

DOCUMENTO DE CONSENSO

Utilización e interpretación de la troponina cardiaca para el diagnóstico del infarto agudo miocardio en los servicios de urgencias

Aitor Alquézar-Arbé¹, Juan Sanchís², Eva Guillén³, Alfredo Bardají⁴, Òscar Miró⁵, Jordi Ordóñez-Llanos⁶

Diagnosticar o descartar el infarto agudo de miocardio (IAM) es un reto diario al que se enfrentan los servicios de urgencias (SU). Evaluar la sospecha de IAM requiere, en la mayoría de casos, la determinación de troponina cardiaca (Tnc). El uso de este biomarcador ha mejorado el diagnóstico del IAM, siempre que sus concentraciones se interpreten adecuadamente en el contexto clínico del paciente y de forma estandarizada. El presente consenso, redactado por facultativos de Urgencias, Cardiología y Medicina de Laboratorio, recomienda cómo utilizar las medidas de Tnc en los pacientes que consultan en los SU por clínica sugestiva de IAM, tanto si la Tnc se mide con métodos de alta sensibilidad (Tnc-as) como con los denominados contemporáneos, y plantea algoritmos diagnósticos basados en la evidencia científica actual. El documento pretende ser una guía práctica para mejorar la eficiencia del diagnóstico diferencial del síndrome coronario agudo en los SU mediante el uso de Tnc.

Palabras clave: Troponina cardíaca. Síndrome coronario agudo. Infarto de miocardio. Servicio de urgencias. Métodos analíticos.

Cardiac troponin measurement and interpretation in the diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department: a consensus statement

Diagnosing or ruling out acute myocardial infarction (AMI) is a challenge faced daily in emergency departments. AMI evaluation usually requires the measurement of the cardiac troponin (cTn) concentration. The use of this biomarker improves AMI diagnosis provided the concentrations are properly interpreted in the context of the patient's condition and according to standard recommendations. This consensus statement was drafted by specialists in emergency medicine, cardiology and laboratory medicine. The authors recommend measuring the cTn concentration if AMI is suspected in emergency patients, whether the newest high-sensitivity cTn assays or the so-called contemporary ones are used. Diagnostic algorithms based on up-to-date evidence are also presented. The consensus statement aims to serve as a clinical practice guideline for using cTn assays to enhance the efficient differential diagnosis of acute coronary syndromes in the emergency department.

Keywords: Cardiac troponin. Acute coronary syndrome. Myocardial infarction. Emergency health services. Immunoassays.

Introducción

El presente documento ha sido redactado por miembros de la Sociedad Española de Cardiología (SEC), Sociedad Española de Medicina de Urgencias Sociedad Española de Emergencias (SEMES) y Medicina de Laboratorio (SEQC-ML) y cuenta con el auspicio de las 3 sociedades. Su objetivo es establecer unas recomendaciones consensuadas para la interpretación de las concentraciones de troponina cardiaca (Tnc) en la evaluación de la sospecha de infarto agudo de miocardio (IAM) en los servicios de urgencias (SU).

La 3ª definición universal de IAM indica que el término IAM debe utilizarse cuando existen evidencias de

necrosis miocárdica en un contexto clínico compatible con isquemia miocárdica aguda¹. El síntoma de presentación más habitual del IAM es el dolor torácico sin antecedentes de traumatismo. No obstante, hasta un 30% de los pacientes con IAM presentan síntomas alternativos al dolor torácico como disnea, síncope u otros síntomas inespecíficos. Estas formas de presentación son más frecuentes en los sujetos de edad avanzada, los pacientes diabéticos o en las mujeres². La confirmación o exclusión del diagnóstico de IAM requiere integrar la información de la historia clínica, el electrocardiograma (ECG) y de los biomarcadores de necrosis miocárdica. En el IAM con elevación del segmento ST, la decisión de tratamiento de reperfusión (intervención

Filiación de los autores:

¹Servicio de Urgencias. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias, España.

²Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario. INCLIVA. Universidad de Valencia. CIBER CV. Sociedad Española de Cardiología, España.

³Coordinadora Bioquímica-Immunología, CATLAB. Viladecavalls, Barcelona. Sociedad Española de Medicina de Laboratorio, España.

