



THE NATIONAL ACADEMY  
OF CLINICAL BIOCHEMISTRY

# Guías de prácticas de laboratorio clínico

## Biomarcadores de síndromes coronarios agudos y falla cardíaca

---

EDITADO POR  
Robert Christenson

Copyright©2007 The American Association  
for Clinical Chemistry

Este documento ha sido traducido con permiso de la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB), Washington, DC. La NACB no se hace responsable de la exactitud de la traducción. Los puntos de vista presentados son los de los autores y no necesariamente los de la NACB.

**Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana**

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

---

Preámbulo

Capítulo I

Características clínicas y utilización de marcadores bioquímicos en síndromes coronarios agudos

Capítulo II

Aspectos analíticos de los marcadores bioquímicos de síndromes coronarios agudos

Capítulo III

Características clínicas y utilización de marcadores cardíacos en la falla cardíaca

Capítulo IV

Aspectos analíticos de los biomarcadores de falla cardíaca

Capítulo V

Pruebas en el sitio de atención, vigilancia y administración de marcadores cardíacos en síndromes coronarios agudos

Capítulo VI

Uso de troponina cardíaca y péptido natriurético tipo B o NT proBNP en otras etiologías que no son síndromes coronarios agudos o falla cardíaca

### MIEMBROS DEL COMITÉ DE LA NACB

Robert H. Christenson, Presidente  
University of Maryland School of Medicine,  
Baltimore, Maryland, EE.UU.

Fred S. Apple  
Hennepin County Medical Center and University  
of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, EE.UU.

Christopher P. Cannon  
Brigham and Women's Hospital, Boston,  
Massachusetts, EE.UU.

Gary S. Francis  
Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, EE.UU.

Robert L. Jesse  
Medical College of Virginia, Richmond,  
Virginia, EE.UU.

David A. Morrow  
Brigham and Women's Hospital, Boston,  
Massachusetts, EE.UU.

L. Kristin Newby  
Duke University Medical Center, Durham, North Carolina,  
EE.UU.

Jan Ravkilde  
Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

Alan B. Storrow  
Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, EE.UU.

W. H. Wilson Tang  
Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, EE.UU.

Alan H. B. Wu  
San Francisco General Hospital and University of  
California at San Francisco, San Francisco, California,  
EE.UU.

### MIEMBROS *AD HOC* DEL COMITÉ PARA SECCIONES SELECCIONADAS

Allan S. Jaffe  
Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, EE.UU.

Alan S. Maisel  
University of California at San Diego, San Diego, California,  
EE.UU.

Mauro Panteghini  
University of Milan, Milan, Italia

## PREÁMBULO

### Guías de Prácticas del Laboratorio Clínico de la National Academy of Clinical Biochemistry para la utilización de marcadores bioquímicos en los síndromes coronarios agudos y la falla cardíaca

Robert H. Christenson, Ph.D., Presidente

Las Guías de Prácticas del Laboratorio Clínico (LMPG) de la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) para el uso de marcadores cardíacos en enfermedades de arterias coronarias se publicaron en julio de 1999 (1). Desde la producción de este documento inicial, muchos estudios publicados y datos presentados han aportado de manera significativa al conocimiento de los biomarcadores cardíacos. Este mayor conocimiento ha ampliado de manera significativa el alcance de las recomendaciones acerca de la utilización de los biomarcadores cardíacos desde el documento de 1999, y en particular ha requerido la inclusión de recomendaciones en relación con los biomarcadores que se extienden más allá de la necrosis de miocardio. Con el objetivo de abordar estos avances y su impacto en la utilización de los biomarcadores en la práctica clínica, la NACB designó un presidente y miembros de un comité de LMPG, a los que se les asignó como objetivo general revisar y extender las primeras recomendaciones y establecer guías modernas para la Utilización de Biomarcadores en el Síndrome Coronario Agudo y la Falla Cardíaca. El objetivo de estas LMPG es proporcionar guías analíticas y clínicas para la medición e interpretación de marcadores bioquímicos cardíacos de síndromes coronarios agudos (SCA), falla cardíaca y mediciones *point-of-care* y la logística para obtener datos sobre los biomarcadores de SCA para el cuidado del paciente; también se incluyen guías para la interpretación de biomarcadores en etiologías que no sean SCA y falla cardíaca. Para las guías de SCA, el subconjunto de pacientes que no tienen elevación del segmento ST en los electrocardiogramas constituye el foco de atención más importante debido a que los biomarcadores cardíacos tienen un impacto fundamental en sus diagnósticos y atención. Tal como se lo sugirió, las secciones de esta guía contienen recomendaciones analíticas para importantes pruebas que se utilizan en estas aplicaciones clínicas. Fomentamos que los bioquímicos compartan las características del rendimiento analítico con los médicos; se ha comprobado que compartir las

características del rendimiento de las pruebas con los médicos influyó en la toma de ciertas decisiones, algunas veces de modo inesperado (2).

Estas guías y sus recomendaciones están estructuradas en seis capítulos compuestos de la siguiente manera: Capítulo 1: Utilización clínica de biomarcadores en Síndromes Coronarios Agudos (SCA); Capítulo 2: Temas analíticos de biomarcadores de SCA; Capítulo 3: Utilización clínica de los biomarcadores de falla cardíaca; Capítulo 4: Temas analíticos de marcadores de falla cardíaca; Capítulo 5: Prueba *Point-of-care* y logística; y Capítulo 6: Biomarcadores cardíacos y otras etiologías. Cada capítulo fue encabezado por un grupo de redactores que era un subgrupo de un comité general. Además, otros expertos *ad hoc* contribuyeron con el grupo de redacción en la realización de algunas subsecciones y capítulos para optimizar el contenido y la calidad de las guías. Las "preguntas" para cada capítulo aparecen en forma de temas que se tratan y se especifican en la organización de cada capítulo en particular. El diseño de los capítulos de las guías se utilizó para que los usuarios vean facilitado el uso; también se usó este formato, en parte, para disponer de un procedimiento fácil y centrado por medio del cual se puedan actualizar las guías en el futuro. Del mismo modo, el diseño de los capítulos permitió que se publicaran las secciones en las revistas especializadas del laboratorio clínico y la clínica médica.

El compromiso de las partes interesadas con el desarrollo y refinamiento de estas guías fue sustancial. El equipo de estas guías estuvo formado por profesionales del laboratorio clínico (Apple, Christenson, Wu), expertos en cardiología del SCA (Cannon, Jesse, Morrow, Newby, y Ravkilde), y expertos en cardiología de falla cardíaca (Jesse, Francis, Tang). Debido a que estas guías apuntan a los pacientes seriamente enfermos, la parte de la Emergentología estuvo representada por un especialista (Storrow); también vale la pena notar que todos los profesionales del laboratorio y los expertos en cardiología del comité de las guías tienen sustanciales interacciones, conocimientos y publicaciones en el área del laboratorio y del laboratorio clínico en el ámbito de la Emergentología. Para mejorar aun más los recursos de las partes actoras, se prepararon versiones en borrador de las Guías y se las publicó para ser comentadas en el sitio Web de la NACB. (<http://www.aacc.org/AACC/members/nacb/LMPG/OnlineGuide/DraftGuidelines/BioHeartFailure/>). En la Conferencia Arnold O. Beckman de octubre de 2004 llamada *Marcadores Cardíacos: Cómo establecer guías y mejorar los resultados* también se presentaron para ser comentados por el público y las partes interesadas, el borrador de LMPG y revisiones sugeridas. La Tabla 1 lista los distintos grupos de partes interesadas que accedieron a examinar los documentos y que se presentaron en la conferencia. El SCA y la falla cardíaca son afecciones que se padecen

en todas partes del mundo, y es por eso que las partes interesadas no se encuentran limitadas a los Estados Unidos. Los capítulos analíticos de las guías se desarrollaron en colaboración con la Federación Internacional de Química Clínica y Laboratorio Clínico (IFCC) a través del Comité de Estandarización de Marcadores de Daño Cardíaco, presidido por el Dr. Apple. Varios de los miembros del comité de la NACB (Apple, Ravkilde, y Newby) también fueron miembros del grupo de trabajo mundial para redefinir el infarto de miocardio. Además, el Dr. Allan Jaffe, jefe de la sección de marcadores de bioquímica, realizó sustantivos aportes a las guías y fue miembro del grupo redactor en dos de los capítulos. Esta interacción internacional constituyó un espacio de gran valor e importancia para la realización de comentarios y aportes por parte de los colegas y partes interesadas.

A pesar de que el comité creyó que las implicancias de la realización de pruebas de biomarcadores a las que se hace mención en estas guías deberían ser amplias e internacionales, a cambio se acordó que el diseño, el financiamiento y la realización de un estudio piloto apropiado para las recomendaciones de esta guía serían extremadamente complicados y logísticamente imposibles.

Estas guías se refieren a la realización de pruebas de diagnóstico *in vitro* y tienen como objetivo ser utilizadas por los profesionales del laboratorio clínico y los profesionales de la salud que atienden a pacientes con falla cardíaca y que se encuentran gravemente enfermos de SCA, como parte de su diagnóstico y manejo. En este contexto, no existe en la actualidad lugar para el auto-monitoreo o el monitoreo domiciliario de las pruebas que se tratan o defienden en estas LMPG. La función que tuvo la información desde la perspectiva de las preferencias y los valores de los pacientes en el desarrollo de estas guías fue modesta, y los médicos que formaban parte del cuidado diario de los pacientes, presentes en este comité, expresaron que podían representar a los pacientes de manera adecuada. Además, participaron varias organizaciones de enfermeros quienes revisaron el documento desde la perspectiva del paciente. A pesar de que un paciente no fuera miembro designado del comité de las guías, había un mecanismo en la web por el cual podía expresar su punto de vista y sus preferencias a través del sitio que aparece más arriba. Cabe agregar que la AACC y la NACB creen que es de suma importancia informarles a los pacientes que las pruebas de laboratorio y la información que facilita la interacción con los pacientes se encuentra disponible en sitios como LabTests Online (Web address: [www.labtestsonline.org](http://www.labtestsonline.org)).

Las guías de la NACB fueron desarrolladas de manera rigurosa; sin embargo, fue posible incluir sólo trabajos publicados en el idioma inglés. El método específico para desarrollar la base de pruebas para las

Table 1. Stakeholder organizations, with contact addresses, that agreed to participate in guideline development

Agency for HealthCare Research Quality
<a href="http://www.ahrq.gov">www.ahrq.gov</a>
American Academy of Physician Assistants
<a href="http://www.aapa.org">www.aapa.org</a>
American Association of Critical Care Nurses
<a href="http://www.aacn.org">www.aacn.org</a>
American Association of Occupational Health Nurses
<a href="http://www.aaohn.org">www.aaohn.org</a>
American College of Cardiology
<a href="http://www.acc.org">www.acc.org</a>
American College of Chest Physicians
<a href="http://www.chestnet.org">www.chestnet.org</a>
American College of Emergency Physicians
<a href="http://www.acep.org">www.acep.org</a>
American Heart Association
<a href="http://www.americanheart.org">www.americanheart.org</a>
American Red Cross
<a href="http://www.redcross.org">www.redcross.org</a>
Association of Black Cardiologists
<a href="http://www.abcardio.org">www.abcardio.org</a>
College of American Pathologists
<a href="http://www.cap.org">www.cap.org</a>
Centers for Disease Control and Prevention
<a href="http://www.cdc.gov">www.cdc.gov</a>
Emergency Nurses Association
<a href="http://www.ena.org">www.ena.org</a>
Food and Drug Administration
<a href="http://www.fda.gov">www.fda.gov</a>
Global Task Force for Revision of ESC/ACC MI Consensus Development
National Association of Emergency Medical Technicians
<a href="http://www.naemt.org">www.naemt.org</a>
National Association of EMS Physicians
<a href="http://www.naemsp.org">www.naemsp.org</a>
National Association of State Emergency Medical Services Directors
<a href="http://www.nasemsd.org">www.nasemsd.org</a>
National Heart, Lung, and Blood Institute
<a href="http://www.nhlbi.nih.gov">www.nhlbi.nih.gov</a>
National Medical Association
<a href="http://www.nmanet.org">www.nmanet.org</a>
Society for Academic Emergency Medicine
<a href="http://www.saem.org">www.saem.org</a>
Society for Chest Pain Center Providers
<a href="http://www.scpcp.org">www.scpcp.org</a>
Society for General Internal Medicine
<a href="http://www.sgim.org">www.sgim.org</a>

recomendaciones que se enumeran en cada capítulo implicó el uso de PubMed, EMBASE y otras bases de datos que no fueron necesariamente publicadas. Cada vez que estuvieron disponibles, se utilizaron métodos sistemáticos; las búsquedas primero se realizaron de manera sensible para evitar que faltaran trabajos de

posible interés, y luego se las acotó para seleccionar la literatura y poder lograr más especificidad. El grupo redactor de cada sección contactó a expertos reconocidos para asegurarse de que no se hubieran perdido pruebas importantes. Del mismo modo, tal como se mencionó anteriormente, se nombró a ciertos expertos como miembros *ad hoc* del grupo redactor para ayudar a asegurar el rigor del desarrollo de las guías. Finalmente, cada una de las guías ha sido publicada en la literatura revisada por pares, en revistas especializadas del laboratorio bioquímico y clínico para poder propiciar aún más su divulgación y asegurar el rigor desde la perspectiva de los partes interesadas. El resto de las secciones que se ocupan de otros asuntos clínicos y analíticos para la utilización de biomarcadores cardíacos se pueden encontrar en <http://www.aacc.org/AACC/members/nacb/LMPG/OnlineGuide/PublishedGuidelines>.

Debido a que estas guías están diseñadas para su uso tanto en el laboratorio como en la consulta clínica, la fuerza de los datos científicos que apoyan cada recomendación se caracteriza utilizando una forma modificada de los criterios de puntuación adoptados por el American Heart Association/American College of Cardiology que se sintetiza en la Tabla 2. Para cada recomendación, las designaciones I, IIa, IIb y III describen las indicaciones, y las letras mayúsculas A a C describen el peso de la evidencia. Los niveles de evidencia que aparecen listados en las guías fueron determinados por todo el comité de redacción. Cualquier tema relacionado con la puntuación se discutió en detalle hasta que todo el comité de redacción llegara a un consenso. En la sección de discusión de cada capítulo, se consideraron los beneficios relativos, las consecuencias y los riesgos no intencionados. Las secciones se citan de modo tal que exista una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia que apoye cada recomendación en el contexto clínico y de laboratorio apropiados.

Nuestro objetivo fue garantizar que las recomendaciones de esta guía se presenten de manera específica y libre de ambigüedades. Para poder lograrlo, las recomendaciones se listan de manera conjunta en letras negritas al principio de las respectivas secciones dentro de cada capítulo. Se presentan distintas opciones de utilización cada vez que sea necesario. Las herramientas para aplicación de la guía traen aparejada una estrecha comunicación con el médico local y otros profesionales de la atención médica, así como con los administradores responsables de cada área. La colaboración con los fabricantes y la comunicación de la necesidad clínica que se articulan en las guías son también críticas para su correcta implementación. Muchos de estos asuntos son de particular importancia en la realización de pruebas *point of care*, y este capítulo contiene varias recomendaciones acerca de cómo

Tabla 2. Modificado de la American College of Cardiology/American Heart Association

<p>Clasificaciones: resumen de las indicaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I Condiciones para las cuales existen pruebas y/o acuerdo generalizado de que un cierto procedimiento de laboratorio o un tratamiento es útil y efectivo</li> <li>II Condiciones para las cuales existen pruebas contradictorias y/o alguna divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia de un procedimiento de laboratorio o un tratamiento.             <ul style="list-style-type: none"> <li>a. El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia</li> <li>b. La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.</li> </ul> </li> <li>III Condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general sobre el hecho de que el procedimiento de laboratorio/tratamiento no es útil/efectivo y que en algunos casos puede ser perjudicial.</li> </ul> <p>Peso de la evidencia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Datos derivados de múltiples pruebas clínicas randomizadas o diseñadas de manera apropiada que incluyeron un gran número de pacientes.</li> <li>B. Datos derivados de un número limitado de pruebas randomizadas o diseñadas de manera apropiada que incluyeron un pequeño número de pacientes, o de análisis cuidadosos, o de registros de observación.</li> <li>C. El Consenso de los Expertos fue la base principal para la recomendación</li> </ul>
---

mo garantizar que la prueba adecuada esté disponible para los fines de monitoreo o de auditoría. Se discuten los costos que implican las guías, aunque es un tema que no pudo ser analizado en detalle debido a las muchas políticas de reintegro a nivel local y a los asuntos de financiamiento internacional en juego.

Cualquier otro financiamiento, aparte del modesto financiamiento de la NACB/AACC, fue realizado de manera voluntaria. Es por eso que estas guías son independientes de cualquier organismo financiero desde el punto de vista del comité redactor. Todo potencial conflicto de interés del comité de las guías NACB y los miembros *ad hoc* del comité de redacción se listan en el sitio: <http://www.aacc.org/AACC/members/nacb/LMPG/OnlineGuide/PublishedGuidelines/ASCHeart/heartpdf.htm>.

En resumen, estas guías se desarrollaron utilizando la mejor evidencia disponible e incorporaron sustancial información proveniente de reconocidos expertos y de organizaciones de profesionales. Excepto para fines educativos o de divulgación, la implementación de las recomendaciones debería encontrar muy pocas barreras y cada una de las recomendaciones debe ser considerada una revisión clave o criterios auditados.

De ese modo, estas guías representan la mejor práctica actual para la utilización de marcadores bioquímicos de SCA y falla cardíaca.

