

Recomendaciones para el uso de marcadores bioquímicos de lesión miocárdica

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular
Comité Científico
Comisión de Magnitudes Biológicas relacionadas con la Urgencia Médica¹

Documento D Fase 3 Versión 6

Preparado por: A. Galán Ortega, E. Guillén Campuzano, J.L. Marín Soria, A. Noguera Bennaser, G. Padrós Soler y M.D. Rivas Lombardero.

Índice

- 0 Introducción
- 1 Objeto y campo de aplicación
- 2 Marcadores bioquímicos de lesión miocárdica
- 3 Mioglobina
- 4 Creatina-cinasa y creatina-cinasa 2
- 5 Isoformas de la creatina-cinasa 2
- 6 Troponinas cardíacas
- 7 Recomendaciones
- 8 Bibliografía

0 INTRODUCCIÓN

El dolor torácico es uno de los motivos de consulta más frecuentes en las áreas de urgencias hospitalarias. Alrededor de un 10% de estos pacientes serán diagnosticados de infarto agudo de miocardio. Los síntomas clínicos no siempre permiten diferenciar entre el paciente que sufre un infarto agudo de miocardio y el que padece una angina, y el electrocardiograma es diagnóstico sólo en, aproximadamente, el 40% de los casos (1,2). Por todo ello, en los procesos de isquemia coronaria aguda diferentes al infarto con ascenso del segmento ST (infarto no Q) o sin ascenso del segmento ST (angina inestable, isquemias no identificables), el uso de marcadores bioquímicos puede ser el único criterio para identificar la existencia de necrosis miocárdica, siendo por tanto, una ayuda para el diagnóstico de la enfermedad y en algunos casos para establecer su pronóstico.

Recientemente ha sido publicado un documento de consenso entre The Joint European Society of Cardiology y The American College of Cardiology en el que se redefinen los criterios diagnósticos de infarto agudo de miocardio (3). En este documento se otorga especial relevancia a las alteraciones de los marcadores bioquímicos troponina o CKMB masa para realizar el diagnóstico de infarto agudo de miocardio. De hecho el criterio propuesto para considerar un infarto agudo de miocardio es constatar la curva de liberación gradual de troponina o de liberación más rápida de concentración proteica de creatina cinasa 2 con por lo menos una de las siguientes alteraciones: a) síntomas isquémicos; b) desarrollo de ondas Q patológicas en el ECG; c) cambios indicativos de isquemia (variaciones del segmento ST). Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud continúa utilizando la actividad catalítica de creatina-cinasa y creatina-cinasa 2 como marcadores bioquímicos de elección. Según esta Organización deben cumplirse al menos

dos de los tres criterios siguientes: dolor precordial de más de 20 minutos de evolución, cambios electrocardiográficos y elevación de la actividad enzimática de la creatina-cinasa y la creatina-cinasa 2 (4), para establecer el diagnóstico de infarto agudo de miocardio. Durante años el perfil enzimático constituido por creatina-cinasa, actividad de la creatina-cinasa 2, aspartato-aminotransferasa y lactato-deshidrogenasa fueron las pruebas bioquímicas de elección. En la década de los noventa aparecieron marcadores de lesión miocárdica con mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica, entre los que cabe citar la concentración sérica de: mioglobina, isoformas de la creatina-cinasa 2, masa de la creatina-cinasa 2 y las troponinas cardíacas I y T. Cada uno de estos marcadores presenta ventajas e inconvenientes sobre los otros; sin embargo cada día existe más evidencia científica de que las troponinas son los mejores marcadores bioquímicos de daño miocárdico. En la actualidad la elección correcta del marcador bioquímico en función de las horas de evolución del proceso isquémico es un tema muy debatido y que las sociedades científicas intentan protocolizar (5-7).

1 OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

El objeto de este documento es revisar los marcadores bioquímicos de lesión miocárdica y establecer recomendaciones para su utilización en el diagnóstico, evolución y pronóstico del síndrome coronario agudo.