⁴Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, IISPV. Universidad Rovira i Virgili. Sociedad Española de Cardiología, España.

⁵Área de Urgencias, Hospital Clínic, Barcelona, Grupo de investigación "Urgencias: Procesos y Patologías", IDIBAPS, Universitat de Barcelona. Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias, España.

⁶Servicio de Bioquímica. IIB-Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona. Sociedad Española de Medicina de Laboratorio, España.

Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia:

Juan Sanchís
Servicio de Cardiología
Hospital Clínico Universitario C/ Blasco Ibáñez, 17
46010 Valencia, España

Correo electrónico:

sanchis_juafor@gva.es

Información del artículo:

Recibido: 27-2-2018
Aceptado: 27-4-2018
Online: 14-6-2018

Editor responsable:

Juan González del Castillo, MD, PhD.

coronaria primaria o fibrinólisis) debe ser rápida en base a la historia clínica y el ECG, sin requerir la medida de biomarcadores de necrosis. En las restantes situaciones, la Tnc es el biomarcador de necrosis miocárdica de elección¹.

Troponina cardiaca

Para poder interpretar las concentraciones de Tnc es preciso conocer las propiedades de las moléculas y de los métodos de inmunoanálisis utilizados para su medición.

Propiedades generales de la Tnc

Fisiología: En el complejo miosina-tropomiosina de las células musculares estriadas se localizan 3 moléculas de troponina: C, I y T. Las troponinas C (Tn C) del músculo estriado esquelético y cardiaco presentan una estructura idéntica, mientras que las troponinas T (Tnc T) e I (Tnc I) solo presentan entre un 40-60% de homología estructural con las troponinas T e I del músculo esquelético³. Esta diferencia estructural permite reconocer por inmunoanálisis a las Tnc T e I, sin interferencia de las formas musculoesqueléticas. Esta es la base de la cardioespecificidad de las Tnc T e I.

Formas circulantes: Tras un daño celular, se libera a la circulación el complejo ternario de las tres Tnc (C-I-T) junto con los complejos binarios (Tn C-I o Tn I-T), las formas libres de Tnc T e I, e incluso, formas modificadas de ambas Tnc. En el miocardiocito, la Tnc I es liberada mayoritariamente (95%) a la circulación como complejo binario Tnc C-I; el predominio en la circulación de este complejo es clave en el diseño de los inmunoanálisis para medir las concentraciones de Tnc I. En la circulación se pueden detectar moléculas de Tnc I fosforiladas, reducidas, oxidadas o parcialmente degradadas por proteasas. Las moléculas modificadas de Tnc I pueden presentar una reactividad alterada en los métodos de medición y, consecuentemente, producir valores inexactos. Por su parte, la Tnc T se encuentra en la circulación principalmente en forma libre o como complejos binarios Tnc I-T⁴; también existen formas fosforiladas o proteolizadas, aunque en menor medida que en el caso de Tnc I^{5,6}.

Propiedades relevantes: Entre un 2%-8% del contenido celular la Tnc se localiza en el citoplasma y el resto en el complejo tropomiosina. Tras un daño de los miocardiocitos de cualquier origen, las Tnc del citoplasma alcanzan rápidamente la circulación debido a su bajo peso molecular; por ello, son biomarcadores precoces del daño miocárdico⁶. Cuando el daño celular es prolongado se afecta el complejo tropomiosina y las Tnc que contiene se liberan continuadamente, lo que permite identificar el daño miocárdico hasta 1 o 2 semanas después de ocurrido. La concentración circulante de Tnc se correlaciona con la extensión del daño miocárdico. Las Tnc T e I son predictoras de complicaciones graves, tanto en el IAM como en otras patologías cardíacas y extracardiacas⁷.

Inmunoanálisis para medir Tnc

En las definiciones internacionales de IAM se recomienda utilizar la concentración de Tnc correspondiente al percentil 99 (p99) de una población de referencia para definir la existencia de daño miocárdico. Las guías recomiendan que los inmunoanálisis de Tnc midan el p99 con una imprecisión analítica total $\leq 10\%$, expresada como coeficiente de variación (CV). Las definiciones de CV y de otras características analíticas y no analíticas asociadas a las determinaciones de Tnc se describen en la Tabla 1.