## Referencias bibliográficas

1. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104–21.
2. Sox CM, Koepsell TD, Doctor JN, Christakis DA. Pediatricians' clinical decision making: results of 2 randomized controlled trials of test performance characteristics. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 487–92.

---

## CAPÍTULO 1

### Características clínicas y utilización de marcadores bioquímicos en los síndromes coronarios agudos

MIEMBROS DEL GRUPO DE LA NACB PARA LA REDACCIÓN DEL TRABAJO

David A. Morrow,<sup>1</sup> Christopher P. Cannon,<sup>1</sup> Robert L. Jesse,<sup>2</sup> L. Kristin Newby,<sup>3</sup> Jan Ravkilde,<sup>4</sup> Alan B. Storrow<sup>5</sup>, Alan H.B. Wu,<sup>6</sup> y Robert H. Christenson<sup>7\*</sup>

MIEMBROS DEL COMITÉ DE LA NACB

Robert H. Christenson, Ph.D, Presidente  
Fred S. Apple, Minneapolis MN; Christopher P. Cannon; Gary Francis, Cleveland, OH; Robert L. Jesse; David A. Morrow; L. Kristin Newby; Jan Ravkilde; Alan B. Storrow; Wilson Tang, Cleveland, OH; y Alan H.B. Wu

#### I. PANORAMA DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

- A. Definición de los términos
- B. Patogénesis y manejo del SCA

#### II. USO DE MARCADORES BIOQUÍMICOS EN LA EVALUACIÓN INICIAL DEL SCA

- A. Diagnóstico de infarto de miocardio
  1. Marcadores bioquímicos de necrosis del miocardio
  2. Momento óptimo de obtención de la muestra
  3. Criterios para el diagnóstico de IM
  4. Consideraciones adicionales en el uso de los biomarcadores para el diagnóstico de IM
- B. Estratificación temprana del riesgo
  1. Marcadores bioquímicos de lesión cardíaca
    - a. Fisiopatología
    - b. Relación con los resultados clínicos
    - c. Límites de decisión
    - d. Toma de decisiones terapéuticas
  2. Péptidos natriuréticos
    - a. Fisiopatología
    - b. Relación con los resultados clínicos
    - c. Límites de decisión
    - d. Toma de decisiones terapéuticas
  3. Marcadores bioquímicos de inflamación
    - a. Fisiopatología
    - b. Relación con los resultados clínicos
    - c. Límites de decisión
    - d. Toma de decisiones terapéuticas
  4. Marcadores bioquímicos de isquemia
  5. Enfoque de marcadores múltiples
  6. Otros marcadores novedosos

#### III. USO DE MARCADORES BIOQUÍMICOS EN EL MANEJO DE NSTEMACS

- A. Toma de decisión clínica
  1. Marcadores bioquímicos de lesión cardíaca
    - a. Heparina de bajo peso molecular
    - b. Inhibición del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa
    - c. Estrategia invasiva temprana
  2. Otros biomarcadores bioquímicos
- B. Medición de marcadores bioquímicos luego del diagnóstico inicial

#### IV. USO DE MARCADORES BIOQUÍMICOS EN EL MANEJO DE STEMI

- A. Evaluación no-invasiva de la reperfusión
- B. Medición de marcadores bioquímicos luego del diagnóstico de IM agudo

#### V. REFERENCIAS

<sup>1</sup> Brigham and Women's Hospital, Harvard University, Boston, MA.

<sup>2</sup> Medical College of Virginia, Richmond, VA.

<sup>3</sup> Duke University Medical Center, Durham, NC.

<sup>4</sup> Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark.

<sup>5</sup> Vanderbilt University, Nashville, TN.

<sup>6</sup> University of California at San Francisco, San Francisco, CA.

<sup>7</sup> University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD.

Todas las relaciones con la industria para el comité de las guías se informan online en <<http://www.aacc.org/AACC/members/nacb/LMPG/OnlineGuidelines/PublishedGuidelines/ACSHeart/heartpdf.htm>>. Los materiales en esta publicación representan la opinión de los autores y de los miembros del comité, y no representan la posición oficial de la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB). La NACB es la academia de la American Association for Clinical Chemistry.

\* Domicilio para correspondencia de este autor: Director, Rapid Response Laboratories, University of Maryland School of Medicine, 22 S. Greene St., Baltimore, MD 21201. Fax 410-328-5880; e-mail: rchristenson@umm.edu.

## I. PANORAMA DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

### A. DEFINICIÓN DE LOS TÉRMINOS

El síndrome coronario agudo (SCA)<sup>8</sup> hace referencia a una constelación de síntomas clínicos originados por una isquemia miocárdica aguda (1) (2). Debido al mayor riesgo que poseen los pacientes de sufrir muerte cardíaca o complicaciones isquémicas, se debe identificar con SCA a los 8 millones de pacientes que se estima tienen síntomas torácicos no traumáticos y que realizan una consulta de emergencia cada año en los Estados Unidos (3). En la práctica, los términos *suspecha de o posible SCA* son utilizados a menudo por el personal médico al comienzo del proceso de evaluación para describir a aquellos pacientes para los cuales el conjunto de los síntomas es consistente con SCA pero para los que todavía no se ha establecido el diagnóstico de manera concluyente (1).

Los pacientes con SCA se subdividen en 2 categorías principales basadas en el electrocardiograma de 12 electrodos (ECG) al momento de la consulta (Figura 1-1): aquellos con una nueva elevación del segmento ST en el ECG, que es diagnóstica de infarto de miocardio con elevación ST aguda (STEMI) y aquellos que presentan depresión del segmento ST, cambios en la onda T o que no presentan anomalías en el ECG (NSTEMI, SCA sin elevación del segmento ST). Este último término (NSTEMI) abarca tanto a la angina inestable como al infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI). Esta terminología ha evolucionado a lo largo de líneas clínicas basadas en una divergencia importante en el enfoque terapéutico del STEMI vs. NSTEMI (ver sección IB). Se considera que la angina inestable y el NSTEMI son afecciones íntimamente relacionadas que comparten una patogenia y una presentación clínica común, pero que se diferencian en la severidad (1). De manera específica, al NSTEMI se lo diferencia de la angina inestable por una isquemia que es lo suficientemente severa en intensidad y duración como para ocasionar daños de miocardio irreversibles (necrosis del miocito), que se reconoce clínicamente por la detección de biomarcadores de daño del miocardio (4).

### B. PATOGÉNESIS Y MANEJO

Es importante reconocer que el SCA es un síndrome complejo con una etiología heterogénea, análoga

<sup>8</sup> Abreviaturas no-estándares: SCA, síndrome coronario agudo; ECG: electrocardiograma; STEMI, infarto de miocardio con elevación del segmento ST; NSTEMI, SCA sin elevación del segmento ST; NSTEMI, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST; IM, infarto de miocardio; CK-MB, creatina quinasa MB; cTnI, troponina cardíaca I; cTnT, troponina cardíaca T; hs-PCR, proteína reactiva C de alta sensibilidad; BNP, péptido natriurético de tipo B; NT-proBNP; pro-BNP de N-terminal; LLD, menos nivel de detección; PCR, proteína C-reactiva; IL-6, interleucina-6; IMA, albúmina modificada por la isquemia; y GP, glicoproteína.

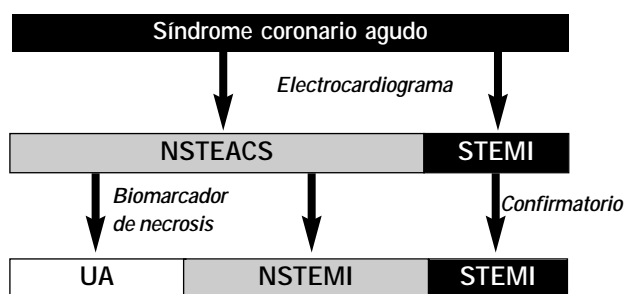


Figura 1-1. Categorización de síndromes coronarios agudos

a la anemia o a la hipertensión (5). Sin embargo, la causa más común es la enfermedad de arteria coronaria aterosclerótica con erosión o ruptura de la placa aterosclerótica, que expone los contenidos altamente procoagulantes del núcleo del ateroma a plaquetas circulantes y a proteínas de coagulación y culmina en la formación de trombos intracoronarios (6-8). En la mayoría de los pacientes que padecen SCA, el trombo es parcialmente obstructivo o sólo temporariamente oclusivo, por lo que desemboca en una isquemia coronaria sin elevación persistente del segmento ST (angina inestable o NSTEMI). En el restante ~30% de los pacientes con SCA (9), el trombo intracoronario ocluye completamente el vaso causante, lo que origina STEMI. Las terapias anti aglutinación plaquetaria que tienen como objetivo detener la propagación o la recurrencia del trombo coronario son cruciales para el manejo de la mayoría de los pacientes en todo el espectro del SCA (1) (2) (10). El subgrupo de pacientes con STEMI está constituido por candidatos para una terapia de reperfusión inmediata con fibrinólisis o con intervención coronaria percutánea (10). Por el contrario, la fibrinólisis parece ser perjudicial para pacientes con NSTEMACS (1) (11).

Se han descrito las causas principales, incluyendo la etiología más común de SCA que se describió antes: (1) ruptura de placas con trombosis aguda; (2) obstrucción mecánica progresiva; (3) inflamación; (4) angina inestable secundaria (por ejemplo, debida a anemia severa o a hipertiroidismo); y (5) obstrucción dinámica (vasoconstricción coronaria) (12). No es común que cualquiera de estos contribuyentes se presente aisladamente. Debido a que los pacientes con SCA varían sustancialmente con respecto a la contribución de cada uno de estos mecanismos, y, como tal, es probable que se beneficien de distintos enfoques terapéuticos, puede resultar valioso caracterizar a la contribución dominante para un paciente en particular para poder guiar sus cuidados (12). Con el surgimiento de nuevos biomarcadores que reflejan las distintas biopatologías de la enfermedad cardíaca isquémica aguda, se están investigando sus usos como medios no invasivos para comprender mejor las causas y consecuencias subyacentes del SCA (13).

De manera proporcional a la biopatología heterogénea del SCA, también varían en gran medida el riesgo posterior de muerte y/o de episodios isquémicos recurrentes. Como resultado de esto, la estratificación efectiva del riesgo y la correcta elección de la terapia son el foco del manejo clínico contemporáneo de este estado (14) (15). Además, entre los pacientes con SCA confirmado, el tratamiento temprano puede reducir el alcance del daño de miocardio; por ende, el rápido diagnóstico y comienzo de una terapia son también principios centrales del manejo (1). Los objetivos de la evaluación inicial de los pacientes con dolor torácico no-traumático son dobles: (a) evaluar la probabilidad de que los síntomas del paciente estén relacionados con isquemia coronaria aguda; y (b) evaluar el riesgo que tiene el paciente de tener episodios cardíacos recurrentes, inclusive la muerte y una isquemia recurrente (1). Cuando junto con la historia clínica se realiza un examen físico y la interpretación del ECG, los biomarcadores cardíacos son valiosos para lograr esos dos objetivos.

## II. USO DE MARCADORES BIOQUÍMICOS EN LA EVALUACION INICIAL DEL SCA

### A. DIAGNÓSTICO DEL INFARTO DE MIOCARDIO

Recomendaciones para el uso de marcadores bioquímicos en el diagnóstico del infarto de miocardio (IM)

#### Clase I

1. Se deben medir los biomarcadores de necrosis de miocardio en todos los pacientes que presentan síntomas consistentes con SCA (Nivel de Evidencia: C)
2. La presentación clínica del paciente (historia, examen físico) y el ECG se deben usar en conjunción con los biomarcadores en la evaluación diagnóstica de un IM sospechado (Nivel de evidencia: C)
3. El marcador preferido para el diagnóstico de IM es la troponina cardíaca. La creatina quinasa MB (CK-MB) por ensayo de masa es una alternativa aceptable cuando no se encuentra disponible la troponina cardíaca. (Nivel de Evidencia: A).
4. Debe extraerse sangre para su análisis al ingresar el paciente al hospital, y luego seguir realizando muestras seriadas cuya frecuencia esté basada en circunstancias clínicas. Para la mayoría de los pacientes, la sangre para ser analizada se debe obtener al ingresar al hospital y a las 6-9 horas. (Nivel de Evidencia: C).
5. En presencia de una historia clínica sugestiva de SCA, los siguientes son indicadores de necrosis de miocardio consistente con IM: (Nivel de Evidencia: C).
  - a. Concentración máxima de troponina cardíaca que exceda el percentilo 99 de los valores (con precisión óptima definida por CV total <10%) para un grupo control de referencia en al menos una ocasión durante las primeras 24 horas luego del episodio clínico (la observación de

un aumento y/o disminución de los valores es útil para discriminar el momento del daño).

- b. Concentración máxima de CK-MB que exceda el percentilo 99 de los valores para un grupo control de referencia específico para el sexo en 2 muestras sucesivas (los valores para CK-MB deben aumentar y/o disminuir).

#### Clase IIB

1. Para los pacientes que realizan su consulta dentro de las 6 horas del comienzo de los síntomas, se puede considerar la medición de un marcador temprano de necrosis de miocardio, además de la troponina cardíaca. La mioglobina es el marcador más intensamente estudiado para este propósito (Nivel de Evidencia: B).
2. Puede resultar apropiado un protocolo rápido de inclusión con frecuentes tomas de muestras tempranas de marcadores para necrosis de miocardio si está vinculada a estrategias terapéuticas (Nivel de Evidencia: C).

#### Clase III

1. No deben usarse las actividades CK total, CK-MB, la de aspartato amino transferasa (AST, SGOT),  $\beta$ -hidroxibutírico deshidrogenasa, y/o lactato deshidrogenasa como biomarcadores para el diagnóstico de IM. (Nivel de Evidencia: C).
2. Para pacientes con anomalías en el ECG al momento de la consulta (por ejemplo, nueva elevación del segmento ST) no se debe retrasar el diagnóstico ni el tratamiento mientras se esperan los resultados del biomarcador. (Nivel de Evidencia: C).

### 1. Marcadores bioquímicos de necrosis de miocardio

La necrosis de miocardio está acompañada por la liberación de proteínas estructurales y otras macromoléculas intracelulares en el intersticio cardíaco como consecuencia del compromiso de la integridad de las membranas celulares. Estos biomarcadores de necrosis de miocardio incluyen a la troponina cardíaca I y T (cTnI y cTnT), CK, mioglobina y lactato deshidrogenasa, entre otras (Tabla 1-1). Sobre la base de tener una mejor sensibilidad y una especificidad de tejido superior, si se la compara con otros biomarcadores de necrosis disponibles, se prefiere a la troponina cardíaca como biomarcador para la detección de daño al miocardio. Un diagnóstico de IM agudo, en evolución o reciente, requiere—si no hay ninguna confirmación patológica—hallazgos de un aumento o disminución típicos de un biomarcador de necrosis, *juntamente con alguna evidencia clínica (síntomas o ECG) de que la causa de la lesión del miocardio es una isquemia*. Debido a que el reconocimiento de un IM agudo es importante para el pronóstico y la terapia, se indica la medición de los biomarcadores de necrosis en todos los pacientes con sospecha de SCA. En lo que sigue de esta sección se discuten las características importantes de estos biomarcadores.

Tabla 1-1 Propiedades de los biomarcadores de necrosis de miocardio

Marcador bioquímico	Peso molecular g/mol	Cardio-específico?	Ventajas	Desventajas	Duración de la elevación
Mioglobina	18.000	No	Alta sensibilidad y valor predictivo negativo. Útil para detección temprana de IM y reperfusión	Baja especificidad ante presencia de daño al músculo esquelético e insuficiencia renal. <i>Clearance</i> rápido luego de necrosis.	12-24 h
h-FABP	15.000	+	Detección temprana de IM	Baja especificidad ante presencia de daño al músculo esquelético e insuficiencia renal.	18-30 h
CK-MB ensayos de masa	85.000	+++	Capacidad de detección de re-infarto. Mayor experiencia clínica. Previo estándar de oro para necrosis del miocardio	Baja especificidad ante daño al minúsculo esquelético	24-36 h
CK-MB isoformas	85.000	+++	Detección temprana de IM	Falta de disponibilidad/experiencia	18-30 h
cTnT	37.000	++++	Herramienta para la estratificación del riesgo. Detección de IM hasta 2 semanas. Alta especificidad para tejido cardíaco	No es un marcador temprano de necrosis de miocardio. Son necesarias pruebas seriadas para discriminar el re-infarto temprano	10-14 días
cTnI	23.500	++++	Herramienta para la estratificación del riesgo. Detección de IM hasta 7 días. Alta especificidad para tejido cardíaco	No es un marcador temprano de necrosis de miocardio. Son necesarias pruebas seriadas para discriminar el re-infarto temprano. No hay estándares de referencia analíticos	4-7 días

El tiempo para el primer aumento de mioglobina es 1-3 h, 3-4 h para CK-MB masa, 3-4 h para cTnT y 4-6 h para cTnI. h-FABP, proteína ligante de ácidos grasos libres. Adaptado de Christenson RH y Azzary HME. Biomarkers of necrosis: past, present and future. En Morrow DA, ed. Cardiovascular Biomarkers: Pathophysiology and Clinical Management: New York: Humana Press; 2006.

