
Recomendaciones para el uso de marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica ante la sospecha de síndrome coronario agudo

Recomendación (2014)

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

M. Muñoz Pérez, L. García de Gadiana Romualdo, E. Guillén Campuzano, O. Rodríguez Fraga, A. Galán Ortega, P. Oliver Sáez, G. Valcárcel Piedra, M. Larrucea de la Rica, P. Guevara Ramírez, X. Navarro Segarra.

mar.munoz@salud.madrid.org

Estado de revisión: Se presenta la revisión del documento elaborado en 2003 por la Comisión de Magnitudes Biológicas Relacionadas con la Urgencia Médica *“Recomendaciones para el uso de marcadores bioquímicos de lesión miocárdica”*, que se considera obsoleto.

En estos años transcurridos se han establecido dos nuevas Definiciones Universales de Infarto de Miocardio y se han desarrollado nuevos métodos de medida para las troponinas cardíacas, los métodos de alta sensibilidad, que permiten alcanzar los requerimientos especificados en estas definiciones universales. Asimismo, el diagnóstico del síndrome coronario agudo requiere una especial y directa participación del laboratorio de urgencias, el cual debe colaborar en la elaboración de protocolos que faciliten la correcta clasificación del paciente y contribuir a una gestión de la demanda adecuada según las últimas recomendaciones establecidas, eliminando aquellas determinaciones innecesarias y obsoletas.

Este documento pretende recoger aquellos aspectos aceptados por la comunidad científica y otros, como los nuevos métodos de alta sensibilidad, la definición de cinética o la utilidad de uno u otro marcador, que todavía no están claramente definidos para situaciones concretas, pero que han sido objeto de estudio por grupos de trabajo de reconocido prestigio o por científicos consolidados en esta área y que no pueden omitirse, pues constituyen la base de aquello que puede resultar más difícil de valorar para el laboratorio clínico.

¹ Composición de la Comisión: Amparo Galán Ortega, Luis García de Gadiana Romualdo, Paloma Guevara Ramírez, Eva Guillén Campuzano, María Larrucea de la Rica, Mar Muñoz Pérez, Xavier Navarro Segarra, Paloma Oliver Sáez, Olaia Rodríguez Fraga, Alicia Ruiz Ripa, Gracia Valcárcel Piedra.

ÍNDICE

1. Definiciones.
2. Introducción.
3. Objeto y campo de aplicación.
4. Concepto de infarto de miocardio.
 - 4.1. Criterios de definición de infarto de miocardio.
 - 4.2. Clasificación del infarto de miocardio.
5. Marcadores bioquímicos de lesión miocárdica.
 - 5.1. Fisiopatología.
 - 5.2. Marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica.
 - 5.3. Otros marcadores en el laboratorio de urgencias.
 - 5.4. La troponina como marcador de elección en el infarto de miocardio.
 - 5.4.1. Clasificación de los métodos de análisis para la medida de troponina.
 - 5.4.2. La necesidad de estandarización.
 - 5.4.3. Aspectos analíticos.
 - 5.4.4. Intervalo de referencia para las troponinas cardíacas.
 - 5.4.5. Valor de referencia del cambio y delta.
 - 5.4.6. Interpretación de resultados.
6. Solicitud de marcadores de necrosis miocárdica al laboratorio clínico.
7. Recomendaciones.
8. Bibliografía.

1. DEFINICIONES

- **Necrosis miocárdica.** Muerte de células miocárdicas ocasionada por cualquier causa, frecuentemente isquémica. La cantidad de necrosis miocárdica detectada depende del medio utilizado para su investigación.
- **Electrocardiograma (ECG).** Representación gráfica de la actividad eléctrica cardíaca, obtenida mediante pares de electrodos colocados sobre la piel en posiciones determinadas (derivaciones). En el infarto de miocardio se valora especialmente la aparición de ondas Q (que pueden indicar infarto previo, cicatricial, o lesión actual), elevación y descenso del segmento ST, alteraciones de la onda T y bloqueos de rama izquierda de nueva aparición, entre otras alteraciones.
- **Infarto de miocardio (IM).** Muerte de células miocárdicas debida a isquemia prolongada.
- **Síndrome Coronario Agudo (SCA).** Es la manifestación clínica más frecuente de la cardiopatía isquémica. El proceso fisiopatológico más frecuente es la disminución aguda de la oxigenación de los cardiomiocitos, generalmente por ruptura de una placa de ateroma, aunque también puede ser la consecuencia de un desequilibrio entre el aporte circulatorio y la demanda miocárdica.
- **SCACEST.** Síndrome coronario agudo con ascenso del segmento ST en el ECG. Cursa con mayor lesión miocárdica. Presenta ascenso del segmento ST en dos derivaciones contiguas del ECG.
- **SCASEST.** Síndrome coronario agudo sin ascenso del segmento ST en el ECG. Cursa con menor lesión que el anterior y las alteraciones que aparecen en el ECG no son específicas. Puede presentar

aumento de marcadores cardíacos o no. En este último caso se habla de angor inestable.

- **Infarto Q.** Presenta ondas Q en el ECG. Lesión miocárdica transmural.
- **Infarto no-Q.** No presenta ondas Q en ECG. Lesión subendocárdica.
- **Angor estable o de esfuerzo.** Es aquel que se ha mantenido estable en el último mes y se desencadena ante esfuerzos definidos. En éste, subyace un estrechamiento de la luz vascular secundario, con frecuencia, a una placa de ateroma no complicada o estable. Los marcadores de necrosis serán negativos y no hay clínica en reposo.
- **Infarto periprocedimiento (IP).** Necrosis miocárdica producida tras intervención coronaria percutánea (ICP) (tipo 4a), tras trombosis de dispositivo intravascular (*stent*) (tipo 4b) o tras injerto aortocoronario (IAO) (tipo 5).
- **Métodos de alta sensibilidad para la medida de troponina (cTnhs).** Referido a troponina cardíaca, señala aquellos métodos de medida de troponina cardíaca (I o T) con imprecisiones menores al 10% en el límite superior de la normalidad para la población y con capacidad para medir estos analitos en, al menos, el 50% de la población sana.
- **Métodos convencionales o contemporáneos para la medida de troponina (cTn).** Se refiere a aquellos métodos actualmente en uso que no reúnen los criterios para ser definidos como de alta sensibilidad. Aunque algunos de ellos pueden llegar a presentar imprecisiones entre el 10 y el 20% en el límite de decisión clínica, se les considera clínicamente aceptables.
- **Valor de referencia de un cambio (VRC).** Valor basado en la variabilidad intraindividual y en la variabilidad analítica, que permite establecer un porcentaje de cambio respecto al valor previo a partir del cual puede asumirse con una probabilidad de, al menos, un 95% que la diferencia es debida a una alteración actual real y no sólo a ruido analítico de fondo.
- **Delta (δ), cambio cinético.** Variación entre el valor inicial y final de un biomarcador durante un periodo de tiempo definido de un episodio clínico concreto, expresado en porcentaje referido al valor inicial, o en valor absoluto, en cuyo caso se refiere al cambio en el periodo de tiempo que se haya definido. La presencia de cinética, unida a alta probabilidad clínica previa, es requisito imprescindible para el diagnóstico de IM.

2. INTRODUCCIÓN

El dolor torácico es la segunda causa de consulta en los servicios de urgencias hospitalarios. La prevalencia de IM/SCA en estos pacientes es del 5-15% pero, a pesar de los avances diagnósticos, un 2-8% de los mismos son inadecuadamente diagnosticados mediante los medios habitualmente utilizados (1).

En España, la enfermedad coronaria es la principal causa de muerte en la población mayor de 30 años. Es la primera causa en hombres y la segunda en mujeres (2), con una incidencia de más de 75.000 casos en varones y más de 44.000 en mujeres en 2013. En los próximos 30 años se espera un aumento en el número de casos entre el 69 y el 116% debido al envejecimiento de la población (2,3). Este diagnóstico conlleva importantes consecuencias clínicas y psicosociales para el paciente (4). Su detección precoz es vital

para iniciar tratamiento, limitar el daño miocárdico y preservar la función cardíaca (4, 5).

En el año 2000, un grupo de trabajo conjunto formado por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y el Colegio Americano de Cardiología (ACCF) elaboraron una primera redefinición del infarto de miocardio (6), la cual fundamentaba el diagnóstico de IM en la detección de cualquier necrosis miocárdica en el contexto clínico de isquemia. En base a esta definición, la clasificación dicotómica infarto/no infarto de la Organización Mundial de la Salud (OMS), vigente desde 1950 hasta ese momento, fue sustituida por otra que presentaba la lesión miocárdica secundaria a isquemia como un proceso continuo con correlación clínica (figura 1), y que considera a la troponina como el marcador bioquímico de elección para el diagnóstico de infarto. En 2007, el Grupo Mundial de Trabajo revisó de nuevo esta definición y clarificó las distintas causas etiológicas que pueden conducir a IM (7). Este “Documento de Consenso sobre la Definición Universal del Infarto de Miocardio”, adoptado también por la OMS (8), resalta la diferencia entre presencia de necrosis de cualquier tipo y la ocasionada por isquemia vascular, evitando así la confusión inicialmente observada que vinculaba la presencia de marcadores de necrosis miocárdica elevados con el diagnóstico de SCA.