Existen numerosos inmunoanálisis para medir Tnc T e I que permiten cuantificar sus concentraciones en los laboratorios clínicos con una gran variedad de analizadores. Las principales características de los métodos existentes se resumen en el Anexo (los datos han sido proporcionados por las compañías que han desarrollado los distintos métodos)⁸.

Los métodos para medir Tnc pueden clasificarse en 2 categorías: "de alta sensibilidad" o "contemporáneos". Esta última categoría incluye prácticamente a todos los métodos de los instrumentos a pie de cama (*point of care* –POC–). La clasificación se fundamenta en la imprecisión analítica con la que se mide el p99 y en el porcentaje de sujetos sanos que muestran concentraciones de Tnc superiores al lí-

Tabla 1. Definiciones referidas a los métodos analíticos

Imprecisión analítica	Es la dispersión aleatoria de un conjunto de mediciones replicadas o concentraciones, que se expresa cuantitativamente por un estadístico como la desviación estándar o el coeficiente de variación. Existen diferentes tipos de imprecisión analítica como la intra o interserial, la intra o interdía, la intra o interinstrumentos y la intra o interlaboratorios.
Coefficiente de variación (CV)	Es la relación existente entre una medida de dispersión (usualmente la desviación estándar, DE) y una medida de centralización (media) de una serie de replicados de una muestra. Se calcula como $\% CV = (DE/media) * 100$.
Límite del blanco [Limit of Blank (LoB)]	Es la concentración más elevada que se observa (con una probabilidad establecida) en una muestra que no contiene el constituyente a medir. Normalmente se calcula como el límite de confianza unilateral al 95% del valor medio de la muestra analizada más 1,65 veces la DE de su medida.
Límite de detección [Limit of Detection (LoD)]	Es la concentración más baja de un constituyente que se puede detectar en una muestra de baja concentración (con una probabilidad establecida), aunque la cuantificación no sea exacta. Se calcula como el límite de confianza unilateral al 95% del valor medio del LoB más 1,65 veces la DE de la muestra de baja concentración.
Límite de cuantificación (Limit of Quantification (LoQ)/Lower limit of quantification)	Es la concentración más baja de un constituyente que puede determinarse cuantitativamente con una precisión y exactitud aceptables, en condiciones experimentales establecidas. Matemáticamente es la concentración de constituyente en la que el error de medida es del 5% (o en algunos métodos, el error que cumple el objetivo requerido o establecido; p.ej. 10%, 20%).
Intervalo de referencia (Reference interval)	Es el rango de resultados que se encuentra en un grupo definido de personas, ya sean sanas o con estado de salud conocido.
Valores de referencia (Reference values)	Son los valores observados para un constituyente al analizarlo en una población de individuos con un estado de salud definido.

Definiciones basadas en los documentos del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): EP5-A2, EP17-A2 and C28-A3c:2008.

mite de detección (LoD) del método. Los métodos de alta sensibilidad (Tnc-as) son los que miden el p99 con una imprecisión $\leq 10\%$ (como % CV) y, además, detectan concentraciones de Tnc $> \text{LoD}$ en más del 50% de sujetos sanos⁹. Los métodos que no satisfacen una o ambas premisas se califican como contemporáneos (Anexo).

Medición de Tnc T

Existe un único fabricante de inmunoanálisis para medir Tnc T, aunque el método ha sido licenciado a otras compañías. El inmunoanálisis actualmente disponible para medir Tnc T en grandes analizadores es la 5ª generación del método. La Tnc T también se puede medir en instrumentos POC o similares, aunque con menor sensibilidad analítica. Dado que el diseño de las dos últimas generaciones del método es muy similar, existe una buena correlación entre la 4ª versión del método (método contemporáneo aún disponible en instrumentos POC) y la 5ª (declarada como de alta sensibilidad y disponible en grandes analizadores), aunque los resultados muestran diferencias significativas en las concentraciones más bajas de Tnc T¹⁰.

Medición de Tnc I.