2 MARCADORES BIOQUÍMICOS DE LESIÓN MIOCÁRDICA

El miocardio requiere gran cantidad de energía en forma de ATP, y para su obtención es imprescindible la presencia de oxígeno. Por ello, cuando una arteria coronaria sufre una reducción crítica del flujo sanguíneo, bien por la ruptura de una placa ateromatosa o por otra causa, se producirá una isquemia en el miocardio que ocasionará un déficit energético. Si la isquemia es de corta duración, ocasionará un daño reversible en el miocardio 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. En los primeros estadios de la isquemia, cuando el proceso es aún reversible, se produce una elevación de la concentración plasmática de ion potasio. En posteriores estadios hay salida de sustancias intermedias del metabolismo celular, como el lactato, y en estadios más avanzados, cuando el daño ya es irreversible

¹Composición de la Comisión: A. Galán Ortega, M.L. Hortas Nieto, E. Guillén Campuzano, J.L. Marín Soria (presidente), A. Noguera Bennaser, G. Padrós Soler, M.D. Rivas Lombardero, J. Velasco Rodríguez.

se han producido daños severos en la membrana celular, salen a la circulación sustancias de mayor peso molecular como las enzimas (8). La salida de iones y metabolitos ocurre durante las primeras 6 horas de isquemia y pasado este periodo no se encuentran concentraciones elevadas de estas sustancias en el plasma. Además su especificidad diagnóstica para el infarto agudo de miocardio es muy baja. 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. Cuando se produce la necrosis miocárdica encontraremos una elevación de la concentración plasmática de creatina-cinasa, creatina-cinasa 2, aspartato-amino transferasa y lactato-deshidrogenasa.

A partir de 1986 aparecieron marcadores más específicos y sensibles para el diagnóstico de lesión miocárdica. La aparición de nuevos marcadores fue debida, por una parte, a avances metodológicos (síntesis de anticuerpos específicos contra la creatina-cinasa 2, troponina T o troponina I) y por otra, a la necesidad de realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad que posibilite una terapéutica para conseguir la reperfusión de la arteria ocluida.

Un marcador de lesión miocárdica debería cumplir las siguientes características: a) método de medida rápido y sencillo para que pueda ser valorado sin dificultad las 24 horas del día; b) elevada sensibilidad diagnóstica, especialmente en las primeras horas del proceso isquémico; c) especificidad diagnóstica tan próxima al 100% como sea posible. El marcador bioquímico ideal de lesión miocárdica, debe detectar daño miocárdico mínimo (microinfartos) y evaluar la eficacia de la reperfusión. Intentado alcanzar estos objetivos se están utilizando, entre otros, los siguientes marcadores: la concentración plasmática de mioglobina, las isoformas de la creatina-cinasa 2, la concentración de masa de la creatina-cinasa 2 y la concentración plasmática de troponinas I y T.

3 MIOGLOBINA

La mioglobina es una proteína de 17800 g/mol que se encuentra en la musculatura cardiaca estriada y en la musculatura esquelética. Su concentración representa el 2% de la proteína total del músculo y su función es transportar y almacenar oxígeno en la célula. Una pequeña parte está ligada a elementos estructurales de las células musculares y el resto está localizada en el citoplasma.

La mioglobina, debido a su pequeña masa molar y a su localización mayoritariamente citoplasmática, es el marcador más precoz y sensible para el diagnóstico de la lesión miocárdica ya que a partir de las 2 horas de la instauración del proceso isquémico puede encontrarse elevada su concentración en el plasma (9-11). Su vida media plasmática es de 24 horas, siendo su eliminación por vía renal. Su especificidad diagnóstica para el daño miocárdico es baja, ya que se encuentra ampliamente distribuida en el músculo esquelético, pero tiene un valor predictivo negativo muy elevado. Por ello, la probabilidad de padecer un infarto agudo de miocardio es muy baja si la concentración plasmática de mioglobina ha permanecido dentro del intervalo de referencia durante las 3-4 primeras horas del dolor torácico (12,13). Un resultado mayor que el límite superior de referencia, debe ser posteriormente confirmado con otro marcador más específico como la concentración de troponinas cardíacas I o T o la concentración de masa de la creatina-cinasa 2.

4 CREATINA-CINASA Y CREATINA-CINASA 2

La creatina-cinasa (EC 2.7.3.2) es una enzima dimerica compuesta por dos subunidades polipeptídicas denominadas M (tipo muscular) y B (tipo cerebral) y que poseen una masa molar aproximada de 43000 g/mol (14). De las distintas combinaciones entre los dos monómeros se forman tres isoenzimas con una masa molar de 80000 g/mol (15): creatina-cinasa 1, constituida por dos monómeros B y predominante en el cerebro y músculo liso; la creatina-cinasa 2, constituida por un monómero M y otro B y predominante en el miocardio y la creatina-cinasa 3, constituida por dos monómeros M y predominante en el músculo esquelético. Estas isoenzimas se encuentran en el citosol de las células o asociadas a estructuras miofibrilares.