En 2012 se publicó la Tercera Definición Universal de Infarto (4). Su aportación principal es el reconocimiento de que la aparición de nuevas técnicas mucho más sensibles de detección de necrosis miocárdica, como son los métodos de medida de cTn de alta sensibilidad (cTn-hs), capaces de detectar mínimas necrosis, y las nuevas técnicas de imagen que permiten valorar las anomalías funcionales, la viabilidad y la fibrosis miocárdica del tejido lesionado, obliga a una reestructuración de la definición, integrando estas nuevas opciones (4). Se define infarto de miocardio como la muerte celular de miocitos cardíacos causada por isquemia prolongada u oclusión coronaria intermitente, y que se debe a un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno por parte de la célula miocárdica.

La definición actual de IM basada en el incremento de un marcador cardiospecífico de necrosis, como es la cTn, aumenta la capacidad de detectar infarto el 28-195% con respecto a los métodos tradicionales previos (9). La utilización de métodos cTn-hs aumenta aún más esa capacidad de identificación, alcanzando a la llegada a urgencias el 69-78%, frente al 25-65% de los métodos convencionales de cTn (5).

En 2003, la Sociedad Española de Bioquímica Clínica (SEQC) elaboró un documento sobre las recomendaciones para el uso de marcadores bioquímicos de lesión miocárdica (10), que se considera obsoleto actualmente, por lo que se procede a su revisión.

3. OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

El objeto de este documento es revisar y actualizar los criterios de solicitud y valoración de marcadores bioquímicos de daño miocárdico en el SCA en base a la actual definición de infarto, así como ofrecer un marco teórico para su interpretación por parte del laboratorio dentro del

cuadro clínico, así como particularizar la oferta de marcadores cardíacos desde el Laboratorio Clínico de Urgencias.

4. CONCEPTO DE INFARTO DE MIOCARDIO

4.1. Criterios de definición de infarto de miocardio

Según la tercera definición de infarto (4), el término **infarto agudo de miocardio** debe utilizarse cuando existe evidencia de necrosis miocárdica en un contexto clínico consistente con isquemia miocárdica aguda y cumpliendo, además, alguno de los criterios siguientes:

- Aumento y/o descenso de biomarcador cardíaco, preferiblemente troponina cardíaca (cTn), o en su defecto creatina-cinasa 2, cuantificada como masa (CK-MBm), con al menos una determinación por encima del valor del límite superior de la normalidad, es decir, el percentil 99 (p99), junto con:

- a) Síntomas clínicos de isquemia.
- b) Cambios en el segmento ST o bloqueo de rama izquierda de nueva aparición en el ECG.
- c) Ondas Q patológicas en el ECG.
- d) Evidencia de pérdida de miocardio viable de nueva aparición, o anomalías de movimiento de la pared muscular cardíaca, identificadas por técnicas de imagen específicas.
- e) Identificación de trombo intracoronario por angiografía o en necropsia.

- Muerte cardíaca con síntomas de isquemia miocárdica y supuestas nuevas alteraciones isquémicas en el ECG o nuevo bloqueo de rama izquierda del haz de His, pero que se produjo antes de determinar biomarcadores cardíacos o antes de que aumentasen los valores de estos

- Tras Intervención coronaria percutánea (ICP). Aumento de cTn >5 veces el valor del límite superior de la normalidad o p99 (criterio arbitrario), si los valores iniciales están por debajo de ese percentil, o aumento de más de un 20% si previamente

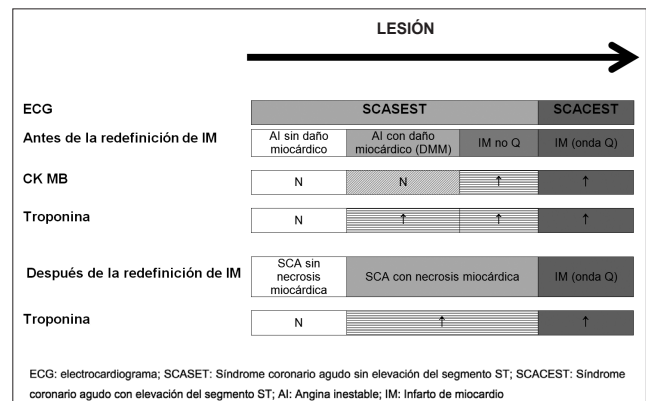


Figura 1. Relación entre el grado de lesión y el concepto de SCA, antes y después de la redefinición de infarto de miocardio

estaban elevados y estables o descendentes, unido a criterios clínicos específicos (4).

- Asociado a trombosis de *stent* intra-arterial identificada por coronariografía o necropsia en el contexto de isquemia miocárdica.
- Tras injerto por cirugía de revascularización aortocoronaria (IAO). Aumento de cTn >10 veces el p99 (criterio arbitrario), más criterios clínicos específicos (4).

Se habla de **infarto previo de miocardio** cuando se observa:

- Ondas Q patológicas en ECG, con o sin síntomas de isquemia.
- Evidencia mediante técnicas de imagen de pérdida de miocardio viable en ausencia de causas no isquémicas.
- Hallazgos anatomopatológicos de IM previo.

La presencia de ondas Q indica que existe o ha existido lesión transmural y, por tanto, supone una lesión más intensa que el infarto no-Q, o no transmural, en el que la necrosis es subendocárdica.

4.2. Clasificación del infarto de miocardio

El IM se clasifica (4) según diferencias anatomopatológicas, clínicas, pronósticas y terapéuticas en:

- **Tipo 1.** Está relacionado con la patología de la placa de ateroma (ulceración, rotura, fisura, erosión o disección) que ocasiona la formación un trombo arterial coronario, con disminución del flujo sanguíneo distal y la consiguiente necrosis miocárdica. La causa fundamental de este tipo de IM es el SCA. El paciente presenta habitualmente enfermedad arterial coronaria grave subyacente, pero en ocasiones existe enfermedad coronaria no obstructiva (5-20%) o, incluso, no la hay, especialmente en mujeres.
- **Tipo 2.** Secundario a desequilibrio isquémico. Originado por una disfunción endotelial o vasoespasmo que disminuye el flujo sanguíneo, por aumento de la demanda de oxígeno en un territorio cardíaco en presencia de una placa fija de ateroma responsable de cierta estenosis, o simplemente por circunstancias clínicas que ocasionan aumento de la demanda oxígeno.
- **Tipo 3.** Muerte de causa cardíaca de paciente con clínica y alteraciones electrocardiográficas compatibles con isquemia, producida antes de que los marcadores cardíacos puedan aumentar o ser medidos.
- **Tipo 4:** Aparece en algunas fases de instrumentalización requeridos en los procedimientos de revascularización mecánica coronaria.
 - 4a. Post ICP.
 - 4b. Por trombosis de *stent* coronario.

- **Tipo 5 :** Post IAO.

Los tipos 4 y 5 son lesiones o infartos “periprocedimiento”. En ellos no está bien definido el umbral de incremento de marcadores cardíacos que se asocia a un peor pronóstico (5), aunque la Definición Universal de Infarto de Miocardio establece los puntos de corte arbitrarios anteriormente citados (4)

Existe otra forma de clasificar el SCA en función del ECG que presenta el paciente al ingreso. Esta clasificación, que se relaciona con el grado de lesión miocárdica, tiene una repercusión inmediata ya que, si es detectada de forma precoz, puede permitir la recuperación del miocardio todavía viable mediante el empleo de intervenciones específicas urgentes (4, 11). Se basa en la presencia o no de elevación en el segmento ST:

- **SCA con elevación del segmento ST o SCACEST.** Lesión miocárdica actual grave que requiere tratamiento inmediato. En este caso, el empleo de marcadores cardíacos, cTn o, en su defecto CKMBm, tiene un valor pronóstico y confirmatorio, pero la toma de decisiones terapéuticas no depende de la recepción de resultados.
- **SCA sin elevación del segmento ST o SCASEST.** La lesión es menos grave que la anterior. En este caso, los marcadores cardíacos tienen un papel clave en el diagnóstico y en el manejo terapéutico, clasificándose como angina inestable en ausencia de incremento de las concentraciones de troponina y de IM ante elevación significativa de troponina. En el caso del SCASEST, la mejora de la sensibilidad analítica en la medida de cTn ha ocasionado un aumento de los diagnósticos de infarto en detrimento de los de angina inestable (4). El tiempo que el clínico puede esperar la respuesta por parte del laboratorio en los resultados de los marcadores (tiempo de respuesta del laboratorio) no debe ser mayor a 1 hora (4, 12). Tiempos de respuesta mayores deben hacer reflexionar al laboratorio y considerar, en su caso, la necesidad de introducir pruebas a la cabecera del paciente.