Las características comentadas de las formas circulantes de Tnc I, así como la gran variedad de anticuerpos y configuraciones utilizados por diferentes fabricantes justifican que existan diferencias de hasta 10 veces en las concentraciones de Tnc I obtenidos con diferentes inmunoanálisis (Anexo)¹¹. Este hecho comporta que cada inmunoanálisis de Tnc I tenga un p99 específico y un rendimiento diagnóstico no extrapolable a otros inmunoanálisis de Tnc I. La principal diferencia entre los diferentes inmunoanálisis para medir Tnc I reside en los epítomos reconocidos por los anticuerpos utilizados para identificar a la molécula. Actualmente, existen 7 métodos de alta sensibilidad para medir Tnc I (en la Tabla Anexo, apartado "Métodos de elevada (alta) sensibilidad"), aunque dos de ellos (ET Healthcare, Ortho Diagnostics) son de uso exclusivo en investigación. Adicionalmente, existen numerosos métodos de tipo contemporáneo para medir Tnc I (Tabla Anexo).

Tnc contemporánea vs Tnc de alta sensibilidad

La medición de las Tnc con métodos de alta sensibilidad aporta ventajas analíticas y clínicas en comparación con la medida con métodos contemporáneos. Los métodos de alta sensibilidad detectan concentraciones de Tnc al menos 10 veces inferiores a los detectados por los métodos contemporáneos. Esto permite identificar con la adecuada calidad analítica concentraciones de Tnc poco elevadas sobre los límites de decisión clínica; estas concentraciones son propias de los IAM o daños miocárdicos poco extensos o de las fases iniciales de ambos procesos. En la práctica clínica, ello supone identificar a más pacientes y con mayor precocidad.

Los métodos de alta sensibilidad permiten distinguir, con la adecuada calidad analítica, una diferencia significativa entre concentraciones de Tnc, aunque la diferencia sea cuantitativamente pequeña. Ello permite reconocer más rápidamente que con los métodos contemporáneos los cambios seriados (valores delta) de Tnc típicos de la isquemia miocárdica o de situaciones clínicas asociadas a incrementos/descensos evolutivos de Tnc.

Factores que afectan a las concentraciones de Tnc

Existen factores analíticos y biológicos que pueden modificar las concentraciones de Tnc sin que exista daño miocárdico.

Causas de error de los métodos en la medición de Tnc

Las determinaciones de Tnc pueden presentar concentraciones falsamente elevadas o disminuidas por diversos factores. Como en cualquier medición bioquímica, pueden ocurrir errores aleatorios (poco frecuentes) o interferencias preanalíticas o analíticas. La Tabla 2 detalla las posibles causas de error en la medición de Tnc y sus consecuencias sobre las mismas.

Tabla 2. Principales causas de error o interferencia en las mediciones de la troponina cardiaca

Errores aleatorios		- No son controlables, pueden detectarse estadísticamente y son poco frecuentes ($< 0,5\%$ muestras)
Interferencias preanalíticas (de la muestra y su tratamiento)	Fibrina, micropartículas	- Pueden producir aumento o disminución de la concentración de Tnc - Evitables con extracción/manejo cuidadoso del espécimen
	Hemólisis	- Puede producir disminución (de Tnc T) o aumento (de Tnc I) de la concentración de Tnc - Evitables con extracción/manejo cuidadoso del espécimen
	Biotina	- Los suplementos dietéticos de biotina pueden producir resultados falsamente disminuidos en algún método de medida de Tnc
Interferencias analíticas (sobre el método de medición)	Anticuerpos heterófilos	- Frecuentemente existentes en humanos - Su efecto suele estar corregido en el diseño de los métodos de medición
	Anticuerpos anti Tnc	- Existen frente a Tnc T y Tnc I - Afectan más a métodos de medición de Tnc I, disminuyendo la concentración verdadera
	Macrotroponinas	- Frecuencia variable: 2% a 20% de muestras - Afectan más a los métodos de medida de Tnc I
	Heparina	- Detectables en hasta 5% de muestras con Tnc I elevada - Puede producir interferencia preanalítica (tratamiento con heparina) o analítica - Disminuye las concentraciones de Tnc

Tnc = Troponina cardiaca.