La concentración catalítica de la creatina-cinasa en plasma se encuentra elevada a partir de las 4-8 horas del inicio del proceso isquémico (16), pero dada su abundante localización en músculo esquelético y cerebro no es un marcador cardiospecífico. Por ello, para el diagnóstico de la lesión miocárdica se utiliza la medida de su isoenzima cardíaca, la creatina-cinasa 2. Ésta tiene una elevada sensibilidad diagnóstica a partir de las 4-6 horas del inicio del dolor y su concentración plasmática se mantiene aumentada durante las primeras 48 horas (17). Aunque la creatina-cinasa 2 está localizada básicamente en el miocardio, se han detectado bajas concentraciones en otros tejidos. Por tanto, pueden encontrarse concentraciones elevadas de creatina-cinasa 2 sin que se haya producido daño miocárdico. Sin embargo, el mayor porcentaje de falsos positivos es debido a la falta de especificidad de los métodos analíticos utilizados con valoración conjunta de la fracción BB, como puede suceder en alteraciones de la musculatura lisa y en la patología cerebral o por la presencia en el suero de variantes de creatina-cinasa de masa molar elevada, las llamadas macro-creatina-cinasas. Todos los métodos que miden actividad de creatina-cinasa 2 pueden verse afectados por las otras isoenzimas y sus variantes, disminuyendo la especificidad diagnóstica (18). Sólo la electroforesis proporciona una separación y posterior identificación de todas las isoenzimas y sus variantes.

La falta de especificidad metodológica ha mejorado con los inmunoanálisis que miden la concentración proteica de la isoenzima 2 de la creatina-cinasa (18-20).

La concentración proteica de creatina-cinasa 2 es un marcador muy sensible de daño miocárdico a partir de las 4-6 horas del inicio del dolor precordial (21). Por este motivo, se debe repetir la medición algunas horas después en el caso que el resultado inicial no sea concluyente. La medición de creatina-cinasa 2 tiene gran utilidad para valorar reinfartos, ya que su vida media en plasma es de 48-72 horas tras el inicio del proceso isquémico. Existen materiales de referencia para la cuantificación de la isoenzima 2 de la creatina-cinasa (22), facilitando la estandarización de los métodos analíticos que miden la concentración proteica de esta isoenzima.

5 ISOFORMAS DE CREATINA-CINASA 2

Se han descrito variantes de la isoenzima 2 de la creatina-cinasa, de masa molar análoga a la isoenzima, denominadas isoformas (23). La medición de las isoformas es un marcador del infarto agudo de miocardio más precoz que la propia isoenzima ya que permite diagnosticar la lesión miocárdica dentro de las

cuatro primeras horas tras el inicio del dolor precordial (24,25) aún cuando en el plasma no se hayan detectado concentraciones elevadas de la creatina-cinasa 2. Dada su precocidad, la medición de las isoformas también se ha revelado útil para valorar la reperfusión miocárdica tras tratamiento fibrinolítico (26,27).

El mayor inconveniente para su implementación en el laboratorio de urgencias es la baja practicabilidad del método que contribuye a que la reproducibilidad sea baja a concentraciones próximas al límite inferior de referencia (28).

6 TROPONINAS CARDIACAS

La troponina es una de las proteínas miofibrilares del músculo esquelético y su función es regular la contracción muscular en relación con el ion calcio (29). La troponina está compuesta por tres péptidos llamados troponina T, troponina I y troponina C. La troponina T es reguladora de la tropomiosina; la troponina I inhibe la unión actina-miosina; la troponina C es el receptor del calcio, ya que al ligarse a él se inhibe la acción de la troponina I sobre la tropomiosina permitiendo la formación de los puentes actina-miosina y activando, por tanto, la contracción.