5. MARCADORES BIOQUÍMICOS DE LESIÓN MIOCÁRDICA

5.1. Fisiopatología

La elevación de biomarcadores cardíacos específicos por encima del límite superior de la normalidad generalmente indica que existe necrosis miocárdica, pero las causas o mecanismos por los que estas proteínas son liberadas a la sangre son muy variados. Durante la necrosis, los miocitos pierden la integridad de membrana y las proteínas intracelulares difunden al espacio intersticial y a la sangre. Las proteínas de gran tamaño, como las enzimas creatina-kinasa (CK), aspartato-aminotransferasa (AST) y la lactato-deshidrogenasa (LDH), sólo aparecen en sangre si existe destrucción celular. Sin embargo, la cantidad de cTn detectada, que depende del método de medida utilizado, puede proceder del recambio celular normal de células miocárdicas, la liberación de productos de degradación de cTn, el aumento de permeabilidad de la pared celular que permite la liberación de proteínas de pequeño tamaño por formación de vesículas de exocitosis, la apoptosis y la muerte celular (4, 11, 13). Hay múltiples causas de necrosis no relacionadas con el infarto y, a su vez, no todos los infartos pueden catalogarse de SCA. La muerte o necrosis celular cardíaca secundaria a isquemia aguda no es inmediata. Precisa entre 20 minutos y varias horas para provocar necrosis micro/macrocópica, dependiendo de la presencia de circulación colateral, sensibilidad miocárdica o situación previa (4). Durante ese periodo de tiempo el miocardio puede ser recuperado mediante las intervenciones terapéuticas adecuadas.

Con el aumento del conocimiento de la patogénesis de la aterosclerosis, se han desarrollado nuevos marcadores basados en la detección de las fases del proceso evolutivo en la patología de la placa previas a la necrosis secundaria, es decir, la inflamación, desestabilización de la placa, su ruptura y presencia de isquemia previa a la necrosis, que podrían permitir la identificación de pacientes con riesgo de desarrollar SCA antes de que se produzca daño irreversible (1, 14, 15).

5.2. Marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica

El marcador bioquímico cardíaco ideal debe encontrarse en alta concentración en el miocardio y estar ausente en el tejido no cardíaco, debe ser liberado rápidamente y de modo lineal tras la necrosis miocárdica y debe permanecer en la circulación el tiempo suficiente como para poder ser medido con una metodología realizable de modo urgente y a un precio asequible (5, 16). Las troponinas cardíacas T e I (cTnT y cTnI) reúnen estos requisitos y han sustituido a los empleados anteriormente.

Hasta el año 2000, para el diagnóstico del SCA se utilizaban como marcadores bioquímicos la actividad de enzimas como CK, CK-MBm, AST y LDH, pero su amplia distribución tisular reducía mucho su especificidad.

La CK, y en especial la CK-MB, aunque es más abundante en el tejido miocárdico está presente también en el músculo esquelético y en otros tejidos como el músculo liso intestinal, útero, próstata o diafragma, lo que condiciona su valor como indicador de necrosis miocárdica si existe una lesión muscular importante o de los órganos mencionados. La medida de isoformas de la CK no es practicable de modo urgente. Sólo la CK-MB cuantificada como masa mantiene actualmente una utilidad si no está disponible la medida de cTn.

Troponina cardíaca (cTn). La troponina es un complejo de tres proteínas reguladoras: C (18 kDa), I (23 kDa) y T (34 kDa). Es el “interruptor molecular” de la contracción del músculo estriado (11) que regula la interacción dependiente de calcio de la actina con la miosina. El complejo existe en músculo estriado, pero no en músculo liso. Las isoformas cardíacas cTnT y cTnI presentan secuencias de aminoácidos específicas y se expresan exclusivamente en las células miocárdicas, por lo que pueden ser distinguidas de las correspondientes isoformas presentes en el músculo esquelético (11, 13).

La mayor parte de la troponina es proteína estructural unida al aparato contráctil, pero en torno a un 6-8% de cTnT y un 2-8% de cTnI se encuentran libres en el citoplasma (13). Esto explica la liberación bifásica cuando existe daño miocárdico. Primero se liberaría la parte soluble, seguida más tarde de los complejos estructurales, aunque es posible que influyan otros factores, en estudio actualmente, como el volumen del flujo plasmático aportado sobre el tejido dañado (18). Las cTn son detectables a las 2-4 horas del establecimiento de la lesión miocárdica, dependiendo del método de medida utilizado, lo que justifica distintos perfiles de solicitud en función de la sensibilidad del ensayo utilizado. Alcanzan la concentración más elevada transcurridas entre 10 y 48 horas tras la necrosis en el caso de cTnT, y entre 14 y 18 horas para cTnI. Sus concentraciones se mantienen elevadas durante 4-7 días en el caso de cTnI y hasta 10-

14 días en el caso de cTnT tras el evento causante de la necrosis. Parece que la vida media de cTnT es de sólo 120 minutos, pero su prolongada ventana de detección puede estar relacionada con la liberación continua desde el aparato contráctil necrosado (13). Es posible también que este hecho sólo tenga que ver con el volumen del flujo plasmático recibido en el tejido dañado. Experimentos *in vitro* indican que con elevados volúmenes de perfusión se puede lavar hasta el 80% de la cTnT que existe en el tejido necrosado en sólo 90 minutos (18).

No está claro el mecanismo de eliminación de cTn (13). No se detectan en la orina de pacientes con IM o tras cirugía cardíaca y con función renal normal, pero sí se ha detectado mediante Western Blot la presencia de fragmentos de ambas cTn cuando existe insuficiencia renal asociada (19). En pacientes con insuficiencia renal terminal, aparece un incremento en ambas cTn, más frecuente con cTnT, especialmente en presencia de patología cardíaca. Se han valorado múltiples hipótesis explicativas para este incremento, relacionándolo con problemas metodológicos o con interferencias en los ensayos porque se estuviesen midiendo fragmentos de las moléculas que, en la actualidad, han sido descartadas (19). Es altamente probable que la elevación de cTn observada en la insuficiencia renal terminal se deba a la presencia de daño miocárdico difuso, posiblemente unido a la función renal deteriorada. Ambas cTn constituyen un marcador pronóstico en pacientes con insuficiencia renal (19, 20).

Las concentraciones tisulares de cTn son del orden de 10 mg/g de tejido para cTnT y de 4-6 mg/g para cTnI (13). Parece que la concentración de cTn en sangre de sujetos sanos pueden estar entre 0,1-0,2 ng/L, fruto del recambio celular normal de cardiomiocitos a lo largo de la vida (5). Al ser su concentración en sangre muy baja, mínimas necrosis miocárdicas pueden provocar aumentos de cTn por encima del límite superior de la normalidad, a diferencia de lo que ocurre con otros marcadores cardíacos como CK-MB. La troponina es el marcador de elección para el IM por su alta sensibilidad y especificidad tisular, pero su incremento no aporta ninguna información sobre la etiología del mismo (11, 4).

Creatina-cinasa 2 (CK-MB). (1, 14, 16) La creatina-cinasa cataliza la fosforilación de creatina por ATP para formar fosfato de creatina y adenosin difosfato. Es una molécula dimérica compuesta, con un peso de 86-89 kDa por combinación de dos subunidades: M (tipo muscular) y B (tipo cerebral). Estas subunidades pueden formar tres isoenzimas distintas: 1 o BB, de predominio en cerebro y músculo liso, 2 o MB, que presenta una mayor concentración en miocardio, del orden de 0,4-1 mg/g de tejido, y 3 o MM, de predominio en músculo estriado. La CK-MB es detectable en sangre a partir de tres horas del evento isquémico, alcanza su pico entre 12-24 horas y se normaliza a las 48-72 horas. El aumento de CK-MB no implica siempre lesión miocárdica ya que no es cardioespecífica. Está presente en músculo esquelético aunque en porcentaje habitualmente menor al 3%.

La prueba presenta falsos positivos fisiopatológicos debidos al aumento de esta isoenzima en los procesos de regeneración muscular, por un proceso de “reversión fetal” frecuente en distrofias musculares y polimiositis, pero también por la lesión de algunos tejidos no cardíacos más ricos en CK-MB como próstata, pulmón

o útero. Hay, además, falsos positivos dependientes del método de análisis utilizado y que afectan a determinadas técnicas de medición de la concentración catalítica de CK-MB, como la inmunoinhibición y la inmunoprecipitación. Uno de estos falsos positivos es el producido por la presencia de CK-BB, que no afecta a los métodos que cuantifican CK-MB como masa.

En caso de duda sobre el origen del incremento de CK-MB pueden calcularse dos índices (16):

- a) El porcentaje de CK-MB ($[\text{CK-MB actividad} / \text{CK}] \times 100$), para métodos de actividad catalítica, en la actualidad en desuso.
- b) El Índice Porcentual Relativo ($\% \text{IR} = [\text{CK-MBm} / \text{CK}] \times 100$), para ensayos de masa. El punto de corte es dependiente de los métodos de medida utilizados. Como orientación el %IR suele ser menor a 3 salvo en niños pequeños, en los que puede ser algo mayor.