Factores biológicos que influyen en las concentraciones de Tnc

Las concentraciones de Tnc están influidas por el sexo biológico, la edad y el estado de la función renal. Los valores del p99 de Tnc pueden variar sobre los descritos a causa de estos factores. Estas circunstancias deben considerarse al interpretar las concentraciones de Tnc.

Sexo biológico. Los hombres sanos tienen concentraciones de Tnc superiores a los de mujeres sanas. Estas diferencias son observables cuando se mide Tnc con métodos contemporáneos, y son inequívocamente evidentes cuando se mide la Tnc con métodos de alta sensibilidad (Tnc-as). La magnitud de la diferencia depende del inmunoanálisis utilizado para la medición de Tnc¹². Tanto la 3ª Definición Universal del IAM como el Grupo de Trabajo de Marcadores Cardíacos de la Federación Internacional de Química Clínica recomiendan el uso de p99 específicos para cada sexo biológico cuando se mida Tnc-as, ya que el uso de un único p99 podría promover el infradiagnóstico del daño miocárdico en mujeres¹⁹. No obstante, la reciente guía europea sobre el IAM sin elevación del ST no recomienda el uso de valores de Tnc específicos para cada sexo biológico en los algoritmos diagnósticos propuestos¹³.

Edad. Tanto con los métodos contemporáneos como con los de alta sensibilidad, se observan concentraciones más elevadas de Tnc T e I en los sujetos de mayor edad de la población general¹⁴. Los análisis multivariantes muestran que la edad avanzada por sí misma es un factor asociado de forma independiente a concentraciones más altas de Tnc¹⁵. No existe ninguna recomendación para la interpretación de los valores de Tnc ajustados por edad.

Función renal. La alteración de la función renal es frecuente, especialmente en sujetos de edad avanzada. Una elevada proporción de sujetos con disfunción renal presenta concentraciones elevadas de Tnc; la proporción varía dependiendo de la Tnc medida y el inmunoanálisis utilizado. Con los métodos iniciales para medir Tnc T se observaron concentraciones elevadas de la misma en > 50% de los sujetos con disfunción renal sin evidencias de enfermedad cardíaca isquémica; contrariamente, la Tnc I estaba aumentada en un menor número de casos¹⁶. Resultados similares se han observado midiendo Tnc-as. Las causas del aumento de Tnc en la disfunción renal solo se conocen parcialmente. La existencia de concentraciones de Tnc crónicamente elevadas dificulta el diagnóstico diferencial de la elevación de Tnc en estos pacientes¹⁷.

Troponinas cardíacas en el diagnóstico del IAM. Percentil 99 y valor delta (Δ)

Desde el año 2000, las definiciones internacionales de IAM han recomendado que su diagnóstico con biomarcadores se base en observar una concentración de Tnc que exceda al p99 y un aumento o descenso significativos (valor Δ) de sus concentraciones en muestras seriadas. Las definiciones de IAM recomiendan medir el p99 con una imprecisión $\leq 10\%$ como CV, pero no establecen ninguna recomendación sobre el valor Δ ¹.

Percentil 99 (p99)

Numerosos métodos contemporáneos para medir Tnc no permiten evaluar el p99 con la imprecisión recomendada e, incluso, en muchas ocasiones el valor obtenido es inferior al límite de detección del método. En esta situación, numerosos laboratorios utilizan como límite de decisión alternativo al p99 de referencia aquella concentración de Tnc que se mide con la imprecisión analítica del 10%. Obviamente, esta concentración es superior al p99 y, aunque aumenta la especificidad diagnóstica, disminuye la sensibilidad (Anexo).

Los métodos de alta sensibilidad sí que miden el p99 de referencia, con la imprecisión recomendada, y detectan concentraciones de Tnc superiores al límite de detección (LoD) en más del 50% de los sujetos de referencia.