A diferencia de CK, cTnI y cTnT tienen isoformas que son exclusivas de los miocitos cardíacos y se las puede medir por medio de ensayos que emplean anticuerpos monoclonales específicos para los epitopes de la forma cardíaca (16-19). La ventaja que tiene la troponina cardíaca por sobre otros biomarcadores de ne-

crosis se ha establecido firmemente en estudios clínicos. La realización de pruebas para detectar troponina cardíaca está asociada con menos resultados falso-positivos en el contexto de daño del músculo esquelético concomitante, por ejemplo, luego de un trauma o de una cirugía (16) (20) (21) y también permite realizar

una mayor discriminación del daño al miocardio cuando la concentración de CK-MB es normal o aumenta mínimamente (16) (22) (23). Además, la asociación entre un incremento en la concentración de troponina cardíaca y un mayor riesgo de episodios cardíacos recurrentes en pacientes con una concentración normal de CK-MB en suero y sospecha de SCA ha confirmado la relevancia clínica de detectar troponina circulante en pacientes previamente clasificados como anginas inestables. En la figura 1-2 (24-26) se muestra un ejemplo de uno de varios estudios realizados.

#### Riesgo de complicaciones en pacientes con CK-MB normal

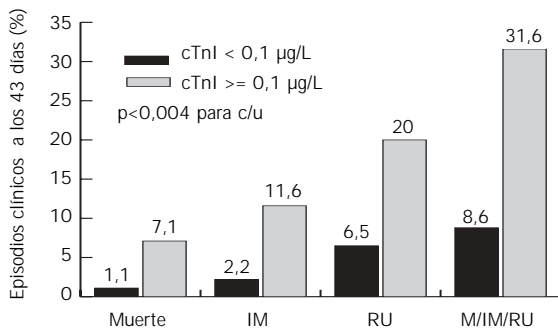


Figura 1-2. Riesgo de muerte y de episodios recurrentes de isquemia entre pacientes con NSTEMI y CK-MB seriada normal, con y sin aumento de la concentración basal de troponina cardíaca (Dimensión RxL, Dade Behring). Tal como se discute en la sección II-B1.c, el punto de corte que se aplica en este estudio es específico del ensayo utilizado. Los datos de Morrow et al. (67). RU, revascularización urgente provocada por isquemia recurrente.

Cuando no se encuentra disponible la troponina cardíaca, la mejor alternativa que le sigue es la determinación de CK-MB (medida por ensayo de masa). A pesar de que la CK total es un marcador sensible de daño al miocardio, tiene poca especificidad debido a su alta concentración en músculo esquelético. Gracias a su mayor concentración en los micocitos cardíacos que en los esqueléticos, la isoenzima MB de CK mejora la sensibilidad y especificidad si se la compara con la CK total. Sin embargo, la CK-MB constituye el 1%–3% de la CK en el músculo esquelético y se encuentra presente en menores cantidades en el intestino, diafragma, útero y próstata. Por lo tanto, la especificidad de CK-MB puede verse perjudicada cuando existe una lesión mayor en estos órganos, especialmente del músculo esquelético. Las mediciones seriadas que documenten los característicos aumentos y/o disminuciones son de importancia para mantener la especificidad para el diagnóstico de IM agudo. Se deben buscar alternativas al daño cardíaco cuando aumenta la CK-MB en presencia de una concentración de troponina por debajo del percentilo 99. Los ensayos para la CK-MB masa ofrecen

un rendimiento analítico y diagnóstico superior y por eso se los prefiere a los ensayos para medir actividad de CK-MB (ver *Temas Analíticos para Biomarcadores en SCA* en guías separadas).

A pesar de que tienen relevancia histórica, ya no deberían usarse más la CK total ni la lactato deshidrogenasa o la aspartato aminotransferasa para el diagnóstico de IM, ya que tienen una baja especificidad para el daño cardíaco y se puede acceder a biomarcadores de necrosis más específicos. La mioglobina tiene las mismas limitaciones que estos marcadores debido a su alta concentración en músculo esquelético. Sin embargo, debido a su tamaño molecular pequeño y al consiguiente aumento en el contexto de necrosis del miocardio, mantiene su valor como marcador muy precoz de IM. Estudios clínicos han demostrado que el uso combinado de mioglobina y de un marcador de necrosis de miocardio más específico (la troponina cardíaca o CK-MB) puede ser de utilidad para la exclusión temprana de IM (27) (28). Las estrategias con marcadores múltiples entre las que se incluye la mioglobina han demostrado que pueden identificar pacientes con IM de manera más rápida que las determinaciones con un solo marcador que se realizan en los laboratorios (29) (30). Sin embargo, esta ventaja que presenta en potencia la mioglobina puede verse disminuida por el uso de los límites de decisión contemporáneos y la mejora en la sensibilidad de los ensayos más recientes con troponina (31). También es probable que se utilicen subformas de CK-MB como indicador que aumenta temprano en IM (32) aunque en la actualidad no se utilizan porque no hay plataformas comerciales disponibles.

#### 2. Momento óptimo de obtención de la muestra

El momento óptimo para la obtención de la muestra para medir los biomarcadores que diagnostican IM depende tanto de las propiedades de los biomarcadores disponibles como de factores relacionados con el paciente (frecuencia de los síntomas y su duración en relación con la aparición y probabilidad general de SCA). La CK-MB comienza a elevarse dentro de las 3-4 h posteriores al comienzo del daño al miocardio y disminuye a los rangos normales a las 48-72 horas (Figura 1-3). La troponina cardíaca se eleva en el curso de un plazo similar al de CK-MB, pero puede mantenerse elevada hasta 4-7 días para cTnI, y 10-14 días para cTnT. Este perfil cinético extendido se debe a la eliminación inicial de troponina cardíaca presente en el citosol celular (3%-8%), que es seguida por una dispersión más lenta de troponina proveniente de microfilamentos cardíacos en degradación (33). Contrariamente, la concentración de mioglobina comienza a elevarse a partir de 1 hora después del comienzo del daño al miocito, y vuelve a su normalidad dentro de las 12-24 horas.

Debido a esta cinética, la elevación temporaria de las concentraciones de CK-MB y de troponina cardíaca en suero no permiten detectar necrosis de miocardio muy pronto (1-3 horas) y no sustentan la sensibilidad máxima de estos marcadores hasta 6 horas o más luego de la aparición del IM (34-36). Determinar exactamente el momento del comienzo de la sintomatología depende de lo que informe el paciente y a menudo resulta ser un desafío muy grande (10). Por lo tanto, para la mayoría de los pacientes se deben tomar las muestras para su análisis al momento de su ingreso al hospital y en las 6-9 horas posteriores (a menos que sea confiable el dato de cuándo comenzaron los síntomas) para que presente una sensibilidad clínica adecuada para detectar IM. Dadas las mejoras en el rendimiento analítico de los ensayos de troponina, se espera que la realización de pruebas hasta 6-9 horas luego del comienzo de los síntomas proporcione una sensibilidad óptima a todos los pacientes. Sin embargo, en aquellos pacientes en los que estas muestras iniciales den negativas y para los que haya un índice de sospecha clínica intermedio o alto, o en los que se hayan presentado síntomas plausibles de isquemia, se debe repetir la toma de las muestras a las 12-24 horas. En aquellos pacientes que no presentan elevación del segmento ST, estas pruebas seriadas aumentan la proporción de pacientes— de un 49% a un 68%— con daño de miocardio que son detectados a la 8 horas, y mejoran la precisión de la evaluación del riesgo (37). Una evaluación temprana más frecuente de troponina cardíaca y/o CK-MB, particularmente en combinación con la mioglobina, puede considerarse una aproximación orientada al aumento de la detección temprana del infarto y a facilitar el rápido inicio de un tratamiento (38) (39). Esta estrategia también ha resultado valiosa en algunos estudios para descartar el IM de manera acelerada (40), tanto como lo ha sido el uso del cambio de marcadores para necrosis repetidos durante un intervalo de 2 horas (41) (42).

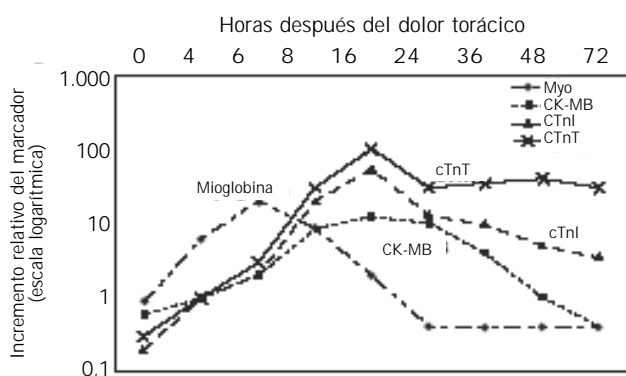


Figura 1-3. Eliminación en el tiempo de mioglobina, CK-MB, cTnI y cTnT. Con permiso de Christenson RH, Azzazy HME. Biomarkers of necrosis: past, present and future. En: Morrow DA, ed. Cardiovascular Biomarkers: Pathophysiology and Clinical Management. New York: Humana Press; 2006.

### 3. Criterios para el diagnóstico de IM

Al establecer el síndrome clínico que sea consistente con la isquemia de miocardio en el diagnóstico de IM agudo, en evolución o reciente, es necesario detectar aumentos en las concentraciones en sangre de los biomarcadores de necrosis de miocardio. La información clínica que surge de la historia del paciente y del ECG debe integrarse con los datos de la medición de biomarcadores al determinar si la necrosis de miocardio manifestada por un aumento en la concentración de estos marcadores se debe a isquemia de miocardio o a alguna otra causa (4) (43). La especificidad tisular de la troponina cardíaca no debe confundirse con la especificidad para el mecanismo de la lesión (por ejemplo, IM vs. miocarditis) (44) (45). Cuando se encuentra un valor incrementado y no hay evidencias de una isquemia de miocardio, se debe iniciar una búsqueda cuidadosa de otras posibles etiologías de daño cardíaco.

Se define un incremento en la concentración de la troponina cardíaca cuando ésta excede el percentilo 99 de un grupo control de referencia. En guías separadas se describen las recomendaciones concernientes a la evaluación y al rendimiento analítico (ver *Cuestiones analíticas para los biomarcadores en SCA*). Una concentración máxima de troponina cardíaca que exceda este límite de decisión en al menos una ocasión durante el episodio clínico es indicativa de necrosis de miocardio. Del mismo modo, el límite diagnóstico para CK-MB está definido con el percentilo 99 (con imprecisión aceptable) en un grupo control de referencia específico del sexo. Debido a la más baja especificidad tisular en comparación con la troponina, se recomienda que en la mayoría de las circunstancias se soliciten dos mediciones consecutivas de CK-MB por encima del límite de decisión, para que se las considere evidencia bioquímica suficiente de necrosis de miocardio. No se recomienda el uso de CK total para el diagnóstico de IM. Sin embargo, ante la ausencia de datos disponibles que utilicen un ensayo de troponina o de CK-MB (de masa o actividad), cuando solamente se encuentren disponibles valores de CK total, el límite de decisión recomendado es >2 veces el límite de referencia superior específico del sexo. Un aumento y/o disminución de CK-MB o de CK total constituye una prueba adicional en apoyo del diagnóstico de IM agudo. Además, para valores de troponina cardíaca entre el 10% CV y el percentil 99, así como para potenciales elevaciones crónicas (por ejemplo, por falla renal), el uso de un patrón en aumento y/o en disminución a veces resulta de utilidad porque facilita la discriminación de los pacientes con episodios agudos.

### 4. Otras consideraciones en el uso de biomarcadores para el diagnóstico de IM

Los criterios para IM que se recomiendan en estas guías así como en otras (4) se basan en el principio de

que cualquier necrosis de miocardio que se detecte de manera confiable, si está causada por isquemia de miocardio, constituye un IM. El desarrollo de biomarcadores más sensibles y específicos para necrosis, como la troponina cardíaca, ha permitido que se detecten áreas de daño en el miocardio cuantitativamente mucho más pequeñas (46). Además, es probable que generaciones futuras de ensayos para troponina cardíaca bajen este límite inclusive más. Un trabajo histológico refinado en modelos de isquemia coronaria en animales ha servido de prueba suficiente para demostrar que la eliminación de CK desde los miocitos cardíacos se produce durante el contexto de necrosis de miocito pero no en el daño reversible de miocito. Por el contrario, los datos sobre este aspecto relativos a la troponina cardíaca se han mezclado (47). Un aumento en las concentraciones de cTnI y cTnT se ha observado en modelos de isquemia en animales sin evidencia histológica de daño celular irreversible (48). Mientras que una limitación significativa de todos esos resultados experimentales consiste en no ver pequeñas cantidades de necrosis en parche durante estudios microscópicos, también es posible que tal eliminación de troponina cardíaca en la circulación pueda originarse en los daños reversibles que sufre la membrana celular del miocito y que se deriva luego en la salida de troponina del citosol (49). Sin embargo, basándose en la evidencia que existe a la fecha, estas guías reflejan la opinión consensuada prevalente (43) de que cualquier elevación de la troponina cardíaca que se detecte con métodos confiables es anormal y que muy probablemente represente necrosis. El comité apoya toda investigación adicional en pos de determinar si las generaciones actuales o futuras de los ensayos para troponina cardíaca pueden detectar la liberación de proteína que se produce durante el daño reversible debido a isquemia sin infarto.

La medición de más de un biomarcador específico de necrosis de miocardio (por ejemplo, troponina cardíaca y CK-MB) no es necesaria para establecer el diagnóstico de infarto de miocardio, ni tampoco se la recomienda. En la sección IV-B se discute el uso de mediciones seriadas de CK-MB para proporcionar información durante el manejo del IM luego del diagnóstico. La determinación de un marcador temprano de necrosis en combinación con la troponina cardíaca puede ser apropiada en algunas circunstancias, tal como se lo describe en la Sección II-AI.

A pesar del papel central que tienen los biomarcadores de necrosis en el establecimiento del diagnóstico de IM agudo, hay otras herramientas diagnósticas que siguen siendo vitales para la atención clínica. Particularmente, la elevación aguda del segmento ST en el ECG, junto con un síndrome clínico consistente tiene un muy alto valor predictivo positivo para STEMI agudo y debería acelerar el inicio de estrategias apro-

piadas para una reperfusión coronaria (10). Los pacientes que realizan la consulta dentro de las 6 horas del comienzo de los síntomas probablemente no tengan todavía una concentración en suero detectable de biomarcadores de necrosis. Sin embargo, dada la relación crítica entre la terapia rápida y los resultados en los pacientes con STEMI, no se debe retrasar la terapia esperando las mediciones confirmatorias del biomarcador.

### B. ESTRATIFICACIÓN TEMPRANA DEL RIESGO

#### *Recomendaciones para el uso de marcadores bioquímicos para la estratificación del riesgo en SCA*

##### Clase I

1. Los pacientes con sospecha de SCA deben ser sometidos a una estratificación temprana del riesgo basada en una evaluación integrada de los síntomas, los hallazgos del examen físico, los hallazgos del ECG, y los biomarcadores. (Nivel de Evidencia: C).
2. Como marcador para estratificación de riesgo se prefiere a una troponina cardíaca y, si se cuenta con ella, se la debe medir en todos los pacientes con sospecha de SCA. En aquellos pacientes con un síndrome clínico consistente con SCA, una concentración máxima (pico) que exceda el percentilo 99 de los valores para un grupo control de referencia debe considerarse indicativa de un aumento en el riesgo de muerte y en los episodios isquémicos recurrentes. (Nivel de Evidencia: A).
3. La sangre para ser analizada debe obtenerse en el momento del ingreso al hospital, y luego se debe continuar con muestras seriadas que tengan un intervalo de toma de muestra basado en las circunstancias clínicas. Para la mayoría de los pacientes, se debe obtener la sangre para ser analizada al momento del ingreso al hospital y a las 6-9 horas. (Nivel de Evidencia: B).

##### Clase IIA

1. La medición de la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR) puede ser de utilidad, además de la troponina cardíaca, para evaluar el riesgo en pacientes con un síndrome clínico consistente con SCA. Los beneficios de la terapia basada en esta estrategia son todavía inciertos. (Nivel de Evidencia: A).
2. La medición del péptido natriurético cerebral (BNP) (tipo B) o de pro-BNP N-terminal (NT proBNP) puede ser de utilidad, aparte de la troponina cardíaca, para la evaluación del riesgo en pacientes con un síndrome clínico consistente con SCA. Los beneficios de la terapia basada en esta estrategia son todavía inciertos. (Nivel de Evidencia: A).

##### Clase IIB

1. La medición de los marcadores de isquemia del miocardio, además de la troponina cardíaca y del ECG, pueden ayudar en la exclusión de un SCA en pacientes con baja probabilidad clínica de isquemia del miocardio. (Nivel de Evidencia: C).

2. Una estrategia de marcadores múltiples en la que se incluya la medición de 2 o más biomarcadores diversos desde el punto de vista biopatológico, además de una troponina cardíaca, puede ayudar a mejorar la estratificación del riesgo en pacientes con un síndrome clínico consistente con SCA. BNP y hs-PCR son los biomarcadores mejor estudiados utilizando este enfoque. Los beneficios de una terapia basada en esta estrategia son todavía inciertos. (Nivel de Evidencia: C).
3. La repetición temprana de la determinación de troponina cardíaca (por ejemplo a las 2-4 h luego de realizada la consulta) puede ser apropiada si se encuentra ligada a estrategias terapéuticas. (Nivel de Evidencia: C).

#### Clase III

Los biomarcadores de necrosis no deben utilizarse para el *screening* de rutina de los pacientes con baja probabilidad clínica de SCA. (Nivel de Evidencia: C).

