y cTnT (119) con un resultado a favor de la hs-cTnT en ambos. Celik et al. señalan el valor pronóstico independiente de resultados adversos de hs-cTnT en comparación con un método de cTnT de 4ª generación en pacientes con IAMSEST. El modelo obtenido tras análisis multivariado ajustado indicó que la medida de cTn con el método hs-cTnT resulta ser un potente predictor de riesgo de muerte de cualquier causa y del efecto combinado muerte/IAM,

mientras que la valoración con cTnT no mejora el modelo predictivo. En concreto, resulta particularmente útil en la estratificación del riesgo a largo plazo de pacientes con valores de hs-cTnT superiores al p99, pero inferiores al p99 del método cTnT. Igualmente, Mueller et al. confirman la mayor superioridad pronóstica del valor en la admisión de hs-cTnT frente a la cTnI ultra Siemens y cTnT para muerte y muerte/IAM a los dos años.

En cambio, en nuestros resultados, no observamos diferencias significativas entre ambas cohortes con lo que no podemos concluir que la utilización de hs-cTnT resulte útil en la estratificación del riesgo en pacientes con SCA. Estos hallazgos estarían apoyados parcialmente por otros trabajos publicados anteriormente. Kavsak et al. utilizando un método de alta sensibilidad para cTnI (acuTnI) no encuentran diferencias en el riesgo de mortalidad a los 5 años entre pacientes con valores de cTnI bajos pero normales (0.02-0.03 µg/L) frente a pacientes con valores superiores a 0.10 µg/L (54). Hay que resaltar que el estudio incluye todo el espectro de SCA y que el grupo con cTnI >0.1 µg/L está compuesto de forma mayoritaria por IAMEST, quienes se beneficiarían de la estrategia terapéutica recibida mejorando su pronóstico. De hecho, finalmente, Kavsak et al. concluyen que concentraciones de cTnI que se mantienen por debajo del p99 son importantes predictores de eventos adversos.

En un estudio posterior que presenta gran homología con respecto a nuestro trabajo, Mills et al. compararon el resultado clínico de los pacientes con sospecha de SCA entre dos periodos (fase de validación y fase de aplicación) utilizando diferentes puntos de corte para cTn obtenido tras la mejora analítica desarrollada en el método empleado, en este caso para cTnI (105). La fase de validación se asemejaría a nuestro periodo de cTn convencional y la de aplicación al periodo alta sensibilidad. De forma

similar a nuestros hallazgos; el número pacientes derivados al cardiólogo aumentó así como de diagnósticos de IM, se realizaron más coronariografías y mayor número de pacientes recibieron doble terapia antiagregante durante el periodo que utilizó el método de alta sensibilidad frente al convencional. No se evidenciaron diferencias en el manejo del paciente entre ambos estudios. Sin embargo, nuestros resultados discrepan con los obtenidos por Mills et al. en la identificación de pacientes de riesgo de recurrencia de IAM o muerte. En la fase de aplicación, la disminución del punto de corte para el diagnóstico de IAM se asoció a una mayor reducción en la morbi y mortalidad de estos pacientes a los 3 y 12 meses de seguimiento. Esta mejora en la estratificación del riesgo es debido a que los pacientes con elevaciones leves de cTn no detectadas con el método convencional fueron identificados durante la fase de aplicación y recibieron terapia agresiva obteniendo un menor riesgo de muerte o reinfarto durante este periodo.

La discrepancia de resultados podría ser explicada por los diferentes enfoques de abordaje diagnóstico-terapéutico del dolor torácico entre países y centros:

- Una de las diferencias más relevantes podría ser que la estrategia del manejo del dolor torácico con troponina normal, ya que la rutina habitual en el alta de estos pacientes conlleva una no despreciable tasa de eventos a corto plazo (106-108). Nuestra unidad de dolor torácico realiza rutinariamente pruebas de esfuerzo tempranas permitiendo que los pacientes con dolor torácico agudo pero con niveles de cTn normales sean evaluados a fondo. Por lo tanto, en el período de cTn convencional, se identificaron los pacientes de mayor riesgo con cTn normal y se trataron correctamente. Esta política podría explicar la menor tasa de eventos en este subgrupo en nuestro estudio.

- Otro factor influyente podría ser el estricto cumplimiento de las guías clínicas actuales que recomiendan el manejo invasivo en los pacientes con dolor torácico y elevación de cTn. Es posible que el uso de hs-cTnT dio lugar a algunos procedimientos invasivos y de revascularización innecesarios. Las dificultades para incluir a los pacientes en el diagnóstico de IAM usando hs-cTnT constituyen una de sus mayores limitaciones ya que valores de hs-cTnT son mayores en las personas de mayor edad, hombres, insuficiencia renal, enfermedad arterial coronaria estable y en otras condiciones con potencial daño miocárdico (130-134). Por otra parte, en un estudio previo, la revascularización de pacientes de bajo riesgo con dolor torácico agudo no mostró ningún beneficio pronóstico (135).
- Eventos IAM pueden haber sido diagnosticados más fácilmente en el periodo hs-cTnT por la mayor sensibilidad de este método. Por tanto, algunos de los eventos clasificados como reingreso por angina inestable en el periodo de cTn convencional habrían sido clasificados como IAM en el periodo hs-cTnT. No hubo diferencias en los eventos isquémicos recurrentes (ya sea de readmisión en el IAM o angina inestable) entre ambos periodos.
- Los pacientes con elevación del segmento ST fueron excluidos de nuestro estudio pero incluidos en el estudio de Mills.

Se podría discutir acerca de si el concepto de IAM utilizado debería haber sido definido como valores de troponina por encima del límite superior de referencia junto con un patrón de aumento o disminución. La incorporación del criterio delta podría ser clínicamente relevante y excluiría algunos pacientes con valores elevados pero estables de troponina no producidos por un SCA. Por ello, en una segunda parte del

estudio se valoró la aportación de la presencia de cinética en dos valores seriados de troponina en el diagnóstico y en el pronóstico a medio plazo en estos pacientes.