Los diferentes tipos de músculo del organismo presentan características distintas de contracción; ello se debe a diferencias estructurales genéticamente determinadas en algunas de las proteínas miofibrilares. Así, las formas existentes de troponina (I y T) en músculo esquelético y cardíaco están codificadas por genes diferentes y poseen estructuras perfectamente diferenciadas ya que presentan distinta composición de aminoácidos. La isoforma cardíaca de troponina I tiene una dotación de 31 aminoácidos suplementarios en el extremo N terminal de su cadena polipeptídica que las isoformas del músculo esquelético no contienen. Se han obtenido anticuerpos específicos frente a la troponina T y la troponina I cardíacas, de forma que puedan ser reconocidas por inmunoanálisis específicos (30). Por ello la medición de troponina T o de troponina I permite el reconocimiento específico de daño miocárdico aún en presencia de daño muscular esquelético concomitante.

Disuelta en el citoplasma de los miocitos se encuentra una pequeña proporción de troponina (31). Ello le confiere una precocidad en la detección de las lesiones celulares semejante a otras proteínas citoplasmáticas. Diversos autores (32,33) 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 cardíacos adversos en los días siguientes al inicio del dolor, como en el riesgo relativo de muerte. Sin embargo, alrededor del 90% de la troponina está ligada estructuralmente al complejo tropomiosina y sólo aparece en el plasma tras lesiones celulares irreversibles (muerte celular). Además, dado que su vida media plasmática es muy larga también puede utilizarse como marcador de necrosis miocárdica en procesos con varios días de evolución. La amplia ventana diagnóstica de la troponina (6-12 horas a 5-10 días para la troponina I y de 6-12 horas a 5-15 días para la troponina T), así como su cardioespecificidad (34) ha quedado recientemente plasmada en múltiples estudios que demuestran su sensibilidad y especificidad diagnóstica (33-39). No obstante, la larga permanencia de la troponina en el plasma puede, en ocasiones, enmascarar la aparición de un reinfarcto. En estos casos se requiere la utilización de un marcador de vida media plasmática más corta como

la concentración proteica de creatina-cinasa 2, para detectar la nueva lesión celular (3).

La falta de estandarización de los métodos, especialmente los que miden troponina I (40,41), hace difícil la trazabilidad de resultados entre ellos (42). Sociedades científicas (44) están trabajando en la elaboración de materiales de referencia primarios y secundarios de marcadores cardíacos, especialmente troponinas (44). Con ello se logrará la transferibilidad de resultados, unificar límites de decisión diagnóstica y por tanto facilitar la utilización clínica de estos marcadores.

La elección de uno o dos puntos de corte es un tema debatido por las principales sociedades científicas de Bioquímica Clínica (6) y el punto de corte, especialmente cuando se desea conocer el daño miocárdico, debe ser exhaustivamente estudiado, ya que a menudo los coeficientes de variación de los métodos a niveles bajos no son aceptables (20). Por ello es recomendable que cada laboratorio establezca los rangos de referencia, así como los niveles de decisión diagnóstica, y la especificidad y sensibilidad para los diferentes procesos de isquemia coronaria, especialmente, en los métodos que miden concentración plasmática de troponina (45).

7 RECOMENDACIONES

- Como marcador precoz pueden usarse la mioglobina y las isoformas de la isoenzima 2 de la creatina-cinasa; aunque la mioglobina sea más inespecífica que las isoformas es recomendable dicha prueba dada su mayor practicabilidad y su gran valor predictivo negativo.
- Tanto las troponinas I o T como la concentración proteica de la isoenzima 2 de la creatina-cinasa (creatina-cinasa 2 masa) detectan daño miocárdico y es a partir de las 6 horas del inicio del dolor precordial cuando alcanzan su mayor sensibilidad diagnóstica. Sin embargo, se recomienda medir la concentración plasmática de troponinas (I o T) por su mayor especificidad y por su valor para la estratificación del riesgo de los pacientes que han sufrido daño miocárdico mínimo.
- Mientras no se elabore un material de referencia que estandarice los diferentes métodos comerciales que miden concentración plasmática de troponina, recomendamos que cada laboratorio evalúe sus métodos y establezca sus valores de referencia, así como sus valores de corte para los diferentes procesos de isquemia coronaria.
- En los métodos que miden concentración plasmática de troponina recomendamos usar como punto de corte de daño miocárdico un valor en el que el coeficiente de variación interserie del ensayo sea inferior al 10%.
- En la mayor parte de situaciones clínicas, independientemente del marcador utilizado, es recomendable realizar al menos dos determinaciones seriadas.
- Para el diagnóstico de reinfarcto y estimación de la masa infartada, es recomendable medir la concentración proteica de la isoenzima 2 de la creatina-cinasa.
- Para valorar la eficacia de la terapia trombolítica podemos utilizar la concentración plasmática de mioglobina o la isoenzima 2 de la creatina-cinasa.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Fisch C. The clinical electrocardiogram: sensitivity and specificity. In: Fisch C. Ed ACC Current Journal Review. New York, NY: Elsevier Science, Inc; 1997:71-5.
2. Lee FH, Rouan GW, Weisberg MC, Brand DA, Cook EF, Acampora D, et al.. Sensitivity of routine clinical criteria for diagnosing myocar-