### 1. Marcadores bioquímicos de daño cardíaco

#### a. Fisiopatología

La presencia de troponina cardíaca en la circulación periférica es indicativa de daño al miocardio (ver Sección II-A1). Los correlatos fisiopatológicos adicionales de la elevación de la troponina se han identificado en estudios clínicos de SCA. Los datos angiográficos que surgen de estudios clínicos con pacientes con NSTEMACS han demostrado que el aumento en las concentraciones de troponina está asociado con lesiones más complejas y severas, trombos visibles más frecuentes, y un flujo sanguíneo más seriamente obstaculizado en la arteria causante (50-53). Además, un aumento en la troponina se encuentra asociado con tejido de miocardio dañado o con perfusión "microvascular" y por lo tanto hipotéticamente refleja la embolización de los agregados de plaquetas en la arteria coronaria distal (52). Asimismo, el aumento en las concentraciones de troponina ha estado asociado con una mayor probabilidad de obtener resultados pobres durante una angioplastia, inclusive un flujo muy lento (denominado "no reflujo") a pesar de una arteria epicardial patente en un síndrome clínico que se cree surge de una obstrucción microvascular distal (54). Los avances en la comprensión de la biopatología del SCA han apuntado a estos fenómenos de microembolización y obstrucción microvascular como mediadores importantes de efectos adversos (55). Como tales, la aparente conexión entre la microembolización y la eliminación de troponina cardíaca puede subyacer, al menos en parte, a la fuerte relación entre este biomarcador y episodios clínicos recurrentes posteriores (52).

#### b. Relación con los resultados clínicos

La presencia de necrosis de miocardio detectable con creatina quinasa se establece como un importante

factor pronóstico en la evaluación de los pacientes con SCA (56). Además, la concentración en sangre de los biomarcadores de necrosis muestra una consistente relación graduada con el riesgo de mortalidad en el corto y largo plazo (57) (58). Específicamente, entre los pacientes con NSTEMACS, la concentración de CK-MB en el momento del ingreso al hospital establece un gradiente del riesgo de mortalidad en 30 días de 1,8%, en pacientes con CK-MB menor que el límite superior del intervalo de referencia, a 3,3% para aquellos con un aumento de 1 a 2 veces el límite de referencia superior del intervalo, a 8,3% entre aquellos con un aumento >10 veces (58). La disponibilidad de troponina cardíaca ha extendido el espectro detectable de daño de miocardio y ha mejorado aún más la capacidad que tiene el médico de evaluar el riesgo (24). Basándose en la evidencia de más de 26 estudios, entre los que se encuentran pruebas clínicas y también estudios de observación de cohortes basados en la comunidad, la troponina cardíaca ha demostrado ser un potente indicador independiente de riesgo de muerte y de episodios isquémicos recurrentes entre los pacientes que ingresan al hospital con SCA (26). En total, los datos disponibles indican un riesgo de muerte ~4 veces mayor e IM recurrente en pacientes que ingresan presentando sospecha de NSTEMACS y una mayor concentración de troponina, al ser comparados con pacientes con un resultado de troponina normal (Figura 1-4) (26) (59) (60). En pacientes con STEMI, un aumento en la concentración de troponina al momento del ingreso al hospital también se encuentra asociado con mortalidad significativamente mayor en el corto plazo (61) (62).

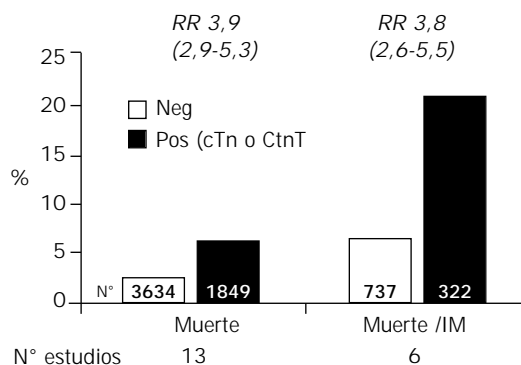


Figura 1-4. Riesgo de muerte o de IM estratificado por el resultado de la troponina en pacientes con sospecha de SCA. Adaptado con permiso de Braunwald E, et al. American College of Cardiology/American Heart Association, guías para el manejo de pacientes con angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST: Informe de la American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:970-1062.

La información pronóstica que se obtiene de la medición de troponina cardíaca es independiente y complementaria de otros importantes indicadores clínicos de riesgo como la edad del paciente, la desviación ST y la presencia de falla cardíaca (57) (61) (63-66). También es evidente el mayor riesgo que tienen los pacientes que presentan un aumento en la concentración de troponina que poseen concentraciones de CK-MB normales (67). Como tal, la troponina cardíaca es el biomarcador que se prefiere para la evaluación del riesgo en pacientes que realizan su consulta con sospecha de SCA. cTnI y cTnT parecen tener valor similar para la evaluación del riesgo en SCA (26) (68).

### c. Límites de decisión

Debido a la disminución en el límite inferior de detección de la troponina (LLD) con las mejoras en los ensayos que se encuentran disponibles comercialmente, las potenciales implicancias pronósticas de los aumentos cuantitativamente modestos ("nivel bajo") en la troponina cardíaca han adquirido una mayor relevancia clínica. La recomendación del consenso es que el límite superior normal para troponina cardíaca y CK-MB se defina por el percentilo 99 en una población control de referencia (69). Los detalles concernientes a la determinación de este punto de corte y al rendimiento analítico del ensayo se discuten también en estas guías (ver *Aspectos Analíticos para Biomarcadores en SCA*).

Cuando se llevan a cabo entre pacientes con una historia clínica convincente que sugiere SCA (por ejemplo, en las pruebas clínicas de SCA), los análisis prospectivos han documentado que las concentraciones de troponina en el valor inferior del rango de detección están asociadas con un mayor riesgo de episodios cardíacos recurrentes que en los pacientes sin troponina detectable (66) (70). Por ejemplo, en el estudio *18 Treatment with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy (TACTICS)-TIMI*, los pacientes con una concentración basal de cTnI en el rango inmediatamente por encima del percentilo 99 para el ensayo usado en el estudio (0,1 µg/L, CV 20%) tenían un riesgo de muerte o de IM recurrente más de 3 veces mayor que aquellos con cTnI <0,1 µg/L (66). Esta observación de la importancia que tiene el aumento del nivel bajo de la troponina cardíaca como pronóstico se ha confirmado de manera independiente por medio de otro ensayo para cTnI en dos conjuntos de datos separados provenientes de pruebas clínicas (OPUS-TIMI 16 y FRISC II) (70) (71), así como dentro de un estudio basado en la comunidad (72). Específicamente, en este último, los pacientes que consultaron por dolor torácico fueron estratificados en 4 grupos de acuerdo con la concentración pico cTnI—negativa (<LLD), baja ( $\geq$ LLD a <percenti-

lo 99, 10%CV), intermedia ( $\geq$ percentilo 99, 10% CV a < límite de diagnóstico para IM sugerido por el fabricante), y alta ( $\geq$  límite diagnóstico sugerido para IM)—los que revelaban una tasa de mortalidad a 6 meses en aumento gradual, si se la comparaba con los pacientes con resultados cTnI negativos [proporción de riesgo 2,5; 95% intervalo de confianza (IC) 1,4–4,4] en el grupo de cTnI bajo, 3,9 (95% IC 2,3–6,8) en el grupo de cTnI intermedio, y 6,1 (95% IC 4,2–8,7) en el grupo cTnI alto (Figura 1-5) (72). Con las futuras mejoras en el rendimiento analítico de los ensayos que se encuentran disponibles, se deberá hacer una evaluación cuidadosa de la asociación entre las concentraciones de troponina en el límite de detección más bajo y los resultados en SCA.

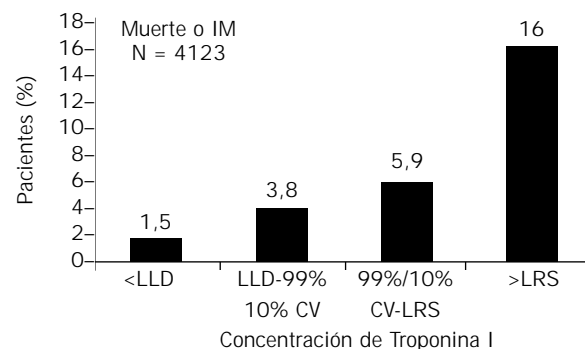


Figura 1-5. Implicancias pronósticas de la elevación de la troponina a un nivel bajo en pacientes con dolor torácico con sospecha de SCA. Datos de Kontos, et al. (72).

LRS, límite de referencia superior suministrado por el fabricante.

### d. Toma de decisiones terapéuticas

La determinación de troponina cardíaca para tomar decisiones terapéuticas específicas en los pacientes con SCA se estudia en detalle y se presenta en la sección IIIA.

## 2. Péptidos natriuréticos

### a. Fisiopatología

Desde los miocitos cardíacos se eliminan BNP y NT-proBNP en respuesta a los aumentos de estrés en la pared ventricular (73). El estrés en una pared está directamente relacionado con el diámetro de la cámara y con la presión transmural y está inversamente relacionado con el espesor de la pared. Por lo tanto, los aumentos tanto en el diámetro como en la presión dentro del ventrículo izquierdo durante la remodelación que se realiza luego de un infarto transmural, o debidos a daño isquémico previo, pueden contribuir a la elevación de péptidos natriuréticos que se observa en los pacientes con infarto de miocardio agudo. Ade-

más, el entorpecimiento del relajamiento ventricular y la consecuente disfunción ventricular no-sistólica es una de las consecuencias más precoces de la isquemia de miocardio que precede a la angina y a la desviación del segmento ST. Esta fisiopatología bien descrita, junto con una fuerte relación entre BNP y NT-proBNP con mortalidad en los pacientes con angina inestable (ver más abajo) ha sostenido la hipótesis de que la isquemia de miocardio también puede inducir la liberación de BNP en ausencia de necrosis (74).

El concepto de que la isquemia puede ser un estímulo importante para la síntesis y la liberación de BNP se encuentra respaldado por varias líneas de evidencia. En los modelos experimentales de infarto de miocardio, la transcripción del gen BNP aumenta tanto en el tejido infartado como en el miocardio isquémico, viable, que lo rodea (75). También se ha demostrado que la hipoxia desencadena la liberación de BNP (76). El BNP aumenta inmediatamente después del ejercicio en pacientes con enfermedad coronaria, y la magnitud del aumento de BNP es proporcional al tamaño del territorio isquémico tal como se lo evalúa con la imagen de tomografía computada por emisión de fotonucleares simples (77). Luego de una angioplastia coronaria sin complicaciones, el BNP aumenta temporariamente, inclusive cuando las presiones de la entrada de sangre al corazón se mantienen inalteradas (78). En conjunto, esta información proporciona la base que puede explicar la fuerte relación entre BNP y NT-proBNP y la mortalidad en pacientes con angina inestable y función sistólica ventricular izquierda normal.

#### b. Relación con los resultados clínicos

En la actualidad existen más de 10 estudios que demuestran una fuerte asociación entre BNP o NT-proBNP y los resultados clínicos en pacientes con SCA (Tabla 1-2) (79-89). Luego del infarto transmural, la concentración de BNP en plasma aumenta rápidamente y llega a un pico a las ~24 horas, siendo la concentración del pico proporcional al tamaño del IM (90) (91). En algunos pacientes, particularmente en aquellos que eventualmente desarrollan una falla cardíaca severa, puede producirse un segundo pico a los 5 días, que probablemente esté reflejando el desarrollo de una remodelación ventricular adversa (92). En pacientes con IM agudo, se ha demostrado que mayores concentraciones de BNP y de NT-proBNP predicen una mayor probabilidad de muerte o de falla cardíaca, independiente de otras variables pronósticas, que incluyen a la fracción de eyección ventricular izquierda (80) (81) (83) (93) (94). BNP y NT-proBNP también aumentan en los pacientes de alto riesgo con angina inestable (83) (84) (95). Cuando se tomó una media de 40 h luego del ingreso, en ~1600 pacientes con NTEACS, resultó evi-

dente la muy significativa relación entre la concentración de BNP y el posterior riesgo de mortalidad en el corto y en el largo plazo (83). La tasa de mortalidad aumentó de <1% entre los pacientes con concentraciones de BNP en el cuartilo más bajo, a 15% en aquellos con una concentración de BNP en el cuartilo más alto ( $P < 0,0001$ ) (83). Este hallazgo fue corroborado en múltiples estudios tanto de BNP (83) (84) como de NT-proBNP (85) (86) (89), e inclusive en sub-estudios de pruebas clínicas y de datos de observación de cohortes basados en una comunidad (Figura 1-6).

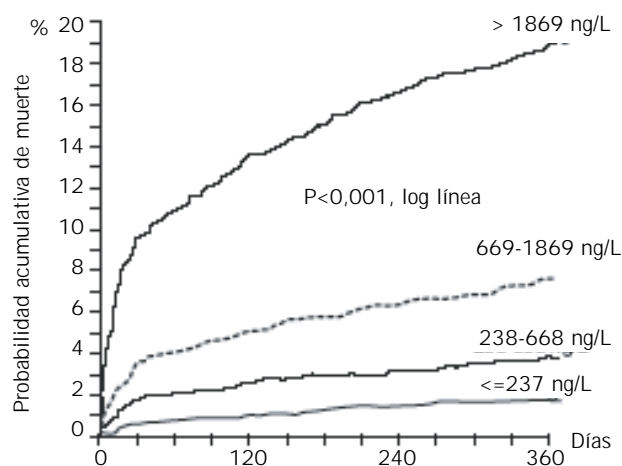


Figura 1-6. Riesgo de muerte en pacientes con síndrome NSTEMI/UA estratificado por el cuartilo de la concentración de NT-proBNP (Elecsys 2010, Roche Diagnostics) en la línea de base. Con permiso de James et al. (89).

A pesar de que las concentraciones en plasma de BNP y de NT-proBNP en el SCA se encuentran asociadas con la edad mayor, el sexo femenino, insuficiencia renal, disfunción ventricular izquierda, evidencia clínica de falla cardíaca, presencia de necrosis de miocardio, y una enfermedad angiográfica de la arteria coronaria más severa, la relación pronóstica entre los biomarcadores y la mortalidad es independiente de otros indicadores de riesgo clínico (87) (96). Es importante notar que BNP y NT-proBNP identifican pacientes sin disfunción sistólica o signos de falla cardíaca que tienen mayor riesgo de muerte y de falla cardíaca y proporcionan información pronóstica que es complementaria de la troponina cardíaca (84) (89).

#### c. Límites de decisión

Cuando son evaluadas en SCA, las concentraciones de BNP y NT-proBNP tienen una relación de grado con el riesgo de mortalidad a corto y largo plazo (84) (89). Como tal, la concentración absoluta en plasma de BNP o NT-proBNP lleva información con res-

Tabla 1-2 Resumen de los estudios clínicos de BNP y NT-proBNP en SCA

Autor, año	Estudio	Sujetos	Marcador	Seguimiento	Hallazgos
Arakawa, <i>et al.</i> , 1996 (79)	Observacional	70	BNP	18 meses	RR no informado, BNP al ingreso independiente-mente asociado con mortalidad
Darbar <i>et al.</i> , 1996 (183)	Observacional	75	BNP	20 meses	Aumento en OR para muerte en 7,3 (1,9 -10,1) por cada 10 pmol/L de incremento en BNP
Richards <i>et al.</i> , 1998 (81)	Observacional	121	NT-proBNP	24 meses	RR 5,9 (1,8 - 19) asociado con BNP por encima <i>versus</i> por debajo de la media
Crilley and Farrer, 2001 (184)	Observacional	133	BNP	1 año	BNP más alto en pacientes que murieron antes del año (675 vs 365 pg/mL)
de Lemos <i>et al.</i> , 2001 (83)	Sub-estudio de ECA (OPUS-TIMI 16)	1698	BNP	10 meses	RR 12,5 para mortalidad en el cuartilo más alto vs el más bajo de BNP en NSTEMI. RR. 7,9 para mortalidad en el cuartilo más alto vs el más bajo de BNP en angina inestable
Jernberg <i>et al.</i> , 2002 (86)	Observacional	755	NT-proBNP	4 años	RR 26,6 para mortalidad en el cuartilo más alto vs el más bajo de BNP
Omland <i>et al.</i> , 2002 (87)	Observacional	405	NT-proBNP	52 meses	RR 5,6 para mortalidad con BNP por encima vs por debajo de la media en NSTEMI. RR 3,0 para mortalidad con BNP por encima vs por debajo de la media en angina inestable
Omland <i>et al.</i> , 2002 (85)	Sub-estudio de ECA (OPUS-TIMI 11B)	681	NT-proBNP	6 semanas	Concentraciones más altas de biomarcador basal en pacientes que murieron (299 pmol/L) que en los sobrevivientes (138 pmol/L)
Morrow <i>et al.</i> , 2003 (84)	Sub-estudio de ECA (TACTICS-TIMI 18)	1676	BNP	6 meses	Incremento de riesgo de muerte a los 7 días (2,5% vs 0,7%) y 6 meses (8,4% vs 1,8%) en pacientes con BNP >80 pg/mL, con estrategia invasiva temprana sin interacción
Jernberg <i>et al.</i> , 2003 (88)	Sub-estudio de ECA (FRISC II)	775	NT-proBNP	2 años	RR 4,1 para mortalidad en el tercio más alto de BNP comparado con el más bajo (invasivo) RR 3,5 para mortalidad en el más alto tercio de BNP comparado con el más bajo (conservador)
James <i>et al.</i> , 2003 (89)	Sub-estudio ECA (GUSTO IV)	6809	BNP	1 año	RR 10,6 para mortalidad en el cuartilo más alto vs el más bajo de BNP
Richards <i>et al.</i> , 2003 (94)	Observacional	666	BNP/NTproBNP	3 años	RR 3,6 (2,5%-53) y 4,9 (2,9-8,2) para BNP por encima de la media entre aquellos con y sin fracción de eyección < 40% respectivamente
Heeschen <i>et al.</i> , 2004 (97)	Sub-estudio de ECA (PRISM)	1791	NT-proBNP	30 días	RR 2,68 (1,66-4,34) para muerte o IM a los 30 días en pacientes con NT-proBNP>250 pg/mL

OR, odds ratio; RCT, prueba clínica randomizada; RR, riesgo relativo.

pecto a la magnitud del riesgo, y por lo tanto, el clínico debe considerarla. Sin embargo, en los pacientes con alta sospecha clínica de SCA, ha sido validado para un uso clínico conveniente, un límite de decisión de 80 pg/mL que utiliza dos ensayos de BNP y que puede usarse para ensayos que están calibrados de manera similar (Figura 1-7) (84). Por lo tanto, es posible un enfoque basado en la evidencia con ensayos específicos estudiados y validados en pruebas clínicas. Sin embargo, los resultados para puntos de corte específicos probablemente no sean extrapolados a otros ensayos. También se ha evaluado NT-proBNP en estudios clínicos; los puntos de corte se han derivado individualmente dentro de cada estudio y ningún punto de corte específico ha experimentado todavía alguna validación separada en pacientes con SCA. El comité fomenta que se realicen más investigaciones de manera prospectiva para evaluar los límites de decisión óptimos para BNP y NT-proBNP en SCA, que incluyan la evaluación de un enfoque que incorpore más de un límite de decisión para estratificar a los pacientes con riesgo bajo, intermedio y alto, así como para evaluar la necesidad de límites de decisión relacionados con la edad y con el sexo en SCA. Es posible que se apliquen límites de decisión diferentes para la estratificación del riesgo en SCA comparado con la evaluación diagnóstica de los pacientes con dificultad respiratoria y que los límites de decisión pronósticos en SCA se mejoren cuando se los estudie en poblaciones de pacientes más heterogéneas que consulten por sospecha de SCA. En guías separadas (*Temas Analíticos en Biomarcadores de Falla Cardíaca*) se presenta una discusión detallada de cuestiones analíticas que pueden impactar en el modo de seleccionar e informar los límites de decisión para BNP y NT-proBNP. Estos y otros temas que se discuten más adelante requieren de un estudio adicional antes de que se pueda recomendar el uso de rutina de BNP y NT-proBNP para la evaluación del riesgo en SCA.