6.2. DELTA TROPONINA

El criterio de delta troponina, se propone como una herramienta para la mejora de la especificidad en el diagnóstico de IM en un contexto en el que los ensayos de alta sensibilidad recomendados en la tercera definición de infarto, han provocado un aumento del número de pacientes con troponina elevada, con la consecuente necesidad de discriminación del posible origen isquémico del dolor torácico. Antes de la aparición de los métodos alta sensibilidad ya se conocían elevaciones de troponina en situaciones no isquémicas que se han acrecentado con los nuevos ensayos. Así, la variabilidad de valores de hs-cTnT en función de la edad y sexo, enfermedades crónicas como insuficiencia renal, diabetes, cardiopatía isquémica previa (130, 132, 133, 136) e incluso valores bajos pero superiores al percentil 99 en aterosclerosis coronaria estable, disfunción ventricular, hipertrofia ventricular y ciertas patologías cardiopulmonares agudas sin trombosis coronaria (92, 137-139) plantean un dilema diagnóstico y pronóstico en la evaluación del dolor torácico.

Es lógico pensar que la isquemia miocárdica producirá cambios en la concentración de cTn plasmática, y que por tanto, concentraciones elevadas pero estables deberían diferenciar enfermedad crónica frente a una lesión aguda, mejorando la especificidad del diagnóstico de IM. Sin embargo, no existe suficiente evidencia científica que demuestre que los pacientes con dolor torácico de posible origen isquémico, valores elevados de cTn y sin cinética de aumento o disminución estén exentos de un SCA.

Todavía no existe un criterio universal que defina cuál es la magnitud de cambio considerada como significativa a pesar de que la tercera definición de infarto ya indique la presencia de aumento o disminución para el diagnóstico del IAM. El concepto del criterio delta requiere una serie de aclaraciones:

- momento del curso temporal de la necrosis en el que se obtienen las muestras.
La liberación de troponina tras un evento isquémico no es constante ni sigue un patrón lineal. Tras la necrosis, sus valores en sangre aumentan a las pocas horas hasta alcanzar una fase de plateau a las 10 o 15 horas para finalizar con una lenta disminución (85). La consideración de un cambio en la cinética como criterio aplicable de forma uniforme para descartar IAM en todos los pacientes que se presentan en urgencias supone asumir erróneamente una liberación constante de cTn y no tiene en cuenta el inicio de los síntomas sino la llegada del paciente al Hospital.
- intervalo de tiempo adecuado entre las muestras. Los valores de delta troponina diferirán en función del tiempo de muestreo y los datos no serán extrapolables entre estudios que utilicen una ventana de muestreo distinta.
- si existen diferencias en la cinética de cTn entre el daño agudo del miocardio isquémico y no isquémico. También deberá tenerse en cuenta si la cinética existente es de subida o de bajada.
- el papel de algunos factores de confusión , como la edad , el sexo o la insuficiencia renal ;
- por último, cada ensayo cTn requiere criterios particulares para el cambio cTn significativo, dependientes de las características analíticas del método como su

coeficiente de variación, sensibilidad analítica y límites de blanco y de detección.

Esta falta de uniformidad de criterio hace compleja la interpretación de resultados y la trazabilidad de éstos entre estudios. Actualmente la única recomendación aportada por la guías clínicas es que el cálculo del valor delta para cada método de cTn.

Se desconoce también la relevancia de las mediciones seriadas con estos nuevos métodos para la estratificación del riesgo de los pacientes con dolor torácico.

6.2.1. PRINCIPALES HALLAZGOS

Los principales hallazgos de nuestro estudio indican que delta hs-cTnT significativo considerado en valores absolutos y definido como un aumento o disminución >9 ng/L está asociado a peor pronóstico y a una mayor probabilidad de estenosis coronarias significativas en pacientes con dolor torácico. Sin embargo, tras el ajuste por el valor más alto de hs-cTnT, este fue el predictor más potente y la presencia de cinética significativa aporta poca información adicional. La principal contribución del delta hs-cTnT fue para fines diagnósticos y residía en su asociación con estenosis coronaria significativa en pacientes con hs-cTnT elevación > 50 ng/L, lo que podría ser considerado como el umbral del mínimo daño miocárdico. Por lo tanto, en la evaluación de hs-cTnT para el pronóstico y la evaluación del diagnóstico del dolor torácico sin elevación del segmento ST, la concentración pico de hs-cTnT parece que proporciona la información más relevante.

6.2.2. PRONÓSTICO

Numerosos estudios ya han demostrado fuerte asociación independiente entre el pronóstico y el valor de cTn tanto en pacientes con SCA (140) como en pacientes con enfermedad coronaria estable, insuficiencia cardiaca aguda o crónica, hipertensión. La obtención de valores elevados de hs-cTnT en la admisión con hs-cTnT son predictores independientes de resultados adversos (119, 141). Sin embargo, se desconoce la relevancia de los cambios de cTn medidos con métodos de alta sensibilidad en el pronóstico.

Nuestros resultados encuentran débil asociación entre la existencia de delta troponina en valor absoluto y eventos adversos a los 6 meses. Delta en porcentaje carece de significación estadística. Sin embargo el ajuste multivariante por otros posibles predictores de riesgo indican que es el valor máximo de troponina a las 6 horas y no la presencia de cambios significativos entre las muestras seriadas el que ofrece mayor información pronóstica a los 6 meses. Estos resultados estarían apoyados por trabajos previos. Ya se demostró con métodos de 4ª generación para cTnT que cambios relativos en la cinética de cTn proporcionan poco valor añadido a la estratificación del riesgo (142). En otros estudios publicados recientemente donde se utilizó nuestro método de hs-cTnT, concluyen que el valor de delta troponina no aporta información pronóstica (143, 144). Haaf et al. y Bjurman et al., afirman que cambios de cTn, tanto absolutos como relativos, medidos con métodos de alta sensibilidad en las 6 primeras horas no mejoran la estratificación del riesgo frente a los valores iniciales en la admisión. Además Bjurman et al. encuentran mayor mortalidad en pacientes diagnosticados de IAMSEST con cambios de cTn inferiores al 20%. Otro estudio demuestra, al igual que nosotros, que tanto los cambios cinéticos absolutos

como relativos no aportan información pronóstica, mientras que el valor inicial de troponina al ingreso y el valor máximo en las 6 primeras horas son los predictores independientes más potentes de riesgo, tanto para pacientes con diagnóstico final de SCA como para elevación de troponina sin SCA (145).