La CK-MB, especialmente la medida como concentración de masa (CK-MBm), constituye un medio relativamente sensible de detección de IM y, de hecho, desde 1980 hasta mediados de los 90 constituyó el *gold standard* para el diagnóstico de IM, como parte del criterio bioquímico dentro de los criterios diagnósticos de la OMS. Dado su elevado peso molecular, su aparición en sangre implica destrucción celular. No todos los pacientes diagnosticados de IM con los criterios de la OMS presentaban aumento de CK-MB. Se precisa una necrosis importante para que ésta sea detectada por CK-MB, pues debido al “ruido de fondo” que supone su presencia en músculo esquelético, son necesarias necrosis mayores a las detectadas actualmente con la cTn para que su valor aumente por encima del límite superior de la normalidad. Inicialmente los ensayos para cTn se consideraron como “sustitutos” de CK-MB, pero se vio que no eran equivalentes. El 12-39% de los pacientes negativos para CK-MB presentan valores de cTn elevados (11). El valor de cTn a partir del cual CK-MB aumenta e implica una necrosis más extensa se relaciona mediante el llamado punto ROC (17), y depende de la sensibilidad del método de análisis de cTn utilizado. Hace referencia a la bioequivalencia entre ambos marcadores. La *ratio* de bioequivalencia cTn: CK-MB, definida como el número de veces que debe aumentar la cTn para que se eleve la CK-MBm, se encuentra entre 7-13 en función del método de medida y la fuente de origen de los datos (21). Por tanto, es preferible utilizar cTn para la detección de daño miocárdico.

Mioglobina. Es una hemoproteína citoplasmática con peso de 17 kDa, presente en músculo esquelético y cardíaco en donde actúa como reserva de oxígeno. Constituye un 2% del peso en proteína del músculo. Debido a su bajo peso molecular, se libera muy rápidamente tras la lesión muscular, en 1-3 horas, y alcanza su máximo entre 5-10 horas, volviendo a la normalidad a las 24-36 horas, ya que se aclara muy rápidamente por vía renal (1, 14). Como en el caso de cTn y CK-MB, la cantidad liberada está en relación con el tamaño de la lesión. El valor habitual en cada individuo, al igual que sucede con la creatinina, está en relación con la masa muscular, por lo que es posible que existiendo daño miocárdico no se alcanzen inicialmente valores elevados si el paciente tiene poca masa

muscular o si se elimina rápidamente por vía renal. (1, 14) Por ello, es un biomarcador inespecífico cuya concentración se afecta por patología muscular y renal. Hasta 2007 (12) fue considerada útil como marcador precoz asociado a cTn. Está actualmente en desuso en el diagnóstico de IM (4).

5.3. Otros marcadores en el laboratorio de urgencias

En el diagnóstico del SCA han surgido otros biomarcadores cuya posible utilidad radica en su capacidad para la detección de las alteraciones previas a la necrosis. Están en gran medida en fase de evaluación, y su aplicación clínica se basa en la detección de la patología de la placa de ateroma y de las alteraciones relacionadas con la isquemia en el tejido miocárdico, previas a la necrosis. Estos marcadores abren una nueva posibilidad en el diagnóstico urgente. Sin embargo, en su mayoría precisan un mayor desarrollo para alcanzar las adecuadas especificaciones de calidad, y poder ser sometidos a validación y estudios de intervención clínica que reflejen si su uso mejora la evolución del paciente mediante la toma de decisiones basadas en ellos. Son necesarios estudios más profundos ya que, los aparecidos hasta ahora, ofrecen resultados conflictivos no exentos de implicaciones preanalíticas, como la alta variabilidad o la estrecha ventana de medida. Su uso de modo rutinario no es recomendable hoy por hoy en el laboratorio de urgencias (1, 14, 15).

Entre estos biomarcadores cabe destacar:

1. Biomarcadores con valor pronóstico:

- Basados en la presencia de estrés hemodinámico, como el péptido natriurético de tipo B (BNP) y el fragmento N-terminal de su propéptido (NT-proBNP).
- Basados en la presencia de inflamación en la formación y evolución de la placa de ateroma, como la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs).
- Basados en el grado de lesión vascular renal, valorado por creatinina o cistatina C.

2. Biomarcadores relacionados con la presencia de la isquemia previa a la necrosis, como es el caso de la albúmina modificada por la isquemia, los ácidos grasos libres no unidos (FFAu) o la proteína transportadora de ácidos grasos de tipo cardíaco, entre otros.

3. Biomarcadores relacionados con procesos que anteceden a la isquemia y la necrosis, que permitirían un diagnóstico aún más precoz. En este grupo se incluyen las citoquinas proinflamatorias (interleukina-6, factor de necrosis tumoral α), los marcadores de desestabilización y ruptura de la placa (mieloperoxidasa, metaloproteinasas, proteína plasmática asociada al embarazo A, ligando CD40, neopterinina, entre otros) (14), y otros (albúmina modificada por la isquemia, colina).

Algunos de estos biomarcadores, como la PCR-hs o NT-proBNP, son reconocidos como posiblemente útiles en la evaluación pronóstica (11), pero, en la actualidad, no se ha establecido una actitud

terapéutica urgente en función del resultado. A continuación se describen brevemente algunos de ellos.

Péptidos Natriuréticos (1, 12, 14). El BNP y el NT-proBNP son liberados por las células miocárdicas en respuesta a la tensión de la pared muscular. Su concentración se eleva en sangre inmediatamente tras el estrés inducido por la isquemia cardiaca. El patrón de elevación es doble: monofásico, con un pico a las 16 horas de la isquemia o bifásico con dos picos, uno a las 16 horas y otro a los 5 días tras el evento. El ascenso a los 2-4 días del evento isquémico, tanto de BNP como el propéptido NT-proBNP, se ha asociado con un peor pronóstico. Sin embargo, siguen sin estar definidas las implicaciones terapéuticas urgentes derivadas de un valor elevado, por lo que no puede recomendarse su medida generalizada (11).

Proteína C reactiva (PCR) (1, 12, 14). Tiene un papel fundamental en la respuesta inflamatoria y, por tanto, en la patogénesis de la inestabilidad y ruptura de la placa de ateroma. El desarrollo de métodos de alta sensibilidad (PCR-hs) ha permitido su estudio como indicador de inestabilidad de la enfermedad aterosclerótica. Fuera del contexto de la urgencia médica es un marcador predictor de evento cardiovascular en pacientes asintomáticos con riesgo de enfermedad coronaria, debiéndose realizar su medición en condiciones basales definidas. Diversos estudios sugieren que su medida, en el momento de ingresar en urgencias un paciente con SCA, puede utilizarse como marcador pronóstico, con puntos de corte entre 3 y 15,5 mg/L. Su concentración se correlaciona con la mortalidad a los 30 días de forma independiente a los niveles de cTn. Sin embargo, la concentración de PCR varía mucho en el SCA desde el ingreso al alta, existiendo pacientes con valores muy elevados y otros con valores persistentemente normales. No existe un consenso respecto a los tiempos de muestreo de este marcador en el contexto del SCA.

Albúmina Modificada por la Isquemia (IMA) (1, 14, 15). Una adecuada recuperación del miocardio requiere que no se llegue a producir la necrosis del mismo, generada por la isquemia. Por ello, un marcador capaz de detectar ésta de forma más sensible y específica que el ECG sería de gran utilidad en el diagnóstico y pronóstico del SCA. La isquemia ocasiona cambios estructurales en el extremo aminoterminal de la albúmina que inducen un descenso en su afinidad de unión por cobalto.

La determinación de IMA, sola o simultáneamente a la de cTn, aumenta la capacidad para la predicción de eventos adversos a 30 días, pero su baja sensibilidad (81%) impide que puedan tomarse decisiones clínicas en base a su determinación aislada. Se han descrito falsos positivos, ya que carece de especificidad para isquemia miocárdica, en situaciones de isquemia de otros tejidos.

Su ventana diagnóstica es estrecha (entre 40 minutos y 6 horas), y no permite prescindir de la determinación de cTn por su inespecificidad. Su determinación aislada no permite descartar el SCA y no modifica la actitud terapéutica.

Ácidos grasos libres no unidos (FFAu) (14). Está descrito el aumento de ácidos grasos libres no unidos a proteína, tras isquemia, por un mecanismo no bien establecido. Puede que el incremento

de catecolaminas aumente la lipólisis, y, de hecho, se ha descrito en pacientes con muerte súbita de origen cardiaco un incremento de de FFAu, pero no está claro si este hallazgo es causa o consecuencia de la isquemia. Existen interferencias *in vivo* e *in vitro* por heparina, ya que ésta estimula la lipoproteína- lipasa (1, 14).

Proteína transportadora de ácidos grasos, forma cardiaca (H-FABP) (1, 14, 15). Se trata de una proteína intracelular que se une de forma reversible a los ácidos grasos de cadena larga. Se encuentra en corazón, hígado e intestino. La forma cardiaca se expresa también en músculo esquelético, riñón, cerebro, mama y placenta. Se han desarrollado inmunoensayos cromatográficos, disponibles como pruebas a la cabecera del paciente, para detectar la presencia de esta proteína por encima de cierta concentración. Hay estudios que sugieren una sensibilidad y especificidad mayores a las de los métodos de análisis convencionales de cTn en las primeras 4 horas. Alcanza la concentración máxima a las 5-6 horas y se normaliza en 36 horas. Se está considerando su valor pronóstico en SCA y en insuficiencia cardiaca.

