



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

Capítulo IV

Aspectos analíticos de los biomarcadores de falla cardíaca

I. GENERALIDADES

A. Antecedentes

II. ASPECTOS ANALÍTICOS DE LOS BIOMARCADORES

A. Aspectos relacionados con la medición del péptido natriurético tipo B (BNP) y del propéptido amino terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP)

1. Alcance de los ensayos de BNP y NT-proBNP
2. Implicancias biológicas para los ensayos de BNP y NT-proBNP
3. Recolección de especímenes para la medición de BNP y NT-proBNP
4. Impacto clínico del metabolismo de BNP y NT-proBNP
5. Otros efectos y consideraciones acerca de valores de BNP y NT-proBNP

III. REFERENCIAS

1. Abreviaturas no estándares: NACB, National Academy of Clinical Biochemistry; SCA, síndrome coronario agudo; cTn, troponina cardíaca; FDA, Food and Drug Administration de los Estados Unidos; IAM, infarto agudo del miocardio; C-SMCD, Comité de Estandarización de Marcadores de Daño Cardíaco; CK-MB, creatina quinasa MB; cTnl, troponina cardíaca I; cTnT, troponina cardíaca T; CLSI, Clinical Laboratory Standards Institute; POC point-of-care; TAT, tiempo de respuesta; IM, infarto de miocardio; AHA, American Heart Association; ESC, European Society of Cardiology; ACC, American College of Cardiology y WHF, World Heart Federation.

I. Generalidades de los aspectos analíticos de los biomarcadores de falla cardíaca

A. Antecedentes

En 2005, la IFCC C-SMCD recomendó especificaciones de calidad analítica y pre-analítica para los péptidos natriuréticos y sus ensayos de co-metabolitos relacionados (1). Los objetivos fueron guiar a los fabricantes de ensayos comerciales y a los laboratorios clínicos que los utilizan. La meta general fue establecer criterios uniformes, de modo tal que las cualidades analíticas y el desempeño clínico de los ensayos de los péptidos natriuréticos y sus co-metabolitos relacionados se pudieran evaluar de manera objetiva. A medida que el péptido natriurético tipo B (BNP) y el NT-proBNP pasan a estar más integrados a la práctica clínica como biomarcadores para establecer diagnósticos y pronósticos, se torna importante comprender las diferencias entre los ensayos individuales. Además, la influencia de los factores clínicos, analíticos y preanalíticos sobre el creciente número de ensayos de BNP y NT-proBNP disponibles comercialmente demanda una mejor interpretación de los hallazgos de diferentes estudios acerca de las concentraciones de BNP o NT-proBNP según los distintos ensayos. La comunidad del Laboratorio Clínico también debe trabajar codo a codo con las empresas dedicadas al diagnóstico *in-vitro* para ayudar a definir todas las características de los ensayos (1), proceso que se orquestó de manera precaria durante la fase de desarrollo de los ensayos de troponina cardíaca. Cuando se utilizan ensayos de BNP o NT-proBNP como biomarcadores para diagnóstico, decisiones terapéuticas y pronóstico, o cuando se los utiliza en las pruebas o estudios clínicos, deberían estar bien caracterizados, tal como lo sugiere la lista de recomendaciones a seguir. Recomendamos a los investigadores que al diseñar los estudios que van a utilizar ensayos de BNP o NT-proBNP revisen la iniciativa de la STARD (Estándares para informar la precisión diagnóstica) (2) con respecto a la caracterización de los ensayos y para el diseño de los estudios clínicos y los temas relacionados con la selección de pacientes. Nosotros también promovemos que tanto los estudios de validación de ensayos clínicos como de analíticos, inclusive los estudios de intervalos de referencia ("normales"), se publiquen en detalle en literatura revisada por pares. Aquellos ensayos que no proporcionen la información adecuada para realizar una evaluación, deben utilizarse con cuidado. Según entendemos, estas recomendaciones son las primeras de índole internacional que se refieren a los aspectos analíticos del BNP y NT-proBNP para uso clínico en la falla cardíaca.

Recomendaciones para el análisis de los marcadores bioquímicos de falla cardíaca

Clase I

1. Antes de introducirlos a la práctica clínica, se deben caracterizar los ensayos de BNP y NT-proBNP con respecto a los siguientes aspectos preanalíticos y analíticos.

Preanalíticos:

- a) tipo de muestra; incluido el tipo de muestra biológica: suero, plasma, sangre y tipo de tubo para recolección del espécimen;
- b) efecto del tiempo y temperatura de almacenamiento;

Analíticos:

- a) identificación de epitopes para el reconocimiento de anticuerpos;
- b) descripción del material utilizado para calibración; con identificación del origen y del valor de concentración asignado. Hasta que se realice una clara determinación de las moléculas clínicamente relevantes y se defina el correspondiente sistema de referencia, los resultados tanto de BNP como de NT-proBNP se deberán informar en ng/L y no en pmol/L;
- c) determinación de las características de reactividad cruzada con NPs relacionados, especialmente para BNP, NT-proBNP y pro-BNP, como así también para el péptido natriurético atrial, el NT-proANP, el péptido natriurético tipo C;
- d) evaluación de la respuesta ante la dilución;
- e) evaluación de las interferencias como los anticuerpos heterófilos, factores reumatoideos, anticuerpos humanos antirratón. (Nivel de Evidencia: C).

2. Los límites de referencia superiores, en el percentilo 97,5 de la distribución del valor de referencia se deberán establecer de manera independiente tanto para BNP como para NT-proBNP, basándose en la edad, por década y por sexo. Cada ensayo comercial deberá validarse por separado. (Nivel de Evidencia: C).

3. Se deberán realizar, según las guías CLSI (anteriormente NCCLS), comparaciones entre los especímenes de los pacientes y

el análisis de regresión, para establecer el grado o la falta de armonización entre el rango dinámico de cada ensayo. Se ha propuesto una armonización cerca del punto de corte óptimo para la decisión médica diagnóstica de presunta falla cardíaca en 100 ng/L para BNP, tal como se halló en la prueba *Breathing Not Properly Trial* utilizando en ensayo Biosite (3). Probablemente esto no sea lo ideal para otras situaciones clínicas que no sean falla cardíaca. Se necesitarán probablemente más esfuerzos formales de armonización, siguiendo lo hecho con otros analitos, por ejemplo, troponina cardíaca y creatina kinasa MB. Debido a que existe sólo una fuente de anticuerpos y calibradores para NT-proBNP (Roche), la armonización de los ensayos de NT-proBNP no debería ser un problema. (Nivel de Evidencia: C).

4. Se deberán establecer las curvas ROC para evaluar la efectividad clínica y para establecer puntos de corte óptimos de decisión médica tanto para los ensayos de BNP como de NT-proBNP de utilidad diagnóstica. Se deben informar los datos de su concentración para permitir que haya consenso entre los ensayos y no sólo en los cuartiles y terciles. (Nivel de Evidencia: C).

Clase IIa

1. Los ensayos para BNP y NT-proBNP deberían tener una imprecisión total (%CV) <15% en las concentraciones correspondientes a sus límites de referencia superiores definidos según edad y sexo (Nivel de Evidencia: C)

2. Se debe evaluar el efecto de la etnicidad como una posible variable independiente. (Nivel de Evidencia: C).

3. Se debe ser particularmente precavido al interpretar los cambios de concentración <50% como relacionados a la terapia médica, debido a que existe una variación biológica alta para BNP y para NT-proBNP. Sin embargo, las consistencias en las tendencias deberán seguirse por ser clínicamente importantes. (Nivel de Evidencia: B).

II. Aspectos analíticos de los biomarcadores

A. Aspectos relacionados con la medición del péptido natriurético tipo B (BNP) y del propéptido amino terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP)

1. ALCANCE DE LOS ENSAYOS DE BNP Y NT-proBNP

La creciente diversidad de los ensayos de BNP y NT-proBNP utilizados en todo el mundo pone énfasis sobre la necesidad de que se realicen validaciones, tanto analíticas como clínicas, de todos los ensayos comerciales

antes de la aceptación clínica de estos nuevos biomarcadores. En la actualidad, cuatro empresas (Biosite, Bayer, Abbott, y Beckman Coulter que usan reactivos Biosite) presentan ensayos de BNP aprobados por la *Food and Drug Administration (FDA)* y cuatro compañías tienen ensayos de NT-proBNP aprobados por la FDA (Roche, Dade Behring, Ortho-Clinical Diagnostics, y Nanogen; todos utilizan anticuerpos y material de calibración Roche); con Response Biomedical (ensayo *point of care*) disponibles en Japón. La investigación y el desarrollo también avanzan hacia la producción de ensayos adicionales de NT-proBNP, utilizando anticuerpos y material de calibración tanto en plataformas de laboratorios centrales (DPC) como en las plataformas de *point of care (POC)* (bioMerieux, Mitsubishi Kagaku Iatron, Inverness Medical, Radiometer). El número de ensayos seguirá en aumento, lo que hace

que cada vez resulte más esencial que los criterios de ensayos clínicos y analíticos apropiados se adapten de manera uniforme. El desempeño clínico preciso de cada ensayo de BNP o NT-proBNP, que puede servir como la base de decisiones médicas de vida o muerte, hace que sea indispensable establecer recomendaciones para los criterios de los mismos.

2. IMPLICANCIAS BIOLÓGICAS PARA LOS ENSAYOS DE BNP Y NT-proBNP

Varios ensayos que utilizan anticuerpos dirigidos a distintos epitopes localizados en las moléculas de antígenos determinan las concentraciones de BNP y NT-proBNP. Para BNP, un anticuerpo se une a la estructura en anillo y el otro anticuerpo, al extremo carboxi o amino-terminal. Se sabe que la degradación de BNP (residuos amino-ácidos 77 a 108) ocurre por clivaje proteolítico de los residuos de serina y prolina en el extremo amino terminal, *in-vivo* e *in-vitro* (1) (4) (5). Esta degradación puede afectar el reconocimiento de BNP por medio de anticuerpos y, por ende, ser responsable de las diferencias en estabildades de BNP medidos por diferentes ensayos comerciales (6). Observaciones experimentales han demostrado que proBNP, el péptido precursor que se separa en BNP y NT-proBNP, reacciona de manera cruzada con los ensayos comerciales de BNP (7-9). Para la medición de NT-proBNP (residuos aminoácidos 1-76), se necesita comprender mejor la reactividad cruzada potencial con los productos separados del NT-proBNP y proBNP mismo (residuos aminoácidos 1-108), ya que la evidencia preliminar demuestra una reactividad cruzada de proBNP en un ensayo de NT-proBNP (8) (10). Es necesario describir los ensayos que bloquean las estrategias de anticuerpos minimizando las interferencias de los anticuerpos heterofílicos y del factor reumatoideo, por ejemplo, tanto para los ensayos de BNP como de NT-proBNP.

3. RECOLECCIÓN DE ESPECÍMENES PARA LA MEDICIÓN DE BNP Y NT-proBNP

También se han tenido en cuenta la influencia estabilizadora o desestabilizadora de los anticoagulantes, así como el tipo de tubo para recolección (11) (12). Para BNP, la sangre anticoagulada o el plasma con EDTA parecen ser la única opción de espécimen aceptable. En la actualidad, solamente un sistema, el *Biosite Triage meter*, permite que se realicen mediciones directas de BNP en sangre (EDTA), con el ensayo BNP de *Abbott Point-of-care i-STAT* en desarrollo. Las muestras deberían, de manera ideal, ser recogidas en tubos con hielo y procesadas de manera rápida para evitar una degradación *in vitro*. Para NT-proBNP, el suero o el plasma heparinizado es el espécimen de elección para la

mayoría de los instrumentos en los laboratorios clínicos. El plasma con EDTA ofrece un sesgo negativo consistente (8 a 10%) comparado con las muestras paralelas en suero, para NT-proBNP. Al menos cuatro ensayos en sangre (Roche Cardiac Reader, Dade Behring Stratus CS, Synx Pharma (Nanogen) StatusFirst, y Mitsubishi Pathfast) se encuentran comercialmente disponibles para la determinación de NT-proBNP.

Para BNP es necesario que la sangre se recolecte en tubos de plástico, mientras que para NT-proBNP, son aceptables tanto el vidrio como el plástico. Se ha desarrollado un ensayo de investigación para proBNP (7).

4. IMPACTO CLÍNICO DEL METABOLISMO DE BNP Y NT-proBNP

En el entorno clínico, las características de los ensayos de BNP y NT-proBNP deben comprenderse mejor o se deben establecer mejor para su consideración óptima como biomarcadores diagnósticos y pronósticos.

Observaciones recientes informan que el proBNP parece demostrar una reactividad cruzada al menos con los ensayos Biosite, y Bayer BNP (7) (8), lo cual entra en conflicto con un informe que demuestra que ni el ensayo de Biosite ni el de Shionogi BNP detectan al proBNP (13). Esto puede explicar por qué al menos un estudio describe la dificultad de detectar BNP (residuos aminoácidos 77-108) en plasma de pacientes con falla cardíaca severa y las elevadas concentraciones de BNP por un ensayo de Biosite, cuando se utilizó un abordaje de medición no-inmunológica (por ejemplo cromatografía líquida (LC)-espectrometría de masas por ionización por electrospray, resonancia ciclónica iónica transformación de Fourier (FT-ICR) (14). La eliminación de proBNP intacto en sus formas glicosiladas y deglicosiladas en sangre puede, por lo tanto, tener sustanciales implicancias relacionadas con la utilización clínica de los ensayos de BNP y NT-proBNP (7-13).

5. OTROS EFECTOS Y CONSIDERACIONES ACERCA DE VALORES DE BNP Y NT-proBNP

Se ha demostrado que la edad, el sexo, la etnicidad, y las patologías que no son falla cardíaca influyen de manera significativa en lo que de otra manera sería considerado una concentración fisiológica (15) (16).

El daño renal ha demostrado que aumenta las concentraciones de NT-proBNP y en menor medida las de BNP (17-19). La obesidad también ha demostrado tener un impacto sobre las concentraciones de BNP y NT-proBNP, con una relación inversa entre el índice de masa corporal (IMC) y las concentraciones de BNP y NT-proBNP en pacientes con y sin falla cardíaca (20-

22). Parece que esta variabilidad se encuentra relacionada con la masa corporal magra, quizás como manifestación del metabolismo de la testosterona. Los andrógenos parecen reducir los niveles de BNP y NT-proBNP (23). Los pacientes con falla cardíaca que reciben la droga nesiritide (Natracor, BNP recombinante humano) para su terapia y manejo pueden tener resultados confusos de BNP, debido a que el nesiritide es molecularmente idéntico al BNP eliminado de manera endógena. Por lo tanto, si las concentraciones de BNP se monitorearan para regular la infusión de nesiritide dentro de un período de tiempo antes de que pueda producirse una disminución apropiada de BNP (vida media en teoría ~22 minutos), el potencial para falsos incrementos en la concentración podría aumentar. De manera contraria, nesiritide no confunde directamente las mediciones de NT-proBNP. En la mayoría de los estudios no se han marcado los cambios en NT-proBNP en respuesta a nesiritide (24) (25).