En contraposición con estos y otros estudios, un trabajo realizado con un método de hs-cTnI demuestra diferencias significativas en el pronóstico a un año entre tertiles de valores de delta troponina en valor absolutos y porcentaje (146). La población estudiada y el método difieren con los nuestros, por lo que los resultados no son comparables.

En nuestro trabajo, la determinación de hs-cTnT en muestras de sangre posteriores a las primeras 6 horas permitió detectar 5 (0,6%) pacientes adicionales con infarto agudo de miocardio, aunque sin relevancia significativa para fines pronósticos. Sin embargo, otros autores sí que mejoraron la estratificación del riesgo de mortalidad con mediciones de cTn posteriores (8-16 horas) (147), pero no utilizando métodos de alta sensibilidad.

6.2.3. ESTENOSIS CORONARIA SIGNIFICATIVA

Diferentes autores han obtenido una mejora en la precisión diagnóstica global para el infarto de miocardio, tras la incorporación del criterio delta (100, 101, 148, 149). Sin embargo, nuestros datos demuestran que de los pacientes con diagnóstico final de IAMSEST, el 38.2 % no presentaba delta significativo en % y un 36.9 % en ng/L durante las 6 primeras horas desde el ingreso. Estos datos apoyan el estudio de Bjurman et al. donde una proporción de pacientes significativa fueron diagnosticados de IAM a pesar de no cumplir el criterio de delta, 26% para delta en % y 12% para delta en

valor absoluto (ng/L) (144). Anteriormente otros autores ya habían descrito pequeñas elevaciones de cTn en pacientes con IAMSEST (99, 100, 150, 151). Por ello, el cumplimiento obligatorio de este criterio para el diagnóstico y exclusión de IAM en este contexto clínico, tal y como sugieren las guías, plantearía ciertos problemas. La especificidad aumentaría pero disminuyendo la sensibilidad. Pequeños cambios de troponina excluirían el diagnóstico en pacientes con una elevada probabilidad clínica, quedando infradiagnosticados y no tratados.

Estos datos se traducen en que actualmente no existe en la literatura uniformidad en cuanto a la utilización de delta troponina a nivel diagnóstico. Mueller et al. y Reichlin et al. apoyan la teoría de que delta troponina presenta utilidad diagnóstica relevante, ya que detectaría isquemia aguda miocárdica, mientras que Bjurman y Haaf et. al no apoyan dicho beneficio al respecto. Resaltar que Haaf et al. evalúan tres métodos de cTn de alta sensibilidad, entre los que se encuentra el utilizado en nuestro trabajo, afirmando que el valor delta no proporciona información adicional a la obtenida en la primera muestra al ingreso en ninguno de los tres métodos (143). Nuestro estudio sí que encuentra fuerte asociación con la existencia de estenosis coronaria significativa en pacientes con un máximo de cTn en las primeras 6 horas >50 ng/L.

La posible interpretación de estos hallazgos a nivel diagnóstico se basaría en que aproximadamente la mitad de nuestros pacientes presentaron cambios de troponina muy pequeños e inferiores al cambio considerado como delta significativo tanto para valor absoluto como en valor relativo y que cambios significativos se observan en el 85.7% de los pacientes que además presentan un valor máximo de cTn en las primeras 6 horas superior a 50 ng/L. De ahí la asociación entre delta troponina y

valor máximo de cTn >50 ng/L, de forma que una vez más, es el valor de cTn fue el predictor más potente de estenosis significativa frente al valor delta.

Esta información conlleva la necesidad de la evaluación exhaustiva del paciente con elevaciones estables de troponina.

6.2.4. ELEVACIÓN TROPONINA Y ARTERIAS CORONARIAS NORMALES

Durante los últimos años se ha producido un aumento en la realización de coronariografías basado en las recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre el beneficio de la estrategia invasiva frente a la conservadora en el SCASEST, debido a su valor diagnóstico y terapéutico (26). El exceso del manejo invasivo del IAMSEST conlleva la mayor detección de arterias coronarias sin estenosis significativa. Aunque, de forma general, el SCASEST se deba a patología coronaria obstructiva, en estos casos, el estudio angiográfico no demuestra lesiones hemodinámicamente significativas. Se han propuesto como explicación fisiopatológica del dolor torácico diferentes teorías que incluyen patologías cardíacas con y sin origen isquémico y patologías no cardíacas (152).

Estas observaciones generan incertidumbre diagnóstica y terapéutica entre los clínicos (153, 154) y en cuanto al pronóstico no hay uniformidad de resultados (155).

Entre las posibles causas fisiopatológicas descritas en la bibliografía que justifiquen la obtención de una coronariografía normal se encuentran la alteración del flujo coronario por disfunción endotelial (156-158), vasoespasmo coronario, disfunción microvascular o síndrome X coronario (159).

La frecuencia entre los pacientes con SCASEST oscila entre el 8 y el 12% (160, 161). Las diferencias entre estudios se deben a la población estudiada, principalmente

a los tipos de SCA: SCA con o sin elevación del ST, infarto agudo de miocardio y angina inestable. Nuestros datos superan las estimaciones publicadas, ya que el 21.8% de los pacientes con elevación de troponina no presentan lesiones coronarias obstructivas.