Aumenta inespecíficamente con la edad y en la insuficiencia renal. Su comportamiento diagnóstico es similar al de la mioglobina. Ambas existen en músculo esquelético y cardiaco, pero la concentración de FABP es proporcionalmente mayor en corazón, por lo que la medida conjunta y su relación podría ser útil para diferenciar el origen (14). No se recomienda aún su uso en SCA.

Copeptina (22). En los últimos años el extremo carboxi-terminal de la prohormona vasopresina, o copeptina, se ha manifestado como un marcador que refleja y cuantifica el estrés endógeno, como el que aparece en el IM. Se eleva precozmente en estos pacientes y, recientemente, se ha evaluado su posible utilidad como herramienta para descartar de forma precoz el IM, en combinación con la troponina, con una única determinación al ingreso, permitiendo el alta segura si ambas son negativas, con un 99% de concordancia diagnóstica final. Sin embargo los resultados obtenidos en diversos estudios son aún controvertidos, por lo que no puede recomendarse su uso en este momento.

La utilidad de la adición de varios marcadores de “no necrosis” a la medida de cTn se fundamenta en el posible incremento de la exactitud diagnóstica, y en la posibilidad de que los pacientes se beneficien de una o otra estrategia terapéutica en función del perfil de marcadores. Algunos resultados pueden ser prometedores, pero es preciso el desarrollo de estudios adecuadamente diseñados antes de incorporar estas pruebas a la rutina del laboratorio de urgencias (15).

5.4. La troponina como marcador de elección en IM

5.4.1. Clasificación de los métodos de análisis para la medida de troponina

Los métodos de análisis en uso actualmente para cTn pueden clasificarse de forma global en dos grandes grupos: métodos convencionales y métodos de alta sensibilidad.

En 2009, F Apple (23) propuso la clasificación de estos métodos en función de dos criterios:

a) La imprecisión analítica en la concentración correspondiente al percentil 99 de una población de referencia. Según esto, se clasifican en:

- Métodos aceptables para su inclusión en las guías clínicas si su imprecisión es inferior al 10%.
- Métodos clínicamente útiles si su imprecisión es del 10-20%.
- Métodos no aceptables si su imprecisión es superior al 20%.

b) El porcentaje de individuos de una población de referencia que muestran valores detectables de cTn. Según esto, se pueden establecer cuatro categorías de ensayos en función del porcentaje de individuos de población sana en que los que la cTn es detectable: <50%, 50-75%, 75-95% y >95%. Otros autores clasifican a los métodos en métodos de sensibilidad mejorada, si son capaces de medir cTn en menos del 10% de la población de referencia, de alta sensibilidad si lo hacen al menos en el 50% y supersensibles si son capaces de medir en más del 95% de la población de referencia (11). El Grupo de Trabajo sobre aplicaciones clínicas de Marcadores Cardíacos de la IFCC (GTMC-IFCC), creado en 2011 con el fin de proporcionar información basada en la evidencia relativa a los aspectos analíticos y clínicos de los biomarcadores cardíacos, ha propuesto recientemente (24) los **criterios que definen un método de análisis para la medida de troponina como de alta sensibilidad**:

- Su imprecisión, a la concentración correspondiente al p99 de una población de referencia, debe ser inferior al 10%.

Este nivel de imprecisión permite evitar un aumento de falsos positivos y mejora la capacidad diagnóstica y pronóstica de cTn, aunque reduce la especificidad en el diagnóstico de IM. No obstante, otros métodos de análisis “clínicamente aceptables”, con imprecisiones en el p99 entre 10-20%, no ocasionan errores significativos en el diagnóstico, en especial cuando se realizan mediciones seriadas. No son aceptables los métodos de análisis con imprecisión mayor al 20% (13, 23-26).

- La concentración de troponina debe ser detectable en, al menos, el 50% de una población de individuos sanos.

5.4.2. La necesidad de estandarización

Aunque cTnI y cTnT se liberan de la célula miocárdica en cantidades equimoleculares, no hay correlación entre los niveles detectados en sangre de ambas cTn. Este hecho se complica aun más por la discordancia existente entre los valores de cTnI medidos por los distintos métodos que, hoy por hoy, no proporcionan resultados transferibles entre sí (11,13, 27).

La cTnI sufre sustanciales modificaciones antes y después de ser liberada a la circulación. Ya en la célula puede estar defosforilada, monofosforilada y bifosforilada. Una gran proporción de la misma se libera a la sangre en forma fosforilada, pero una vez allí puede ser oxidada, reducida o digerida parcialmente por proteasas. Todos estos procesos alteran la conformación de la molécula, hecho que puede afectar a la interacción de la

misma molécula con los anticuerpos de medida utilizados por los distintos ensayos (11,13).

Las diferencias entre los diferentes métodos de medida de cTnI entre sí y respecto a los de cTnT pueden originar dificultades en la interpretación de los resultados por parte de los clínicos. Las concentraciones de cTnI llegan a alcanzar cifras hasta 10 veces superiores a las obtenidas con otro método de análisis. Incluso puede no existir equivalencia de resultados respecto a los valores previos simplemente por la introducción de una nueva generación de reactivos (13, 28). Aunque se produzcan modificaciones para cTnT tras su liberación, la existencia de una única patente con anticuerpos definidos condiciona la homogeneidad de la medida (13).

En 2007, el Comité de Estandarización de Marcadores de Daño Cardíaco de la IFCC (CStMC-IFCC) desarrolló una serie de especificaciones de calidad en relación a aspectos analíticos y preanalíticos relativos a la medida de cTn, con el fin de que los resultados de cTn medidos en distintos centros pudieran ser objetivamente evaluados y comparados clínicamente (25). Por esta razón, este grupo de trabajo ha planteado un doble objetivo:

1. Desarrollar un material primario de calibración que pueda ser trazable a través de los procedimientos de medida de referencia. La AACC junto con el *National Institute of Standards and Technology* han desarrollado un material de referencia primario para calibración (SRM#2921) que es un complejo cTnICT, que consigue una armonización parcial entre distintos métodos, pasando las diferencias en las medidas de 40 veces a 2-3 veces entre distintos métodos. Este material no es aún definitivo pues tiende a sufrir cierto grado de degradación y no ha conseguido que el valor más bajo de calibrador sea adecuado para los ensayos de alta sensibilidad (29), aunque es un punto de partida útil para conseguir armonizar los distintos ensayos.

2. Sobre los anticuerpos a utilizar en métodos para la medida de cTnI, recomendando aquellos dirigidos frente a la parte más estable y menos sujeta a modificaciones *in vivo*, es decir, los aminoácidos 30-110.

El único modo de conseguir la estandarización completa sería que todos los fabricantes empleasen el mismo par de anticuerpos, así como un material de calibración común (11, 13, 25). La estandarización de todos los ensayos de cTn es deseable aunque, por el momento, parece difícil de conseguir (29). Una vez conseguida permitirá asignar valores “verdaderos” de cTn a los materiales de referencia con los que se podrá estimar la exactitud de los diferentes métodos de medida. Ahora sólo se está considerando su imprecisión. Desafortunadamente, en la actualidad no existe ningún método de referencia que nos permita asignar el valor real de troponina de una muestra. El empleo de métodos de alta sensibilidad mitiga en parte la desviación inducida por la falta de estandarización (17).

La página web de la IFCC ofrece una relación de las características analíticas de los diferentes métodos de medida de cTn, tanto de los clínicos como los de investigación (11,13). La estandarización de las medidas es extensible a otros marcadores como CK-MBm, que

está estandarizada desde hace años (16), permitiendo resultados superponibles entre distintos ensayos comerciales.

5.4.3. Aspectos analíticos

El fabricante de cada ensayo debe valorar e informar sobre las características del mismo en relación al tipo de muestra recomendada, interferencias, estabilidad de la muestra a temperatura ambiente, refrigerada o congelada y valores de referencia e imprecisión para concentraciones cercanas al límite superior de la normalidad (13,25). Existen revisiones recientes sobre el tema (27).

Debe considerarse al menos:

1. **Tipos de muestra.** Pueden ser válidas las muestras de suero, plasma (EDTA o heparina) y sangre total, pero debe seleccionarse teniendo en cuenta las recomendaciones del fabricante así como las necesidades del centro y la metodología empleada. Para cTnI, están descritos tanto incrementos como descensos de concentración si se utiliza plasma (EDTA o heparina) respecto a los obtenidos en suero. Esto es dependiente del método de análisis utilizado. El EDTA es capaz de destruir los complejos ternarios circulantes de cTn (T-C-I) dependientes de calcio, ocasionando resultados bajos en los métodos que midan preferentemente dichas formas (30). Para cTnT no existen diferencias significativas entre suero y plasma heparina (13).

2. **Momento de la extracción.** La muestra puede extraerse en cualquier momento, siguiendo los criterios de solicitud reflejados más adelante. No obstante, en pacientes en hemodiálisis, las muestras para cTn deben extraerse antes de la misma ya que el proceso disminuye la concentración de cTnI hasta un 86%, mientras que aumentan los de cTnT (20).