Finalmente, la falta de una comprensión precisa de la variabilidad biológica de BNP y NT-proBNP puede hacer que los médicos interpreten de manera errónea las concentraciones cambiantes (en aumento o en disminución) de BNP y NT-proBNP en un contexto en el que hay que establecer si la terapia resultó un éxito o si fracasó. Tanto BNP como el NT-proBNP han demostrado que presentan una alta variabilidad biológica intra-individual (26-29). Por lo tanto, al considerar lo que es significativamente diferente entre las concentraciones seriadas de BNP o NT-proBNP para un uso clínico, al menos sería necesario un cambio de aproximadamente 85% para los incrementos y de 46% para las disminuciones. Esto implica que los cambios en las concentraciones de BNP o NT-proBNP deben interpretarse cuidadosamente y vuelve a poner énfasis en el papel que cumplen como biomarcadores de confirmación, y no como pruebas aisladas en las que los médicos deberían confiar exclusivamente para el manejo de los pacientes con falla cardíaca.

La literatura está plagada de ensayos caseros de BNP y NT-proBNP que pueden aumentar la confusión que tienen los médicos al interpretar y comparar los datos que surgen de distintos estudios clínicos. Para evitar que haya una interpretación errónea de los resultados, se debe considerar qué ensayo se usó, qué evidencia clínica se encuentra disponible basada en ese ensayo individual, junto con la meta clínica del estudio basado en el biomarcador individual. Debido a la inexistencia de una sola molécula de péptido natriurético o entidad metabólica en la matriz del suero, del plasma o de la sangre evaluada y la reactividad cruzada de los anticuerpos usados hacia estas distintas formas NP, se deberán informar los resultados para BNP y NT-proBNP en ng/L en vez de en pmol/L. Nada en la literatura revisada por pares ha demostrado que dos ensayos de NP sean analíticamente equivalentes. Hasta que se cuente

con estudios más importantes, se sugiere tener cuidado antes de que las conclusiones basadas en un estudio por medio de ensayos de BNP o de NT-proBNP se trasladen a otro contexto basado en estudios. De hecho, los estudios dirigidos hacia distintas poblaciones clínicas a menudo tendrán puntos de corte muy diferentes. Para poder avanzar en el ámbito de la falla cardíaca, se necesita una síntesis de los puntos de corte de inclusión y de exclusión dentro de cada escenario clínico (30).

III. Referencias

1. Apple FS, Panteghini M, Ravkilde J, Mair J, Wu AHB, Tate J, *et al.* Quality specifications for B-type natriuretic peptide assays. *Clin Chem* 2005; 51: 486-93.
2. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DB, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, *et al.* The STARD statement for reporting of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem* 2003; 49: 7-18.
3. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, *et al.* for the BNP Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
4. Brandt I, Lambeir AM, Ketelslegers JM, Vanderheyden M, Scharpé S, De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV converts intact B-type natriuretic peptide into its *deserPro* form. *Clin Chem* 2006; 52: 82-7.
5. Shimizu H, Masuta K, Asada H, Sugita K, Sairenji T. Characterization of molecular forms of probrain natriuretic peptide in human plasma. *Clin Chim Acta* 2003; 334: 233-9.
6. Panteghini M, Clerico A. Cardiac natriuretic hormones as markers of cardiovascular disease: methodological aspects. In: Clerico A, Emdin M, eds. *Natriuretic peptides. The hormones of the heart.* Berlin: Springer; 2006; 65-89.
7. Giuliani I, Rieunier F, Larue C, Delagneau JF, Granier C, Pau B, *et al.* Assay for measurement of intact B-type natriuretic peptide prohormone in blood. *Clin Chem* 2006; 52: 1054-61.
8. Liang F, O'Rear J, Schellenberger U, Tai L, Lasecki M, Schreiner GF, *et al.* Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol* 2007; In press; first access as doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.063.
9. Schellenberger U, O'Rear J, Guzzetta A, Jue RA, Protter AA, Pollitt NS. The precursor to B-type natriuretic peptide is an O-linked glycoprotein. *Arch Biochem Biophys* 2006; 451: 160-6.
10. Seferian KR, Tamm NT, Semenov AG, Mukharya-mova KS, Tolstaya AA, Koshkina EV, *et al.* BNP Immunoreactivity in blood of patients with heart failure is mostly represented by the proBNP form. *Clin Chem* 2007; Accepted. (will have citation by the time this gets accepted).

11. Shimizu H, Aorio K, Masuta K, Asada H, Misaki A, Teraoka H. Degradation of human brain natriuretic peptide by contact activation of blood coagulation system. *Clin Chim Acta* 2001; 305: 181–6.
12. Belenky A, Smith A, Zhang B, Lin S, Despres N, Wu AHB, Bluestein BI. The effect of class-specific protease inhibitors on the stabilization of B-type natriuretic peptide in human plasma. *Clin Chim Acta* 2004; 340: 163–72.
13. Hypertension 2007; In press
14. Hawkridge AM, Heublein DM, Bergen HR 3rd, Cataliotti A, Burnett JC Jr, Muddiman DC. Quantitative mass spectral evidence for the absence of circulating brain natriuretic peptide (BNP-32) in severe human heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 17442–7.
15. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976–82.
16. Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander J, *et al.* Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: Results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am Heart J* 2004; 147: 1078–84.
17. Johnson N, Jernberg T, Lindahl B, Lindback J, Stridsberg M, Larsson A, *et al.* Biochemical indicators of cardiac and renal function in a healthy elderly population. *Clin Biochem* 2004; 37: 210–6.
18. McCullough PA, Sandberg KR. B-type natriuretic peptide and renal disease. *Heart Fail Review* 2003; 8: 355–8.
19. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Prognostic value of high sensitivity C-reactive protein, N-terminal proBNP, and cardiac troponin T and I in end stage renal disease for subsequent death over two years. *Clin Chem* 2004; 50: 2279–85.
20. Mundy BJ, McCord J, Nowak RM, Hudson MP, Czernska B, Maisel AS. B-type natriuretic peptide levels are inversely related to body mass index in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41; suppl A: 158A.
21. Hermann-Arn timer KM, Hanusch-Enserer U, Kaestnerbauer T, Publig T, Dunky A, Rosen HR, Prager R, Koller U. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of possible cardiovascular disease in severely obese individuals: comparison with patients in different stages of heart failure. *Clin Chem* 2005; 51: 138–43.
22. St. Peter JV, Hartley GG, Murakami MM, Apple FS. B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP in obese patients without heart failure: relationship to body mass index and gastric bypass surgery. *Clin Chem* 2006; 52: 680–5.
23. Chang AY, Abdullah SM, Jain T, Stanek HG, Das SR, McGuire DK, *et al.* Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Card* 2007; 49: 109–16.
24. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Borgeson DD, Burnett JC, Jaffe AS. Biomarker responses during and after treatment with Nesiritide infusion in patients with decompensated chronic heart failure. *Clin Chem* 2005; 51: 569–77.
25. Fitzgerald RL, Maisel A, Bhalla V. Is nesiritide really that good or that bad? *Am Heart J* 2006; 151; e3.
26. Wu AHB, Smith A, Wiecek S, Mather JF, Duncan B, White CM, *et al.* Biologic variation for N-terminal pro and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 92: 628–31.
27. Bruins S, Fokkema MR, Romer JW, Dejongste MJ, van der Dijs FP, van den Ouweland JM, *et al.* High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. *Clin Chem* 2004; 50: 2052–8.
28. Fokkema MR, Herrmann Z, Muskiet FAJ, Moecks J. Reference change values for brain natriuretic peptides revisited. *Clin Chem* 2006; 52: 1602–3.
29. Wu AHB. Serial testing of B-type natriuretic peptide and NTproBNP for monitoring therapy of heart failure: the role of biological variation in the interpretation of results. *Am Heart J* 2006; 152: 828–34.
30. Balion C, Santaguida P, Hill S, Hills S, Worster A, McQueen M, *et al.* Testing for BNP and NT-proBNP in the diagnosis and prognosis of heart failure. Evidence report/technology assessment no. 142. AHRQ publication no. 06-E014. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2006.

Capítulo V

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

I. GENERALIDADES DE LA NECESIDAD DE BIOMARCADORES CARDÍACOS
A. Definición y alcance
II. ORGANIZACIÓN DE LA PRESTACIÓN DE BIOMARCADORES CARDÍACOS
A. Colaboración en las mediciones de biomarcadores cardíacos
B. Responsabilidad para realizar mediciones de biomarcadores cardíacos y monitorearlas
III. LOGÍSTICA DE LA PRESTACIÓN DE BIOMARCADORES CARDÍACOS
A. Realización de pruebas de biomarcadores cardíacos: Aspectos preanalíticos, analíticos y pos-analíticos
IV. TECNOLOGÍA EN EVOLUCIÓN CON RESPECTO A LOS BIOMARCADORES CARDÍACOS
A. Proceso para adaptar la tecnología en constante evolución a los biomarcadores
V. REFERENCIAS

I. Generalidades de la necesidad de biomarcadores cardíacos

A. Definición y alcance

Uno de los más difíciles desafíos que enfrentan quienes tienen la responsabilidad de la atención en las emergencias es la decisión ante los pacientes que se presentan con dolor torácico en el servicio de emergencias (SE). La admisión de los pacientes con una baja probabilidad de síndrome coronario agudo (SCA) a menudo ocasiona excesivos costos hospitalarios (1). Una estrategia demasiado liberal con respecto a las altas del SE puede dar lugar a un mayor número de pacientes a los que se les dé el alta cursando un infarto agudo de miocardio (IAM). Se estima que se da el alta del SE de manera inapropiada al 2–5% de los pacientes que tienen IAM y esto constituye la causa más común de juicios por mala *praxis* contra los médicos del SE (2) (3). El alcance de estas recomendacio-

nes se centra en la utilización de biomarcadores de daño cardíaco en el SE. En estas guías se tratan los aspectos organizativos de la entrega de resultados, la logística de la administración y la costo-efectividad, así como las necesidades en cuanto a los plazos establecidos para la determinación de los biomarcadores cardíacos. En el capítulo I (4) se presenta un panorama general de los SCA que contiene definiciones, patogénesis y manejo desde la perspectiva de los marcadores bioquímicos. El capítulo I también incluye recomendaciones específicas acerca del uso de marcadores bioquímicos para el diagnóstico de IAM, estratificación temprana del riesgo de SCA y toma de decisiones clínicas en tal contexto (4). Las recomendaciones que se refieren a los aspectos analíticos de los biomarcadores cardíacos se presentan de manera separada en el Capítulo II (5). La orientación que se presenta en otras secciones de esta guía general, particularmente en los Capítulos I y II, debe estar integrada a las recomendaciones para mejorar la atención global de los pacientes con sospecha de SCA.

II. Organización de la prestación de biomarcadores cardíacos

A. Colaboración en las mediciones de biomarcadores cardíacos

1. PARTES INTERESADAS EN LAS PRESTACIONES DE BIOMARCADORES CARDÍACOS

Ningún estudio clínico ha examinado el resultado del desarrollo de protocolos en urgencias realizados en forma conjunta frente al desarrollo de dichos protocolos llevados a cabo por un grupo específico. A pesar de que la recomendación de que los bioquímicos deberían trabajar junto con los médicos del SE, con los de la atención primaria, con los cardiólogos y con la administración del hospital parecería ser obvia (6), en la práctica real las decisiones acerca de los protocolos de las pruebas a menudo se toman sin información proveniente de los laboratorios clínicos. Los directores de laboratorios deben mantenerse firmes en la necesidad de que su personal calificado sea parte de los comités organizativos y operativos cuando se discuta dicho tema o deben ellos mismos iniciar las discusiones. Muchas instituciones en la actualidad tienen un área especial dentro del SE para la evaluación rápida de los pacientes con potencial SCA.

A estas áreas frecuentemente se las designa como “centros del dolor torácico”, “salas de emergencia cardíaca” o algún otro término que indique que en ese centro la meta más importante es la realización de una

Recomendaciones para la colaboración de las partes interesadas en los biomarcadores cardíacos

Clase I

1. Los miembros de los servicios de emergencias, de las divisiones de cardiología, los médicos para la atención primaria, los administradores de los hospitales y los laboratorios clínicos deberán trabajar juntos para desarrollar un protocolo para el uso de marcadores bioquímicos en la evaluación de los pacientes con posible SCA. (Nivel de Evidencia: C)
2. Los miembros de los servicios de emergencias, de las divisiones de cardiología, los médicos para la atención primaria, los administradores de los hospitales y los laboratorios clínicos deberán colaborar y utilizar mediciones de calidad, guías basadas en la evidencia y monitoreos para reducir el error médico y para mejorar el tratamiento de los pacientes con posible SCA. (Nivel de Evidencia: C)

Clase IIa

1. Para que resulte más simple, los protocolos para la realización de pruebas de biomarcadores cardíacos deberán aplicarse tanto para facilitar el diagnóstico como para descartar IAM en el SE o para el diagnóstico de rutina en otras áreas del hospital, en caso de que un paciente desarrolle síntomas consistentes con SCA durante su internación. (Nivel de Evidencia: C)

evaluación y manejo eficientes de los pacientes con dolor torácico u otros signos y síntomas de SCA (7-9). Resulta ser esencial para descartar un IAM de manera precoz el control con un electrocardiograma y la extracción de sangre para medir los biomarcadores cardíacos. Los pacientes que en estas pruebas presenten resultados negativos es muy probable que no tengan un IAM. Sin embargo, es probable que tengan una angina inestable (AI) u otras formas de enfermedad cardiovascular aguda. Para estos pacientes, resulta apropiado realizar estudios adicionales como pruebas de estrés, ecocardiogramas o diagnóstico por imagen de perfusión de miocardio con radionucleidos, para la estratificación del riesgo (7-12). El establecimiento de una guía de prácticas clínicas para la evaluación de los pacientes con dolor torácico va a reducir la variabilidad de las prácticas entre los médicos y las instituciones y al mismo tiempo va a mejorar la precisión de las decisiones con respecto a los pacientes (13). El consenso sobre los méritos de este enfoque fue sorprendente.

2. USO DE PROTOCOLOS EN URGENCIAS

No se ha realizado ningún estudio clínico que examine el resultado de los protocolos urgentes en el SE en comparación con la atención de los pacientes en otros lugares. Del consenso del comité, de las conferencias y de los revisores, se desprende que para “el

diagnóstico de IAM de rutina” en pacientes que ya se encuentran hospitalizados por otras razones, se deberían aplicar los mismos criterios que se usan en el SE. Algunos médicos o administradores pueden creer que descartar rápidamente un IAM en los pacientes hospitalizados es menos importante que realizar una evaluación rápida y tomar decisiones rápidamente en relación a los pacientes del SE.

Sin embargo, el comité sintió que el protocolo utilizado en el SE es el apropiado para el diagnóstico de IAM de rutina, debido a que están disponibles nuevas terapias para SCA y, en caso de ser necesarias, deberán ser administradas rápidamente (2) (14). El uso de un protocolo para descartar IAM rápidamente va a simplificar los pasos necesarios desde la perspectiva del laboratorio y dará a los médicos las mediciones diagnósticas óptimas para todos los pacientes. En términos generales, el consenso sobre los méritos de este abordaje fue favorable.

3. GARANTÍA DE CALIDAD DE LOS PROCESOS

Además de ser un aspecto importante de las reglamentaciones, los datos registrados (15-19) han sugerido que las actividades que garanticen la calidad mejoran los resultados en los pacientes. Los abordajes a la calidad deberán ser multidisciplinarios; el consenso acerca de los méritos de este abordaje fue muy favorable.