El cálculo del p99 de referencia requiere seleccionar a los sujetos con criterios estrictos para evitar incluir supuestos individuos sanos con concentraciones elevadas de Tnc-as por enfermedades cardíacas o extracardíacas subclínicas. Recientemente, el Grupo de Trabajo de Marcadores Cardíacos de la Federación Internacional de Química Clínica (TF-CB IFCC) ha publicado una recomendación para la selección de los individuos de referencia y los métodos de cálculo del p99⁹. La recomendación sugiere la estratificación del p99 por sexo biológico y, al menos, por dos bloques de edad. La mayoría de los estudios que han calculado los p99 de los inmunoanálisis que determinan Tnc se han realizado sin seguir las citadas recomendaciones.

Valor delta (Δ)

La confirmación del IAM con biomarcadores requiere observar aumentos o descensos significativos de Tnc en muestras obtenidas secuencialmente. El valor Δ depende de numerosos factores como el tiempo desde el inicio de la clínica, el intervalo de tiempo entre las medidas seriadas y el método empleado para medir Tnc. Estos factores se analizarán detalladamente en los próximos apartados del documento.

Diagnóstico de IAM

La 3ª definición universal de IAM establece 5 tipos del mismo (Tabla 3) y, además, define como una entidad diferente al daño miocárdico. El diagnóstico de IAM debe hacerse en un contexto clínico compatible con isquemia miocárdica, habitualmente en forma de dolor torácico, acompañado de cambios en el ECG y de un ascenso o descenso significativo de Tnc en medidas seriadas, con al menos una concentración por encima del p99¹. Desafortunadamente, la definición de IAM no recomienda ni el tiempo a transcurrir entre las determinaciones seriadas, ni qué valor Δ define la existencia de un aumento o descenso significativo de Tnc o, ni siquiera, si el valor Δ debe ser un valor absoluto o porcentual (ver más adelante).

No obstante, la 3ª definición universal de IAM menciona la posibilidad de diagnosticar IAM mediante una única determinación de Tnc en aquellos casos en que la

Tabla 3. Clasificación Universal del Infarto de Miocardio**Tipo 1: IAM espontáneo**

IAM que ocurre por rotura, ulceración, fisura, erosión o disección de placa(s) arteriosclerosa(s) con el resultado de la formación de un trombo intraluminal en una o varias arterias coronarias que causa necrosis miocárdica por disminución en el flujo miocárdico distal o embolización distal de agregados de plaquetas.

Tipo 2: IAM secundario a disequilibrio isquémico

IAM en el que la necrosis miocárdica ocurre por causas diferentes a enfermedad coronaria y que originan un disequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno al miocardio.

Tipo 3: IAM que causa la muerte antes de que puedan obtenerse biomarcadores

IAM que causa una muerte súbita, existiendo síntomas previos sugestivos de isquemia miocárdica o alteraciones en el ECG sugestivas de cambios isquémicos o nuevo bloqueo de rama izquierda, sin aumento de biomarcadores de necrosis miocárdica porque no se haya obtenido muestra sanguínea o esta se obtenga antes de que aumenten los mismos.

Tipo 4 a: IAM en relación a intervencionismo coronario percutáneo

IAM asociado a intervencionismo coronario que se define, arbitrariamente, por un incremento de Tnc superior a 5 veces el p99 en pacientes con concentraciones previas < al p99, o por un incremento de Tnc > 20% respecto a las concentraciones previas si estos estaban previamente incrementados de forma estable o en fase descendente. Adicionalmente, deben existir síntomas sugestivos de isquemia miocárdica, o nuevos cambios isquémicos en el ECG o BCRHH, o pérdida de perfusión en una arteria coronaria principal o secundaria o fenómeno de flujo lento persistente o no reflujo, o demostración de nueva pérdida de miocardio viable o nueva alteración segmentaria de la contractilidad.

Tipo 4 b: IAM en relación a trombosis de stent

IAM asociado a trombosis de stent que se detecta por angiografía o por autopsia en el contexto de isquemia miocárdica y aumento o descenso de Tnc, con al menos una determinación superior al p99.

Tipo 5: IAM en relación a ciruj a de revascularización

IAM asociado a la ciruj a de revascularización que se define, arbitrariamente, por un incremento de Tnc superior a 10 veces el p99 en pacientes con concentraciones previas inferiores al mismo. Adicionalmente, deben existir nuevas ondas Q patológicas o BCRHH, oclusión del injerto o de arteria nativa documentada angiográfica o evidencia de pérdida de miocardio viable o nuevas alteraciones segmentarias en la contractilidad por técnicas de imagen.