3. **Estabilidad de la muestra.** En ocasiones se requiere analizar marcadores cardíacos en muestras previamente extraídas. Realizar o no la determinación dependerá del tipo de muestra y cómo haya sido almacenada. Deben seguirse las recomendaciones derivadas de la valoración del fabricante. La cTnT parece muy estable tanto a temperatura ambiente como a 4°C (13). Wu *et al* (31) estudiaron la estabilidad de cTnI a temperatura ambiente en plasma EDTA y suero a corto (2-6 horas) y largo plazo (24-48 horas) con varios métodos de análisis, observando variaciones por debajo de los valores de cambio significativo para la prueba.

4. **Interferencias.** La hemólisis interfiere en la medida de cTn. En el caso de cTnI suele ser interferencia positiva, pero depende del método de análisis empleado. Para la cTnT, la interferencia es negativa. En cualquier caso deben descartarse los sueros hemolizados (14, 30). Además de la hemólisis, otros posibles interferentes son la presencia de determinadas concentraciones de bilirrubina, el grado de lipemia, el factor reumatoide y los anticuerpos heterófilos o anti ratón (HAMA) pueden afectar a la medición (30,13), aunque, en general, los diferentes métodos han incorporado sistemas para compensar estas interferencias por anticuerpos, al menos parcialmente. También se ha descrito la interferencia en algunos métodos de análisis de cTnI por solución salina, plasmion (gelatina fluida modificada) o albúmina (30). También la separación incompleta del suero puede ocasionar valores falsamente elevados de cTnI, hecho

que se confirma al repetir la medida tras una nueva centrifugación. Se cree que es debido a la unión inespecífica con la fibrina del anticuerpo de medida utilizado (30). Recientemente se han descrito autoanticuerpos dirigidos contra cTnI que pueden inhibir el reconocimiento de la molécula, y parece que pueden estar dirigidos contra esta zona estable (aa 30-100), por lo que la IFCC se ha planteado verificar su influencia en la medida de cTn (17).

5. **El límite de detección, el límite de cuantificación y la imprecisión total.** Son aspectos que se deben tener en cuenta en cualquier ensayo de cTn y ser informados por el fabricante, ya que influyen en la valoración del paciente. Existen revisiones a este respecto (13, 27).

6. **Expresión de resultados.** Las distintas generaciones de métodos de análisis originan descensos progresivos en el p99, a medida que se hacen más sensibles. Por ello, se recomienda el empleo de unidades que permitan el uso de números enteros (ng/L) en vez de números decimales (ng/mL) (4, 24, 26).

7. **La variabilidad biológica.** En población sana, sólo es valorable con métodos de alta sensibilidad. La base de datos de variación biológica de la SEQC (32) recoge los coeficientes de variación intraindividual (CV_I) e interindividual (CV_G), así como el índice de individualidad correspondiente que se reflejan en la tabla I. El índice de individualidad (CV_I/CV_G) orienta sobre qué analitos es más probable que fluctúen dentro de un individuo en relación a los obtenidos en una población de referencia. Valores menores a 0,6 corresponden a analitos que están más altamente regulados en el sujeto, por lo que es recomendable valorarlos respecto al valor previo del propio sujeto. Este es el caso de los marcadores cardíacos.

5.4.4. Intervalo de referencia para cTn.

El desarrollo de métodos de alta sensibilidad ha permitido, además de la medida de cTn en individuos sanos (13), la detección de cambios valorables en 3-4 horas frente a las 6-8 horas de los métodos convencionales.

Tabla I. Datos sobre variación biológica para marcadores de necrosis miocárdica (32)

Magnitud	CV _I (%)	CV _G (%)	II
Srm-Troponina T;c.masa	30,5	89,95	0,34
Srm-Troponina I; c.masa	14	63,7	0,22
Pla-Troponina; c.masa	37,1	179	0,21
Srm-Creatina-cinasa 2; c.masa	18,4	5,6	0,33

CV_I: Coeficiente de variación biológica intraindividual
 CV_G: Coeficiente de variación biológica interindividual
 II: Índice de individualidad

El GTMC-IFCC ha indicado recientemente los requisitos necesarios para establecer valores de referencia para métodos de medida de cTn-hs (24). Cada laboratorio debe, al menos, verificar la idoneidad de los rangos de referencia aportados por el fabricante o la bibliografía publicada mediante el análisis de 20 hombres y 20 mujeres sanas. En el cálculo de valores de referencia influyen factores diversos, que van desde el sexo o la edad, al tipo de método o de muestra utilizados (24). Tanto para cTn como para CK-MBm el límite superior de la normalidad debe ser el p99, estratificado por sexos (4, 24). En pacientes mayores de 75 años, el límite superior de la normalidad para métodos de cTn-hs puede ser 2-3 veces superior al del resto de población (33).

5.4.5. Valor de referencia del cambio y delta

Un criterio fundamental en la definición de IAM es la presencia de cambio cinético en las medidas de marcadores cardiacos del paciente (4), en relación al tiempo transcurrido desde el inicio del evento. Para ello, lo primero es poder definir cuándo un cambio es significativo. Las guías clínicas recomiendan un porcentaje de cambio superior al 20% en 6-9 horas, en especial en pacientes con valores crónicamente elevados (insuficiencia renal crónica, diabetes...) (4,12), pero la diferencia absoluta puede ser muy pequeña cuando se parte de un valor normal o bajo y, por tanto, difícil de valorar.

El CV_i unido a la imprecisión analítica del método, permiten calcular el valor de referencia de un cambio (VRC) (12) que puede permitir evaluar si una medida es significativamente diferente de la anterior o no (13, 17). En base a estos cálculos, se puede comparar, en cada paciente y durante el episodio correspondiente, cuál es el incremento máximo que se produce o delta (δ), expresado en porcentaje o en valor absoluto. Éste es un modo numérico de expresar la cuantía del cambio cinético existente y si éste es significativo o no al compararlo con el VRC (Figura 2) o con valores absolutos, que utilizan puntos de corte obtenidos de análisis ROC de los resultados de estudios clínicos previos (34, 35).

Sería preciso establecer un cálculo de estos puntos de corte para cada método de alta sensibilidad y para cada ventana de tiempo (35), así como la comparación de la eficacia entre las aproximaciones, porcentual, absoluta, etc., disponibles para las mismas ventanas de tiempo (24). Hoy por hoy, existe controversia sobre cómo definir, evaluar e incluso diseñar estudios para valorar este cambio (11, 24, 35, 36) ya que el valor obtenido depende del método utilizado y de la población estudiada (33, 37, 38). Siguiendo este criterio, sería obligado establecer estos valores para cada método de análisis de cTn utilizado, y las diferencias entre distintos métodos podrían generar confusión en los clínicos (33, 37, 38). Los métodos convencionales, con puntos de corte más elevados por su menor capacidad de detección, sólo incluirán eventos cardiacos importantes y por tanto los valores de cambio calculados, absolutos o relativos, serán artefactualmente mayores (24).

Recientemente el GTMC-IFCC indica la dificultad de elaborar un criterio sobre el δ a aplicar, ya que existe una gran disparidad en los distintos estudios con porcentajes que oscilan, entre un 30 y 85%. Se ha sugerido aplicar un valor de VRC del 50% en la práctica clínica cuando se utilizan métodos de cTn de alta sensibilidad. (24). Las aproximaciones basadas en el δ absoluto se refieren a un tiempo

limitado, como por ejemplo cambios de 7 ng/L de cTnT en 2 h (34) o menores a 3 ng/L en una hora (17). La utilización de cambios absolutos podría ser la mejor opción cuando se parte de valores basales altos, ya que en estos casos las variaciones en porcentaje no son muy marcadas (11). De cualquier modo, el debate sigue abierto. Recientemente se ha añadido la posibilidad de estudiar la probabilidad del evento isquémico en base al cálculo de los *z-score*. Este cálculo, integrado ya en el diagnóstico en áreas como la densitometría ósea, valora de forma conjunta la dispersión en las medidas del paciente en relación al δ de cada caso, aportando un cálculo de probabilidad diagnóstica que no dependería del nivel de cTn del que se parte (39).

5.4.6. Interpretación de resultados

A la hora de interpretar los resultados de un marcador cardiaco, especialmente cTn, deben tenerse en cuenta dos aspectos:

a) La cinética del marcador.

La presencia de un cambio cinético significativo es parte fundamental del diagnóstico de SCA, especialmente cuando no existen alteraciones significativas en el ECG pero sí datos clínicos compatibles. Una revisión reciente (1) sugiere clasificar el tipo de evento en base al δ obtenido en el paciente como:

1. Cambio de menos de un 20%: no se considera evento agudo
2. Cambio entre el 20 y el 100%, indica aumento significativo de troponina: se requiere evaluación posterior para distinguir entre aumento agudo y crónico.
3. Variación mayor al 100%: se considera IM.

El Grupo de Estudios para Biomarcadores en Cardiología de la Sociedad Europea de Cardiología ha desarrollado un algoritmo que propone el empleo de un δ , entre el valor al ingreso y a las 3 ó 6 horas, igual o superior al 50% cuando se parte de valores normales e igual o superior al 20% cuando se hace desde valores patológicos, como algo pragmático (26). Estos mismos porcentajes se sugieren para valorar la presencia de reinfarcto (4).