B. Responsabilidad para realizar mediciones de biomarcadores cardíacos y monitorearlas

1. RESPONSABILIDAD PARA LA DETERMINACIÓN DE LOS BIOMARCADORES

Los dispositivos en el sitio de atención, del inglés *point of care* (POC) están diseñados para que las pruebas las realicen los responsables de la atención primaria al lado del paciente o cerca del mismo. Sin embargo, la responsabilidad de tales evaluaciones debe recaer en el laboratorio clínico; el compromiso debe incluir la selección de los dispositivos POC, educación, y capacitación del personal, mantenimiento de los dispositivos y control de la calidad (20) (21). El éxito de los programas de pruebas POC dependerá de la cooperación y del reconocimiento de la responsabilidad del laboratorio por parte de los gerenciadore de los hospitales, del personal de enfermería, y de las unidades adecuadas dentro de la institución. Cuando el personal del laboratorio reconoce alguna condición que no se cumple, debe tener la autoridad para decidir sobre los dispositivos POC y, como mínimo, suspender la realización de las pruebas hasta que se hayan corregido y documentado las deficiencias de manera satisfactoria.

2. REINTEGROS POR LAS PRESTACIONES DE BIOMARCADORES CARDÍACOS

No se puede justificar la realización de pruebas de biomarcadores si el laboratorio o el hospital no pueden recibir un reintegro razonable por tal servicio. Por lo tanto, un tema importante para resolver en cada institución es el reintegro por las pruebas. Por ejemplo, el *Center for Medicare and Medicaid Services* anunció que “no es necesario usar troponina además de la creatina quinasa (Códigos CPT 82550-82554) (que incluye la isoenzima MB) en el manejo de los pacientes con infarto de miocardio”, con lo que sugiere que no se permitirá el reintegro cuando se pidan las dos pruebas (22). Las compañías de seguro privadas también pueden limitar los reintegros para biomarcadores cardíacos. Las guías recomiendan el uso de troponina cardíaca como el nuevo estándar para daño de miocardio, pero todavía puede existir un rol para ambas. (ver Capítulo I; Guías de SCA de la NACB (4)).

Clase I

1. El personal de laboratorio debe involucrarse en la selección de los dispositivos, la capacitación de las personas para la realización de los análisis, el mantenimiento del equipamiento POC y la verificación de la capacidad de los operadores de manera regular, y garantizar el cumplimiento y documentación de todos los requerimientos de las agencias regulatorias. (Nivel de Evidencia: C)
2. El equipo multidisciplinario involucrado en la realización de pruebas de biomarcadores cardíacos debe incluir personal que tenga conocimiento de los reintegros locales. Los proveedores deben trabajar con los clientes para ayudar a optimizar la provisión costo-efectiva de las pruebas de biomarcadores. (Nivel de Evidencia: B)

III. Logística de la prestación de biomarcadores cardíacos

A. Realización de pruebas de biomarcadores cardíacos: Aspectos preanalíticos, analíticos y pos-analíticos

1. OFRECER LA REALIZACIÓN DE PRUEBAS DE BIOMARCADORES CARDÍACOS: LA “NECESIDAD DE RAPIDEZ”

Realizar las pruebas de marcadores cardíacos rápidamente puede permitir la detección temprana y el uso de las terapias apropiadas. La mayoría (75%) de los médicos de los 1352 SE que se entrevistaron en un estudio *Q-probes* reciente del *College of American Pathologists*

Recomendaciones para mediciones de biomarcadores cardíacos

Clase I

1. El espécimen de elección para el análisis de marcadores bioquímicos de daño cardíaco es plasma o sangre anticoagulada para facilitar un tiempo de respuesta rápido para la realización de la prueba. (Nivel de evidencia: C).
2. Para la práctica clínica de rutina, la toma de la muestra de sangre debe referenciarse en relación al momento de la consulta en el servicio de emergencia y (cuando esté disponible) al tiempo informado de comienzo del dolor torácico. (Nivel de evidencia: C).
3. El laboratorio debe realizar pruebas de marcadores cardíacos con un tiempo de respuesta de 1 hora, de manera óptima 30 minutos, o menos. El tiempo de respuesta se define como el tiempo transcurrido desde la toma de la muestra de sangre hasta el momento del informe de los resultados. (Nivel de evidencia: B).
4. Las especificaciones y características del desempeño para las plataformas del laboratorio central y las POC no deben ser diferentes. (Nivel de evidencia: C)

Clase IIa

1. Las instituciones que no pueden conseguir tiempos de respuesta de marcadores cardíacos de aproximadamente 1 hora deben implementar dispositivos para pruebas POC. (Nivel de evidencia: B).

Clase IIb

1. Si bien se reconoce que los sistemas cualitativos proveen información útil, se recomienda que los sistemas POC proporcionen resultados cuantitativos. (Nivel de Evidencia: C).

creían que los resultados de las pruebas que medían el daño del miocardio debían ser informados en 45 minutos o menos, utilizando como punto de referencia el momento de solicitud de la misma (6). El consenso que surge del comité y de las respuestas a los borradores de los documentos es que la realización de pruebas rápidas va a llevar a decisiones más eficientes en tiempo y en costo sobre cómo manejarse con un paciente.

A pesar de que los pacientes sin elevación del segmento ST en el IAM (NSTEMI) han demostrado que se benefician con intervenciones percutáneas tempranas (17) (23) (24) o con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (23), (25), el tratamiento de pacientes NSTEMI con tales inhibidores dentro de las 16 horas de presentar la afección no pudo demostrar ningún beneficio en los resultados clínicos (26).

Por lo tanto, no es apropiado en la actualidad justificar la medición rápida de los biomarcadores cardíacos basándose en evidencia que sugiera claramente que los resultados clínicos han mejorado. Sin embargo, la realización rápida de pruebas y de informes acerca de las concentraciones de biomarcadores cardíacos puede tener otros beneficios para los pacientes cardíacos. Por

ejemplo, se ha sugerido que identificar a los pacientes de alto riesgo por medio de la prueba rápida de troponina cardíaca mejora los resultados en aquellos pacientes candidatos a terapias avanzadas (2) (14) (23).

Resulta complicado para los laboratorios, de manera consistente (>90%) entregar resultados en <30 minutos, usando ensayos de suero y plasma. Los resultados de las pruebas para marcadores cardíacos no se utilizan para guiar la terapia trombolítica y, como se dijo anteriormente no existe evidencia clara de que la rápida disponibilidad de los resultados de los biomarcadores permita mejores resultados para los pacientes. Además, para descartar un IAM del SE se necesitan resultados de tomas de muestras seriadas, lo cual no apoya la necesidad de un tiempo de respuesta (TAT) muy rápido en una sola muestra. El comité reconoce la controversia que existe en torno al tiempo de respuesta así como la necesidad de una definición de TAT

estándar. Sin embargo, el consenso de quienes se ocupan de la atención de la salud indica claramente que se desea tener acceso a los resultados rápidamente y que el tiempo para la toma de decisiones es más corto si se dispone rápidamente de biomarcadores cardíacos. Por ende, las recomendaciones en relación a la logística para proporcionar las pruebas de biomarcadores cardíacos se centran en optimizar (minimizar) el tiempo desde la toma de la muestra de sangre hasta la entrega de los resultados de la misma al médico y al equipo responsable del cuidado directo del paciente. Entre los factores que afectan a los TATs se encuentran la fase preanalítica, que implica recoger la muestra y entregarla y procesarla en el área de realización de misma, la fase analítica necesaria para producir el resultado válido de la prueba, y la fase pos-analítica necesaria para entregarle los resultados al médico que la indicó y al equipo a cargo de la atención sanitaria (Figura 5-1).

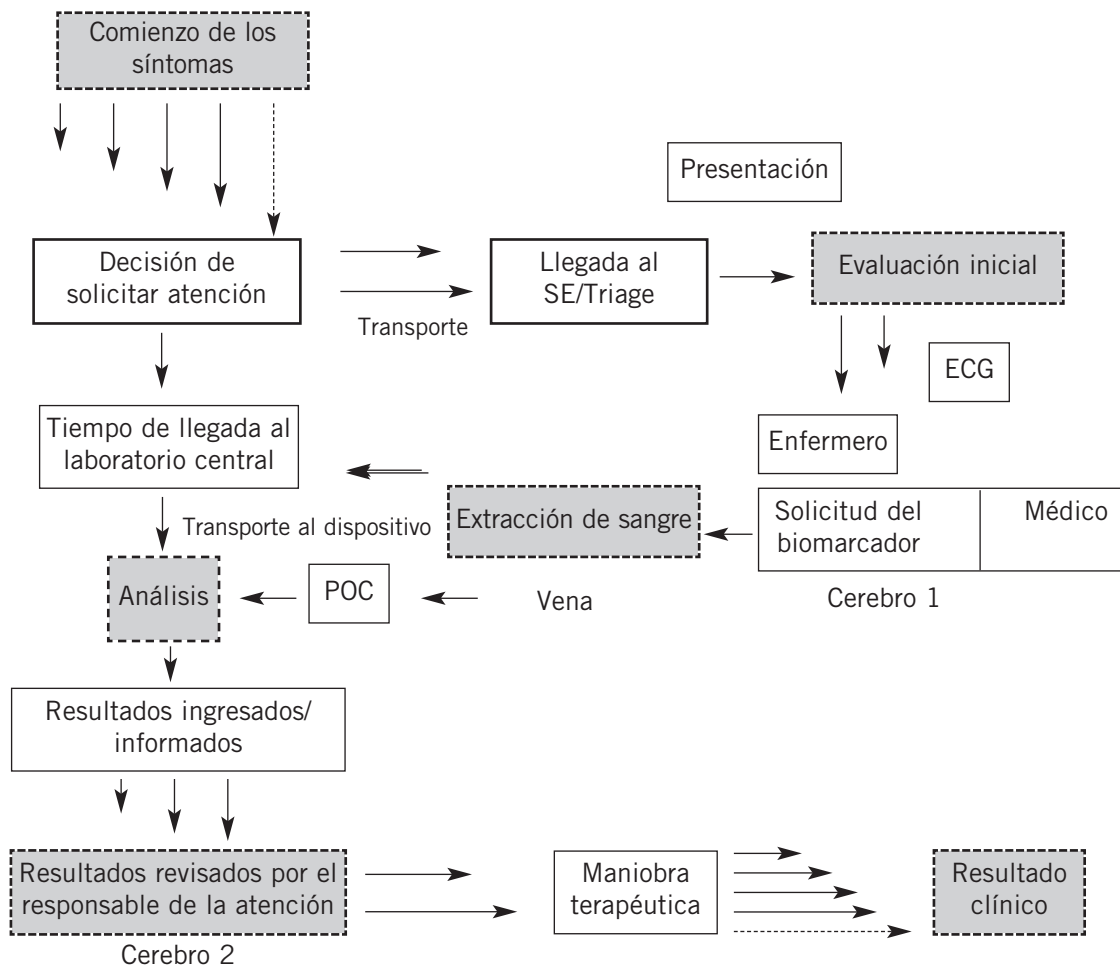


Figura 5-1. Opciones de tiempos disponibles para definir el tiempo de respuesta (TAT). Los recuadros en líneas continuas indican los tiempos que generalmente se registran o que se conocen (tiempos duros), mientras que los cuadros en líneas punteadas indican los tiempos que generalmente no se registran (tiempos suaves). La longitud de la flecha representa en una manera amplia la duración del tiempo; las flechas punteadas indican los tiempos con gran variabilidad. Cerebro #1= tiempo que tarda el médico en indicar un biomarcador, Vena = tiempo de extracción de sangre; Cerebro #2 = tiempo que tarda el médico en revisar el resultado.

2. ASPECTOS PREANALÍTICOS DE LAS MEDICIONES DE BIOMARCADORES CARDÍACOS

El uso de plasma para la medición de biomarcadores cardíacos elimina el tiempo extra necesario para el proceso de coagulación involucrado en la producción de suero y, por lo tanto reduce el TAT general para estas pruebas. Además, el uso de especímenes de sangre anticoagulada para la realización de las pruebas para biomarcadores cardíacos simplifica el proceso al eliminar la necesidad de centrifugado del espécimen antes de la realización de las mismas. Asimismo, el hecho de que los tratamientos para los pacientes sospechados de SCA puedan implicar terapias con anticoagulantes que extiendan los tiempos de coagulación, resalta la necesidad de que se realicen mediciones utilizando plasma o sangre. Por consiguiente, los fabricantes deben poner énfasis en que sus ensayos utilicen plasma o sangre anticoagulada; sin embargo, el uso de cualquier tipo de espécimen debe estar basado en suficiente evidencia y en las características conocidas de los ensayos de biomarcadores individuales, de acuerdo con las recomendaciones de los Temas Analíticos para Biomarcadores de Síndromes Coronarios Agudos de la NACB (ver Capítulo II) (5).

A pesar de que a veces se conoce el momento del comienzo del dolor torácico en los pacientes con IAM, esta información está menos disponible o es menos confiable para aquellos con angina inestable u otras enfermedades cardíacas. Es común que estos pacientes informen acerca de episodios múltiples de dolor torácico durante horas o días antes de la consulta en el Servicio de Emergencia. La fisiopatología del SCA es dinámica e incluye el cierre intermitente y la reperfusión espontánea de las arterias coronarias, con ruptura de las placas ateroscleróticas. En las personas mayores, o en los pacientes con diabetes mellitus, los umbrales pueden estar alterados o la respuesta al dolor puede ser débil (27). De hecho, hay muchos pacientes con SCA que experimentan isquemia e infartos silenciosos (por ejemplo, no hay dolor durante los episodios oclusivos) (27). El momento de la consulta es más confiable como punto de referencia; sin embargo, se puede agregar información adicional cuando el momento real del dolor torácico (o los signos y síntomas equivalentes) se encuentran disponibles. Por lo tanto, muchos revisores sintieron que era importante notar también el momento del comienzo del dolor torácico, especialmente cuando existe una historia de un solo episodio de dolor (y no varios episodios durante muchos días) y cuando el momento del comienzo que informan el paciente o la familia son confiables. La información sobre el momento del comienzo de los síntomas también puede dar una explicación de por qué algunos estudios clínicos no logran documentar el aumento consistente de la concentración del marcador, por ejemplo, a las 6 horas, mientras que otros estu-

dios indican que los marcadores estaban aumentados en este punto en la mayoría de los pacientes (por ejemplo, cuando la mayoría de los pacientes inscriptos habían acudido al SE mucho después de las 6 horas del comienzo del dolor torácico). Un factor importante que impacta sobre los TATs son los retrasos en el envío de la muestra al laboratorio (Figura 1). El comité reconoce que el tiempo que lleva entregar las muestras al laboratorio no siempre puede ser controlado por el laboratorio clínico o el SE. Sin embargo, el personal del laboratorio debería trabajar muy estrechamente con los administradores del hospital, los médicos, los que transportan los especímenes y el personal de enfermería para minimizar las demoras. Se pueden mejorar los TATs implementando tubos neumáticos que entregan las muestras de manera directa y rápida en el laboratorio central o en el área de realización de las pruebas. Otro mecanismo para reducir el tiempo de entrega de los informes, satisfacer más a los médicos y reducir la permanencia de los pacientes en el SE es el uso de laboratorios satélites (28).