IAM: infarto agudo de miocardio; ECG: electrocardiograma; Tnc: troponina cardiaca; p99: concentración de Tnc correspondiente al percentil 99 de una población de referencia; BCRHH: bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His.

misma se realiza de forma tardía (> 6 h desde el inicio de los síntomas) y la concentración de Tnc sea muy elevado (> 5 veces el p99), o sin determinación de Tnc en los casos de muerte súbita (IAM tipo 3) o en los casos en que se observe una elevación del segmento ST en el ECG y la clínica sea compatible.

Medidas seriadas de Tnc. Tiempo entre las mismas

Si se mide la Tnc con un método de alta sensibilidad (Tnc-as) se recomienda que el intervalo entre medidas seriadas sea como máximo de 3 h¹³; este intervalo debe extenderse hasta al menos 6 horas si se mide la Tnc con métodos contempor neos¹⁸. No obstante, existen 3 métodos contemporáneos para medir Tnc I validados clínicamente para su uso en determinaciones seriadas en 3 h (Siemens Tnl Ultra en el sistema ADVIA Centaur XP; Beckman Coulter en el sistema AccuTnl + 3, Access 2, y Abbott Diagnostics en el sistema Architect i2000SR)¹⁹.

Cuando los resultados obtenidos en las 2 muestras iniciales no sean concluyentes, debería realizarse una tercera determinación de Tnc, tanto de Tnc-as como contemporánea, a las 3-6 h de la segunda²⁰.

El algoritmo diagnóstico de IAM con medida de Tnc-as al ingreso y a las 3 h está recomendado por las guías europeas del año 2016 para el diagnóstico del IAM sin elevación del segmento ST¹³. Sin embargo, las mismas guías también proponen un algoritmo diagnóstico con determinaciones de Tnc-as al ingreso y 1 h después; este algoritmo posee un elevado valor predictivo negativo (VPN > 99%) para descartar el IAM, permitiendo la exclusión rápida del mismo y facilitando un drenaje más rápido de los pacientes en los SU¹³.

Valor delta (Δ) de Tnc.

 Valor absoluto o porcentual?

Hasta la introducción de los métodos de Tnc-as, los valores Δ considerados como una variación significativa de Tnc se basaban en criterios porcentuales; p.ej. un incremento o disminución del 20% sobre la concentración precedente. El valor del 20% se deriva matemáticamente al considerar como significativa una diferencia entre determinaciones de Tnc igual o superior a $2,77 \times DE$ (siendo DE la desviación estándar del método en la concentración de Tnc de la primera muestra)²⁰. Consecuentemente, el criterio del cambio en un 20% es dependiente de la imprecisión analítica; cuanto menor sea la misma, mayor será la probabilidad de detectar un cambio significativo de Tnc en muestras seriadas. Este hecho indica que los métodos contemporáneos para medir Tnc, cuya imprecisión suele ser elevada al medir concentraciones bajas de Tnc, difícilmente detectarán cambios significativos de la misma en ese rango de concentraciones. Además, el valor Δ del 20% no es infalible como indicativo de IAM. Hammarsten *et al.* demostraron que hasta un 26% de pacientes diagnosticados inequívocamente de IAM no presentaba un valor $\Delta > 20\%$ ²¹. Este hecho se justifica por la dependencia del valor Δ , no solo de la imprecisión analítica, sino también de factores como el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la obtención de la 1  muestra para medir Tnc y del tiempo transcurrido entre las muestras seriadas⁹.

La posibilidad de medir Tnc-as y detectar la misma en la mayoría de los individuos sanos con la imprecisión recomendada ha mejorado definitivamente el cálculo del valor Δ . Los estudios que han comparado el rendimiento diagnóstico de Tnc-as han demostrado que un valor Δ absoluto (p.ej. 5 ng/L) tiene un mejor rendimiento diagnóstico que un cambio relativo²². No obstante, el valor Δ absoluto depende del inmunoanálisis empleado para medir Tnc-as y del tiempo transcurrido entre la 1  y 2  determinación. Si no se dispone de esta información, se acepta que un valor Δ del 20% para concentraciones elevadas de Tnc-as y un valor Δ del 50% para concentraciones inferiores al p99 son apropiadas para definir un cambio significativo²².