Estos criterios pueden no ser aplicables en pacientes que acuden al hospital tardíamente, cuando ya se ha producido el movimiento cinético más marcado (24).

En pacientes con cardiopatía estructural y angor inestable, pueden encontrarse valores elevados sin cinética.

b) Otras causas de aumento de marcadores cardiacos distintas al IM.

No siempre que se observa un incremento de cTn se asocia a un IM. Existen otras causas de aumento que deben ser tenidas en cuenta a la hora de la interpretación de su concentración (Tabla II) (4, 5, 26, 33). De hecho, están descritos aumentos, sin que exista necrosis miocárdica, por liberación del contenido citoplasmático soluble de cTn. En estos casos, el perfil de liberación suele ser más recortado en el tiempo (17, 40). El incremento no debe catalogarse como IM, sino como presencia de lesión/necrosis miocárdica.

6. SOLICITUD DE MARCADORES DE NECROSIS MIOCÁRDICA AL LABORATORIO CLÍNICO

cTn o Troponina cardiaca. Es el marcador de elección (T o I) para el diagnóstico de IM. Se recomienda, en base al perfil cinético de cTn (4), las siguientes extracciones:

Primera extracción en el momento de la recepción del paciente.

Segunda extracción, a las 3 horas cuando se empleen métodos de alta sensibilidad (41) o a las 6 horas para métodos convencionales (12)

Si se repiten episodios isquémicos durante la estancia, puede ser preciso añadir nuevas medidas: a las 12 horas cuando se utilicen métodos de análisis convencionales y a las 6-12 horas si se utilizan técnicas de alta sensibilidad. Del mismo modo, esta estrategia será adecuada si no se conoce el momento de inicio de los síntomas o si existe alta sospecha a pesar de negatividad en valores previos.

El diagnóstico de IM requiere la demostración de un patrón de aumento y/o disminución en la concentración del marcador estando, al menos, **algún valor por encima del percentil 99 de la población de referencia**, unido a una alta probabilidad pre-prueba, es decir,

clínica, factores de riesgo y alteraciones en el ECG. La existencia de cinética permite diferenciar el aumento de marcadores cardiacos debido a IM, de los aumentos crónicos, frecuentes en pacientes con comorbilidad cardiovascular como la insuficiencia renal, o en la insuficiencia cardiaca, entre otras causas.

Determinadas circunstancias especiales requieren tiempos de muestreo y la demostración de patrones de aumento/disminución diferentes:

Reinfarto: en pacientes con sospecha clínica de reinfarto se recomienda la medida inmediata de cTn y a las 3-6 horas. Si la concentración de cTn en el momento de la sospecha es elevada pero estable o en descenso, el diagnóstico de reinfarto requiere un incremento igual o superior al 20% de la concentración de cTn en la segunda muestra. Si la concentración inicial de cTn es normal deben aplicarse los criterios de un nuevo IM (4).

Infarto periprocedimiento (IP): A diferencia del IM tipo 1, en los tipos 4 y 5 el objetivo es la detección de necrosis miocárdica “relevante” para el pronóstico” del paciente. Se trata de una necrosis miocárdica secundaria a una intervención específica y en un entorno controlado, como son las unidades de cuidados intensivos. Por esta razón, es necesario distinguir necrosis significativas de fenómenos

Tabla II. Principales causas de aumento de troponina (adaptado de referencia 4)

Lesiones relacionadas con isquemia miocárdica primaria
<ul style="list-style-type: none">• Rotura de placa de ateroma• Formación de un trombo intraluminal en la arteria coronaria
Lesiones por isquemia miocárdica relacionadas con el desequilibrio entre suministro y demanda de oxígeno
<ul style="list-style-type: none">• Taquiarritmias o bradiarritmias• Disección aórtica o enfermedad grave de la válvula aórtica• Miocardiopatía hipertrófica• Shock cardiogénico, hipovolémico o séptico• Insuficiencia respiratoria grave• Anemia grave• Hipertensión con o sin hipertrofia ventricular izquierda• Espasmo coronario• Vasculitis o embolia coronaria• Disfunción endotelial coronaria sin enfermedad coronaria significativa
Lesiones no relacionadas con la isquemia miocárdica
<ul style="list-style-type: none">• Contusión cardiaca, cirugía, ablación, marcapasos o choques con desfibrilador• Rabdomiolisis con afectación cardiaca• Agentes cardiotóxicos como antraciclinas o herceptina
Lesión miocárdica multifactorial o indeterminada
<ul style="list-style-type: none">• Insuficiencia cardiaca• Miocardiopatía por estrés (tako-tsubo)• Embolia pulmonar grave o hipertensión pulmonar• Sepsis y pacientes críticos• Insuficiencia renal• Afecciones neurológicas agudas y graves como ictus o hemorragia subaracnoidea• Enfermedades infiltrativas como amiloidosis o sarcoidosis• Ejercicio extenuante

de lavado tisular (18, 24), que reflejan liberación de cTn por la necrosis previa y no por un nuevo episodio de isquemia. Como se reconoce en el documento de 2012 (4), los criterios sugeridos en esta área son arbitrarios y su aplicación ocasiona un aumento significativo de diagnóstico de IM sin repercusión pronóstica para el paciente. Por esta razón, la Sociedad de Angiografía e Intervención Cardiovascular (SCAI) ha publicado recientemente (21) un documento de consenso que recomienda, en estos casos, el empleo de CK-MBm como marcador de elección y cTn como alternativa, en cuyo caso, recomiendan, teniendo en cuenta el valor de partida previo al procedimiento, considerar como criterio el aumento en las 48 horas siguientes de más de 70 x límite superior de la normalidad si no hay otras alteraciones asociadas, o de 35 x límite superior de la normalidad, si se asocian alteraciones ECG específicas (21). Una frecuencia de muestreo aceptable sería cada 6-8 horas.

Infarto de diagnóstico tardío: En aquellos pacientes que acuden a Urgencias días después del inicio de los síntomas quizás no se detecte claramente cinética ya que, en la fase de descenso lento, puede mantenerse elevada cTn hasta dos semanas. En este caso, la medida de CKMBm puede ser útil si existen dudas.

CK-MBm. En ausencia de cTn la medida de la CK-MB, mediante ensayos de masa, es la mejor alternativa. Se considera elevada cuando está por encima del p99, requiriendo la estratificación por sexo. Al igual que con la medida de cTn, requiere la evaluación del patrón de ascenso y descenso, con un perfil similar de solicitud. Incrementos de menos de 1,5 µg/L, respecto al valor basal en 2 horas, tienen un alto valor predictivo negativo para IM (98%) (15). En determinadas situaciones la medida de CK-MBm puede presentar interés:

Reinfarto. En SCACEST, dada la conocida relación del aumento de CK-MBm con el tamaño de la necrosis, su perfil cinético más corto, con normalización de sus concentraciones a las 48-72 horas y la ausencia de la liberación bimodal característica de la cTn, la medida CK-MBm ha sido ampliamente utilizada como biomarcador para valorar la presencia de reinfarto, especialmente entre las 72 horas y 2 semanas tras IM, periodo en el que la cTn persiste elevada. Aunque la medida de cTn puede aportar una información similar, existe menos experiencia clínica y requiere medidas más frecuentes para confirmar el nuevo incremento ya que se parte de valores elevados. En cualquier caso, en la interpretación de ambos en el diagnóstico del reinfarto debe conocerse que su valor es limitado, cuando la evolución de IM es menor a 18 horas (12).

IP. Recientes documentos de consenso (21) aconsejan como elección mejor el empleo de CK-MB. En este caso se recomienda como criterio diagnóstico de IM clínicamente relevante, teniendo en cuenta el valor de partida previo al procedimiento, el aumento en las 48 horas siguientes de más de 10 x límite superior de la normalidad como criterio único, o más de 5 x límite superior de la normalidad si se asocia a alteraciones ECG específicas (21). Sin embargo, en la actualidad se recomienda la sustitución en la práctica clínica de CK-MBm por cTn (4), de modo que poco a poco se vaya creando el cuerpo científico con cTn que permita valorar el infarto periprocedimiento clínicamente relevante. Sin embargo, la SCAI indica que no existen suficientes estudios en la actualidad que permitan prescindir de CK-MB (21).

Infarto de diagnóstico tardío: dado que CK-MBm tiene un perfil de incremento y descenso muy corto, normalizándose sus concentraciones en 48 horas, su medida en estos casos puede ayudar a situar el perfil temporal del cuadro. Éste sería un uso excepcional.

Otros aspectos relativos al uso de biomarcadores en SCA. No está indicada la solicitud de mioglobina, CK, AST, LDH o sus isoenzimas en el diagnóstico de SCA (4,12). Tampoco la mioglobina presenta utilidad actualmente como marcador precoz, ya que siempre precisaría de la medida conjunta de un marcador específico como la cTn y, actualmente, los métodos de cTn-hs permiten detectar la lesión desde las 3 horas.

Respecto a los nuevos marcadores de lesión, no está claro el incremento en la capacidad de evaluación del riesgo global que supone la adición de cada nueva prueba. De hecho, una vez hallado un potente descriptor del riesgo como es el caso de cTn en SCA, puede ser difícil encontrar una contribución relevante por parte de cualquier variable al modelo de predicción (1,14).