- dial infarction within 24 hours of hospitalization. *Ann Intern Med* 1987; 106:181-6.
3. The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee. Consensus Document. Myocardial infarction redefined. A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.
 4. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology / World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. *Circulation* 1979;59:607-9.
 5. Panteghini M. IFCC Committee on standardization of markers of cardiac damage: premises and project presentation. IFCC. Scientific Division. Committee on standardization of markers of cardiac damage. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:887-93.
 6. Wu AHB, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104-21.
 7. Panteghini M, Apple FS, Christenson RH, Dati F, Mair J, Wu AH. Use of biochemical markers in acute coronary syndromes. IFCC. Scientific Division. Committee on standardization of markers of cardiac damage. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(6):687-93.
 8. Hearse DJ. Cellular damage during myocardial ischaemia: metabolic changes leading to enzyme leakage. In: Hearse DJ, de Leiris, eds., *Enzymes in cardiology. Diagnosis and research*. Chichester: Wiley, 1979:4-14.
 9. Mair J. Progress in myocardial damage detection: new biochemical markers for clinicians. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1997;34:1-66.
 10. Montague C, Kircher T. Myoglobin in the early evaluation of acute chest pain. *Am J Clin Path* 1995;104:472-6.
 11. Woo J, Lacbawan FL, Sunheimer R. Is myoglobin useful in the diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department setting? *Am J Clin Path* 1995;103:725-9.
 12. Brogan GX, Friedman S, McCuskey C. Evaluation of a new rapid quantitative immunoassay for serum myoglobin versus creatina-cinasa-MB for ruling out myocardial infarction in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1994;24:665-71.
 13. Tucker JF, Collins RA, Anderson AJ. Value of serial myoglobin levels in the early diagnosis of patients admitted for acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1994;24:704-8.
 14. Burger A, Richterich R, Aebi N. Die heterogenität der kreatin-kinase. *Biochem Z* 1964;339:305-7.
 15. Dawson DM and Fine IH. Creatine kinase in human tissues. *Arch Neurol* 1967;16:175-8.
 16. Ryan W, Karliner JS, Gilpin EA. The creatine kinase curve area and peak creatine kinase after myocardial infarction: usefulness and limitations. *Am Heart J* 1981;101:162-8.
 17. Bernstein LH, Sachs E, Jonas A. Timed sequential measurements of creatine kinase MB in diagnosis of myocardial infarction. *Clin Chem* 1984;30:1588-9.
 18. Galán Ortega A. Perfil enzimático del Infarto Agudo de Miocardio: Propuesta diagnóstica. *Rev Cienc (IEB)* 2000; 25-26:155-61.
 19. Galán A, Balsells R, Ferragut FJ, Gella FJ, Gubern G, Padrós A, et al. Recomendaciones para la determinación de isoenzimas de la creatina-cinasa en suero sanguíneo humano. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comité Científico. Comisión de Enzimas. *Quim Clin* 1996;15:53-6.
 20. Douezi H, Galán A, Corominas A. Assay of creatina-cinasa MB mass: analytical and clinical study. *Quim Clin* 1990; 9:293.
 21. Gibler WB, Lewis LM, Erb RE. Early detection of acute myocardial infarction in patients presenting with chest pain and nondiagnostic electrocardiograms: serial creatine-Kinase MB sampling in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1990;19:1359-66.
 22. Gella FJ, Frey E, Ceriotti F, Galán A, Hadjivassiliou AG, Horder M et al. Production and certification of an enzyme reference material for creatine kinase isoenzyme 2 (CRM 608) *Clin Chim Acta* 1998; 276:35-52.
 23. Stein W, Bohner J, Eggstein M, Lang H. Creatine kinase variants. Report on the workshop conference of the German Society for Clinical Chemistry; 1982 September 19-21; Tübingen. *J. Clin Chem Clin Biochem* 1983;21:859-76.