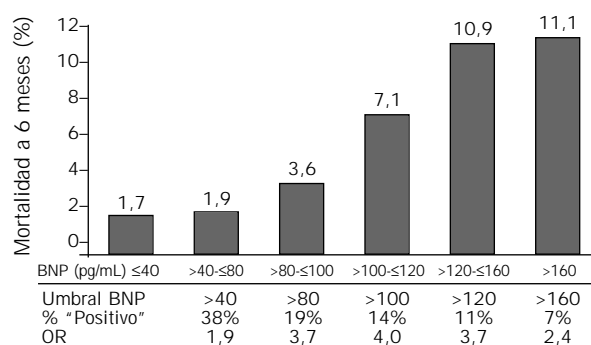


Figura 1-7. Riesgo de mortalidad estratificado por concentraciones de BNP en un rango de 40-160 pg/mL (Triage, Biosite). El "odds ratio" (OR) y el  $\chi^2$  en la tabla debajo del cuadro se basan en resultados de BNP dicotomizados en la banda más baja del rango. Con permiso de Morrow et al. (84).

El hecho de saber si hay un momento óptimo para la medición también necesita investigaciones adicionales. BNP y/o NT-proBNP mantienen el desempeño pronóstico (83) cuando se los mide en el momento del ingreso al hospital (86), <24 h luego del comienzo de los síntomas (84), o 2-5 días luego del episodio del índice. Sin embargo, las concentraciones de péptidos natriuréticos cambian a lo largo del tiempo luego de la consulta y es posible que la asociación con el riesgo clínico pueda variar dependiendo del tiempo de re evaluación. Las mediciones seriadas parecen proporcionar información adicional que puede reflejar el riesgo del paciente en el momento de la consulta, así como la respuesta a la terapia y los efectos de la remodelación ventricular (97-99).

#### d. Toma de decisión terapéutica

Pocos estudios han evaluado los efectos de las terapias específicas en el mejoramiento del riesgo asociado con un incremento de BNP o NT-proBNP en SCA (ver Sección III-A2). Dos estudios han evaluado si BNP/NT-proBNP ayuda a identificar candidatos para una revascularización coronaria precoz, de rutina ("estrategia invasiva temprana") luego del SCA. En el primero de estos estudios, los pacientes con un incremento en la concentración de BNP en plasma experimentaron un beneficio del enfoque invasivo temprano al ser comparado con los pacientes con BNP <80 pg/mL (84). En el segundo estudio, una tendencia hacia un mayor beneficio con la estrategia invasiva temprana fue aparente en pacientes con el tercilo más alto de NT-proBNP (88).

Esta última observación está sostenida por una evaluación no-aleatoria de los pacientes con un incremento de NT-proBNP y que fueron sometidos a revascularización y de aquellos que no lo fueron (100). Un estudio ha demostrado una reducción significativa en el riesgo de muerte o de una nueva falla cardíaca en pacientes con un incremento de BNP tratados con una terapia intensiva de estatinas (101).

A pesar de que no existen todavía datos convincentes sobre una fuerte interacción entre el biomarcador y las estrategias terapéuticas específicas para los péptidos natriuréticos, del mismo modo que si existen para la troponina, BNP y NT-proBNP ayudan efectivamente a evaluar el riesgo global absoluto y por consiguiente aún pueden informar acerca de la toma de decisiones clínicas. Por ejemplo, debido a la muy baja tasa de mortalidad observada en los pacientes con resultados negativos para troponina y a las bajas concentraciones de BNP o NT-proBNP, se ha propuesto emplear estrategias de manejo menos agresivas para tales pacientes (102). Además, los estudios tanto para BNP como para NT-proBNP han demostrado que la disminución en la concentración de péptidos natriuréticos después de un

tiempo de la presentación del SCA está asociada con resultados más favorables y por consiguiente se planteó la posibilidad de que los péptidos natriuréticos puedan servir como herramienta para monitorear la respuesta a intervenciones preventivas (98) (99).

### 3. Marcadores bioquímicos de inflamación

#### a. Fisiopatología

Múltiples líneas de investigación han convergido en implicar a la inflamación como un contribuyente central en el compromiso de la placa (103). Los procesos inflamatorios participan en las etapas más tempranas de la aterogénesis en respuesta a las agresiones al endotelio vascular, así como en el desarrollo de la placa ateromatosa intermedia y madura. Finalmente, las células inflamatorias y los mediadores participan en el compromiso de proteger la capa fibrosa que mantiene la separación entre los contenidos altamente procoagulantes del núcleo del ateroma y las plaquetas circulantes y proteínas de coagulación (104) (105). Por lo tanto, varios mediadores de la respuesta inflamatoria, entre los que se incluyen las proteínas de fase aguda, citoquinas, y moléculas de adhesión celular, se han evaluado como indicadores potenciales del riesgo de un primer episodio aterotrombótico agudo, así como de complicaciones recurrentes luego de la primera consulta (106). Como reactante típico de la fase aguda, la proteína C-reactiva (PCR) ha sido el foco de atención de gran parte de la investigación clínica (107).

Mayores concentraciones de biomarcadores inflamatorios como la PCR, el amiloide A en suero, la mieloperoxidasa y la interleukina-6 (IL-6) son detectables en una importante proporción de pacientes que consultan por SCA, inclusive aquellos sin evidencia de necrosis de miocito (107-112). Es posible que la elevación de los marcadores circulantes de inflamación durante el SCA sea una manifestación de la intensificación de los procesos inflamatorios focales que contribuyen a desestabilizar las placas vulnerables. Sin embargo, no se ha podido establecer de manera contundente la base precisa para la relación entre los marcadores inflamatorios y el riesgo de SCA. La PCR ciertamente se eleva como consecuencia de la respuesta inflamatoria a la necrosis del miocardio (113). Sin embargo, estudios que demostraron la elevación de PCR y de IL-6 durante el SCA en ausencia de necrosis del miocito refutan la posición de que el incremento de estos marcadores es solamente una respuesta a la necrosis (107), (109), (110). La PCR también ha estado implicada como potencial participante directo en la aterotrombosis, más que como un simple espectador. La PCR promueve la absorción de colesterol LDL por los monocitos, induce la producción del factor tisular, activa el complemento dentro de la placa arte-

rial, estimula la expresión de moléculas de adhesión, y es probable que también reclute monocitos a través de un receptor de PCR en monocitos (103). Sin embargo, ante las limitaciones que tienen los datos experimentales, persiste la necesidad de realizar más investigaciones del papel de la PCR como potencial mediador directo (114). Finalmente, la importancia clínica que tiene identificar la activación inflamatoria en SCA probablemente tenga menos relación con la causa que con la presencia generalizada de placas vulnerables (115) y con respuestas específicas del paciente a los estímulos inflamatorios (116).

#### b. Relación con los resultados clínicos

Hasta la actualidad existen más de 12 estudios clínicos que demuestran la capacidad pronóstica de la hs-PCR determinada en el momento de la consulta o en el momento del alta luego de un SCA (Tabla 1-3). Los datos limitados a los pacientes con STEMI son pocos; en un estudio de cohortes, los pacientes con incremento de PCR tenían más tendencia a sufrir complicaciones de IM agudo (ruptura de miocardio, aneurisma ventricular izquierdo, y muerte dentro del año) (117). Sin embargo, en al menos 9 estudios, los análisis de variables múltiples revelaron que la hs-PCR era un predictor independiente de resultados en el corto y/o largo plazo entre los pacientes con NSTEMI (59) (60) (118-125). De manera específica, las mediciones de hs-PCR parecen proporcionar un valor pronóstico adicional para pacientes con prueba negativa de troponinas cardíacas (109) (124) y se suma a la información que se obtiene a partir de la historia clínica y del ECG. Varios de los estudios, aunque no todos, indican que la relación entre la hs-PCR y el resultado es más fuerte en relación con la mortalidad, pero con una relación más débil con el IM recurrente (60) (109) (119). Mientras que la hs-PCR es el marcador de inflamación más estudiado en el contexto del SCA, otros, como la IL-6 (126) (127) y la mieloperoxidasa (111) (128) también están asociados con el pronóstico y eventualmente pueden sumarse o sustituir a la hs-PCR (ver sección II-B6).

#### c. Límites de decisión

La unidad preferida para informar los resultados de hs-PCR es mg/L (129). Se han estudiado para la evaluación del riesgo en SCA los múltiples límites de decisión para hs-PCR, que varían de 3-15 mg/L, con pocos estudios comparativos. La opinión de consenso es que el límite de decisión óptimo para el SCA es más alto que el que se usa en candidatos para prevención primaria (129). En una evaluación prospectiva de múltiples puntos de corte que utiliza curvas características de receptor-operador, 15 mg/L fue el límite de deci-

Tabla 1-3 Resumen de los estudios clínicos de PCR en SCA

A. NSTEMACS					
<i>Autor, año Corto plazo</i>	<i>Estudio</i>	<i>Sujetos</i>	<i>PCR punto de corte, mg/L</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Punto final, relación de riesgo para PCR elevada</i>
Liuzzo <i>et al.</i> , 1994 (107)	Observacional	31	>3	Hospital	M/IM/RI/RU 4,5 (1,4 -17,5)
Oltrona <i>et al.</i> , 1997 (185)	Observacional	140	>10	21 días	M/IM/RI 0,46 (0,19-1,11)
Toss <i>et al.</i> , 1997 (119)	Sub-estudio de RCT (FRISC)	965	>10	5 meses	M/IM, 1, 19 (0,97- 1, 64)
Morrow <i>et al.</i> , 1998 (109)	Sub-estudio de RCT (TIMI 11 A)	437	>15	14 días	Muerte, 18, 3 (82,2- 150)
Rebuzzi <i>et al.</i> , 1998 (120)	Observacional	102	>3	3 meses	IM, 6,0 (1,4-25,3)
Oltrona <i>et al.</i> , 1998 (186)	Observacional	91	>3	hospital	M/IM 1,94 (0,46-8,3)
Benamer <i>et al.</i> , 1998 (134)	Observacional	100	>6	hospital	M/IM/IR/UR, 0,65 (0,17- 2,1)
Ferreiros <i>et al.</i> , 1999 (122)	Observacional	105	>15	hospital	M/IM/IR 0,83 (0,29-2,4)
				3 meses	M/IM/IR 2,1 (1,5-3,1)
Bazzino <i>et al.</i> , 2001 (187)	Observacional	139	>15	3 meses	M/IM, 18,6 (4,5-77)
Mueller <i>et al.</i> , 2002 (125)	Observacional	1042	>10	hospital	Muerte, 4,2 (1,6 -10, 9)
James <i>et al.</i> , 2003 (60)	Sub estudio de RCT (GUSTO IV)	7108	>10	1 mes	Muerte, 1,2 (1,05-1,4)
Oltrona <i>et al.</i> , 2004 (188)	Observacional	965	>10	1 mes	M/IM 2,0 (1,3-3,1)
<i>A largo plazo</i>					
de Winter <i>et al.</i> , 1999 (189)	Observacional	156	>5	6 meses	M/IM/IR 9,8 (1,5-65)
Heeschen <i>et al.</i> , 2000 (59)	Sub estudio de RCT (CAPTURE)	447	>10	6 meses	Muerte, 4,7 (1,3-16,9)
Mulvihill <i>et al.</i> , 2001 (190)	Observacional	91	>3	6 meses	M/IM/IR 9,8 (2,5-38,9)
Bholasingh <i>et al.</i> , 2003 (191)	Observacional	382	>3	6 meses	M/IM 5,6 (1,5-22,2)
Baldus <i>et al.</i> , 2003 (128)	Sub estudio de RCT (CAPTURE)	1090	>10	6 meses	M/IM, 1,25 (1,02-1,7)
Bodi <i>et al.</i> , 2005 (192)	Observacional	515	>11	6 meses	M/IM, 2,1 (1,2-3,8)
Biasucci <i>et al.</i> , 1999 (123)	Observacional	53	>3	1 año	M/IM/IR 4,7 (1,8-12,0)
Lindahl <i>et al.</i> , 2000 (124)	Subestudio de RCT (FRISC)	917	>10	3 años	Muerte, 2,5 (1,6-3,9)
Versaci <i>et al.</i> , 2000 (193)	Observacional	62	>5	1 año	M/IM/IR, 22,2 (3,2-157)
Mueller <i>et al.</i> , 2002 (125)	Observacional	1042	>10	20 meses	Muerte, 3,8 (2,3-6,2)
Zebrack <i>et al.</i> , 2002 (194)	Observacional	442	>11	3 años	M/IM, 2,6 (1,4-4,8)
James <i>et al.</i> , 2003 (60)	Subestudio de RCT	7108	>10	1 año	Muerte 1,5 (1,1-1,9)
Sanchez <i>et al.</i> , 2004 (195)	Observacional	83	>5	2 años	Muerte 4,5 (1,6-12,5)
B. STEMI					
<i>Autor, año corto plazo</i>	<i>Estudio</i>	<i>Sujetos</i>	<i>PCR punto de corte, mg/L</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Punto final, relación de riesgo para PCR elevada</i>
Liuzzo <i>et al.</i> , 1994 (107)	Observacional	29	>3	Hospital	RR no proporcionado
Pietila <i>et al.</i> , 1996 (196)	Observacional	188	ninguno	6 meses	RR no proporcionado
Anzai <i>et al.</i> , 1997 (117)	Observacional	220	>20		Muerte, 6,59 (2,7-1,61)
Tommasi <i>et al.</i> , 1999 (121)	Observacional	64	>25	1 año	M/IM/angina, 3,55 (1,56-8,04)
Nikfardjam <i>et al.</i> , 2000 (197)	Observacional	729	>quintiles	3 años	Muerte, sin relación
Oltrona <i>et al.</i> , 2004 (188)	Observacional	808	>10	30 días	M/IM, 1,9 (1,1-3,2)
Mega <i>et al.</i> , 2004 (198)	Sub estudio de RCT	483	>15	30 días	Muerte, sin relación

RR; riesgo relativo; IR, isquemia recurrente; RU, revascularización urgente.

sión óptimo para la predicción de un conjunto de muertes y episodios de isquemias recurrentes (122). También se ha validado un punto de corte de 10 mg/L en estudios publicados y, por lo tanto, el límite de decisión óptimo sigue sin determinarse (59) (60) (124). Es apropiado el uso de puntos de corte recomendados para pacientes en riesgo de o con enfermedad estable de arterias coronarias (bajo: < 1mg/L; intermedio 1-3 mg/L; alto: >3 mg/L) cuando se lo evalúa un mes o más tiempo después de la manifestación de SCA (129) (130). Es muy probable que sean de utilidad estudios comparativos adicionales de los límites de decisión para hs-PCR en SCA. Además, reconocer las diferencias en la distribución de la hs-PCR sobre la base de la raza y la etnicidad puede garantizar el informe específico de los límites de decisión (131-133).