7. RECOMENDACIONES

En relación con la medida en Urgencias de marcadores cardiacos, se establecen las siguientes recomendaciones:

- a) La cTn es el marcador de elección para el diagnóstico y la estratificación del riesgo en pacientes con SCA/IM. Además, valores aumentados de este marcador presentan, en cualquier caso, valor pronóstico en el seno de la patología de que se trate.
- b) La Troponina (T o I) es el marcador de elección ante la sospecha de necrosis miocárdica de cualquier origen. En su ausencia puede utilizarse CK-MBm, con valores estratificados por sexo. Otros marcadores como CK, AST y LDH carecen de utilidad en el diagnóstico de SCA/IM y no deben analizarse con este fin.
- c) La medida de marcadores de cinética rápida como mioglobina no se recomiendan, ya que precisarían de la adición de otro marcador específico como cTn y no aumentan la precocidad en el diagnóstico, especialmente si se dispone de métodos de alta sensibilidad.
- d) En caso de sospecha de IM, los tiempos de obtención de muestras dependen de la sensibilidad del método utilizado: Métodos convencionales: extracción al ingreso y a las 6 horas. Métodos de alta sensibilidad: extracción al ingreso y a las 3 horas. En caso de elevada sospecha diagnóstica y no incremento respecto a muestra previas, puede realizarse nueva determinación a las 6-12 horas, según el método del que se disponga, siempre que no se hayan producido nuevos episodios clínicos en el periodo de ingreso que obligarían a un nuevo recuento del tiempo.
- e) En SCACEST, cTn puede utilizarse tanto en el diagnóstico como en la evaluación del tamaño del infarto, reinfarto y la valoración de reperfusión. La mayor experiencia con CK-MBm no hace imprescindible su uso.
- f) Se recomienda el empleo de métodos para cTn con una imprecisión inferior al 10% en la concentración correspondiente al p99 de una población de referencia, aunque una imprecisión inferior al 20% en el método utilizado no ocasiona errores significativos en

la clasificación de pacientes con SCA. Por encima de este nivel de imprecisión en el p99 el método no es recomendable para uso clínico.

g) Cuando se empleen métodos de cTn-hs los resultados se expresarán en unidades que permitan el empleo de números enteros (ng/L).

h) Aún no existe una clara recomendación relativa a estrategias basadas en el cálculo del delta para la mejora en la especificidad diagnóstica.

i) PCR-hs y péptidos natriuréticos, podrían tener un valor pronóstico en SCA, pero actualmente no es imprescindible su empleo en urgencias ya que no inducen un cambio en la actitud terapéutica urgente. Otros posibles marcadores precoces no han sido suficientemente valorados aún como para poder ser recomendados.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Chan CP, Rainer TH. Pathophysiological roles and clinical importance of biomarkers in acute coronary syndrome. *Adv Clin Chem.* 2013;59:23-63.
2. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:472-81.
3. Marín A, Medrano MJ, González J, Pintado H, Compaired V, Bárcena M et al. Risk of ischemic heart disease and acute myocardial infarction in a Spanish population: observational prospective study in a primary-care setting. *BMC Public Health.* 2006;6:38. DOI:10.1186/1471-2458-6-38.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012 Oct;33(20):2551-67.
5. Daubert M, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:691-699.
6. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined — A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000;21:1502-1513.
7. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28:2525-38.
8. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mähönen M, Ngu Blackett K, Lisheng L and Writing group on behalf of the participating experts of the WHO consultation for revision of WHO definition of myocardial infarction. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008–09 revision. *Int J Epidemiol.* 2011;40: 139–46.
9. Alpert JS. Defining myocardial infarction: "will the real myocardial infarction please stand up?". *Heart J.* 2003; 146:377-9.
10. Galán Ortega A, Guillén Campuzano E, Marín Soria JL, Noguera Bennaser A, Padrós Soler G, Rivas Lombardero MD. Recomendaciones para el uso de marcadores bioquímicos de lesión miocárdica. *Química Clínica.* 2003; 22:29-32.
11. Christenson E, Christenson RH. The role of cardiac biomarkers in the diagnosis and management of patients presenting with suspected acute coronary syndrome. *Ann Lab Med.* 2013; 33: 309-318.
12. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, Wu AH, Christenson RH; National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem.* 2007; 53:552-574.
13. Apple F, Collinson PO, IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem.* 2012; 58:54-61
14. Ramasamy I. Biochemical markers in acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta.* 2011; 412:1279-96.
15. Dekker MS, Mosters A, van't Hof AW, Hoes AW. Novel biochemical markers in suspected acute coronary syndrome: systematic review and critical appraisal. *Heart.* 2010; 96:1001-1010.
16. Lewandrowski KB. Cardiac markers of myocardial necrosis. A history and discussion of milestones and emerging new trends. *Clin Lab Med.* 2014; 34:31-41.
17. Wu AH, Christenson RH. Analytical and assay issues for cardiac troponin testing for risk stratification in primary care. *Clin Biochem.* 2013; 46:969-978.
18. Starnberg K, Jeppsson A, Lindah B, Hammarsten O. Revision of the troponin T release mechanism from damaged human myocardium. *Clin Chem.* 2014; 60: 1098-104.
19. Collinson PO, Gaze DC. Cardiac troponins in patients with renal failure: what are we measuring and when should we measure it?. *Ann Clin Biochem.* 2009; 46:269-70.
20. Wang AYM, Lai KN. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19:1643-52.
21. Moussa ID, Klein LW, Shah B, Mehran R, Mack MJ, Briakis ES et al. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the society for cardiovascular angiography and intervention (SCAI). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83:27-36
22. Rubini Giménez M, Wildi K, Mueller C. What cardiologist should know about copeptin. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014;67:519-21.
23. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: It's time to keep a scorecard. *Clin Chem.* 2009;55:1303-6.
24. Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, Mockel M, Ordonez-Llanos J, Lindahl B, et al on behalf of the International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Biochem.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.08.021>.
25. Apple F, Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AH, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of cardiac damage laboratory medicine Practice Guidelines: Analytical Issues for Biochemical Markers of Acute Coronary Syndromes. *Clin Chem.* 2007; 53:547-551.
26. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S; the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2012;33:2252-7.
27. Conrad MJ, Jarolim P. Cardiac troponins and high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Lab Med.* 2014; 34:59-73.

28. Apple FA, Jaffe AS. Clinical implications of a recent adjustment to the high-sensitivity cardiac troponin T assay: User beware. *Clin Chem.* 2012;58:1599-00.
29. Apple F. Standardization of cardiac troponin I assays will not occur in my life. *Clin Chem.* 2012; 58: 169-71.
30. Chueca Rodríguez MP, Güell Miró R, Gelabert Orench JM, Izquierdo Quince F. Comisión de Interferencias y Efectos de los Medicamentos. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Interferencias en la medición de troponina. *Química Clínica.* 2007; 26:216-23.
31. Wu AH, Shea E, Lu QT, Minaryard J, Bui K, Hsu JCY, et al. Short- and long-term cardiac troponin I analyte stability in plasma and serum from healthy volunteers by use ultrasensitive, single-molecule counting assay. *Clin Chem.* 2009;55:2057-8.
32. SEQC. Comisión de Calidad Analítica. Base de datos de Variabilidad Biológica. En <http://www.seqc.es>. Consultado 2/12/14.
33. Casagrande I, Cavazza M, Clerico M, Galvani M, Otani F, Zaninotto M et al. Proposal for the use in emergency departments of cardiac troponin measured with the latest generation methods in patients with suspected acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51:1727-37.
34. 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. *Clin Chem.* 2012;58:209-18.
35. Caroli A, Sonnino C, Biasucci LM, Marini MG, Cardillo MT, Increasing specificity of high sensitivity troponin: New approaches and perspectives in the diagnosis of acute coronary syndromes. *J Cardiol.* 2013; 62: 205-9.
36. Jaffe AS, Moeckel M, Giannitsis E, Huber K, Johannes M, Mueller C et al. In search of the Holy Grail: Suggestions for studies to define delta changes to diagnose or exclude acute myocardial infarction: a position paper from the study group on biomarkers of the acute cardiovascular care association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2014;3:313-316.
37. Apple FS, Morrow D. Delta cardiac troponin values in practice: are we ready to move absolutely forward to clinical routine? *Clin Chem.* 2012;58:8-10.
38. Irfan A, Reichlin T, Twerenbold R, Meister M, Moehring B, Wildi K et al. Early Diagnosis of Myocardial Infarction Using Absolute and Relative changes in Cardiac Troponin Concentrations. *Am J Med.* 2013;126:781-8.
39. Pretorius CJ, Cullen L, Parsonage WA, Greenslade JH, Tate JR, Wilgen U, et al. Towards a consistent definition of a significant delta troponin with z-scores: a way out of chaos? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2014; 3:149-57.
40. Hickman PE, Potter JM, Aroney C, Koerbin G, Southcott E, Wu AH, et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta.* 2010;411:318-23.
41. Hamm CW¹, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 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). *Eur Heart J.* 2011;32:2999-3054.