 24. Puleo PR, Guadagno P, Roberts R, Perryman MB. Sensitive, rapid assay of subforms of creatine kinase. *Clin Chem* 1989;35:1452-5.
 25. Wu AHB, Wang XM, Gornet TG and Ordoñez-Llanos J. Creatine kinase isoforms in patients with skeletal muscle injury: ramifications for early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1992;38:2396-400.
 26. Christenson RH, Ohman EM, Clemmensen P, Grande P, Toffaletti J, Silverman LM et al. Characteristics of creatine kinase-MB and MB isoforms in serum after reperfusion in acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1989;35:2179-85.
 27. Puleo PR and Perryman B. Non invasive detection of reperfusion in acute myocardial infarction based on plasma activity of creatine kinase MB subforms. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1047-52.
 28. Wu AHB. Creatine kinase isoforms in ischemic heart disease. *Clin Chem* 1989;35:7-13.
 29. Galán A. Diagnóstico Bioquímico de la Isquemia Coronaria Aguda. *Medicina Clínica* 2000; 115 (17): 671-6.
 30. Bucher EA, Maisonpierre PC, Konieczny SF, Emerson CP. Expression of troponin complex genes: transcriptional coactivation during myoblast differentiation and independent control in heart and skeletal muscles. *Moll Cell Biol* 1988;4:134-42.
 31. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfusion and nonreperfusion myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;1360-7.
 32. Ohman E M, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm AW, et al. Cardiac troponin levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996; 335:1342-9.
 33. 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. *N Engl J Med* 1996; 335:1333-41.
 34. Wu AHB. Use of cardiac markers as assessed by outcome analysis. *Clin Biochem* 1997;30:339-50.
 35. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327:146-50.
 36. Hamm CW, Goldman BU, Heeshcen C. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin I or troponin T. *N Engl J Med* 1997;337:1648-53.
 37. Henderson AR. An overview and ranking of biochemical markers of cardiac disease. Strengths and limitations. *Clin Lab Med* 1997;17:625-54.
 38. Hamm CW. Cardiac-specific troponins in acute coronary syndromes. In Braunwald E, editor. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1997; Update 3:1-10.
 39. Jesse RL, Kontos MC. Evaluation of chest pain in the emergency department. *Curr Probl Cardiol* 1997;4:149-236.
 40. Panteghini M. Recent approaches in standardization of cardiac markers. *Clin Chim Acta* 2001; 311: 19.
 41. Wu Alan HB. Analytical issues affecting the clinical performance of cardiac troponin assays. In *Markers in cardiology: current and future clinical applications*. Armonk, NY 2001, 1, 1.
 42. Apple FS, Adams JE, Wu Alan HB, Jaffe AS. Report on a survey of analytical and clinical characteristics of commercial cardiac troponin assays. In *Markers in cardiology: current and future clinical applications*. Armonk, NY 2001, 4, 31.
 43. Dati F, Panteghini M, Apple FS, Christenson RH, Mair J, Wu AH. Proposals from the IFCC Committee on standardization of markers of cardiac damage: (C-SMCD): strategies and concepts on standardization of cardiac marker assays. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59(suppl 230): 113-23.
 44. Christenson RH, Duh SH, Apple FS, Bodor GS, Bunk DM, Dalluge J, y cols. Standardization of cardiac Troponin I assays: Round Robin of ten candidate reference materials *Clin Chem* 2001; 47: 431.
 45. Galán A, Curos A, Durán J, Corominas A, Valle V. Analytical evaluation of two automatic methods to measure blood CK-MB mass an Troponin I. *Journal of Automated Methods and Management in Chemistry* 2002 (in press).

Correspondencia:
 Amparo Galán Ortega
 Servicio de Bioquímica Clínica
 Hospital Universitario
 Germans Trias i Pujol
 Carretera de Canyet s/n.
 Badalona. Barcelona. España.
 agalan@ns.hugtip.scs.es