3. ASPECTOS ANALÍTICOS: REQUERIMIENTOS DE TIEMPO DE RESPUESTA EN LA REALIZACIÓN DE PRUEBAS DE BIOMARCADORES CARDÍACOS

Los pacientes que presentan infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) pueden tratarse de manera efectiva con terapia trombolítica o intervención coronaria percutánea (ICP), particularmente si la terapia se inicia dentro de las 12 horas del inicio de los síntomas. Si se demora la implementación, el éxito de este tratamiento se verá reducido. Como parte de su función, el Programa Nacional de Alerta sobre Ataques Cardíacos ha emitido recomendaciones para que los médicos traten a todos los pacientes con IAM dentro de los 60 minutos de su arribo al SE (29). Sin embargo, los resultados de los marcadores cardíacos en suero no son necesarios para tomar decisiones en tratamiento agudos en los pacientes STEMI. Las especificaciones clínicas y analíticas de distintos biomarcadores están tratadas en las secciones de las guías "SCA Clínico" (4) (Capítulo I) y "SCA Analítico" (5) (Capítulo II). Parecería obvio que las especificaciones y las características del desempeño de los ensayos deban ser consistentes, independientemente de la plataforma usada.

Por lo tanto, es conveniente reiterar que las especificaciones y características del desempeño para el laboratorio central y para las plataformas POC no deben diferir de las características y especificaciones delineadas en estas recomendaciones (4) (5). Esto está basado en un claro consenso del comité y en la opinión de los revisores; cualquier compromiso con el desempeño basado en la ubicación o en la tecnología tiene el potencial de impactar de manera negativa sobre el cuidado de los pacientes. En este caso, la logística de la

realización de las pruebas constituye el foco y se debe reconocer que algunos laboratorios no tienen analizadores para inmunoensayos automatizados, ni sistemas de entrega rápida por tubos, o personal para entregar los resultados en el plazo de 1 hora, en forma regular. Desafortunadamente, se ha sugerido que los TATs del laboratorio para daño de miocardio no cumplen con las expectativas del personal del laboratorio clínico ni de los médicos del servicio de emergencia (6). Actualmente, para mioglobina, CK-MB, cTnT, y cTnI (30-46), se encuentran disponibles dispositivos para la realización de pruebas cualitativas y también cuantitativas *point-of-care* (POC), muchas en formato de marcadores múltiples. Estos ensayos usan sangre anticoagulada e insumen tiempos <20 minutos. Si se elimina la necesidad de entregar las muestras al laboratorio central y de centrifugarlas se posibilitan TATs <30 minutos (42). Los resultados obtenidos con la realización de marcadores cardíacos mediante pruebas POC, al ser comparados con los realizados en los laboratorios centrales, han sugerido que existen disminuciones significativas en el TAT (20) (21) (28) (40) (42) (44-53). Además, se ha informado que la introducción de pruebas POC reduce los costos y la permanencia total en el SE (53-55).

El comité reconoce que no hay evidencias que apoyen la realización de pruebas cardíacas POC en el marco del hospital, a pesar de que su uso ha demostrado ser promisorio (21) (56). Del mismo modo, la realización de pruebas en un lugar remoto, como en barcos cruceros o durante catástrofes, puede ofrecer ventajas únicas pero demandan ser investigadas en más detalle (57) (58).

A pesar de que estudios sobre los resultados han demostrado que disponer rápidamente de la realización de las pruebas y del informe de los marcadores cardíacos, y del péptido natriurético tipo-B reduce el tiempo de permanencia en el hospital y los costos de laboratorio para los pacientes cardíacos (38) (40) (55) (59-61), no existen estudios de los resultados que validen la necesidad específica de un TAT de 1 hora (o menos). Sin embargo, existen pruebas de que el tratamiento precoz del SCA de alto riesgo con inhibidores de la GP IIb/IIIa mejora el resultado (17) (23) (24), así como la intervención temprana con ICP (24) (62-68). Con el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para angina inestable e IAM sin onda Q (14), el comité anticipa que la detección precoz de cualquier daño de miocardio también será beneficiosa en el manejo de estos pacientes. Para aquellos pacientes en los que se descarta un SCA, se espera que TATs rápidos para los datos de laboratorio originen altas de los pacientes más rápidas y una reducción en los gastos hospitalarios generales. El Comité de la NACB promueve que los estudios futuros de resultados clínicos examinen la presunta ventaja de informar los TATs durante la primera hora. Además, no está claro qué impacto tendría la realización de pruebas de marcadores cardíacos en la satis-

facción de los pacientes, un tema que se debe notoriamente a múltiples factores (69-83). Sin embargo, el consenso indica que una estadía en el SE más corta mejora claramente la satisfacción del paciente. Resta investigar si esa satisfacción es, al menos en parte, debida a la realización de pruebas POC.

4. ASPECTOS POST-ANALÍTICOS: CÓMO MINIMIZAR EL POTENCIAL ERROR MÉDICO

El informe de los resultados de los biomarcadores cardíacos deberá ser cruzado con los registros médicos electrónicos para minimizar los errores humanos, y utilizar el método usual de las instituciones para proveer información al médico tratante y al equipo de salud. Los resultados de la realización de pruebas de biomarcadores cardíacos en una institución deberá estar en armonía para permitir que se realice un monitoreo serial que facilite la interpretación. El Comité de la NACB cree que ambas medidas reducen la probabilidad de que se produzcan errores médicos.

5. INFORME DE RESULTADOS CUALITATIVOS VERSUS CUANTITATIVOS EN BIOMARCADORES CARDÍACOS

El comité reconoce que no existen pruebas que sugieran que los resultados mejoren si se expresan en forma cuantitativa o cualitativa. De todos modos, los resultados cuantitativos ofrecen puntos a favor en cuanto a la estratificación del riesgo y en la sensibilidad del límite inferior (84-86).

IV. Tecnología en evolución con respecto a los biomarcadores cardíacos

A. Proceso para adaptar la tecnología en constante evolución a los biomarcadores

Recomendaciones para adaptar las tecnologías en evolución

Clase I

1. Al comienzo del proceso, a los fabricantes se los estimula a que busquen asistencia y brinden apoyo a las organizaciones profesionales como la AACC o la IFCC para que desarrollen comités para la estandarización de nuevos analitos. Estas organizaciones determinarán la necesidad de que se estandaricen los analitos basándose en la potencial importancia clínica del marcador y reunirán la experiencia científica necesaria para la formación de un comité de estandarización. (Nivel de Evidencia: C).

1. PROCESO PARA ADAPTAR NUEVOS BIOMARCADORES CARDÍACOS

Los nuevos biomarcadores continuarán siendo desarrollados y examinados para su uso en pacientes con posible SCA. Cuando un marcador como la troponina cardíaca demuestra ventajas importantes por encima de los marcadores existentes, los fabricantes se ven obligados a desarrollar ensayos comerciales. En los casos específicos de los ensayos de CK-MB masa y cTnI no existió ningún intento por parte de las empresas para desarrollar materiales de referencia o de estandarizar los resultados.

El Comité de la NACB reconoce que lanzar al mercado nuevos marcadores de manera exclusiva puede ser parte de las metas del fabricante en términos de rentabilidad, y que, por lo tanto, este último puede no querer compartir sus ideas y necesidades con sus colegas. Sin embargo, la implementación de nuevas pruebas se integra de mejor manera al laboratorio cuando estos marcadores se encuentran disponibles en un amplio espectro de analizadores, y sirve a los intereses de la comunidad médica y a la industria del diagnóstico *in vitro* que los ensayos se correlacionen unos con otros. Los ensayos para marcadores cardíacos para realizar un diagnóstico temprano, descartar, realizar un triage de los pacientes en el SE, o para determinar una reperfusión exitosa requieren que los marcadores tengan un corto TAT. Independientemente de cómo se realiza la prueba (es decir, si es una prueba realizada en el laboratorio o una POC), los ensayos deben cumplir con mínimos requerimientos de precisión. Los ensayos imprecisos en las concentraciones del punto de corte afectarán de manera adversa el rendimiento clínico de la prueba. El comité entiende acerca de la importancia que tiene establecer metas analíticas objetivas para los ensayos de marcadores cardíacos nuevos. Esto ayudará a los fabricantes a diseñar nuevos ensayos.

V. Referencias

1. Tierney WM, Fitzgerald J, McHenry R, Roth BJ, Psaty B, *et al.* Physicians' estimates of the probability of myocardial infarction in emergency room patients with chest pain. *Med Decis Making* 1986; 6: 12-7.
2. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, *et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110: e82-292.
3. Rusnak RA, Stair TO, Hansen K, Fastow JS. Litigation against the emergency physician: common features in cases of missed myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1989; 18: 1029-34.
4. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, *et al.* National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics & utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007; 53: 552-74.
5. Apple FS, Jesse RL, Kristin Newby LK, Wu AHB, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biomarkers of acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007; 53: 547-551.
6. Novis DA, Jones BA, Dale JC, Walsh MK. Biochemical markers of myocardial injury test turnaround time: a College of American Pathologists Q-Probes study of 7020 troponin and 4368 creatine kinase-MB determinations in 159 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 158-64.
7. Storrow AB, Gibler WB. Chest pain centers: diagnosis of acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 2000; 35: 449-61.
8. Tatum JL, Jesse RL, Kontos MC, Nicholson CS, Schmidt KL, Roberts CS, *et al.* Comprehensive strategy for the evaluation and triage of the chest pain patient. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 116-25.
9. Gibler WB, Runyon JP, Levy RC, Sayre MR, Kacich R, Hattemer CR, *et al.* A rapid diagnostic and treatment center for patients with chest pain in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 1-8.
10. Farkouh ME, Smars PA, Reeder GS, Zinsmeister AR, Evans RW, Meloy TD, *et al.* A clinical trial of a chest-pain observation unit for patients with unstable angina. Chest Pain Evaluation in the Emergency Room (CHEER) Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1882-8.
11. Fesmire FM. A rapid protocol to identify and exclude acute myocardial infarction: continuous 12-lead ECG monitoring with 2-hour delta CK-MB. *Am J Emerg Med* 2000; 18: 698-702.
12. Fesmire FM, Hughes AD, Fody EP, Jackson AP, Fesmire CE, Gilbert MA, *et al.* The Erlanger chest pain evaluation protocol: a one-year experience with serial 12-lead ECG monitoring, two hour delta serum marker measurements, and selective nuclear stress testing to identify and exclude acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 2002; 40: 584-94.
13. Lewis S. Paradox, process and perception: the role of organizations in clinical practice guidelines development. *MAJ* 1995; 153: 1073-7.
14. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Chaitlin MD, Hochman JS, *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment 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.
15. Mehta RH, Newby LK, Patel Y, Hoekstra JW, Miller CD, Chen AY, *et al.* The impact of emergency department structure and care processes in delivering care for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2006; 152: 648–60.
 16. Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, DeLong ER, Lytle BL, Brindis RG, *et al.* Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2006; 295: 1912–20.
 17. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, *et al.* Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA* 2004; 292: 2096–104.
 18. Hoekstra JW, Pollack CV, Jr., Roe MT, Peterson ED, Brindis R, Harrington RA, *et al.* Improving the care of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes in the emergency department: the CRUSADE initiative. *Acad Emerg Med* 2002; 9: 1146–55.
 19. Roe MT, Ohman EM, Pollack CV, Jr., Peterson ED, Brindis RG, Harrington RA, *et al.* Changing the model of care for patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2003; 146: 605–12.
 20. Azzazy HM, Christenson RH. Cardiac markers of acute coronary syndromes: is there a case for point-of-care testing? *Clin Biochem* 2002; 35: 13–27.
 21. Di Serio F, Lovero R, Leone M, De Sario R, Ruggieri V, Varraso L, *et al.* Integration between the tele-cardiology unit and the central laboratory: methodological and clinical evaluation of point-of-care testing cardiac marker in the ambulance. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 768–73.
 22. HCFA. Revision of troponin policy, Medicare Part A. HCFA 1998: 6–7.
 23. Bhatt DL, Topol EJ. Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *JAMA* 2000; 284: 1549–58.
 24. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, *et al.* Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785–92.
 25. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, *et al.* Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879–87.
 26. Roe MT, Christenson RH, Ohman EM, Bahr R, Fesmire FM, Storrow A, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of early eptifibatid for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2003; 146: 993–8.
 27. Cohn PF. Silent myocardial ischemia: an update. *Adv Intern Med* 1989; 34: 377–92.
 28. Lee-Lewandrowski E, Corboy D, Lewandrowski K, Sinclair J, McDermot S, Benzer TI. Implementation of a point-of-care satellite laboratory in the emergency department of an academic medical center. Impact on test turnaround time and patient emergency department length of stay. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 456–60.
 29. National Heart Attack Alert Program Coordinating Committee. Emergency department: rapid identification and treatment of patients with acute myocardial infarction. 60 Minutes to Treatment Working Group. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 311–29.
 30. Agewall S. Evaluation of point-of-care test systems using the new definition of myocardial infarction. *Clin Biochem* 2003; 36: 27–30.
 31. Antman EM, Grudzien C, Sacks DB. Evaluation of a rapid bedside assay for detection of serum cardiac troponin T. *JAMA* 1995; 273: 1279–82.
 32. Apple FS, Anderson FP, Collinson P, Jesse RL, Kontos MC, Levitt MA, *et al.* Clinical evaluation of the first medical whole blood, point-of-care testing device for detection of myocardial infarction. *Clin Chem* 2000; 46: 1604–9.
 33. Apple FS, Christenson RH, Valdes R, Jr., Andriak AJ, Berg A, Duh SH, *et al.* Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction. *Clin Chem* 1999; 45: 199–205.
 34. Apple FS, Ler R, Chung AY, Berger MJ, Murakami MM. Point-of-care i-STAT cardiac troponin I for assessment of patients with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2006; 52: 322–5.
 35. Brogan GX, Jr., Bock JL, McCuskey CF, Hollander JE, Thode H Jr, Gawad Y, *et al.* Evaluation of cardiac STATus CK-MB/myoglobin device for rapidly ruling out acute myocardial infarction. *Clin Lab Med* 1997; 17: 655–68.
 36. 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.
 37. Collinson PO, Gerhardt W, Katus HA, Muller-Bardorff M, Braun S, Schricke U, *et al.* Multicentre evaluation of an immunological rapid test for the detection of troponin T in whole blood samples. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 591–8.
 38. Collinson PO, John C, Lynch S, Rao A, Canepa-Anson R, Carson E, *et al.* A prospective randomized controlled trial of point-of-care testing on the coronary care unit. *Ann Clin Biochem* 2004; 41: 397–404.
 39. Heeschen C, Goldmann BU, Moeller RH, Hamm CW. Analytical performance and clinical application of a new rapid bedside assay for the detection of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1998; 44: 1925–30.