En nuestra población, los pacientes incluidos fueron valorados inicialmente por un médico del Servicio de Urgencias y posteriormente de forma exhaustiva en la Unidad del Dolor de nuestro Hospital por un cardiólogo, quien consideró que el dolor torácico y su contexto clínico no sugerían un origen extra-cardíaco. Podríamos pensar que este aumento en la frecuencia de coronarias sin estenosis significativas pueda ser explicado por la utilización de los métodos alta sensibilidad y la disminución del punto de corte para diagnóstico de IAM. Entre las causas explicativas de este hecho sugerimos:

- la enfermedad coronaria indetectable debido a las placas ateroscleróticas leves, espasmo coronario, embolia o disfunción a nivel de la microcirculación (161).
- elevación de cTn por encima del p99 en relación con la línea de base elevada en algunas situaciones como vejez, sexo masculino, función renal, o daño miocárdico secundario a enfermedad extra cardíaca (162). Se obtuvieron coronariografías normales más frecuentemente en pacientes con menor elevación de hs-cTnT (<50 ng/L).
- algunos estudios sugieren miocarditis por resonancia magnética cardíaca (163). No podemos descartar una miocarditis en alguno de nuestros pacientes, ya que la resonancia magnética no se realizó de forma rutinaria a todos los pacientes. Sin embargo, el cardiólogo incluyó en su estudio pacientes con cuadro clínico no sugestivo de miocarditis. Por otro lado, la detección de daño

miocárdico, ya sea isquémico o miocarditis, requiere en el examen de resonancia magnética cardíaca un umbral de daño miocárdico que probablemente no se consigue en pacientes con mínima liberación de cTn. Esto significa que la mayoría de estos pacientes, probablemente, habrían tenido una resonancia magnética normal (164).

Los hallazgos clínicos vinculados a un angiograma normal, además de una menor liberación de hs-cTnT en ausencia de delta troponina, fueron el sexo femenino, la ausencia de factores de riesgo como el tabaquismo y la diabetes, la ausencia de cardiopatía isquémica previa, dolor torácico no relacionado con el esfuerzo y la ausencia de la depresión del segmento ST en el electrocardiograma. Este perfil clínico coincide con otros datos publicados anteriormente (155, 160, 165, 166). Posiblemente, la evaluación completa de la historia clínica, electrocardiograma, así como una mínima elevación cTn, podría evitar un manejo invasivo en algunos pacientes con una alta probabilidad de tener arterias coronarias normales.

6.3. LIMITACIONES

Las limitaciones son las propias de un estudio observacional donde existen numerosos factores de confusión que pudieran estar operando. Específicamente, se realizó un estudio secuencial de dos cohortes temporales y en un solo centro hospitalario, hecho que podría implicar la posibilidad de “calendar year-bias” y limitación en la validación externa de los resultados. Por otro lado, cabe destacar que las características poblacionales entre ambas cohortes fueron bastante similares en ambos periodos, y el ajuste multivariante mediante Propensity Score intentó minimizar los sesgos de confusión residual antes enumerados.

El estudio sólo incluye valoración de dolor torácico de origen coronario a criterio de un cardiólogo y por tanto no se registró ni gestión ni evolución de pacientes con dolor torácico que de entrada sugería un origen no coronario.

El período de seguimiento fue de 6 meses, por lo que desconocemos el efecto de la utilización de hs-cTnT en el seguimiento del paciente superior a 6 meses. Por lo tanto, los resultados de este estudio no deben subestimar los posibles beneficios diagnósticos de la hs-cTnT a largo plazo en la enfermedad coronaria, en particular en lo que se refiere a la introducción de medicamentos de prevención secundaria, como las estatinas en pacientes en los que la enfermedad isquémica no hubiera sido detectada.

Las muestras de sangre para la medición de hs-cTnT se recogieron en la admisión del paciente a su llegada a Urgencias y en las 6 primeras horas, sin embargo, el intervalo de tiempo entre pacientes es variable y no se controló rigurosamente. Las muestras fueron extraídas según juicio clínico y no en intervalos de tiempo perfectamente constantes. Por otro lado, no se registró el tiempo desde el inicio del dolor torácico hasta la llegada del paciente al hospital.

CONCLUSIONES

1. La introducción de hs-cTn en la práctica hospitalaria modificó el diagnóstico del dolor torácico agudo sugestivo de isquemia miocárdica aumentando el número de IAMSEST y disminuyendo el de AI.
2. Los cambios a nivel diagnóstico modificaron el plan diagnóstico-terapéutico de estos pacientes, derivando en un manejo más agresivo en términos de procedimientos invasivos y revascularizaciones que a su vez conllevan un alargamiento de la estancia hospitalaria y a un aumento en el tratamiento del síndrome coronario agudo contemplado en las guías de práctica clínica.
3. No se observó beneficio en el pronóstico a medio plazo como consecuencia de estos cambios.
4. El valor máximo de cTn en las 6 primeras horas tras el ingreso fue la información más valiosa proporcionada por hs-cTnT con fines pronósticos para valores de hs-cTnT >14 ng/L y con fines diagnósticos para valores de hs-cTnT >50 ng/L en pacientes con dolor torácico.
5. La principal contribución del delta hs-cTnT fue su asociación con estenosis coronaria significativa en los pacientes con hs-cTnT elevación >50 ng/L.
6. La evaluación de los pacientes con dolor torácico de posible origen coronario requiere la valoración integrada de los datos clínicos, electrocardiograma y valor máximo de hs-cTnT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Botnar RM. Coronary plaque characterization by T(1)-weighted cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovascular imaging*. 2009;2(6):729-30.
2. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*. 2000;83(3):361-6.
3. Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, Fuster V. Acute coronary events. *Circulation*. 2012;125(9):1147-56.
4. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *European heart journal*. 2013;34(10):719-28.
5. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell*. 2001;104(4):503-16.
6. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104(3):365-72.
7. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-74.
8. Vanhoutte PM, Boulanger CM. Endothelium-dependent responses in hypertension. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 1995;18(2):87-98.
9. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circulation research*. 1999;84(5):489-97.
10. Puranik R, Celermajer DS. Smoking and endothelial function. *Progress in cardiovascular diseases*. 2003;45(6):443-58.
11. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet*. 1997;350(9075):430-6.
12. Mallat Z, Benamer H, Hugel B, Benessiano J, Steg PG, Freyssinet JM, et al. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the

peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2000;101(8):841-3.

13. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine*. 1999;340(2):115-26.

14. Luscher TF, Tanner FC, Noll G. Lipids and endothelial function: effects of lipid-lowering and other therapeutic interventions. *Current opinion in lipidology*. 1996;7(4):234-40.

15. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation*. 1996;94(8):2013-20.

16. Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation. *Circulation*. 1993;87(4):1179-87.

17. Factor SM, Cho S. Smooth muscle contraction bands in the media of coronary arteries: a postmortem marker of antemortem coronary spasm? *Journal of the American College of Cardiology*. 1985;6(6):1329-37.

18. Servoss SJ, Januzzi JL, Muller JE. Triggers of acute coronary syndromes. *Progress in cardiovascular diseases*. 2002;44(5):369-80.

19. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994;89(1):36-44.

20. Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque

components: implications for consequences of plaque rupture. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;23(7):1562-9.

21. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, Murcia AM, Palacios IF, Gold HK, et al. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation*. 1996;94(12):3090-7.

22. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996;93(7):1354-63.

23. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *The New England journal of medicine*. 1997;336(18):1276-82.

24. Degano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Revista española de cardiología*. 2013;66(6):472-81.

25. Bertomeu V, Cequier A, Bernal JL, Alfonso F, Anguita MP, Muniz J, et al. In-hospital Mortality Due to Acute Myocardial Infarction. Relevance of Type of Hospital and Care Provided. RECALCAR Study. *Revista española de cardiología*. 2013;66(12):935-42.

26. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment

elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2011;32(23):2999-3054.

27. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425.

28. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clinical chemistry*. 2010;56(4):642-50.

29. Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. *European Network for Acute Coronary Treatment*. *European heart journal*. 2000;21(17):1440-9.

30. Furman MI, Dauerman HL, Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(6):1571-80.

31. van der Pal-de Bruin KM, Verkleij H, Jansen J, Bartelds A, Kromhout D. The incidence of suspected myocardial infarction in Dutch general practice in the period 1978-1994. *European heart journal*. 1998;19(3):429-34.

32. Ferreira-Gonzalez I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cunat J, Civeira E, et al. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Revista española de cardiología*. 2008;61(8):803-16.

33. Barrabes JA, Bardaji A, Jimenez-Candil J, Del Nogal Saez F, Bodi V, Basterra N, et al. Prognosis and Management of Acute Coronary Syndrome in Spain in 2012: The DIOCLES Study. *Revista española de cardiología*. 2014.
34. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation*. 1989;80(2):410-4.
35. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *The American journal of cardiology*. 2002;90(3):248-53.
36. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *American heart journal*. 2002;144(6):1012-7.
37. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 1996;335(18):1342-9.
38. Hutter AM, Jr., Amsterdam EA, Jaffe AS. 31st Bethesda Conference. Emergency Cardiac Care. Task force 2: Acute coronary syndromes: Section 2B--Chest discomfort evaluation in the hospital. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(4):853-62.
39. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Bmj*. 2006;333(7578):1091.
40. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for

prognostication and therapeutic decision making. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000;284(7):835-42.

41. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *European heart journal*. 2005;26(9):865-72.

42. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PloS one*. 2009;4(11):e7947.

43. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(3):890-911.

44. Ravkilde J, Horder M, Gerhardt W, Ljungdahl L, Pettersson T, Tryding N, et al. Diagnostic performance and prognostic value of serum troponin T in suspected acute myocardial infarction. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 1993;53(7):677-85.

45. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *The New England journal of medicine*. 1992;327(3):146-50.

46. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(3):574-81.

47. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaut E, Gaultier CJ, Boccard A, et al. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *The American journal of cardiology*. 1998;82(7):845-50.
48. 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. *The American journal of cardiology*. 1998;81(12):1405-10.
49. Dellborg M, Andersen K. Key factors in the identification of the high-risk patient with unstable coronary artery disease: clinical findings, resting 12-lead electrocardiogram, and continuous electrocardiographic monitoring. *The American journal of cardiology*. 1997;80(5A):35E-9E.
50. Holmvang L, Andersen K, Dellborg M, Clemmensen P, Wagner G, Grande P, 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. *The American journal of cardiology*. 1999;83(5):667-74.
51. Sanchis J, Bodi V, Llacer A, Nunez J, Consuegra L, Bosch MJ, et al. Risk stratification of patients with acute chest pain and normal troponin concentrations. *Heart*. 2005;91(8):1013-8.
52. Sanchis J, Bodi V, Nunez J, Bosch MJ, Bertomeu-Gonzalez V, Consuegra L, et al. A practical approach with outcome for the prognostic assessment of non-ST-segment elevation chest pain and normal troponin. *The American journal of cardiology*. 2007;99(6):797-801.

53. Zethelius B, Johnston N, Venge P. Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year-old men: a community-based cohort study. *Circulation*. 2006;113(8):1071-8.
54. Kavsak PA, Newman AM, Lustig V, MacRae AR, Palomaki GE, Ko DT, et al. Long-term health outcomes associated with detectable troponin I concentrations. *Clinical chemistry*. 2007;53(2):220-7.
55. Eggers KM, Jaffe AS, Lind L, Venge P, Lindahl B. Value of cardiac troponin I cutoff concentrations below the 99th percentile for clinical decision-making. *Clinical chemistry*. 2009;55(1):85-92.
56. Reimer KA, Jennings RB, Hill ML. Total ischemia in dog hearts, in vitro 2. High energy phosphate depletion and associated defects in energy metabolism, cell volume regulation, and sarcolemmal integrity. *Circulation research*. 1981;49(4):901-11.
57. Kleber AG. Resting membrane potential, extracellular potassium activity, and intracellular sodium activity during acute global ischemia in isolated perfused guinea pig hearts. *Circulation research*. 1983;52(4):442-50.
58. Ladue JS, Wroblewski F, Karmen A. Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. *Science*. 1954;120(3117):497-9.
59. Ordonez-Llanos J, Serra-Grima JR, Merce-Muntanola J, Gonzalez-Sastre F. Ratio of creatine kinase 2 mass concentration to total creatine kinase activity not altered by heavy physical exercise. *Clinical chemistry*. 1992;38(11):2224-7.
60. Ladenson JH. A personal history of markers of myocyte injury [myocardial infarction]. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2007;381(1):3-8.