El mejor momento para medir la hs-PCR para la estratificación del riesgo en SCA sigue siendo incierto. Cuando las muestras se toman tarde luego del ingreso del paciente con IM (134) (135) se debe considerar una potencial confusión debida a la respuesta inflamatoria a la necrosis. Todos los estudios con muestras extraídas inmediatamente luego de la consulta (109) (121), al darle de alta al paciente (120) (123), y durante la fase de convalecencia de la recuperación ( $\geq$  meses pos-IM) (130) (136) han demostrado asociaciones independientes con los resultados posteriores. En 2 estudios comparativos de las muestras extraídas al momento del ingreso al hospital *versus* al alta, resultó evidente una modesta ventaja de la evaluación previa al alta (pero no estadísticamente heterogénea) (120) (123). Es plausible que los valores de PCR que se obtuvieron de manera temprana en la consulta por SCA reflejen diferentes contribuyentes fisiopatológicos y relaciones con el riesgo de los que se manifiestan por la determinación de PCR luego de la resolución de la respuesta de fase aguda. Los datos que reflejen el valor potencial de una medición tardía ( $\geq 1$  mes luego del SCA) para monitorear la terapia (tema que se discute más adelante) pueden indicar una mayor utilidad clínica para los valores obtenidos tarde respecto de los primeros luego del SCA (130). Se necesitan estudios adicionales que intenten resolver estas cuestiones.

#### *d. Toma de decisiones terapéuticas*

Todavía no está clara cuál es la respuesta terapéutica apropiada al aumento de los marcadores para inflamación en pacientes con SCA. Resulta efectivo el tratamiento con los inhibidores de la hidroximetilglutaril (HMG)-CoA reductasa (estatinas) para bajar la PCR en los pacientes con SCA reciente o previo (137) (138). Las observaciones que se han realizado de las pruebas randomizadas de terapias agresivas *versus* moderadas con estatina apoyan un posible rol de la medición de hs-PCR durante el seguimiento que se realiza

luego del SCA, como guía para monitorear el éxito de la terapia (130) (139). El efecto de la aspirina sobre los marcadores inflamatorios es controvertido pero probablemente no impacte en la selección terapéutica, ya que a todos los pacientes con SCA se les administra terapia de aspirinas (140-142). Es probable que trabajos futuros que investiguen terapias anti-inflamatorias más agresivas para el manejo agudo de SCA puedan llevar a los marcadores inflamatorios a tener la función de guiar tales terapias.

#### *4. Marcadores bioquímicos de isquemia*

Aproximadamente del 40% al 60% de los pacientes con SCA definido presentan una concentración de troponina inicial por debajo del límite de decisión clínico para el ensayo (64). Algunos consultan precozmente luego del inicio de un IM agudo para el cual la cTnI/T todavía no es detectable en pruebas en suero/plasma; el resto consulta por isquemia de miocardio aguda sin necrosis (es decir, angina inestable). Discriminar estos 2 grupos de aquellos pacientes con síndrome de dolor torácico de una etiología que no sea una isquemia coronaria, es un gran desafío clínico. Por lo tanto, un biomarcador que detecte de manera confiable la isquemia de miocardio en ausencia de necrosis, y/o antes de que aumente la troponina cardíaca, tiene el potencial de sumar una importante herramienta clínica a las ya disponibles (143) (144).

Hay varios biomarcadores para isquemia de miocardio que se están investigando (144). La albúmina modificada por la isquemia (AMI) se encuentra entre los marcadores más minuciosamente estudiados y la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos la ha aprobado para uso clínico (145-148). La prueba de unión de la albúmina al cobalto para la detección de la AMI se basa en la observación de que la afinidad del extremo N de la albúmina humana por el cobalto se reduce en los pacientes con isquemia de miocardio. Se han documentado cambios detectables en la unión albúmina-cobalto minutos después de la oclusión transitoria y de la reperfusión de una arteria coronaria durante una angioplastia y que retornaban a los valores basales dentro de las 6 horas (146). La reducción de la unión a cobalto por parte de la albúmina también se da en los pacientes con isquemia coronaria espontánea (145) (147) (149), con una concentración anormal detectable antes de que se produzca un incremento demostrable de la troponina cardíaca (147). Los mecanismos precisos para la producción de AMI durante la isquemia coronaria son desconocidos, pero se los ha localizado en modificaciones de la secuencia N-Asp-Ala-His-Lys de la albúmina humana y se supone que están relacionados con la producción de radicales libres durante la isquemia y/o la reperfusión, la tensión de oxígeno reducida, la aci-

dosis, y las alteraciones celulares como el trastorno del sodio y la función de la bomba de calcio (146) (150).

La especificidad clínica de la AMI, así como de otros marcadores potenciales de isquemia, como los ácidos grasos libres no ligados (151) y la colina en sangre (152), en la amplia población de pacientes con dolor torácico no traumático y SCA, sigue siendo un área en la que hay que profundizar la investigación. Se han demostrado concentraciones de AMI aumentadas 24-48 horas luego del ejercicio de resistencia y se ha supuesto que están relacionadas con isquemia gastrointestinal retrasada (153). También se ha informado un efecto de supresión de la N-terminal que da por resultado una unión al cobalto reducida (una prueba falso-positiva para isquemia) (149). La concentración de albúmina también ha demostrado influenciar la unión albúmina-cobalto en algunos, aunque no en todos, los estudios (154). La AMI puede considerarse para su uso en junto con el ECG y la troponina cardíaca para la evaluación diagnóstica ante sospecha de SCA, que lo excluya en pacientes con una baja probabilidad clínica (148). Los datos disponibles resaltan el potencial para resultados falso-positivos cuando se utilizan como herramienta diagnóstica para SCA. Además, la concentración de AMI ya no aumenta a las 6-12 h luego de la isquemia provocada y por lo tanto, el valor predictivo negativo puede disminuirse en pacientes que no hacen una consulta precoz luego del episodio de isquemia (146). Los estudios de AMI, y otras pruebas propuestas para isquemia, que evalúan las implicancias pronósticas y/o la interacción con terapias específicas así como la cinética, el rendimiento analítico, y la fisiopatología subyacente, serán importantes para definir su papel clínico.

##### 5. Enfoque de marcadores múltiples

Los avances en nuestra comprensión de la patogénesis y de las consecuencias del SCA han estimulado el desarrollo de nuevos biomarcadores y han creado la oportunidad de expandir el rol de los biomarcadores múltiples en la clasificación y la individualización del tratamiento (84) (155). La evidencia indica que una estrategia de multimarcadores, que emplea un conjunto diverso de biomarcadores, desde el punto de vista biopatológico, se suma a los biomarcadores de necrosis en la evaluación del riesgo en SCA (13). A la fecha, la mayoría de la evidencia relativa a esta estrategia implica marcadores más novedosos que forman pareja con la troponina, la hs-PCR, y el BNP y son los que se han estudiado más extensamente. Pocos estudios han examinado estrategias que incorporan 2 o más marcadores además de la troponina (128) (155).

Los datos consistentes que surgen de estudios múltiples indican que las mayores concentraciones de PCR y BNP o NT-proBNP al momento de la consulta

identifican a los pacientes que se encuentran con un mayor riesgo de mortalidad, independientemente de si existe o no una elevación detectable de troponina (60) (84) (89) (109) (124). Por eso, la aplicación de cualquiera de estos marcadores junto con uno de necrosis (troponina cardíaca) mejora la evaluación del riesgo (83-8) (89) (109) (124). Asimismo, en un estudio (con validación interna de dos estudios clínicos separados), un enfoque simple de marcadores múltiples que combina cada uno de estos marcadores (BNP, PCR, cTnI) identificó un gradiente de riesgo de mortalidad de 6 a 13 veces, entre aquellos individuos sin elevación de ningún marcador y aquellos individuos en los cuales los 3 marcadores se encontraban elevados (155). La realización de más investigaciones que evalúen ésta y otras estrategias para combinar 2 o más biomarcadores diversos desde el punto de vista biopatológico clarificará el papel clínico apropiado para tal enfoque. En particular, hay dos asuntos importantes que requieren ser explorados. En primer lugar, debido a que difieren las relaciones de riesgo relativo entre los biomarcadores individuales y los puntos finales específicos, el peso óptimo de cada marcador para evaluación de un resultado clínico (por ejemplo, riesgo de mortalidad) puede diferir de aquél para evaluar otro resultado (por ejemplo, el riesgo de IM recurrente). En segundo lugar, dada la ausencia de una base de datos robusta para guiar el tratamiento en respuesta a un incremento en las concentraciones de estos marcadores novedosos se necesita más información para formular una estrategia de manejo basada en la evidencia ligada a la realización de pruebas con marcadores múltiples. Sin embargo, a medida que se descubren nuevos marcadores y terapias, un paradigma de marcadores múltiples que emplee una combinación de biomarcadores para la evaluación del riesgo y la toma de decisiones clínicas tiene el potencial de mejorar los rendimientos para los pacientes con SCA (13).

##### 6. Otros marcadores novedosos

Otros biomarcadores tal como el ligando soluble CD40 (un marcador de activación plaquetaria y un potencial participante directo de la desestabilización de la placa) (156), las metaloproteinasas (enzimas que interrumpen la integridad de la capa protectora del ateroma) (157) y la mieloperoxidasa (eliminada por los leucocitos durante la activación en el lecho coronario) (111) (128) son marcadores más recientes para la estratificación del riesgo en SCA. Estos y otros biomarcadores emergentes que también reflejan la biopatología subyacente de la aterotrombosis son el fundamento de investigaciones en curso que tienen como objetivo determinar la combinación óptima de biomarcadores para caracterizar a los pacientes con SCA (158). Las tecnologías más recientes que han facilitado las estrategias

proteómicas y genómicas para el descubrimiento de nuevos marcadores probablemente extiendan este abordaje. Es esencial realizar una evaluación cuidadosa de tales marcadores nóveles relativa al uso apropiado de las herramientas contemporáneas, que evite las limitaciones a la metodología prevalente en estudios de biomarcadores nóveles para evaluar el potencial que tienen de agregarse al uso clínico (159). Además, muy probablemente sea de utilidad para evaluar de manera crítica su valor clínico individual y combinado, el análisis conjunto que evalúa la precisión diagnóstica y el desempeño pronóstico de marcadores nuevos y establecidos a través de estudios múltiples.

### III. USO DE MARCADORES BIOQUÍMICOS EN EL MANEJO DE NSTEMACS

#### A. Toma de decisión clínica

Recomendaciones para el uso de marcadores cardíacos bioquímicos para la toma de decisiones terapéuticas

##### Clase I

Entre los pacientes con una historia clínica consistente con SCA, una concentración aumentada de troponina cardíaca debe dar lugar a la aplicación de las guías del manejo de SCA para pacientes con indicadores de alto riesgo (Nivel de Evidencia: B).

##### Clase III

1. La aplicación de las guías de manejo para SCA no deben basarse solamente en la medición de los péptidos natriuréticos. (Nivel de Evidencia: C).
2. La aplicación de guías de manejo para SCA no debe basarse solamente en la medición de PCR. (Nivel de Evidencia: C).

#### 1. Marcadores bioquímicos del daño cardíaco

La recomendación de medir troponina cardíaca en todos los pacientes con sospecha de SCA deriva no solamente de la importancia de los biomarcadores de necrosis para la evaluación del riesgo, sino también del valor establecido de troponina cardíaca, en particular, para la toma de decisiones terapéuticas. Consistentes con la observación de que los pacientes con un incremento en la concentración de troponina son más proclives a tener lesiones coronarias trombóticas complejas, también logran mayores beneficios a partir de terapias más agresivas de anticoagulantes, antiaglutinación de plaquetas e invasivas (Figuras 1-8 y 1-9). Los pacientes con sospecha de SCA y resultados de troponina anormales deben ser tratados según las guías de manejo de pacientes en alto riesgo con NSTEMACS del American Heart Association/American College of Cardiology (1) y la European Society of Cardiology. Se espera que estas guías para el manejo de SCA sean di-

námicas a través del tiempo, a medida que surjan nuevas experiencias y evidencias. El lector debe reconocer que los datos que guían esta recomendación se originan en pacientes con una alta probabilidad clínica de padecer SCA. Un tratamiento agresivo con potentes terapias antitrombóticas y una evaluación invasiva temprana a menudo no son apropiados para aquellos pacientes con resultados de troponina anormales debido a mecanismos distintos del SCA (por ejemplo, miocarditis o sepsis). Los datos relativos a la eficacia de terapias específicas en pacientes con incremento de troponina cardíaca se discuten más adelante.

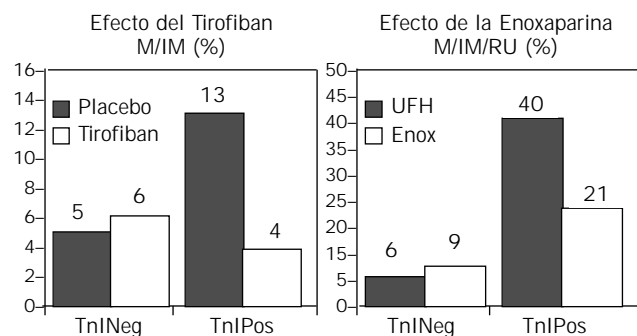


Figura 1-8. Efecto de una potente terapia antitrombótica sobre el riesgo de muerte en episodios de isquemia recurrentes. A la izquierda, el efecto del inhibidor del receptor de plaquetas GPIIb/IIIa, tirofiban, entre pacientes con síndrome de NSTEMACS inscriptos en la prueba Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM). Datos de Heeschen et al. (162). A la derecha, efecto de la heparina de bajo peso molecular, enoxaparina, entre los pacientes con síndrome de NSTEMACS inscriptos en la prueba TIMI 11B. Datos de Morrow et al. (67). Neg, negativo; Pos, positivo; RU, revascularización urgente acelerada por isquemia recurrente.

#### a. Heparina de bajo peso molecular

Existen dos estudios que indican que una terapia antitrombótica potente con heparina de bajo peso molecular es particularmente beneficiosa para aquellos pacientes con un aumento en la concentración de troponina. En el estudio clínico TIMI 11B, los pacientes con una mayor concentración de cTnI en suero al momento de la consulta experimentaron una reducción del 50% en su riesgo de muerte, de IM, o de isquemia recurrente a los 14 días, al ser tratados con enoxaparina, en comparación con la heparina no fraccionada. Por otro lado, la enoxaparina no demostró ventajas en comparación con la heparina no fraccionada en pacientes sin cTnI detectable (67). En el estudio clínico Fragmin during Instability in Coronary Artery (FRISC), el tratamiento prolongado con dalteparina (Fragmin) luego de la internación inicial fue beneficioso sólo entre pacientes con incremento de troponina cardíaca (160).

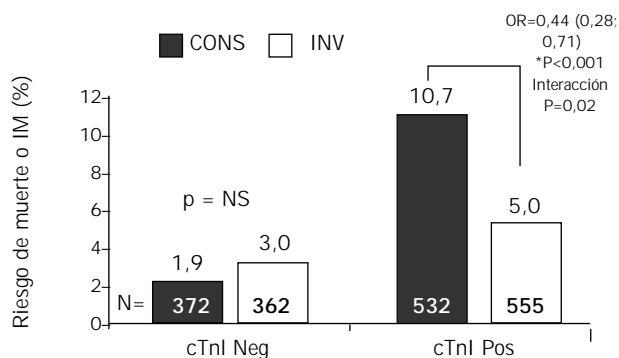


Figura 1-9. Modo en que beneficia una estrategia de manejo temprana invasiva (Inv) contra una conservadora (Con) al riesgo de muerte e IM nuevo/recurrente a seis meses en pacientes con síndrome de NSTEMI inscriptos en la prueba TACS-TICS-TIMI 18. La estrategia invasiva temprana consistió en una cateterización cardíaca de rutina dentro de las 48 horas de la consulta y una revascularización en el momento en que fuera conveniente, independientemente del curso clínico. La estrategia conservadora incluyó angioplastia coronaria y revascularización solamente cuando así lo demandara una isquemia recurrente espontánea o provocada.

Datos de Morrow et al. (66). Neg, negativo; Pos, positivo.

#### b. Inhibición del receptor de glicoproteína IIb/IIIa

Existen cuatro estudios que evidencian una interacción entre los resultados de la troponina y la eficacia de una inhibición plaquetaria potente con los antagonistas del receptor de glicoproteína intravenosa (GP) IIb/IIIa (161-164). En el primero de estos estudios, entre los pacientes tratados con abciximab durante 24 h antes de la intervención percutánea, aquellos que presentaban un incremento en la concentración de troponina experimentaron una reducción relativa del 70% en el riesgo de muerte o de IM, mientras que aquellos que presentaban resultados de troponina negativos no obtuvieron ningún beneficio si se los comparaba con el placebo (161). Se han obtenido resultados similares con otros 2 inhibidores de receptor GPIIb/IIIa (162-164). Son notables los resultados discordantes de uno de los estudios (165). En una prueba que examinaba abciximab como terapia médica en pacientes a los que se manejaba de manera conservadora (sin ninguna angiografía coronaria temprana) para NSTEMI, el abciximab no proporcionaba ningún beneficio, ni siquiera entre los pacientes con un incremento en la concentración de troponina. Estos resultados todavía no han sido bien explicados, pero pueden derivar de la estrategia médica específica y de la dosis de esta prueba. Por consiguiente, la actualización del 2002 del American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction recomienda el uso de los antagonistas del receptor GPIIb/IIIa en pacientes con un incremento de troponina, sea que estén planeadas cateterización cardíaca

temprana y revascularización (Clase I) o no (Clase IIa, eptifibatide o tirofiban sólo) (1).

#### c. Estrategia invasiva temprana

El estudio TACTICS-TIMI 18 examinó de manera prospectiva el valor de la troponina cardíaca en la identificación de los pacientes que se beneficiarían con una estrategia temprana de manejo invasivo. Entre los pacientes con una mayor concentración de troponina al momento de la consulta, una estrategia de angiografía temprana (4 a 48 h) y revascularización (si fuese apropiado) alcanzó una reducción de ~55% en las probabilidades de muerte o de IM, en comparación con una estrategia de manejo conservadora [Figura 9 (66)]. La angiografía y la revascularización temprana no estuvo asociada con beneficios detectables en pacientes que no tenían concentraciones elevadas de troponina. Significativamente, la ventaja de una estrategia invasiva temprana resultó evidente inclusive entre los pacientes con el menor nivel de elevación de troponina (cTnI 0,1-0,5 µg/L y cTnT 0,01-0,05 µg/L (66)). Estos datos, juntamente con resultados similares del estudio FRISC II (166), apoyan la recomendación de realizar una angiografía temprana a los pacientes con sospecha de SCA y con una elevación en la concentración de troponina (1).