40. Kost GJ, Tran NK. Point-of-care testing and cardiac biomarkers: the standard of care and vision for chest pain centers. *Cardiol Clin* 2005; 23: 467–90, vi.
41. Muller-Bardorff M, Sylven C, Rasmanis G, Jorgensen B, Collinson PO, Waldenhofer U, *et al.* Evaluation of a point-of-care system for quantitative determination of troponin T and myoglobin. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 567–74.
42. Stubbs P, Collinson PO. Point-of-care testing: a cardiologist's view. *Clin Chim Acta* 2001; 311: 57–61.
43. Wu AH, Smith A, Christenson RH, Murakami MM, Apple FS. Evaluation of a point-of-care assay for cardiac markers for patients suspected of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta*; 2004; 346: 211–9.
44. Yang Z, Min Zhou D. Cardiac markers and their point-of-care testing for diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 2006; 39: 771–80.
45. Storrow AB, Lindsell CJ, Collins SP, *et al.* Emergency department multimarker point-of-care testing reduces time to cardiac marker results without loss of diagnostic accuracy. *Point of Care* 2006; 5: 132–6.
46. REACTT. Evaluation of a bedside whole-blood rapid troponin T assay in the emergency department. Rapid Evaluation by Assay of Cardiac Troponin T (REACTT) Investigators Study Group. *Acad Emerg Med* 1997; 4: 1018–24.
47. Altinier S, Zaninotto M, Mion M, Carraro P, Rocco S, Tosato F, Plebani M. Point-of-care testing of cardiac markers: results from an experience in an Emergency Department. *Clin Chim Acta* 2001; 311: 67–72.
48. Caragher TE, Fernandez BB, Jacobs FL, Barr LA. Evaluation of quantitative cardiac biomarker point-of-care testing in the emergency department. *J Emerg Med* 2002; 22: 1–7.
49. Collinson PO. The need for a point of care testing: an evidence based appraisal. *Scan J Clin Lab Invest* 1999; 230: 67–73.
50. 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.
51. Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, Garvey JL, Tucker JF, *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.
52. Di Serio F, Antonelli G, Trerotoli P, Tampoia M, Matarrese A, Pansini N. Appropriateness of point-of-care testing (POCT) in an emergency department. *Clin Chim Acta* 2003; 333: 185–9.
53. Sieck S. The evolution of a new standard of hospital care: ParadiSE shift to the emergency department and the role of point-of-care testing. *Point of Care* 2006; 5: 2–5.
54. Apple FS, Chung AY, Kogut ME, Bubany S, Murakami MM. Decreased patient charges following implementation of point-of-care cardiac troponin monitoring in acute coronary syndrome patients in a community hospital cardiology unit. *Clin Chim Acta* 2006; 370: 191–5.
55. Singer AJ, Ardise J, Gulla J, Cangro J. Point-of-care testing reduces length of stay in emergency department chest pain patients. *Ann Emerg Med* 2005; 45: 587–91.
56. Schuchert A, Hamm C, Scholz J, Klimmeck S, Goldmann B, Meinertz T. Prehospital testing for troponin T in patients with suspected acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 138: 45–8.
57. Cawdery M, Burg MD. Emergency medicine career paths less traveled: cruise ship medicine, Indian health, and critical care medicine. *Ann Emerg Med* 2004; 44: 79–83.
58. Kost GJ, Tran NK, Tuntideelert M, Kulrattanamaneepon S, Peungposop N. Katrina, the tsunami, and point-of-care testing: optimizing rapid response diagnosis in disasters. *Am J Clin Pathol* 2005; 126: 1–8.
59. Gomez MA, Anderson JL, Karagounis LA, Muhlestein JB, Mooers FB. An emergency department-based protocol for rapidly ruling out myocardial ischemia reduces hospital time and expense: results of a randomized study (ROMIO). *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 25–33.
60. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, *et al.* Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350: 647–54.
61. Wu AH, Clive JM. Impact of CK-MB testing policies on hospital length of stay and laboratory costs for patients with myocardial infarction or chest pain. *Clin Chem* 1997; 43: 326–32.
62. Berger PB, Ellis SG, Holmes DR, Jr., Granger CB, Criger DA, Betriu A, *et al.* Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the global use of strategies to open occluded arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial. *Circulation* 1999; 100: 14–20.
63. Brodie BR, Stuckey TD, Wall TC, Kissling G, Hansen CJ, Muncy DB, *et al.* Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1312–9.
64. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shoultz DA, Levy D, French WJ, *et al.* Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000; 283: 2941–7.
65. Cox DA, Stone GW, Grines CL, Stuckey T, Zimetbaum PJ, Tchong JE, *et al.* Comparative early and late outcomes after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial). *Am J Cardiol* 2006; 98: 331–7.
66. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, *et al.* ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large ben-

- efits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease; the FRISC II ECG substudy. The Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. *Eur Heart J* 2002; 23: 41–9.
67. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, *et al.* Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 905–15.
 68. Tardiff BE, Califf RM, Tchong JE, Lincoff AM, SiSEon KN, Harrington RA, *et al.* Clinical outcomes after detection of elevated cardiac enzymes in patients undergoing percutaneous intervention. IMPACT-II Investigators. Integrilin (eptifibatide) to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 88–96.
 69. Arendts G, MacKenzie J, Lee JK. Discharge planning and patient satisfaction in an emergency short-stay unit. *Emerg Med Australas* 2006; 18: 7–14.
 70. Boudreaux ED, Cruz BL, Baumann BM. The use of performance improvement methods to enhance emergency department patient satisfaction in the United States: a critical review of the literature and suggestions for future research. *Acad Emerg Med* 2006; 13: 795–802.
 71. Boudreaux ED, D'Autremont S, Wood K, Jones GN. Predictors of emergency department patient satisfaction: stability over 17 months. *Acad Emerg Med* 2004; 11: 51–8.
 72. Boudreaux ED, Friedman J, Chansky ME, Baumann BM. Emergency department patient satisfaction: examining the role of acuity. *Acad Emerg Med* 2004; 11: 162–8.
 73. Davis BA, Kiesel CK, McFarland J, Collard A, Coston K, Keeton A. Evaluating instruments for quality: testing convergent validity of the consumer emergency care satisfaction scale. *J Nurs Care Qual* 2005; 20: 364–8.
 74. Fermann GJ, Suyama J. Point of care testing in the emergency department. *J Emerg Med* 2002; 22: 393–404.
 75. Goodacre SW, Quinney D, Revill S, Morris F, Capewell S, Nicholl J. Patient and primary care physician satisfaction with chest pain unit and routine care. *Acad Emerg Med* 2004; 11: 827–33.
 76. Huang JA, Lai CS, Tsai WC, Weng RH, Hu WH, Yang DY. Determining factors of patient satisfaction for frequent users of emergency services in a medical center. *J Chin Med Assoc* 2004; 67: 403–10.
 77. Muntlin A, Gunningberg L, Carlsson M. Patients' perceptions of quality of care at an emergency department and identification of areas for quality improvement. *J Clin Nurs* 2006; 15: 1045–56.
 78. Rodi SW, Grau MV, Orsini CM. Evaluation of a fast track unit: alignment of resources and demand results in improved satisfaction and decreased length of stay for emergency department patients. *Qual Manag Health Care* 2006; 15: 163–70.
 79. Taylor C, Benger JR. Patient satisfaction in emergency medicine. *Emerg Med J* 2004; 21: 528–32.
 80. Taylor D, Kennedy MP, Virtue E, McDonald G. A multifaceted intervention improves patient satisfaction and perceptions of emergency department care. *Int J Qual Health Care* 2006; 18: 238–45.
 81. Vukmir RB. Customer satisfaction. *Int J Health Care Qual Assur Inc Leadersh Health Serv* 2006; 19: 8–31.
 82. Yildirim C, Kocoglu H, Goksu S, Gunay N, Savas H. Patient satisfaction in a university hospital emergency department in Turkey. *Acta medica (Hradec Kralove)/Universitas Carolina, Facultas Medica Hradec Kralove* 2005; 48: 59–62.
 83. von Lode P. Point-of-care immunotesting: approaching the analytical performance of central laboratory methods. *Clin Biochem* 2005; 38: 591–606.
 84. Morrow DA. Evidence-based decision limits for cardiac troponin: low-level elevation and prognosis. *Am Heart J* 2004; 148: 739–42.
 85. Pham MX, Whooley MA, Evans GT Jr, Liu C, Emadi H, Tong W *et al.* Prognostic value of low-level cardiac troponin-I elevations in patients without definite acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; 148: 776–82.
 86. Wu AH. Point-of-care testing for conventional cardiac markers. *Point of Care* 2006; 5: 20–4.

COMENTARIOS PÚBLICOS:

Los borradores de estas recomendaciones se presentaron en la A.O. Beckman Conference de 2004, celebrada en Boston, MA y en la AACC Annual Meeting and Exposition in Chicago, IL de 2004.

Las respuestas se grabaron en audio y los temas se discutieron en detalle por teleconferencia. El documento fue revisado por el Comité de la IFCC sobre el Laboratorio Clínico Basado en la Evidencia.

Capítulo VI

Uso de la troponina cardíaca y del péptido natriurético tipo B o del NT-proBNP en etiologías diferentes al Síndrome Coronario Agudo y Falla Cardíaca

- I. GENERALIDADES DE OTRAS ETIOLOGÍAS
 - A. Antecedentes y alcance
- II. USO DE BIOMARCADORES CARDÍACOS EN LA EVALUACIÓN DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA
 - A. Utilización de marcadores bioquímicos cardíacos en el contexto de la insuficiencia renal crónica
 - 1. Biomarcadores en insuficiencia renal crónica
- III. USO DE BIOMARCADORES EN LA EVALUACIÓN DE OTRAS ETIOLOGÍAS NO ISQUÉMICAS
 - A. Utilización de marcadores bioquímicos cardíacos en el contexto de etiologías no isquémicas
 - 1. Troponina cardíaca y BNP/NT-proBNP en otras etiologías no isquémicas
 - 2. Troponina cardíaca y BNP/NT-proBNP en embolia pulmonar
 - 3. Troponina cardíaca en pacientes críticos
- IV. USO DE BIOMARCADORES DESPUÉS DE CIRUGÍAS NO CARDÍACAS
 - A. Uso de marcadores bioquímicos cardíacos después de cirugías no cardíacas.
 - 1. Biomarcadores después de cirugías no cardíacas.
- V. USO DE BIOMARCADORES DESPUÉS DE UNA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA (ICP)
 - A. Uso de marcadores bioquímicos cardíacos después de una ICP
 - 1. Biomarcadores después de una ICP
- VI. USO DE BIOMARCADORES DESPUÉS DE CIRUGÍAS CARDÍACAS
 - A. Uso de marcadores bioquímicos cardíacos después de cirugías cardíacas
 - 1. Biomarcadores después de cirugías cardíacas
- VII. REFERENCIAS

I. Generalidades de otras etiologías

A. Antecedentes y alcance

Los biomarcadores cardíacos disponibles en la actualidad pueden definir la muerte celular, la lesión o disfunción de sistemas de órganos en particular, pero no pueden definir los mecanismos de los efectos observados. Los cardiólogos, los médicos de servicios de emergencias y los bioquímicos generalmente han actuado como si los biomarcadores cardíacos como las troponinas T (cTnT) e I (cTnI), el péptido natriurético tipo B (BNP) y el péptido natriurético tipo B N terminal (NT-proBNP) fueran específicos exclusivamente del síndrome coronario agudo y de la falla cardíaca, e implicaran estos diagnóstico y sus etiologías. Si bien es cierto que la liberación de cTn en la sangre es el resultado de una lesión al miocardio, no necesariamente es una lesión relacionada con una anomalía en una arteria coronaria, ni siquiera es el resultado de una isquemia aguda del miocardio. Por lo tanto, el diagnóstico del infarto agudo del miocardio (IAM) siempre debe estar enmarcado en el contexto clínico adecuado; esto incluye la advertencia de que la combinación de la isquemia con la necrosis no implica en sí una etiología coronaria. Esto adquiere particularmente mayor importancia cuando se usan valores de corte inferiores como el límite del percentil 99 en una población sana, los que detectan una variedad de anomalías más sutiles (1). La Tabla 6-1 muestra una lista de afecciones que pueden causar un incremento en la cTn en ausencia de una enfermedad coronaria isquémica declarada (2).

De manera similar, los incrementos en las concentraciones de BNP y NT-proBNP no son específicos solamente de la falla cardíaca. La Tabla 6-2 lista las condiciones que, además de la falla cardíaca pueden ocasionar un incremento en BNP y NT-proBNP (3-22). La disfunción renal es un motivo de confusión en la determinación de cTnT y cTnI así como de BNP y NT-proBNP. La cirugía cardíaca liberará biomarcadores cardíacos a la sangre debido a la lesión en el corazón durante el procedimiento quirúrgico. Aunque las concentraciones elevadas de cTn y péptidos natriuréticos no son específicas de la lesión isquémica o de la falla cardíaca, el incremento detectable en estos biomarcadores cardíacos ha sido relacionado con peores pronósticos, independientemente de su etiología.

Finalmente, también se debe reconocer que, aunque son poco frecuentes, pueden ocurrir incrementos falsos-positivos en cTn, BNP y NT-proBNP como resultado de errores analíticos. Aunque se redujo la incidencia de interferencias de ensayos causadas por anticuerpos atípicos, los inmunoensayos tienen el potencial de interferencias falso-positivas y falso-negativas (23) (24).

El alcance de las recomendaciones incluidas en esta sección se focalizará en otras etiologías que pueden afectar la interpretación de cTn y de los péptidos natriuréticos. Cuando haya pruebas científicas y médicas suficientes, se proveerán recomendaciones. Obsérvese que en los Capítulos I y III se presentan las generalidades del síndrome coronario agudo (SCA) y falla cardíaca con las definiciones, patogénesis y manejo desde la perspectiva de los marcadores bioquímicos. Los Capítulos I y III también incluyen recomendaciones específicas para el uso de marcadores bioquímicos en el diagnóstico y la estratificación del riesgo de pacientes, y para las decisiones clínicas en el contexto del SCA y de la falla cardíaca. Las recomendaciones para abordar los aspectos analíticos relacionados con los biomarcadores cardíacos del SCA y de la falla cardíaca se presentan en los Capítulos II y IV, respectivamente.

Tabla 6-1. Elevación de troponinas cardíacas sin enfermedad coronaria isquémica declarada¹

<ul style="list-style-type: none"> • Trauma (incluyendo contusión, ablación, estimulación, disparo del desfibrilador cardioversor implantable incluyendo desfibriladores auriculares, cardioversión, biopsia endomiocárdica, cirugía cardíaca, cierre del defecto septoatrial después de la intervención). • Falla cardíaca congestiva, aguda y crónica • Valvulopatía aórtica y cardiomiopatía hipertrófica obstructiva con HVI significativa • Hipertensión • Hipotensión, generalmente con arritmias • Pacientes postoperatorios de cirugías no cardíacas que parecen evolucionar bien • Insuficiencia renal • Pacientes en estado crítico, especialmente con diabetes, insuficiencia respiratoria, sangrado gastrointestinal, sepsis • Toxicidad por fármacos, por ej. adriamicina, 5-fluorouracil, herceptina, veneno de serpiente, envenenamiento con monóxido de carbono • Hipotiroidismo • Anomalías en vasomotricidad coronaria, incluyendo vasoespasmos coronarios • Síndrome de discinesia apical • Enfermedades inflamatorias, por ej. miocarditis, parvovirus B19, enfermedad de Kawasaki, sarcoidosis, vacuna antivariólica, o extensión del miocardio de BE • Pacientes post ICP que parecen no tener complicaciones • Embolia pulmonar, hipertensión pulmonar grave • Sepsis • Quemaduras, especialmente si el área total de la quemadura (TBSA, superficie total del cuerpo) es >30% • Enfermedades infiltrativas incluyendo amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis y esclerodermia • Enfermedad neurológica aguda, incluyendo accidentes cerebrovasculares, sangrados subaracnoideos • Rabdomiolisis con lesión cardíaca • Vasculopatía del trasplante • Agotamiento vital
<p>¹ Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. CMAJ 2005;173:1191-202.</p>

Tabla 6-2. Concentraciones elevadas de BNP/NT-proBNP sin falla cardíaca declarada (referencias)

<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades cardíacas inflamatorias (3-5) • Hipertensión arterial sistémica con HVI (6-8) • Hipertensión pulmonar (9-11) • Insuficiencia renal crónica o aguda (12)(13) • Cirrosis hepática ascítica (14-16) • Trastornos endocrinos como: • Hiperaldosteronismo (17)(18) • Tumores adrenales (19) • Hipertiroidismo (20-22)

II. Uso de biomarcadores cardíacos en la evaluación de pacientes con insuficiencia renal crónica

A. Utilización de marcadores bioquímicos cardíacos en el contexto de insuficiencia renal crónica

<p>Recomendaciones para el uso de marcadores bioquímicos en el contexto de insuficiencia renal crónica</p>
<p>Clase I</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Se garantiza la medición de la cTn para la evaluación del IM en pacientes con insuficiencia renal con síntomas (por ej. dolor torácico agudo), electrocardiogramas (ECG) u otras pruebas clínicas que sugieran isquemia del miocardio. (Nivel de evidencia A) 2. En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET), y en todos los pacientes que puedan tener elevaciones del valor basal de la cTn y que presentan posible SCA, se debe recurrir a los cambios dinámicos de 20% o más en los valores de la cTn para definir a aquellos con infarto agudo del miocardio. (Nivel de evidencia B).
<p>Clase IIb</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La cTnT y cTnI pueden usarse como medios para definir el riesgo de mortalidad en pacientes con ERET y arrojar valores basales para realizar comparaciones cuando se midan en el contexto de un cambio clínico agudo. (Nivel de evidencia B) 2. En pacientes con insuficiencia renal, se pueden utilizar las pruebas de BNP o NT-proBNP en el contexto agudo para <i>descartar</i> o <i>confirmar</i> el diagnóstico de falla cardíaca entre pacientes que presentan signos y síntomas ambiguos. Sin embargo, se deben utilizar diferentes valores de decisión (corte) en pacientes con tasa de filtración glomerular estimada > 60 mL/min/1,73 m². (Nivel de evidencia B).
<p>Clase III</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. No se garantiza la medición de rutina del BNP/NT-proBNP en pacientes con enfermedad renal asintomática en etapa terminal. (Nivel de evidencia B).