61. Santalo Bel M, Guindo Soldevila J, Ordonez Llanos J. [Biological markers of myocardial necrosis]. *Revista española de cardiología*. 2003;56(7):703-20.
62. Gibler WB, Lewis LM, Erb RE, Makens PK, Kaplan BC, Vaughn RH, et al. Early detection of acute myocardial infarction in patients presenting with chest pain and nondiagnostic ECGs: serial CK-MB sampling in the emergency department. *Annals of emergency medicine*. 1990;19(12):1359-66.
63. Collinson PO, Rosalki SB, Kuwana T, Garratt HM, Ramhamadamy EM, Baird IM, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction by CK-MB mass measurements. *Annals of clinical biochemistry*. 1992;29 (Pt 1):43-7.
64. Chapelle JP, Albert A, Smeets JP, Boland J, Heusghem C, Kulbertus HE. Serum myoglobin determinations in the assessment of acute myocardial infarction. *European heart journal*. 1982;3(2):122-9.
65. Roxin LE, Cullhed I, Groth T, Hallgren T, Venge P. The value of serum myoglobin determinations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Acta medica Scandinavica*. 1984;215(5):417-25.
66. Kontos MC, Anderson FP, Schmidt KA, Ornato JP, Tatum JL, Jesse RL. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients without ST-segment elevation. *The American journal of cardiology*. 1999;83(2):155-8.
67. Gaze DC, Collinson PO. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance. *Annals of clinical biochemistry*. 2008;45(Pt 4):349-55.
68. Potter JD, Gergely J. Troponin, tropomyosin, and actin interactions in the Ca²⁺ regulation of muscle contraction. *Biochemistry*. 1974;13(13):2697-703.

69. Dhoot GK, Frearson N, Perry SV. Polymorphic forms of troponin T and troponin C and their localization in striated muscle cell types. *Experimental cell research*. 1979;122(2):339-50.
70. Wilkinson JM, Grand RJ. Comparison of amino acid sequence of troponin I from different striated muscles. *Nature*. 1978;271(5640):31-5.
71. Anderson PA, Malouf NN, Oakeley AE, Pagani ED, Allen PD. Troponin T isoform expression in humans. A comparison among normal and failing adult heart, fetal heart, and adult and fetal skeletal muscle. *Circulation research*. 1991;69(5):1226-33.
72. Bodor GS, Survant L, Voss EM, Smith S, Porterfield D, Apple FS. Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle. *Clinical chemistry*. 1997;43(3):476-84.
73. Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, Odland M, Anderson PA, 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. *Clinical chemistry*. 1998;44(9):1919-24.
74. Di Lisa F, De Tullio R, Salamino F, Barbato R, Melloni E, Siliprandi N, et al. Specific degradation of troponin T and I by mu-calpain and its modulation by substrate phosphorylation. *The Biochemical journal*. 1995;308 (Pt 1):57-61.
75. Wang W, Schulze CJ, Suarez-Pinzon WL, Dyck JR, Sawicki G, Schulz R. Intracellular action of matrix metalloproteinase-2 accounts for acute myocardial ischemia and reperfusion injury. *Circulation*. 2002;106(12):1543-9.
76. Bleier J, Vorderwinkler KP, Falkensammer J, Mair P, Dapunt O, Puschendorf B, et al. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy

- chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clinical chemistry*. 1998;44(9):1912-8.
77. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *European heart journal*. 2011;32(4):404-11.
78. Peronnet E, Becquart L, Poirier F, Cubizolles M, Choquet-Kastylevsky G, Jolivet-Reynaud C. SELDI-TOF MS analysis of the Cardiac Troponin I forms present in plasma from patients with myocardial infarction. *Proteomics*. 2006;6(23):6288-99.
79. Labugger R, Organ L, Collier C, Atar D, Van Eyk JE. Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2000;102(11):1221-6.
80. Michielsen EC, Diris JH, Kleijnen VW, Wodzig WK, Van Dieijen-Visser MP. Interpretation of cardiac troponin T behaviour in size-exclusion chromatography. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2006;44(12):1422-7.
81. Wu AH, Feng YJ, Moore R, Apple FS, McPherson PH, Buechler KF, et al. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization. *Clinical chemistry*. 1998;44(6 Pt 1):1198-208.
82. Hessel MH, Michielsen EC, Atsma DE, SchaliJ MJ, van der Valk EJ, Bax WH, et al. Release kinetics of intact and degraded troponin I and T after irreversible cell damage. *Experimental and molecular pathology*. 2008;85(2):90-5.
83. Katrukha AG, Bereznikova AV, Esakova TV, Pettersson K, Lovgren T, Severina ME, et al. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clinical chemistry*. 1997;43(8 Pt 1):1379-85.

84. de Lemos JA. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: a review. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;309(21):2262-9.
85. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1991;67(16):1360-7.
86. Bertinchant JP, Larue C, Pernel I, Ledermann B, Fabbro-Peray P, Beck L, et al. Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. *Clinical biochemistry*. 1996;29(6):587-94.
87. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R, Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clinical chemistry*. 1999;45(7):1104-21.
88. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation*. 1979;59(3):607-9.
89. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(3):959-69.
90. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Annals of clinical biochemistry*. 2001;38(Pt 5):423-49.

91. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESCAAHAWHFTFftRoMI, Jaffe AS, Apple FS, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116(22):2634-53.
92. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2009;361(26):2538-47.
93. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;304(22):2503-12.
94. Otsuka T, Kawada T, Ibuki C, Seino Y. Association between high-sensitivity cardiac troponin T levels and the predicted cardiovascular risk in middle-aged men without overt cardiovascular disease. *American heart journal*. 2010;159(6):972-8.
95. Hochholzer W, Morrow DA, Giugliano RP. Novel biomarkers in cardiovascular disease: update 2010. *American heart journal*. 2010;160(4):583-94.
96. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(16):1581-98.
97. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clinical chemistry*. 2007;53(4):552-74.