#### 2. Otros marcadores bioquímicos

Todavía no hay ninguna evidencia consistente y convincente de la interacción entre otros biomarcadores disponibles (por ejemplo, BNP y hs-PCR) y las estrategias de tratamiento específicas en SCA (ver Sección II-B donde se discuten los marcadores y las clases individuales). Un número de intervenciones, tales como tratamiento precoz con estatinas y el uso de antagonistas GPIIb/IIIa han demostrado reducir la concentración en suero de la hs-PCR luego de la consulta por SCA y/o en respuesta a la intervención coronaria percutánea (137) (138). Sin embargo, ha sido negativa la realización de pruebas para demostrar un impacto diferencial del tratamiento entre aquellos pacientes con o sin mayores concentraciones de PCR (59). Un sub-estudio de la prueba FRISC II ha demostrado el potencial que posee de obtener un mayor beneficio a partir del manejo invasivo temprano en pacientes con evidencia de inflamación sistémica (aumento de IL-6) (127); no obstante, se necesitan más datos antes de que pueda recomendarse esta aplicación de los biomarcadores inflamatorios. De manera similar, se ha manifestado una tendencia hacia una mayor eficacia del manejo invasivo temprano entre los pacientes con una concentración de NT-proBNP en plasma más elevada (88). Otros datos relacionados a este aspecto son confusos, por lo que se necesita investigar más antes de que se defina claramente el papel de los péptidos natriuréticos en la toma de de-

cisión terapéutica (84). Existe alguna evidencia de que los marcadores nuevos permiten seleccionar la terapia, como el uso de antagonistas receptores de GPIIb/IIIa en los pacientes con un incremento en las concentraciones del ligando soluble CD40 (156).

#### *B. Medición de marcadores bioquímicos luego del diagnóstico inicial*

Luego de realizar el diagnóstico inicial de angina inestable o NSTEMI, es útil medir los biomarcadores para actualizar la evaluación inicial del riesgo, realizar la evaluación cualitativa del tamaño del infarto y la detección de un daño en el miocardio nuevo o recurrente. Ver en la sección IV-B las guías relativas a la determinación seriada de biomarcadores del daño luego de un diagnóstico inicial de IM.

En los pacientes en los cuales el evento diagnóstico es una angina inestable, la troponina cardíaca es el marcador de preferencia para la detección de un nuevo infarto. Los criterios de diagnóstico son los que se describen para el evento diagnosticado (sección II-A). La toma de muestras repetidas de troponina cardíaca debe estar guiada por el estado clínico del paciente y se deben obtener cuando se hayan producido síntomas recurrentes consistentes con isquemia, de una duración suficiente como para causar necrosis de miocardio. La medición rutinaria de los biomarcadores de necrosis luego de una revascularización coronaria percutánea no complicada puede ayudar a evaluar el riesgo en el largo plazo (1); sin embargo, los datos con marcadores más sensibles de necrosis confusos (167), y las implicancias del manejo son inciertas.

#### *IV. USO DE MARCADORES BIOQUÍMICOS EN EL MANEJO DE STEMI*

El diagnóstico de STEMI se realiza por reconocimiento de la elevación del segmento agudo ST (o una depresión recíproca) en el electrocardiograma de 12 electrodos. Por consiguiente, se debe instituir una terapia apropiada sobre la base de un ECG diagnóstico (Ver sección II-A4) (10). La confirmación de la necrosis de miocardio se realiza luego utilizando biomarcadores específicos de necrosis. Además de esta aplicación confirmatoria, se pueden utilizar los biomarcadores para otros varios propósitos en el manejo de los pacientes con STEMI.

##### *A. Evaluación no-invasiva de la reperfusión*

Una de las decisiones más desafiantes en el cuidado agudo de los pacientes con STEMI es cuándo (y si) realizar una cateterización cardíaca urgente luego de la terapia fibrinolítica. El patrón de elevación y caída de los biomarcadores de necrosis puede ayudar a evaluar de una manera no invasiva el éxito de la reperfusión de la

arteria coronaria relacionada con el infarto. En las primeras experiencias con fibrinolíticos, se notó que la reperfusión de una arteria ocluida estaba acompañada por un incremento abrupto de la CK en suero seguida de un pico precoz, hallazgos que fueron atribuidos al arrastre de proteínas de las células dañadas en el momento del restablecimiento del flujo sanguíneo (168) (169). Es por eso que los investigadores reconocieron que la tasa de aumento en los biomarcadores para necrosis durante las primeras horas inmediatas a la terapia de reperfusión proporcionaba información relativa a la apertura de la arteria comprometida en el infarto. La mioglobina ha atraído la mayor parte de la atención por este motivo debido a su pequeño tamaño molecular y a su consecuente eliminación rápida (170-172). Las liberaciones rápidas de mioglobina, cTnT o cTnI, o CKMB tienen valores predictivos positivos (PPV) >90% para apertura de la arteria infartada (171-174).

No obstante, existe un número de factores que han limitado la aplicación clínica de estos hallazgos. En primer lugar, la ausencia de la eliminación del biomarcador parece sobreestimar la posibilidad de que exista una arteria ocluida, y no puede distinguir con precisión el flujo lento del normal (172) (174). En segundo lugar, los desafíos de realizar mediciones múltiples en tiempo real han limitado el uso de esta estrategia. Por último, con la tendencia firme hacia la utilización más frecuente de la angioplastia primaria (donde hay una evaluación angiográfica directa de la arteria) para el tratamiento de STEMI, disminuye la importancia de esta aplicación en la práctica actual.

#### *B. Medición de marcadores bioquímicos luego del diagnóstico de IM agudo. Recomendaciones para la medición de los marcadores bioquímicos de daño cardíaco luego del diagnóstico de IM*

---

##### Clase I

1. Una vez que se haya comprobado el diagnóstico del IM agudo, es valiosa la realización de pruebas de marcadores bioquímicos del daño en una frecuencia reducida (por ejemplo, cada 6-10 h x 3) para estimar de manera cualitativa el tamaño del infarto y para facilitar la detección de complicaciones como el re-infarto. (Nivel de Evidencia: C)

##### Clase IIA

2. CK-MB es el marcador preferido para la detección de un re-infarto precozmente luego del evento inicial cuando la concentración de troponina cardíaca todavía se encuentra elevada. (Nivel de Evidencia: C)

##### Clase IIB

3. La troponina cardíaca puede utilizarse como alternativa a la CK-MB para la detección del re-infarto precozmente luego del evento inicial. Una medición seriada de la troponina generalmente es necesaria para facilitar la discriminación de un nuevo aumento en su concentración. (Nivel de Evidencia: C)

---

Durante el curso del manejo luego de comprobado el diagnóstico de IM, resulta de utilidad realizar mediciones seriadas de los biomarcadores de necrosis de miocardio para demostrar el aumento y/o disminución característicos que ayudan a confirmar el diagnóstico de IM y proporcionan información cualitativa con respecto a su tamaño y con valor en caso de alguna isquemia de miocardio en curso o recurrente que origine un re-infarto.

Entre los pacientes que ingresan al hospital con IM, la magnitud y el curso temporal de la elevación y la disminución de CK-MB han demostrado correlacionarse de manera significativa con el tamaño del infarto (175-177). Aunque los datos experimentales y clínicos (que utilizan diagnóstico por imágenes de resonancia magnética) demuestran que la troponina cardíaca puede proporcionar datos comparables, sino superiores, relativos al tamaño del infarto y a la reperfusión (178-181), el significado clínico de los valores de los picos sigue siendo menos familiar para los médicos. Los aumentos de troponina son demostrables en casos de re-infarto temprano (182). Sin embargo, el alcance de la evidencia disponible está limitado de manera significativa, si se la compara con la de CK-MB. Sumado a esto, se sabe que la cTnT exhibe una distribución bimodal, y todavía no se ha estudiado la cinética para los múltiples ensayos disponibles para cTnI. Generalmente es necesaria la realización de pruebas seriadas para discriminar un nuevo patrón de troponina en aumento si no se tiene conocimiento de que la concentración haya retornado a lo normal. Debido a que la CK-MB vuelve al intervalo de referencia a las 48-72 h, puede ser de ayuda para la discriminación rápida del re-infarto cuando los síntomas se repiten entre 72 h y 2 semanas posteriores al IM inicial, cuando la troponina todavía probablemente se encuentre elevada desde el episodio cardíaco inicial. La medición de CK-MB junto con la troponina probablemente también pueda ser de utilidad para determinar el momento del IM reciente. El comité promueve que se investigue con más detalle la cinética de los ensayos de troponina disponibles, así como que se realice una evaluación concurrente de la troponina y de CK-MB para el diagnóstico del re-infarto precoz. Los datos que comparan directamente estos biomarcadores para la detección del re-infarto son pocos y pueden ayudar a guiar las deliberaciones acerca de si CK-MB debería continuar teniendo un papel en el cuidado de rutina de los pacientes con IM agudo.

Es limitado el valor que tienen los biomarcadores para necrosis en la discriminación muy temprana del re-infarto (por ejemplo <18 h) durante un período en el que la concentración de estos marcadores todavía se encuentra típicamente en aumento. Tal como se discute con más detalle en guías separadas (Biomarcadores Cardíacos y otras Etiologías), el diagnóstico del re-infarto muy temprano se apoya predominantemente

sobre terreno clínico (síntomas y cambios electrocardiográficos). No se recomienda la obtención seriada de rutina de muestras de vigilancia para biomarcadores de necrosis luego de que hayan retornado al rango normal a partir del evento inicial.

Divulgaciones financieras: Todos los informes del Comité de las Guías de Prácticas del Laboratorio Clínico de la National Academy of Biochemistry para la utilización de biomarcadores en síndromes coronarios agudos y falla cardíaca comunicaron relaciones dentro de los 2 años previos a esta publicación que pueden ser relevantes para este documento de guías. Un documento de esas relaciones puede encontrarse en el Suplemento de Datos online en <http://www.clinchem.org/content/vol53/issue4..>

#### V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-STsegment elevation myocardial infarction—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366–74.
2. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, *et al.* Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1406–32.
3. Storrow AB, Gibler WB. Chest pain centers: diagnosis of acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 2000; 35: 449–61.
4. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Myocardial infarction redefined — a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959–69.
5. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410–4.
6. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992; 326: 310–8.
7. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992; 326: 242–50.
8. Lee RT, Libby P. The unstable atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 18: 1859–67.
9. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2004 Update. Dallas: American Heart Association, 2004.

10. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, *et al.* 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 890–911.
11. The TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. *Circulation* 1994; 89: 1545–56.
12. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation* 1998; 98: 2219–22.
13. Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: moving toward a multimarker strategy. *Circulation* 2003; 108: 250–2.
14. Maseri A, Rebuszi AG, Cianflone D. Need for a composite risk stratification of patients with unstable coronary syndromes tailored to clinical practice. *Circulation* 1997; 96: 4141–2.
15. Cannon CP. Evidence-based risk stratification to target therapies in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 1588–91.
16. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, *et al.* Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 902–12.
17. Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kubler W. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21: 1349–53.
18. Bodor GS, Porter S, Landt Y, Ladenson JH. Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. *Clin Chem* 1992; 38: 2203–14.
19. Wu AH, Valdes R, Jr, Apple FS, Gornet T, Stone MA, Mayfield-Stokes S, *et al.* Cardiac troponin-T immunoassay for diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1994; 40: 900–7.
20. Adams JE, III, Sicard GA, Allen BT, Bridwell KH, Lenke LG, Davila-Roman VG, *et al.* Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med* 1994; 330: 670–4.
21. Katus HA, Schoeppenthau M, Tanzeem A, Bauer HG, Saggau W, Diederich KW, *et al.* Non-invasive assessment of perioperative myocardial cell damage by circulating cardiac troponin T. *Br Heart J* 1991; 65: 259–64.
22. Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, Miller EA, Sharkey SW. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1997; 43: 2047–51.
23. Ravkilde J, Horder M, Gerhardt W, Ljungdahl L, Petterson T, Tryding N, *et al.* Diagnostic performance and prognostic value of serum troponin T in suspected acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53: 677–85.
24. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, *et al.* The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146–50.
25. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000; 102: 118–22.
26. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 478–85.
27. Ohman EM, Casey C, Bengtson JR, Pryor D, Tormey W, Horgan JH. Early detection of acute myocardial infarction: additional diagnostic information from serum concentrations of myoglobin in patients without ST elevation. *Br Heart J* 1990; 63: 335–8.
28. Brogan GX Jr, Friedman S, McCuskey C, Cooling DS, Berrutti L, Thode HC Jr, *et al.* Evaluation of a new rapid quantitative immunoassay for serum myoglobin versus CK-MB for ruling out acute myocardial infarction in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1994; 24: 665–71.
29. Kontos MC, Anderson FP, Hanbury CM, Roberts CS, Miller WG, Jesse RL. Use of the combination of myoglobin and CKMB mass for the rapid diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 1997; 15: 14–9.
30. Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, Garvey JL, Tucker JF, Kaplan AL, *et al.* Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: the Chest pain Evaluation by Creatine Kinase-MB, Myoglobin, And Troponin I (CHECKMATE) study. *Circulation* 2001; 103: 1832–7.
31. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148: 574–81.
32. Puleo PR, Meyer D, Wathen C, Tawa CB, Wheeler S, Hamburg RJ, *et al.* Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994; 331: 561–6.
33. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1360–7.
34. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, Morass B, Smidt J, Wagner I, *et al.* Early diagnosis of acute myocardial infarction by a newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin. *Br Heart J* 1992; 68: 462–8.
35. Antman EM, Grudzien C, Sacks DB. Evaluation of a rapid bedside assay for detection of serum cardiac troponin T. *JAMA* 1995; 273: 1279–82.

36. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CC, Smalling R, *et al.* Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 1671-7.
37. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, Armstrong PW, Thompson TD, Lee KL, *et al.* Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators. *Circulation* 1998; 98: 1853-9.
38. Kontos MC, Anderson FP, Schmidt KA, Ornato JP, Tatum JL, Jesse RL. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients without ST-segment elevation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 155-8.
39. Macrae AR, Kavsak PA, Lustig V, Bhargava R, Vandersluis R, Palomaki GE, *et al.* Assessing the requirement for the 6-hour interval between specimens in the American Heart Association Classification of Myocardial Infarction in Epidemiology and Clinical Research Studies. *Clin Chem* 2006; 52: 812-8.
40. McCord J, Nowak RM, McCullough PA, Foreback C, Borzak S, Tokarski G, *et al.* Ninety-minute exclusion of acute myocardial infarction by use of quantitative point-of-care testing of myoglobin and troponin I. *Circulation* 2001; 104: 1483-8.
41. Fesmire FM, Fesmire CE. Improved identification of acute coronary syndromes with second generation cardiac troponin I assay: utility of 2-hour delta cTnI > or = +0.02 ng/mL. *J Emerg Med* 2002; 22: 147-52.
42. Fesmire FM, Christenson RH, Fody EP, Feintuch TA. Delta creatine kinase-MB outperforms myoglobin at two hours during the emergency department identification and exclusion of troponin positive non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 2004; 44: 12-9.
43. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, *et al.* It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102: 1216-20.
44. Wright SA, Sawyer DB, Sacks DB, Chyu S, Goldhaber SZ. Elevation of troponin I levels in patients without evidence of myocardial injury. *JAMA* 1997; 278: 2144.
45. Jaffe AS. Elevations in cardiac troponin measurements: false false-positives: the real truth. *Cardiovasc Toxicol* 2001; 1: 87-92.
46. Antman EM, Grudzien C, Mitchell RN, Sacks DB. Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T. *Am Heart J* 1997; 133: 596-8.
47. Morrow DA. Troponins in patients with acute coronary syndromes: biologic, diagnostic, and therapeutic implications. *Cardiovasc Toxicol* 2001; 1: 105-10.
48. Chen Y, Serfass RC, Mackey-Bojack SM, Kelly KL, Titus JL, Apple FS. Cardiac troponin T alterations in myocardium and serum of rats after stressful, prolonged intense exercise. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1749-55.
49. Wu AH, Ford L. Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis? *Clin Chim Acta* 1999; 284: 161-74.
50. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaut E, Gaultier CJ, Aubry P, *et al.* Elevated cardiac troponin I predicts a high-risk angiographic anatomy of the culprit lesion in unstable angina. *Am Heart J* 1999; 137: 815-20.
51. Heesch C, van Den Brand MJ, Hamm CW, Simoons ML. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation* 1999; 100: 1509-14.
52. Wong GC, Morrow DA, Murphy S, Kraimer N, Pai R, James D, *et al.* Elevations in troponin T and I are associated with abnormal tissue level perfusion: a TACTICS-TIMI 18 substudy. Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction. *Circulation* 2002; 106: 202-7.
53. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 979-86.
54. Matetzky S, Sharir T, Domingo M, Noc M, Chyu KY, Kaul S, *et al.* Elevated troponin I level on admission is associated with adverse outcome of primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 1611-6.
55. Topol EJ. Inflammation and embolization in ischemic heart disease. *J Invasive Cardiol* 2000; 12(Suppl B): 2B-7B.
56. Sobel BE, Bresnahan GF, Shell WE, Yoder RD. Estimation of infarct size in man and its relation to prognosis. *Circulation* 1972; 46: 640-8.
57. 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: 1342-9.
58. Alexander JH, Sparapani RA, Mahaffey KW, Deckers JW, Newby LK, Ohman EM, *et al.* Association between minor elevations of creatine kinase-MB level and mortality in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. PURSUIT Steering Committee. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *JAMA* 2000; 283: 347-53.
59. Heesch C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1535-42.
60. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, *et al.* Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 916-24.
61. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, *et al.* Cardiac troponin T

- levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1333–41.
62. Ohman EM, Armstrong PW, White HD, Granger CB, Wilcox RG, Weaver WD, *et al.* Risk stratification with a point-of-care cardiac troponin T test in acute myocardial infarction. GUSTOIII Investigators. *Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries*. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1281–6.
  63. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation* 1996; 93: 1651–7.
  64. Morrow DA, Rifai N, Tanasijevic MJ, Wybenga DR, de Lemos JA, Antman EM. Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes: a Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B substudy. *Clin Chem* 2000; 46: 453–60.
  65. Kaul P, Newby LK, Fu Y, Hasselblad V, Mahaffey KW, Christenson RH, *et al.* Troponin T and quantitative ST-segment depression offer complementary prognostic information in the risk stratification of acute coronary syndrome patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 371–80.
  66. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, *et al.* Ability of minor elevations of troponin I and T to identify patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction who benefit from an early invasive strategy: results from a prospective, randomized trial. *JAMA* 2001; 286: 2405–12.
  67. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, Rifai N, de Lemos JA, McCabe CH, *et al.* Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI 11B substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1812–7.
  68. Olatidoye AG, Wu AH, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1405–10.
  69. Apple FS, Wu AH, Jaffe AS. European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: how to use existing assays clinically and for clinical trials. *Am Heart J* 2002; 144: 981–6.
  70. Venge P, Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Wallentin L. Clinical performance of three cardiac troponin assays in patients with unstable coronary artery disease (a FRISC II substudy). *Am J Cardiol* 2002; 89: 1035–41.
  71. Morrow DA, Rifai N, Sabatine MS, Ayanian S, Murphy SA, de Lemos JA, *et al.* Evaluation of the AccuTnI cardiac troponin I assay for risk assessment in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2003; 49: 1396–8.
  72. Kontos MC, Shah R, Fritz LM, Anderson FP, Tatum JL, Ornato JP, *et al.* Implication of different cardiac troponin I levels for clinical outcomes and prognosis of acute chest pain patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 958–65.
  73. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316–22.
  74. de Lemos JA, Morrow DA. Brain natriuretic peptide measurement in acute coronary syndromes: ready for clinical application? *Circulation* 2002; 106: 2868–70.
  75. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, *et al.* Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1558–64.
  76. Toth M, Vuorinen KH, Vuolteenaho O, Hassinen IE, Uusimaa PA, Leppaluoto J, *et al.* Hypoxia stimulates release of ANP and BNP from perfused rat ventricular myocardium. *Am J Physiol* 1994; 266: H1572–80.
  77. Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. *Clin Sci (Colch)* 1995; 88: 551–6.
  78. Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M, Iwasaki T. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000; 23: 776–80.
  79. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K. Plasma brain natriuretic peptide concentrations predict survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1656–61.
  80. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996; 93: 1963–9.
  81. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, *et al.* Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921–9.
  82. Talwar S, Squire IB, Downie PF, McCullough AM, Campton MC, Davies JE, *et al.* Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction; correlation with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1514–21.
  83. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, *et al.* The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014–21.
  84. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos L, DiBattiste P, *et al.* Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unsta-

- ble angina/non-ST elevation MI: BNP and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1264–72.
85. Omland T, de Lemos JA, Morrow DA, Antman EM, Cannon CP, Hall C, *et al.* Prognostic value of N-terminal pro-atrial and probrain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2002; 89: 463–5.
  86. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 437–45.
  87. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2913–8.
  88. Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A, Andren B, Frostfeldt G, Lagerqvist B, *et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1909–16.
  89. James SK, Wallentin L, Armstrong PW, Barnathan ES, Califf RM, Lindahl B, *et al.* N-terminal pro brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary disease: a GUSTO IV substudy. *Circulation* 2003; 108: 275–81.
  90. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, *et al.* Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 82–91.
  91. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K. Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size. *Cardiology* 1994; 85: 334–40.
  92. Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, Miyao Y, Kobayashi Y, Morii I, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 135: 21–8.
  93. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Ikram H, Espiner EA, Turner JG, *et al.* Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. The Christchurch Cardioendocrine Research Group. *Heart* 1999; 81: 114–20.
  94. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, *et al.* B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2786–92.
  95. Omland T, de Lemos JA, Morrow DA, Antman EM, Cannon CP, Hall C, *et al.* Prognostic value of N-terminal pro-atrial and probrain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes: a TIMI 11B substudy. *Am J Cardiol* 2002; 89: 463–5.
  96. James S, Armstrong P, Califf R, Simoons ML, Venge P, Wallentin L, *et al.* Troponin T levels and risk of 30-day outcomes in patients with the acute coronary syndrome: prospective verification in the GUSTO-IV trial. *Am J Med* 2003; 115: 178–84.
  97. Heesch C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 3206–12.
  98. Lindahl B, Lindback J, Jernberg T, Johnston N, Stridsberg M, Venge P, *et al.* Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 533–41.
  99. Morrow DA, de Lemos JA, Blazing MA, Sabatine MS, Murphy SA, Jarolim P, *et al.* Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease. *JAMA* 2005; 294: 2866–71.
  100. James SK, Lindback J, Tilly J, Siegbahn A, Venge P, Armstrong P, *et al.* Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1146–54.
  101. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, *et al.* Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2326–31.
  102. Rabbani LE. Acute coronary syndromes—beyond myocyte necrosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 1057–9.
  103. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135–43.
  104. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844–50.
  105. Morrow DA, Ridker PM. Inflammation in cardiovascular disease. In: Topol E, ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine Updates*. Cedar Knolls: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:1–12.
  106. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 37S–42S.
  107. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, *et al.* The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417–24.
  108. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168–72.
  109. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, *et al.* C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combi-

- nation with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460–5.
110. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, *et al*. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 874–7.
  111. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, *et al*. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003; 349: 1595–604.
  112. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, *et al*. Serum amyloid A predicts early mortality in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 358–62.
  113. Pietila K, Hermens WT, Harmoinen A, Baardman T, Pasternack A, Topol EJ, *et al*. Comparison of peak serum C-reactive protein and hydroxybutyrate dehydrogenase levels in patients with acute myocardial infarction treated with alteplase and streptokinase. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1075–7.
  114. Scirica BM, Morrow DA. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? The verdict is still out. *Circulation* 2006; 113: 2128–34; discussion 2151.
  115. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002; 347: 5–12.
  116. Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Vitelli A, *et al*. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation* 1998; 98: 2370–6.
  117. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, *et al*. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 778–84.
  118. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349: 462–6.
  119. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *Circulation* 1997; 96: 4204–10.
  120. Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, Caligiuri G, Lanza GA, Gallimore JR, *et al*. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 82: 715–9.
  121. Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M, Buccolieri M, Mariotti M, Politano M, *et al*. C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1595–9.
  122. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PFG, Corrado G, Cagide A, *et al*. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999; 100: 1958–63.
  123. Biasucci L, Liuzzo G, Grillo R, Caligiuri G, Rebuzzi A, Buffon A, *et al*. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855–60.
  124. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139–47.
  125. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, *et al*. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002; 105: 1412–5.
  126. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Ginnetti F, *et al*. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999; 99: 2079–84.
  127. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001; 286: 2107–13.
  128. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, *et al*. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108: 1440–5.
  129. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, *et al*. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
  130. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, *et al*. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20–8.
  131. Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, *et al*. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 464–9.
  132. Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. C-reactive protein levels among women of various ethnic groups living in the United States (from the Women's Health Study). *Am J Cardiol* 2004; 93: 1238–42.
  133. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH, Myers GL. Distribution and correlates of C-reactive protein concentrations among adult US women. *Clin Chem* 2004; 50: 574–81.

134. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaut E, Gaultier CJ, Boccaro A, *et al.* Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 82: 845-50.
135. de Winter RJ, Fischer J, Bholasingh R, van Straalen JP, de Jong T, Tijssen JG, *et al.* C-reactive protein and cardiac troponin T in risk stratification: differences in optimal timing of tests early after the onset of chest pain. *Clin Chem* 2000; 46: 1597-603.
136. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moyer LA, Goldman S, *et al.* Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 839-44.
137. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Braunwald E. Longterm effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 230-5.
138. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslie SJ, Sasiela WJ, *et al.* High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003; 108: 1560-6.
139. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, *et al.* Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 29-38.
140. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999; 100: 793-8.
141. Feldman M, Jialal I, Devaraj S, Cryer B. Effects of low-dose aspirin on serum C-reactive protein and thromboxane B2 concentrations: a placebo-controlled study using a highly sensitive C-reactive protein assay. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2036-41.
142. Kennon S, Price CP, Mills PG, Ranjadayalan K, Cooper J, Clarke H, *et al.* The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1266-70.
143. Jesse RL, Kukreja R. Rationale for the early clinical application of markers of ischemia in patients with suspected acute coronary syndromes. *Cardiovasc Toxicol* 2001; 1: 125-33.
144. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Antman EM. The search for a biomarker of cardiac ischemia. *Clin Chem* 2003; 49: 537-9.
145. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia: a preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19: 311-5.
146. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuysen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001; 141: 985-91.
147. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AH, Holtman V, Painter P, *et al.* Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem* 2001; 47: 464-70.
148. Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, Christenson RH, Collinson PO, Goodacre SW, *et al.* Meta-analysis of ischemiamodified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. *Am Heart J* 2006; 152: 253-62.
149. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, *et al.* Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003; 49: 581-5.
150. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bamos N, Lau E. Characterization of the Co(2+) and Ni(2+) binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. *Eur J Biochem* 2001; 268: 42-7.
151. Kleinfeld AM, Prothro D, Brown DL, Davis RC, Richieri GV, DeMaria A. Increases in serum unbound free fatty acid levels following coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1350-4.
152. Danne O, Mockel M, Lueders C, Mugge C, Zschunke GA, Lufft H, *et al.* Prognostic implications of elevated whole blood choline levels in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1060-7.
153. Apple FS, Quist HE, Otto AP, Mathews WE, Murakami MM. Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemiamodified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race. *Clin Chem* 2002; 48: 1097-100.
154. Refaai MA, Wright RW, Parvin CA, Gronowski AM, Scott MG, Eby CS. Ischemia-modified albumin increases after skeletal muscle ischemia during arthroscopic knee surgery. *Clin Chim Acta* 2006; 366: 264-8.
155. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, *et al.* Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002; 105: 1760-3.
156. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, *et al.* Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003; 348: 1104-11.
157. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR, Jr., *et al.* Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1022-9.
158. Apple FS, Wu AH, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J, *et al.* Future biomarkers for detection of

- ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005; 51: 810–24.
159. Jaffe AS, Katus H. Acute coronary syndrome biomarkers: the need for more adequate reporting. *Circulation* 2004; 110: 104–6.
  160. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from longterm antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 43–8.
  161. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, *et al.* Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 1623–9.
  162. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *Lancet* 1999; 354: 1757–62.
  163. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, Moliterno DJ, Harrington RA, White HD, *et al.* Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin T-positive status: the paragon-B troponin T substudy. *Circulation* 2001; 103: 2891–6.
  164. Januzzi JL, Chae CU, Sabatine MS, Jang IK. Elevation in serum troponin I predicts the benefit of tirofiban. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 11: 211–5.
  165. Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1915–24.
  166. FRISC II Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 708–15.
  167. Wu AH, Boden WE, McKay RG. Long-term follow-up of patients with increased cardiac troponin concentrations following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1300–2.
  168. Ganz W, Buchbinder N, Marcus H, Mondkar A, Maddahi J, Charuzi Y, *et al.* Intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction. *Am Heart J* 1981; 101: 4–13.
  169. Rentrop P, Blanke H, Karsch KR, Kaiser H, Kostering H, Leitz K. Selective intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Circulation* 1981; 63: 307–17.
  170. Christenson R, Ohman E, Topol E, Peck S, Newby L, Duh S, *et al.* Assessment of coronary reperfusion after thrombolysis with a model combining myoglobin, creatine kinase-MB, and clinical variables. *Circulation* 1997; 96: 1776–82.
  171. Stewart J, French J, Theroux P, Ramanathan K, Solyomoss B, Johnson R, *et al.* Early noninvasive identification of failed reperfusion after intravenous thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1499–1505.
  172. Tanasijevic MJ, Cannon CP, Antman EM, Wybenga DR, Fischer GA, Grudzien C, *et al.* Myoglobin, creatine-kinase-MB and cardiac troponin-I 60-minute ratios predict infarct-related artery patency after thrombolysis for acute myocardial infarction: results from the Thrombolysis in Myocardial Infarction study (TIMI) 10B. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 739–47.
  173. Klootwijk P, Langer A, Meij S, Green C, Veldkamp RF, Ross AM, *et al.* Non-invasive prediction of reperfusion and coronary artery patency by continuous ST segment monitoring in the GUSTO-I trial. *Eur Heart J* 1996; 17: 689–98.
  174. de Lemos JA, Morrow DA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, Tanasijevic M, *et al.* Early noninvasive detection of failed epicardial reperfusion after fibrinolytic therapy. *Am J Cardiol* 2001; 88: 353–8.
  175. Roberts R, Henry PD, Sobel BE. An improved basis for enzymatic estimation of infarct size. *Circulation* 1975; 52: 743–54.
  176. Grande P, Hansen BF, Christiansen C, Naestoft J. Estimation of acute myocardial infarct size in man by serum CK-MB measurements. *Circulation* 1982; 65: 756–64.
  177. Christenson RH, Vollmer RT, Ohman EM, Peck S, Thompson TD, Duh SH, *et al.* Relation of temporal creatine kinase-MB release and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. TAMI Study Group. *Am J Cardiol* 2000; 85: 543–7.
  178. Ingkanisorn WP, Rhoads KL, Aletras AH, Kellman P, Arai AE. Gadolinium delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance correlates with clinical measures of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2253–9.
  179. Ricchiuti V, Sharkey SW, Murakami MM, Voss EM, Apple FS. Cardiac troponin I and T alterations in dog hearts with myocardial infarction: correlation with infarct size. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 241–7.
  180. Tanaka H, Abe S, Yamashita T, Arima S, Saigo M, Nakao S, *et al.* Serum levels of cardiac troponin I and troponin T in estimating myocardial infarct size soon after reperfusion. *Coron Artery Dis* 1997; 8: 433–9.
  181. Licka M, Zimmermann R, Zehelein J, Dengler TJ, Katus HA, Kubler W. Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size. *Heart* 2002; 87: 520–4.
  182. Apple FS, Murakami MM. Cardiac troponin and creatine kinase MB monitoring during in-hospital myocardial reinfarction. *Clin Chem* 2005; 51: 460–3.
  183. Darbar D, Davidson NC, Gillespie N, Choy AM, Lang CC, Shyr Y, *et al.* Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78: 284–7.
  184. Crilley JG, Farrer M. Left ventricular remodelling and brain natriuretic peptide after first myocardial infarction. *Heart* 2001; 86: 638–42.

185. Oltrona L, Ardissino D, Merlini PA, Spinola A, Chiodo F, Pezzano A. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1002-6.
186. Oltrona L, Merlini PA, Savonitto S, Broccolino M, Giarratana G, Pezzano A, *et al.* Lack of correlation between activation of hemostatic mechanism and inflammation in unstable angina pectoris. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 5: 169-73.
187. Bazzino O, Ferreiros ER, Pizarro R, Corrado G. C-reactive protein and the stress tests for the risk stratification of patients recovering from unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1235-9.
188. Oltrona L, Ottani F, Galvani M. Clinical significance of a single measurement of troponin-I and C-reactive protein at admission in 1773 consecutive patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; 148: 405-15.
189. de Winter RJ, Bholasingh R, Lijmer JG, Koster RW, Gorgels JP, Schouten Y, *et al.* Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1999;42: 240-5.
190. Mulvihill NT, Foley JB, Murphy RT, Curtin R, Crean PA, Walsh M. Risk stratification in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction using soluble cell adhesion molecules. *Heart* 2001; 85: 623-7.
191. Bholasingh R, Cornel JH, Kamp O, van Straalen JP, Sanders GT, Dijkman L, *et al.* The prognostic value of markers of inflammation in patients with troponin T-negative chest pain before discharge from the emergency department. *Am J Med* 2003; 115: 521-8.
192. Bodi V, Sanchis J, Llacer A, Facila L, Nunez J, Bertomeu V, *et al.* Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: predictive power of troponin I, C-reactive protein, fibrinogen and homocysteine. *Int J Cardiol* 2005; 98: 277-83.
193. Versaci F, Gasparone A, Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffre PA. Predictive value of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris undergoing coronary artery stent implantation. *Am J Cardiol* 2000; 85: 92-5, A8.
194. Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, Horne BD, Bair TL, Muhlestein JB. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89: 145-9.
195. Sanchez PL, Morinigo JL, Pabon P, Martin F, Piedra I, Palacios IF, *et al.* Prognostic relations between inflammatory markers and mortality in diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2004; 90: 264-9.
196. Pietila KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, Pasternack AI. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J* 1996; 17: 1345-9.
197. Nikfardjam M, Mullner M, Schreiber W, Oschatz E, Exner M, Domanovits H, *et al.* The association between C-reactive protein on admission and mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med* 2000; 247: 341-5.
198. Mega JL, Morrow DA, De Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Rifai N, *et al.* B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 335-9.