1. BIOMARCADORES EN INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

El incremento en la concentración de cTnT y cTnI en el contexto de enfermedad renal en etapa terminal (ERET) representa una lesión cardíaca. En pacientes con sospecha de SCA, un cambio dinámico en la cTnI indica un diagnóstico de IAM (25) (26) y justifica una investigación/tratamiento más exhaustivo. Un valor de corte recomendado de cTn de 20% o más a las 6-9 horas después del comienzo de los síntomas, representa un cambio significativo (3 SD) en la cTn en base a CV analítico de 5-7%, típico de la mayor parte de los ensayos en rangos de concentración que indican IAM. Los pacientes con ERET con concentraciones elevadas de cTn tienen un riesgo más alto de muerte (a largo plazo) que los pacientes que no presentan aumentos de la cTn en esta situación. Utilizando un punto de corte de 0,03 µg/L para cTnT (coeficiente de variación del 10%), Aviles *et al.* registraron un riesgo 2,7 veces más alto (IC 95%: 1,9-3,8) de infarto de miocardio o muerte a los 30 días entre los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo en el cuartil más bajo del *clearance* de creatinina (27). Datos recientes sugieren que incluso en el caso de una concentración basal elevada, en casos de lesión isquémica aguda, se produce un aumento adicional. Por lo tanto, los incrementos agudos se pueden discriminar de las elevaciones crónicas, cuando se observa un patrón de resultados crecientes (28-30). Dada la importancia de los incrementos agudos como elemento pronóstico, similar al observado en ausencia de ERET, se ha sugerido que el uso de intervenciones farmacológicas agudas o invasivas en pacientes con evidencia de isquemia y cTn elevada compensa el riesgo de sangrado y disfunción renal elevada (31).

Los cambios agudos en cTn son una consideración importante en aquellos pacientes con ERET e incrementos crónicos que no son en sí benignos. Estas concentraciones anormales han sido elementos de predicción de un pronóstico adverso a corto y/o largo plazo en casi todos los estudios disponibles. En un estudio de 224 individuos, las concentraciones elevadas de cTnT estuvieron fuertemente asociadas con enfermedad difusa de la arteria coronaria y constituyeron un elemento de predicción independiente de muerte (32). Se obtuvieron resultados prácticamente idénticos en relación con la muerte a causa de niveles de cTnT a 1, 2 y 3 años de seguimiento de 733 pacientes; los *odds ratios* variaban entre 2,2 y 2,5 y había una gradación del riesgo en relación con la magnitud de los incrementos (33). La incidencia de valores anormales en esta cohorte fue considerablemente más alta para cTnT que para cTnI; 82% de los pacientes con ERET tuvieron un incremento en la cTnT, en comparación con sólo 6% que incrementaron la cTnI cuando se utilizó el percentil 99 del límite del punto de corte. Además, la prevalencia de

concentraciones elevadas de cTn variaba de acuerdo al ensayo que se utilizó para realizar la medición. Una cantidad sustancialmente mayor de pacientes tenía cTnT elevada (85%) en comparación con la cTnI por cualquiera de los métodos de cTnI (Beckman 19%, Dade 5%). La concordancia de porcentajes entre los ensayos Beckman y Dade sobre la cTnI elevada fue de 85% ($\kappa=0,32$). Las tasas de mortalidad a dos años en base a cTnI elevada sin tener en cuenta el estado de la cTnT fueron de 61% con el ensayo de Dade y de 47% con el ensayo de Beckman (34). Por lo tanto, ambos marcadores son predictivos de riesgo en ERET. Sin embargo, la cTnI parece ser menos útil de rutina, porque la frecuencia de los valores elevados asociados con el mayor riesgo de eventos adversos es notablemente más baja.

Aunque se desconoce la razón exacta de esta diferencia, probablemente esté relacionada con el mecanismo mediante el cual se libera, se degrada y/o se elimina de circulación la cTn. Hay sugerencias que indican que el proceso de diálisis en sí mismo puede afectar los valores de cTn, aunque los cambios en la concentración de cTn debido al procedimiento no son importantes (35). Recientemente, la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos ha autorizado a la cTnT como biomarcador para la estratificación del riesgo en pacientes con ERET para toda causa de muerte, y el uso de cTnT para esta indicación está sugerido en la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* [Iniciativa en calidad de resultados de enfermedades renales] (29). En ausencia de isquemia del miocardio, no hay intervenciones terapéuticas específicas conocidas para reducir el riesgo cardiovascular que puedan recomendarse exclusivamente en base a los resultados de las pruebas de cTn en pacientes con ERET. Sin embargo, la disponibilidad de dichos valores basales simplificaría el cuidado de pacientes con ERET que presentan una variedad de problemas para el Servicio de Emergencias (SE) y/o para la evaluación y atención hospitalaria.

También se ha observado que los incrementos en las concentraciones de BNP y NT-proBNP tienen importancia relacionada con el pronóstico en pacientes con ERET. Zoccali *et al.* informaron probabilidades relativas de 6,72 (CI 95%: 2,44-18,54) para muerte cardiovascular entre pacientes sometidos a diálisis con concentración elevada de BNP (36). Varios investigadores han combinado los resultados de los biomarcadores para determinar si proveen información agregada sobre la estratificación del riesgo. En un análisis de cTnT, cTnI, péptidos natriuréticos auriculares y cerebrales, en pacientes en diálisis crónica, solamente la cTnT constituyó un elemento de predicción independiente de muerte (37). Sin embargo, Apple *et al.* descubrieron que la cTnT, la cTnI y la proteína C reactiva de alta sensibilidad fueron elementos independientes de predicción de muerte en pacientes con ERET (34). En este estu-

dio, NT-proBNP tuvo valor pronóstico pero no fue independiente de la cTn. Al comparar los resultados de BNP directamente con los de NT-proBNP en pacientes con enfermedad renal crónica, Vickery *et al.* sugirieron que las concentraciones de NT-proBNP se veían más afectadas por una función renal disminuida (38). El NT-proBNP no tiene receptores y las endopeptidasas neutrales no lo degradan, sino que se excreta en la orina (39).

III. Uso de biomarcadores en la evaluación de otras etiologías no isquémicas

A. Uso de biomarcadores cardíacos en el contexto de etiologías no isquémicas

Recomendaciones para el uso de marcadores bioquímicos en otras etiologías no isquémicas

Clase IIb

1. Se puede justificar la telemetría cardíaca elevada para pacientes con valores de cTn elevados luego de un traumatismo de tórax. (Nivel de evidencia B).
2. Se puede usar la medición de cTn para definir el riesgo entre pacientes gravemente enfermos. (Nivel de evidencia A).
3. Los valores elevados de cTn identifican individuos con alto riesgo de desarrollar falla cardíaca congestiva al ser tratados para el cáncer con tratamiento con adriamicina. (Nivel de evidencia B).
4. Los valores elevados de cTn identifican a individuos con mayor riesgo de embolia pulmonar aguda. (Nivel de evidencia B).
5. Se pueden justificar las mediciones de rutina de BNP/NT-proBNP entre pacientes con etiologías no isquémicas como sepsis, miocarditis o embolia pulmonar. (Nivel de evidencia C).

Clase III

1. La liberación de cTn en pacientes con cáncer que están siendo sometidos a quimioterapias cardiopélicas representa una lesión del miocardio, que puede estar asociada con un pronóstico peor (Nivel de evidencia B). Sin embargo, no se justifican las mediciones de rutina de cTnT o cTnI entre pacientes con cáncer sometidos a quimioterapias que son tóxicas para el corazón (excepto aquellos pacientes que reciben adriamicina). (Nivel de evidencia C).

1. cTn Y BNP/NT-proBNP EN OTRAS ETIOLOGÍAS NO ISQUÉMICAS

Años después de los primeros ensayos comerciales de cTn, no ha habido estudios básicos o clínicos que demuestren que la cTn pueda liberarse desde cualquier

otro tejido que no sean el corazón. Por lo tanto, la cTn encontrada en concentraciones que exceden el percentil 99 de una población de referencia refleja una lesión reciente del miocardio. Sin embargo, los incrementos de cTnT o cTnI no implican una etiología isquémica en la lesión ni necesariamente están asociados con un evento coronario agudo. La cTn puede observarse en lesiones del corazón no isquémicas, entre pacientes con enfermedades críticas (40-47), quimioterapia (48-53), miocarditis (54), traumatismo de tórax (55) (56), accidente cerebrovascular (57), embolia pulmonar (58-62), sepsis (63-65) y otras condiciones (66) (67). Se estima que estos hallazgos representan una lesión del miocardio en curso. A pesar de ello, hay varias situaciones en las cuales la detección de valores elevados de cTn puede ser útil clínicamente. En un meta-análisis llevado a cabo en 6 estudios de traumatismo de tórax con posible contusión del miocardio (56), se concluyó que la cTn era un indicador sensible de lesión del miocardio. Dado que se sabe que la contusión del miocardio causa prolongación de QTc que puede estar asociada con arritmias malignas fatales, el monitoreo de dichos individuos con respecto a las arritmias es un complemento de cuidado racional que todavía no ha sido demostrado. La tropoina también se puede liberar en pacientes sometidos a quimioterapia, como con las antraciclinas, los que pueden desarrollar falla cardíaca. Los estudios recientes sugieren que en pacientes con troponina cardíaca elevada, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina reduce drásticamente la frecuencia de falla cardíaca (68).

2. cTn Y BNP/NT-proBNP EN EMBOLIA PULMONAR

Entre los pacientes con embolia pulmonar (EP), los datos confirman la asociación de los incrementos de cTn con peores pronósticos. La Vecchia *et al.* demostraron que cuando la cTnI era $\leq 0,6 \mu\text{g/L}$, la mortalidad era de 4,8% versus 36% para cTnI $>0,6 \mu\text{g/L}$ (59). En un estudio de 56 pacientes consecutivos con EP confirmada, la mortalidad durante la hospitalización fue de 44% entre pacientes cTnT positivos ($>0,1 \mu\text{g/L}$) versus 3% entre aquellos en los que TnT fue $\leq 0,1 \text{ ng/mL}$ (59). Además de la mortalidad, el uso de fármacos inotrópicos, la necesidad de resucitación y la ventilación mecánica fueron significativamente más altos entre los pacientes con cTnT positiva. Esto probablemente sea porque los aumentos de cTn tienen correlación con el grado de disfunción del ventrículo derecho, un factor que se sabe está asociado con el pronóstico entre pacientes con embolia pulmonar (60). Aunque las implicancias terapéuticas de dichos incrementos no son claras, es importante asignar el diagnóstico correcto en estos pacientes, dado que el índice de mortalidad entre pacientes con EP y cTn positiva es sustancialmente más alto que entre

los pacientes con IAM, con la excepción de aquellos con *shock* cardiogénico. En ambos estudios citados anteriormente, la tasa de pacientes con EP y cTn positivo fue aproximadamente 30%, mientras que sólo aproximadamente 5% de los pacientes con IAM desarrolló *shock* cardiogénico en los registros NRMI-2 y NRMI-3 (1994-2000). Es poco probable que los modelos de ajuste de riesgo de IAM reflejen índices de mortalidad por EP elevados: mientras que los índices de mortalidad por *shock* cardiogénico son altos, la incidencia del *shock* es baja. Por lo tanto, asignar el diagnóstico de IAM a pacientes con EP probablemente resultaría en una tasa de mortalidad observada/esperada por IAM sesgada.

En la actualidad, sigue sin quedar claro qué hacer en términos terapéuticos en respuesta a dichos incrementos y si los incrementos de cTn y/o BNP o NT-proBNP proveen o no más información. Algunos expertos recomendaron la consideración del tratamiento fibrinolítico o trombectomía invasiva para aquellos pacientes identificados como de alto riesgo en base a valores elevados de cTn y/o BNP o NT-proBNP entre pacientes con embolia pulmonar submasiva (62).

3. cTn EN PACIENTES CRÍTICOS

Los incrementos de cTn son comunes entre pacientes gravemente enfermos, por ej., con sepsis. Mientras que están estrechamente relacionados con la disfunción del ventrículo izquierdo, con la necesidad de soporte inotrópico y con el pronóstico (63) (64), las implicancias terapéuticas de dichos incrementos todavía no han sido definidas completamente. Estos principios pueden servir en muchas otras situaciones en las cuales se observa un incremento de la cTn. Sin embargo, hasta que se realicen estudios sistemáticos sobre la utilidad de la cTn para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento en estas etiologías no isquémicas, la relación seguirá siendo confusa. BNP y NT-proBNP también han sido utilizados en muchas de estas condiciones clínicas (65-67) pero estos estudios son menos extensivos en el presente que aquellos con cTn.

IV. Uso de biomarcadores después de cirugías no cardíacas

A. Uso de marcadores bioquímicos cardíacos después de cirugías no cardíacas

1. BIOMARCADORES DESPUÉS DE CIRUGÍAS NO CARDÍACAS

La lesión isquémica del miocardio puede ocurrir en pacientes sometidos a una cirugía que no involucra al miocardio (66). La creatinquinasa (CK) y CK-MB son

Recomendaciones para el uso de marcadores cardíacos después de cirugías no cardíacas

Clase IIb

1. La cTnT y cTnI están recomendadas en pacientes que se someten a cirugías no cardíacas si existe un problema de isquemia cardíaca. Las concentraciones de corte utilizadas para el diagnóstico de IM son adecuadas. (Nivel de evidencia C).
2. La cTnT y cTnI están recomendadas en la evaluación de pacientes post-quirúrgicos que fueron sometidos a cirugía vascular dada la alta frecuencia de enfermedad coronaria subyacente y de eventos perioperatorios asociados. Dichos incrementos parecen estar ocasionados por la isquemia y son altamente predictivos de mortalidad a corto y largo plazo. Las concentraciones de corte utilizadas para el diagnóstico de IM son adecuadas. (Nivel de evidencia B).
3. Los incrementos post-operatorios de cTn están asociados con un pronóstico adverso y deberían dar lugar a seguimientos clínicos. (Nivel de evidencia B).