98. White HD. Higher sensitivity troponin levels in the community: what do they mean and how will the diagnosis of myocardial infarction be made? *American heart journal*. 2010;159(6):933-6.
99. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124(2):136-45.
100. Mueller M, Biener M, Vafaie M, Doerr S, Keller T, Blankenberg S, et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clinical chemistry*. 2012;58(1):209-18.
101. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011;306(24):2684-93.
102. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *The American journal of medicine*. 2012;125(12):1205-13 e1.
103. Aldous SJ, Richards M, Cullen L, Troughton R, Than M. Diagnostic and prognostic utility of early measurement with high-sensitivity troponin T assay in patients presenting with chest pain. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2012;184(5):E260-8.
104. Sanchis J, Bardaji A, Bosch X, Loma-Osorio P, Marin F, Sanchez PL, et al. Usefulness of high-sensitivity troponin T for the evaluation of patients with acute chest pain and no or minimal myocardial damage. *American heart journal*. 2012;164(2):194-200 e1.

105. Mills NL, Churchhouse AM, Lee KK, Anand A, Gamble D, Shah AS, et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011;305(12):1210-6.
106. Sanchis J, Bodi V, Nunez J, Bertomeu-Gonzalez V, Gomez C, Bosch MJ, et al. New risk score for patients with acute chest pain, non-ST-segment deviation, and normal troponin concentrations: a comparison with the TIMI risk score. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(3):443-9.
107. Sanchis J, Bodi V, Nunez J, Bertomeu-Gonzalez V, Gomez C, Consuegra L, et al. Usefulness of early exercise testing and clinical risk score for prognostic evaluation in chest pain units without preexisting evidence of myocardial ischemia. *The American journal of cardiology*. 2006;97(5):633-5.
108. Sanchis J, Bodi V, Nunez J, Nunez E, Bosch X, Pellicer M, et al. Identification of very low risk chest pain using clinical data in the emergency department. *International journal of cardiology*. 2011;150(3):260-3.
109. Sanchis J, Bodi V, Llacer A, Nunez J, Ferrero JA, Chorro FJ. [Value of early exercise stress testing in a chest pain unit protocol]. *Revista espanola de cardiologia*. 2002;55(10):1089-92.
110. Sanchis J, Bodi V, Llacer A, Facila L, Pellicer M, Bertomeu V, et al. [Emergency room risk stratification of patients with chest pain without ST segment elevation]. *Revista espanola de cardiologia*. 2003;56(10):955-62.
111. Group NW, Wu AH, Jaffe AS, Apple FS, Jesse RL, Francis GL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: use of cardiac troponin and B-type natriuretic peptide or N-terminal proB-type natriuretic

peptide for etiologies other than acute coronary syndromes and heart failure. *Clinical chemistry*. 2007;53(12):2086-96.

112. Lee BK, Lessler J, Stuart EA. Improving propensity score weighting using machine learning. *Statistics in medicine*. 2010;29(3):337-46.

113. Saenger AK, Beyrau R, Braun S, Cooray R, Dolci A, Freidank H, et al. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2011;412(9-10):748-54.

114. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2009;361(9):868-77.

115. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *The New England journal of medicine*. 2009;361(9):858-67.

116. Apple FS, Smith SW, Pearce LA, Ler R, Murakami MM. Use of the Centaur TnI-Ultra assay for detection of myocardial infarction and adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clinical chemistry*. 2008;54(4):723-8.

117. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Jarolim P, Braunwald E. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *European heart journal*. 2009;30(2):162-9.

118. Mueller M, Celik S, Biener M, Vafaie M, Schwoebel K, Wollert KC, et al. Diagnostic and prognostic performance of a novel high-sensitivity cardiac troponin T assay compared to a contemporary sensitive cardiac troponin I assay in patients with

acute coronary syndrome. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2012;101(10):837-45.

119. Celik S, Giannitsis E, Wollert KC, Schwobel K, Lossnitzer D, Hilbel T, et al. Cardiac troponin T concentrations above the 99th percentile value as measured by a new high-sensitivity assay predict long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes undergoing routine early invasive strategy. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2011;100(12):1077-85.

120. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clinical chemistry*. 2010;56(2):254-61.

121. Jeetley P, Burden L, Stoykova B, Senior R. Clinical and economic impact of stress echocardiography compared with exercise electrocardiography in patients with suspected acute coronary syndrome but negative troponin: a prospective randomized controlled study. *European heart journal*. 2007;28(2):204-11.

122. Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Nunez J, Mainar L, Monmeneu JV, et al. Prognostic and therapeutic implications of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance on the basis of the ischaemic cascade. *Heart*. 2009;95(1):49-55.

123. Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Di Carli MF, et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(8):880-92.

124. Morrow DA, Rifai N, Sabatine MS, Ayanian S, Murphy SA, de Lemos JA, et al. Evaluation of the AccuTnl cardiac troponin I assay for risk assessment in acute coronary syndromes. *Clinical chemistry*. 2003;49(8):1396-8.

125. Kontos MC, Shah R, Fritz LM, Anderson FP, Tatum JL, Ornato JP, et al. Implication of different cardiac troponin I levels for clinical outcomes and prognosis of acute chest pain patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(6):958-65.
126. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;286(19):2405-12.
127. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clinical chemistry*. 2009;55(7):1303-6.
128. Bonaca M, Scirica B, Sabatine M, Dalby A, Spinar J, Murphy SA, et al. Prospective evaluation of the prognostic implications of improved assay performance with a sensitive assay for cardiac troponin I. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(19):2118-24.
129. Kavsak PA, Wang X, Ko DT, MacRae AR, Jaffe AS. Short- and long-term risk stratification using a next-generation, high-sensitivity research cardiac troponin I (hs-cTnI) assay in an emergency department chest pain population. *Clinical chemistry*. 2009;55(10):1809-15.
130. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Haaf P, Peter F, Meissner J, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *European heart journal*. 2011;32(11):1379-89.
131. Mingels A, Jacobs L, Michielsen E, Swaanenburg J, Wodzig W, van Dieijen-Visser M. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive

cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clinical chemistry*. 2009;55(1):101-8.

132. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;106(23):2941-5.

133. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Benz B, Haaf P, Meissner J, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with pre-existing coronary artery disease using more sensitive cardiac troponin assays. *European heart journal*. 2012;33(8):988-97.

134. Newby LK, Jesse RL, Babb JD, Christenson RH, De Fer TM, Diamond GA, et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(23):2427-63.

135. Sanchis J, Bodi V, Nunez J, Mainar L, Nunez E, Merlos P, et al. Efficacy of coronary revascularization in patients with acute chest pain managed in a chest pain unit. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2009;84(4):323-9.

136. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2002;346(26):2047-52.

137. Schulz O, Paul-Walter C, Lehmann M, Abraham K, Berghofer G, Schimke I, et al. Usefulness of detectable levels of troponin, below the 99th percentile of the normal range, as a clue to the presence of underlying coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2007;100(5):764-9.

138. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome predicts long-term mortality. *Circulation*. 2007;116(17):1907-14.
139. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(11):1242-9.
140. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(2):478-85.
141. Venge P, James S, Jansson L, Lindahl B. Clinical performance of two highly sensitive cardiac troponin I assays. *Clinical chemistry*. 2009;55(1):109-16.
142. Kavsak PA, Newman AM, Ko DT, Palomaki GE, Lustig V, MacRae AR, et al. Is a pattern of increasing biomarker concentrations important for long-term risk stratification in acute coronary syndrome patients presenting early after the onset of symptoms? *Clinical chemistry*. 2008;54(4):747-51.
143. Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Zellweger C, et al. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *European heart journal*. 2014;35(6):365-75.
144. Bjurman C, Larsson M, Johanson P, Petzold M, Lindahl B, Fu ML, et al. Small changes in troponin T levels are common in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and are linked to higher mortality. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(14):1231-8.

145. Mueller M, Biener M, Vafaie M, Blankenberg S, White HD, Katus HA, et al. Prognostic performance of kinetic changes of high-sensitivity troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin without acute coronary syndrome. *International journal of cardiology*. 2014;174(3):524-9.
146. Eggers KM, James S, Venge P, Lindahl B. Prognostic implications of changes in cardiac troponin I levels in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. 2013;18(8):668-72.
147. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, Armstrong PW, Thompson TD, Lee KL, et al. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators. *Circulation*. 1998;98(18):1853-9.
148. Kavsak PA, MacRae AR. Letter by Kavsak and MacRae regarding article, "Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction". *Circulation*. 2012;125(6):e358; author reply e9.
149. Cullen L, Parsonage WA, Greenslade J, Lamanna A, Hammett CJ, Than M, et al. Delta troponin for the early diagnosis of AMI in emergency patients with chest pain. *International journal of cardiology*. 2013;168(3):2602-8.
150. Eggers KM, Jaffe AS, Venge P, Lindahl B. Clinical implications of the change of cardiac troponin I levels in patients with acute chest pain - an evaluation with respect to the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2011;412(1-2):91-7.

151. Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami MM. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clinical chemistry*. 2009;55(5):930-7.
152. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;293(4):477-84.
153. Larson DM, Menssen KM, Sharkey SW, Duval S, Schwartz RS, Harris J, et al. "False-positive" cardiac catheterization laboratory activation among patients with suspected ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2007;298(23):2754-60.
154. Chandrasekaran B, Kurbaan AS. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2002;95(8):398-400.
155. Gallagher S, Jones DA, Anand V, Mohiddin S. Diagnosis and management of patients with acute cardiac symptoms, troponin elevation and culprit-free angiograms. *Heart*. 2012;98(13):974-81.
156. Buchthal SD, den Hollander JA, Merz CN, Rogers WJ, Pepine CJ, Reichek N, et al. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *The New England journal of medicine*. 2000;342(12):829-35.
157. Johnson BD, Shaw LJ, Pepine CJ, Reis SE, Kelsey SF, Sopko G, et al. Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary

artery disease: results from the NIH-NHLBI-sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *European heart journal*. 2006;27(12):1408-15.

158. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101(9):948-54.

159. Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart*. 2004;90(4):457-63.

160. Patel MR, Chen AY, Peterson ED, Newby LK, Pollack CV, Jr., Brindis RG, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) initiative. *American heart journal*. 2006;152(4):641-7.

161. Cortell A, Sanchis J, Bodi V, Nunez J, Mainar L, Pellicer M, et al. Non-ST-Elevation Acute Myocardial Infarction With Normal Coronary Arteries: Predictors and Prognosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2009;62(11):1260-6.

162. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GB, Feit F, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124(13):1414-25.

163. Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR, Nambi V, Christenson RH, Hashim IA, et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(14):1441-8.

164. Monney PA, Sekhri N, Burchell T, Knight C, Davies C, Deaner A, et al. Acute myocarditis presenting as acute coronary syndrome: role of early cardiac magnetic resonance in its diagnosis. *Heart*. 2011;97(16):1312-8.
165. Assomull RG, Lyne JC, Keenan N, Gulati A, Bunce NH, Davies SW, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *European heart journal*. 2007;28(10):1242-9.
166. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, et al. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial Investigators. *Circulation*. 2000;102(10):1101-6.

ARTÍCULOS PUBLICADOS

High-sensitivity versus conventional troponin for management and prognosis assessment of patients with acute chest pain.

Sanchis J, García-Blas S, Mainar L, Mollar A, Abellán L, Ventura S, Bonanad C, Consuegra-Sánchez L, Roqué M, Chorro FJ, Núñez E, Núñez J.

Heart. 2014 Jun 19. doi: 10.1136.