Clase III

1. No se justifican las mediciones de rutina de BNP/NT-proBNP entre pacientes sometidos a cirugía no cardíaca. (Nivel de evidencia C).

biomarcadores menos confiables comparados con la cTn para evaluar las complicaciones isquémicas del miocardio ya que estas enzimas se liberan por la lesión del músculo esquelético como resultado de la cirugía. La cTn es específica de la lesión cardíaca y normalmente no se libera en cirugías no cardíacas (70). Por lo tanto, las concentraciones elevadas de cTn después de las cirugías no cardíacas son marcadores de lesión del miocardio y son elementos de predicción de un resultado adverso a los 6 y 12 meses (71-73). Los incrementos de cTnT por encima de 0,03 µg/L (CV 10% en el punto de corte) fueron indicadores de necrosis oculta del miocardio y un marcador independiente de mortalidad (*odds ratio* de 14,9; IC 95%: 3,7-60,3) (74). Se encontraron resultados similares para la cTnI (*odds ratio* 9,8, IC 95%: 3,0-32) (75). Aunque parece que los incrementos de cTn proveen información para el pronóstico en muchos escenarios quirúrgicos, la etiología de los incrementos, su valor absoluto y la significancia en los pronósticos a corto o largo plazo pueden variar. Por ejemplo, en pacientes con cirugía vascular, los incrementos de cTn tienen una estrecha correlación con la gravedad y la duración de los cambios en el segmento ST en un grupo de pacientes que tienen alta incidencia de enfermedad coronaria subyacente y estos incrementos son elementos de pronóstico importantes (76). Además, los incrementos están asociados con consecuencias clínicas tempranas o tardías, sugiriendo así la necesidad de intervención cuando suceden en el hospital (69). La eviden-

cia actual sugiere un rol a los monitoreos de rutina de los marcadores cardíacos sólo en el caso de pacientes con cirugía vascular. Aunque no tan bien estudiados, no es tan probable que los incrementos en pacientes ortopédicos (dependiendo de la edad y otras características) estén relacionados con la enfermedad cardíaca isquémica sino que podrían estar asociados con la embolia pulmonar, complicación post-operatoria frecuente (77). Por lo tanto, cada grupo quirúrgico debe ser evaluado en forma individual. Las evidencias actuales sugieren un rol en el monitoreo de cTn solamente en el caso de pacientes con cirugía vascular. En la actualidad, no hay evidencia del rol potencial de BNP/NT-proBNP en cirugías no cardíacas.

V. Uso de biomarcadores después de una intervención coronaria percutánea (ICP)

A. Uso de marcadores bioquímicos cardíacos después de una ICP

1. BIOMARCADORES DESPUÉS DE UNA ICP

Recomendaciones para el uso de biomarcadores después de una ICP

Clase IIb

1. Es apropiado medir la cTnT o cTnI antes y después de una intervención coronaria percutánea para determinar la presencia de lesión cardíaca isquémica si el valor basal previo al procedimiento es menor al percentil 99 para la población control de referencia. Cualquier incremento es indicativo de lesión cardíaca. Sin embargo, en la actualidad no hay evidencias suficientes para recomendar la concentración específica del punto de corte de la cTn. (Nivel de evidencia C).

Clase III

1. No se justifican las mediciones de rutina de BNP/NT-proBNP entre pacientes sometidos a ICP. (Nivel de evidencia C).
2. Si la cTn de línea basal previa al procedimiento se incrementa por encima del percentil 99 de una población control de referencia, no se deben utilizar los marcadores bioquímicos para estimar si los incrementos están relacionados con el procedimiento o con la progresión del estado de la enfermedad subyacente que generó la necesidad del procedimiento. Si se encuentran disponibles los valores seriados de cTn previos al procedimiento, una tendencia descendente seguida por un incremento de 20% o más posterior al procedimiento puede ser indicativa de una nueva lesión del miocardio, incluso si cualquiera o todos los resultados previos al procedimiento están por encima del percentil 99. (Nivel de evidencia C).

La lesión del miocardio debida al procedimiento ha sido tema de debate desde los inicios de la técnica hace 30 años (78). La liberación de cTn después de una ICP varía en incidencia de 14 a 48% (79-83). Esta amplia variación es causada por el ensayo y por las correspondientes concentraciones del punto de corte utilizados, así como también por la indicación subyacente del procedimiento de revascularización (por Ej. agudo *versus* electivo) y el tipo de procedimiento realizado. En la mayoría de estos estudios, las concentraciones del punto de corte de cTnT o cTnI fueron más altas que el percentil 99 o el valor CV 10%. Estos y otros estudios han demostrado sistemáticamente que los incrementos en cTn y/o CK-MB posteriores al procedimiento están asociados con eventos clínicos adversos importantes. De hecho, los incrementos menores en CK-MB están asociados con un incremento en la mortalidad a los 6 meses, un riesgo similar al observado con IAM espontáneos en cualquier concentración de CK-MB (84). En un estudio de ICP electiva, el incremento en cTnI (13,6% de los pacientes) estuvo asociado a la presencia de oclusiones de una ramificación y trombosis (81). En los 481 pacientes con SCA e ICP inscriptos en el Ensayo SYMPHONY, 48% tenía cTnI elevada, asociada con eventos de IM de 90 días, isquemia grave recurrente y la combinación de muerte o IM (80). Se registraron resultados similares para la cTnT, en los cuales las concentraciones anormales resultaron en *odds ratios* de muerte o IM de 2,64 (IC 95% 1,37-5,10) (79). Los incrementos de cTnI posteriores al procedimiento también tenían correlación con la perfusión disminuida a nivel tisular medida por angiografía usando el grado de perfusión miocárdica TIMI (trombólisis en el infarto de miocardio) y ecocardiografía miocárdica con contraste intra-coronario (82). Aunque se desconoce el mecanismo, la perfusión tisular disminuida en pacientes con cTn elevada puede ser responsable de la incidencia elevada de eventos cardíacos adversos.

Los datos recientes desafiaron el concepto de que los incrementos de cTn posteriores al procedimiento tengan significancia como elementos de pronóstico. Cuando se utiliza la referencia de cTn en el análisis, la significancia como elemento de pronóstico de los valores posteriores al procedimiento se omite por completo, sugiriendo que es el valor previo al procedimiento el que define el riesgo. Cuando el valor cTn de referencia es normal, los incrementos en cTn y CK-MB son modestos y no están asociados a eventos a largo plazo (85). La *Task Force on Invasive Cardiology* [Comisión de Cardiología Invasiva] de la *European Society of Cardiology* [Sociedad Europea de Cardiología] (ESC, por sus siglas en inglés) recomendó una concentración de corte de CK-MB 5 veces mayor al límite superior normal (86). La convención anterior había sido el uso de un incremento 3 veces mayor (87).

VI. Uso de biomarcadores después de cirugías cardíacas

A. Uso de marcadores bioquímicos cardíacos después de cirugías cardíacas

Recomendaciones para el uso de biomarcadores después de una cirugía cardíaca

Clase IIa

1. Mientras más elevados sean los valores de cTn luego de la operación, mayor es el riesgo de eventos cardíacos adversos. (Nivel de evidencia B).
2. Además de un incremento mayor a 5 veces en cTn después del procedimiento, deberían utilizarse criterios clínicos de otras prueba diagnósticas (fuera del laboratorio) para distinguir componentes relacionados con el procedimiento operatorio y la cardioprotección contra eventos vasculares. (Nivel de evidencia C).
3. Los incrementos en los valores basales previos al procedimiento de la cTn ayudan a definir el riesgo entre pacientes sometidos a cirugía cardíaca. (Nivel de evidencia C).

Clase III

1. En este momento, no hay evidencias suficientes para recomendar mediciones de rutina de BNP/NT-proBNP antes o después de la cirugía cardíaca. (Nivel de evidencia C).

1. BIOMARCADORES DESPUÉS DE CIRUGÍAS CARDÍACAS

Durante muchos años, se ha reconocido que los pacientes sometidos a cirugías cardíacas liberan una cantidad de proteínas cardíacas como CK y cTn. Existe una relación entre los incrementos de los biomarcadores y los detalles del procedimiento en sí mismo, como los tiempos de pinzamiento cruzado y del *bypass* cardiopulmonar, la naturaleza de la solución cardiopléjica, soluciones frías *versus* tibias, etc. (88-96). Los datos recientes de imágenes de resonancia magnética (IRM) sugieren que la mayor parte de las lesiones observadas después de una cirugía de *bypass* son subendocardiales y apicales y probablemente estén relacionadas con la preservación cardíaca (92). La lesión transmural se observa solamente con incrementos muy marcados de cTn potencialmente relacionados con un evento vascular primario (92) (97). Por lo tanto, si el diagnóstico de IM debe reflejar un evento vascular primario, es difícil definir un valor de corte adecuado. Varios estudios clínicos demostraron que las concentraciones de cTnT y cTnI que son mucho más elevadas que los valores de corte del IAM están asocia-

das con la morbilidad y mortalidad a largo plazo durante la hospitalización (98-104). En general, mientras más elevado sea el valor, peor será el pronóstico (105). Además, mientras más elevado sea el valor, habrá más probabilidades de participación transmural, que muchos pueden equiparar con un evento vascular en oposición con la lesión cardíaca relacionada con el procedimiento en sí mismo (97). Sin embargo, estudios que utilizan la angiografía para definir la oclusión de la endoprótesis vascular o del vaso nativo han hallado que hay una superposición sustancial entre los valores en aquellos individuos con y sin oclusión de la endoprótesis (106). En una serie reciente que utilizó un incremento marcado de cTn para definir la oclusión posible de la endoprótesis vascular (107), solamente 67 de 118 pacientes habían tenido un evento vascular primario. Por lo tanto, se necesitan criterios adicionales que vayan más allá de los marcadores para definir un evento vascular después de una cirugía de *bypass*. Dado el hecho y la necesidad de evaluar a los pacientes con una variedad de tipos quirúrgicos (extracorpóreas, por ejemplo), se podría aconsejar utilizar un valor de corte bajo (por ejemplo, un aumento de 5 veces) junto con otros criterios. Sin embargo, independientemente del mecanismo, mientras más elevado sea el valor, mayores son las probabilidades de que ocurran eventos clínicos adversos posteriores.

En la actualidad, existen pocos datos sobre el uso de BNP y NT-proBNP para la estratificación de riesgo de eventos adversos después de la cirugía cardíaca. En contraste con la cTn, la mayoría de los estudios sobre BNP se han focalizado en los valores predictivos de concentraciones preoperatorias. Un estudio sugirió que los valores de BNP previos a la operación predicen la necesidad de balones intra-aórticos de contra-pulsación, internación prolongada en el hospital y una mortalidad de un año (108). En otro estudio, el incremento de BNP preoperatorio predecía una fibrilación auricular postoperatoria (109). Dichos estudios abordan la aptitud de los pacientes sometidos a cirugías cardíacas y no las complicaciones o episodios perioperatorios.

VII. Referencias

1. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959–69.
2. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ* 2005; 173: 1191–202.

3. Mocelin AO, Issa VS, Bacal F, Guimaraes GV, Cunha E, Bocchi EA. The influence of aetiology on inflammatory and neurohumoral activation in patients with severe heart failure: a prospective study comparing Chagas' heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 869–73.
4. Finkelstein A, Michowitz Y, Abashidze A, Miller H, Keren G, George J. Temporal association between circulating proteolytic, inflammatory and neurohormonal markers in patients with coronary ectasia. *Atherosclerosis* 2005; 179: 353–9.
5. Karadag O, Calguneri M, Yavuz B, Atalar E, Akdogan A, Kalyoncu U, *et al.* B-type natriuretic peptide (BNP) levels in female systemic lupus erythematosus patients: what is the clinical significance? *Clin Rheumatol* 2007 Feb 21; in press.
6. Park MH, Uber PA, Scott RL, Mehra MR. B-type natriuretic peptide in heart transplantation: an important marker of allograft performance. *Heart Fail Rev* 2003; 8: 359–63.
7. Pruszczyk P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction. *J Card Fail* 2005; 11(5 Suppl): S65–9.
8. Persu A, De Plaen JF. Recent insights in the development of organ damage caused by hypertension. *Acta Cardiol* 2004; 59: 369–81.
9. Burke MA, Cotts WG. Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions. *Heart Fail Rev* 2007 Mar 8; in press.
10. Yap LB. B-type natriuretic Peptide and the right heart. *Heart Fail Rev* 2004; 9: 99–105
11. Yap LB, Ashrafian H, Mukerjee D, Coghlan JG, Timms PM. The natriuretic peptides and their role in disorders of right heart dysfunction and pulmonary hypertension. *Clin Biochem* 2004; 37: 847–56.
12. Safley DM, Awad A, Sullivan RA, Sandberg KR, Mourad I, Boulware M, *et al.* Changes in B-type natriuretic peptide levels in hemodialysis and the effect of depressed left ventricular function. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12: 117–24.
13. Horl WH. Natriuretic peptides in acute and chronic kidney disease and during renal replacement therapy. *J Investig Med* 2005; 53: 366–70.
14. Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, Ashrafian H, Coghlan JG. Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest* 2004; 126: 1330–6.
15. Yildiz R, Yildirim B, Karıncaoglu M, Harputluoglu M, Hilmioglu F. Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1115–20.
16. Henriksen JH, Gotze JP, Fuglsang S, Christensen E, Bendtsen F, Moller S. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut* 2003; 52: 1511–17.
17. Kato J, Etoh T, Kitamura K, Eto T. Atrial and brain natriuretic peptides as markers of cardiac load and volume retention in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 2005; 18: 354–7.
18. Lee YJ, Lin SR, Shin SJ, Lai YH, Lin YT, Tsai JH. Brain natriuretic peptide is synthesized in the human adrenal medulla and its messenger ribonucleic acid expression along with that of atrial natriuretic peptide are enhanced in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1476–82.
19. Totsune K, Takahashi K, Murakami O, Satoh F, Sone M, Ohneda M, *et al.* Immunoreactive brain natriuretic peptide in human adrenal glands and adrenal tumors. *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 352–6.
20. Wei T, Zeng C, Tian Y, Chen Q, Wang L. B-type natriuretic peptide in patients with clinical hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 8–11.
21. Schultz M, Faber J, Kistorp C, Jarlov A, Pedersen F, Wiinberg N, *et al.* N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide O(NT-pro-BNP) in different thyroid function states. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 60: 54–9.
22. Kohno M, Horio T, Yasunari K, Yokokawa K, Ikeda M, Kurihara N, *et al.* Stimulation of brain natriuretic peptide release from the heart by thyroid hormone. *Metabolism* 1993; 42: 1059–64.
23. Kricka LJ. Interferences in immunoassay—still a threat. *Clin Chem* 2000; 46: 1037–8.
24. Eriksson S, Halenius H, Pilkki K, Hellman J, Pettersson K. Negative interference in cardiac troponin I immunoassays by circulating cardiac troponin autoantibodies. *Clin Chem* 2005; 51: 839–47.
25. McLaurin MD, Apple FS, Falahati A, Murakami MA, Miller EA, Sharkey SW. Cardiac troponin I and creatine kinase MB mass to rule out myocardial injury in hospitalized patients with renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1998; 82: 973–5.
26. McCullough PA, Nowack RM, Foreback C, Tokarski G, Tomianovich MC, Khoury KR, *et al.* Performance of multiple cardiac biomarkers measured in the emergency department in patients with chronic kidney disease and chest pain. *Acad Emerg Med* 2002; 9: 1389–96.
27. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, *et al.* Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with and without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346: 2047–52.
28. Le EHY, Klootwijk PJ, Weimar W, Zietse R. Significance of acute versus chronic troponin T

- elevation in dialysis patients. *Nephron Clin Prac* 2004; 98: c87–92.
29. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(suppl 3): S1–S154.
 30. Jaffe AS. Chasing troponin. How low can you go if you can see the rise? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1763–4.
 31. Scirica BM, Morrow DA. Troponins in acute coronary syndromes. *Prog Cardiovasc Dis* 2004; 47: 177–88.
 32. deFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, Tiblier E, Sperger H, Tocchi M, Christenson R, *et al.* Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA* 2003; 290: 353–9.
 33. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 2941–5.11.
 34. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Multi-biomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all cause death. *Clin Chem* 2004; 50: 2279–85.
 35. Wayand D, Baum H, Schatzle G, Scharf J, Neumeier D. Cardiac troponin T and I in end-stage renal failure. *Clin Chem* 2000; 46: 1345–50.
 36. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cataliotti A, *et al.* Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1508–15.
 37. Ishii J, Nomura M, Okuma T, Minagawa T, Naruse H, Mori Y, *et al.* Risk stratification using serum concentrations of cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease on chronic maintenance dialysis. *Clin Chim Acta* 2001; 312: 69–79.
 38. Vickery S, Price CP, John RI, Abbas NA, Webb MC, Kempson ME, *et al.* B-type natriuretic peptide and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 610–20.
 39. Ng LL, Geeranavar S, Jennings SC, Loke I, O'Brien RJ. Diagnosis of heart failure using urinary natriuretic peptides. *Clin Science* 2004; 106: 129–33.
 40. Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, Schechtman KB, Ladenson JH, Jaffe AS. Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication. *JAMA* 1995; 273: 1945–9.
 41. Wright RS, Williams BA, Lewis L, Ladenson JH, Cramner H, Gallahue F, *et al.* Elevations of cardiac troponin I are associated with increased short-term mortality in non-cardiac critically ill emergency department patients. *Am J Cardiol* 2002; 90: 634–636.
 42. Wu TT, Yuan A, Chen CY, Chen WJ, Luh KT, Kuo SH, *et al.* Cardiac troponin I levels are a risk factor for mortality and multiple organ failure in non-cardiac critically ill patients and have an additive effect to the APACHE II score in outcome prediction. *Shock* 2004; 22: 95–101.
 43. Landesberg G, Vesselov Y, Einav S, Goodman S, Sprung CL, Weissman C. Myocardial ischemia, cardiac troponin, and long-term survival of high-cardiac risk critically ill intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2005; 33: 1281–7.
 44. King DA, Codish S, Novack V, Barski L, Almog Y. The role of cardiac troponin I as a prognosticator in critically ill medical patients: a prospective observational cohort study. *Crit Care* 2005; 9: R390–5.
 45. Relos RP, Hasinoff IK, Beilman GJ. Moderately increased serum troponin concentrations are associated with increased morbidity and mortality rates in surgical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 2598–603.
 46. Quenot JP, Le Teuff G, Quantin C, Doise JM, Abrahamowicz M, Masson D, *et al.* Myocardial injury in critically ill patients: relation to increased cardiac troponin I and hospital mortality. *Chest* 2005; 128: 2758–64.
 47. Minkin R, Cotiga D, Noack S, Dobrescu A, Homel P, Shapiro JM. Use of admission troponin in critically ill medical patients. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 334–8.
 48. Cardinale D, Sandri MGT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantgia G, *et al.* Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 517–22.
 49. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civilli M, *et al.* Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114: 2474–81.
 50. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoyek S, *et al.* cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncology* 2005; 16: 798–804.
 51. Specchia G, Buquicchio C, Pansini N, Di Serio F, Liso V, Pastore D, *et al.* Monitoring of cardiac function on the basis of serum troponin I levels in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. *J Lab Clin Med* 2005; 145: 212–20.
 52. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, *et al.* The effect of

- dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004 Jul 8; 351(2): 145–53.
53. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB, *et al*. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*. 1997 Oct 21; 96(8): 2641–8.
 54. Greaves K, Oxford JS, Price CP, Clarke GH, Crake T. The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults: measurement of cardiac troponins I and T in 152 patients with acute influenza infection. *Arch Inter Med* 2003; 163: 165–8, 2003.
 55. Bertinchant JP, Polge A, Mohty D, Nguyen-Ngoc-Lam R, Estorc J, *et al*. Evaluation of incidence, clinical significance, and prognostic value of circulating cardiac troponin I and T elevation in hemodynamically stable patients with suspected myocardial contusion after blunt chest trauma. *J Trauma Infect Crit Care* 2000; 48: 924–31.
 56. Jackson L, Stewart A. Use of cardiac troponin for the diagnosis of myocardial contusion after blunt chest trauma. www.emjonline.com
 57. di Angelantonio E, Fiorelli M, Toni D, Sacchetti ML, Lorenzano S, Falcou A, *et al*. Prognostic significance of admission levels of cardiac troponin I in patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psych* 2005; 76: 76–81.
 58. Giannitis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, *et al*. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary emboli. *Circulation* 2000; 102: 211–7.
 59. La Vecchia L, Ottani F, Favero L, Spadaro GL, Rubboli A, Boanno C, *et al*. Increased cardiac troponin I on admission predicts in-hospital mortality in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211–7.
 60. Scridon T, Scridon C, Skali H, Alvarez A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005; 96: 303–5.
 61. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM, *et al*. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 1576–8.
 62. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part II: treatment and prophylaxis. *Circulation* 2006; 114: e42–7.
 63. Maeder M, Fehr T, Rickli H, Ammann P. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest* 2006; 129: 1349–66.
 64. Spies C, Haude V, Fitzner R, Schroder K, Overbeck M, RUnkel N, *et al*. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 1998; 113: 1055–63.
 65. Ammann P, Fehr T, Minder EI, Gunter C, Bertel O. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Int Care Med* 2001; 27: 965–9.
 66. Castillo JR, Zagler A, Carrillo-Jimenez R, Hennekens CH. Brain natriuretic peptide: a potential marker for mortality in septic shock. *Int J Infect Dis* 2004; 8: 271–4.
 67. Maron BJ, Link MS, Wang PJ, Estes NA 3rd. Clinical profile of commotion cordis: an under appreciated cause of sudden death in the young during sports and other activities. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 114–20.
 68. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civilli M, *et al*. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114: 2474–81.
 69. Landesberg G, Shatz V, Akopnik I. Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1547–54.
 70. Akhtar S, Silverman DG. Assessment and management of patients with ischemic heart disease. *Crit Care Med* 2004; 32 (Suppl): S126–36.
 71. Bursi F, Babuin L, Barbieri A, Politi L, Zennaro M, Grimaldi T. Vascular surgery patients: perioperative and long-term risk according to the ACC/AHA guidelines, the additive role of postoperative cardiac troponin elevation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 26: 2448–2456.
 72. Lopez-Jimenez F, Goldman L, Sacks DB, Thomas EJ, Johnson PA, Cook EF, *et al*. Prognostic value of cardiac troponin T after noncardiac surgery: 6-month follow-up data. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1241–5.
 73. Filipovic M, Jeger R, Probst C, Girard T, Pfisterer M, Gurke L, *et al*. Heart rate variability and cardiac troponin I are incremental and independent predictors of one-year all-cause mortality after major noncardiac surgery in patients at risk of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1767–76.
 74. Oscarsson A, Eintrei C, Anskar S, Engdahl O, Fagerstrom L, Blomqvist P, *et al*. Troponin T-values provide long-term prognosis in elderly patients undergoing non-cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1071–9.
 75. Filipovic M, Jeger R, Probst C, Girard T, Pfisterer M, Gurke L, *et al*. Heart rate variability and cardiac troponin I are incremental and independent predictors of one-year all-cause mortality after major noncardiac surgery in patients at risk of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1767–76.

76. Landesberg G, Jaffe AS. A small step for man, a leap for postoperative management. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1555–7.
77. Ol ED, Caprini JA, Colwell CW, Frostick SP, Haas S, Hull RD, *et al.* Fatal vascular outcomes following major orthopedic surgery. *Thromb Haemost* 2005; 93: 860–6.
78. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J* 2005; 26: 2493–519.
79. Nageh T, Sherwood RA, Harris BM, Thomas MR. Prognostic role of cardiac troponin I after percutaneous coronary intervention in stable coronary disease. *Heart* 2005; 91: 1181–5.
80. Cantor WJ, Newby LK, Christenson RH, Tuttle RH, Hasselblad V, Armstrong PW, *et al.* SYMPHONY and 2nd SYMPHONY Cardiac Markers Substudy Investigators. Prognostic significance of increased cardiac troponin I after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1738–44.
81. Ricciardi MJ, Davidson CJ, Gubernikoff G, Beohar N, Eckman LJ, Parker MA, *et al.* Troponin I elevation and cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003; 145: 522–8.
82. Bolognese L, Ducci K, Angioli P, Falsini G, Liistro F, Baldassarre S, *et al.* Elevations in cardiac troponin I after percutaneous coronary interventions are associated with abnormal tissue-level perfusion in high-risk patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 1592–7.
83. Kizer JR, Muttrej MR, Matthai WH, McConnell J, Nardone H, Sonel AF, *et al.* Role of cardiac troponin T in the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2003; 24: 1314–22.
84. Akkerhuis KM, Alexander JH, Tardiff Be, Boersma E, Harrington RA, Lincoll AM, *et al.* Minor myocardial damage and prognosis. Are spontaneous and percutaneous coronary intervention-related events different? *Circulation* 2002; 105: 554–6.
85. Miller WL, Garratt KN, Burrit MF, Lennon RJ, Reeder GS, Jaffe AS. Baseline troponin level: key to understanding the importance of post-PCI cardiac troponin elevations. *Eur Heart J* 2006; 27: 1061–9.
86. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici P, Colombo A, Hamm C, *et al.* for the The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 804–47.
87. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, Popma JJ, Davidson CJ, Cohen EA, *et al.* Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 241–51.
88. Thielmann M, Massoudy P, Schmermund A, Neuhauser M, Marggraf G, Kamler M, *et al.* Diagnostic discrimination between graft-related and non-graft-related perioperative myocardial infarction with cardiac troponin I after coronary artery bypass surgery. *Eur Heart J* 2005; 26: 2440–7.
89. Onorati F, De Feo M, Mastroberto P, Cristodoro L, Pezzo F, Renzulli A, *et al.* Determinants and prognosis of myocardial damage after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 837–45.
90. Selvanayagam JB, Pigott D, Balacumaraswami L, Petersen SE, Neubauer S, Taggart DP. Relationship of irreversible myocardial injury to troponin I and creatine kinase-MB elevation after coronary artery bypass surgery: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 629–31.
91. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, Fazal MT, El-Shafei H, Gibson G, *et al.* Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation* 2006; 114: 1468–75.
92. Steuer J, Bjerner T, Duvernoy O, Jideus L, Johansson L, Ahlstrom H, *et al.* Visualisation and quantification of peri-operative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2004; 25: 1293–9.
93. Thielmann M, Massoudy P, Neuhauser M, Tsagakis K, Marggraf G, Kamler M, *et al.* Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients undergoing emergency coronary artery bypass surgery with non-ST-elevation or ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 1448–53.
94. Greaves SC, Rutherford JD, Aranki SF, Cohn LH, Couper GS, Adams DH, *et al.* Current incidence and determinants of perioperative myocardial infarction in coronary artery surgery. *Am Heart J* 1996; 132: 572–8.
95. Harff GA, Jeurissen RWM, Dijkstra JB, Reijnders TJM, Schonberger JPAM. Differentiation between transmural perioperative myocardial infarction and subendocardial injury after coronary artery bypass grafting using biochemical tests, elaborated by cluster and discriminant analysis. *Clin Chim Acta* 1998; 274: 29–41.
96. Murphy CO, Pan-Chih, Gott JP, Guyton RA. Microvascular reactivity after crystalloid, cold blood, and warm blood cardioplegic arrest. *Ann Thorac Surg* 2005; 60: 1021–7.
97. Selvanayagam JB, Pigott D, Balacumaraswami L, Petersen SE, Neubauer S, Taggart DP. Relationship of irreversible myocardial injury to troponin I and creatine kinase-MB elevation after artery bypass surgery: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 629–31.

98. Januzzi JL, Lewandrowski K, MacGillivray TE, Newell JB, Kathiresan S, Servoss SJ, *et al.* A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1518–23.
99. Greenson N, Macoviak J, Krishnaswamy P, Morrissey R, James C, Clopton P, *et al.* Usefulness of cardiac troponin I in patients undergoing open heart surgery. *Am Heart J* 2001; 141: 447–55.
100. Lehrke S, Steen H, Sievers HH, Peters H, Opitz A, Muller-Bardorff M, *et al.* Cardiac troponin T for prediction of short- and long-term morbidity and mortality after elective open heart surgery. *Clin Chem* 2004; 50: 1560–7.
101. Relos R, Hasinoff IK, Beilman GJ. Moderately increased serum troponin concentrations are associated with increased morbidity and mortality rates in surgical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 2598–603.
102. Baggish AL, MacGillivray TE, Hoffman W, Newell JB, Lewandrowski KB, Lee-Lewandrowski E, *et al.* Postoperative troponin-T predicts prolonged intensive care unit length of stay following cardiac surgery. *Crit Care Med* 2004; 32: 1866–71.
103. Fellahi JL, Gue X, Richomme X, Monier E, Guillou L, Riou B. Short- and long-term prognostic value of preoperative cardiac troponin I concentrations in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiol* 2003; 99: 270.4
104. Lasocki S, Provenchere S, Benessiano J, Vicaut E, Lecharny JB, Desmonts JM, *et al.* Cardiac troponin I is an independent predictor of in-hospital death after adult cardiac surgery. *Anesthesiol* 2002; 97: 405–11.
105. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, Fazal MT, El-Shafei H, Gibson G, *et al.* Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation* 2006; 114: 1468–75.
106. Holmvang L, Jurlander B, Rasmussen C, Thiis JJ, Grande P, Clemmensen P. Use of biochemical markers of infarction for diagnosing perioperative myocardial infarction and early graft occlusion after coronary artery bypass surgery. *Chest* 2002; 121: 103–11.
107. Thielmann M, Massoudy P, Jaeger BR, Neuhäuser M, Marggraf G, Sack S, *et al.* Emergency re-vascularization with percutaneous coronary intervention, reoperation, or conservative treatment in patients with acute perioperative graft failure following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2006; 30: 117–24.
108. Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, Bhalla MA, Tulu-Tata A, Chen A, *et al.* Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1873–9.
109. Wazni OM, Martin DO, Marrouche NF, Latif AA, Ziada K, Shaaraoui M, *et al.* Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2004; 110: 124–7.