En resumen, si se utiliza un método contemporáneo se recomienda un intervalo de seriación de un mínimo de 6 h, exceptuando los 3 métodos mencionados que han sido validados para intervalos de 3 h. En la práctica clínica se acepta que un cambio relativo del 20% es indicativo de daño miocárdico significativo. Si se utiliza un método Tnc-as se recomienda un intervalo de seriación de 3 h, aunque se han validado algoritmos a intervalos menores (0-1h, 0-2 h)¹³. En cuanto al valor Δ considerable como significativo, se recomienda el uso de un valor absoluto, cuya magnitud va a depender del inmunoanálisis empleado y del intervalo entre las determinaciones; finalmente, también se acepta como un cambio significativo un valor Δ del 20% para concentraciones elevadas de Tnc y un valor Δ del 50% para concentraciones inferiores al p99.

IAM tipo 1, IAM tipo 2 y daño miocárdico

Las causas más frecuentes de una elevación de Tnc en pacientes atendidos en los SU son el IAM tipo 1, el IAM tipo 2 y el daño miocárdico.

IAM tipo 1. El IAM tipo 1 se produce por la rotura, ulceración, fisura, erosión o disección de placas arteriosclerosas con la consecuente estenosis grave u oclusión brusca de un vaso coronario y, generalmente, con trombosis añadida. Su diagnóstico implica el ingreso del paciente, el inicio de tratamiento antitrombótico y la indicación de un cateterismo cardiaco emergente o urgente en función de una serie de características. Así pues, es un diagnóstico con importantes repercusiones. Se ha estimado que más del 50% de los pacientes que consultan por dolor torácico en los SU presentan concentraciones elevadas de Tnc y, por tanto, podrían ser potenciales IAM tipo 1. En estos sujetos es más frecuente el hallazgo de una Tnc elevada si se mide Tnc-as que si se mide la Tnc con métodos contemporáneos²³. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes no presenta un IAM tipo 1²⁴. Así pues, el diagnóstico de IAM tipo 1 requiere no solo observar una concentración aumentada de Tnc, sino también la existencia de un contexto clínico sugestivo de isquemia miocárdica. Por otra parte, una elevación de Tnc puede plantear otras posibilidades diagnósticas como un IAM tipo 2, un daño miocárdico agudo o un daño miocárdico crónico.

IAM tipo 2. El diagnóstico de IAM tipo 2 se establece en aquellas situaciones clínicas, no debidas a un evento aterotrombótico agudo, en las que existe un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno en el miocardio que, finalmente, causa necrosis miocárdica¹. Estas situaciones ocurren como consecuencia de causas diversas como insuficiencia respiratoria, *shock* cardiogénico, hipovolémico o séptico, taqui o bradiarritmias, hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda, anemia, embolia coronaria o vasculitis coronaria, vasoespasmos coronario o disección de aorta (Tabla 4). Sin embargo, la ausencia de un claro criterio en las guías de práctica clínica ha hecho que el diagnóstico del IAM tipo 2 sea un proceso ambiguo y ello explica que su incidencia varíe, según estudios, entre el 1,6% y el 29,6% del total

Tabla 4. Principales causas etiológicas del infarto tipo 2 y del daño miocárdico

Infarto de miocardio tipo 2:
Necrosis miocárdica secundaria a un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno al miocardio
– Insuficiencia respiratoria
– <i>Shock</i> : cardiogénico, hipovolémico
– Taquiarritmias
– Bradiarritmias
– Hipertensión arterial
– Hipertrofia ventricular izquierda
– Anemia
– Embolia coronaria o vasculitis coronaria
– Vaso espasmo coronario
– Disección de aorta
Daño miocárdico:
Lesión cardíaca no isquémica, multifactorial o de etiología indeterminada (aguda o crónica)
– Enfermedades cardíacas:
Insuficiencia cardíaca aguda o crónica
Ablación
Contusión cardíaca
Cirugía cardíaca
Cardiotóxicos (cocaína, anfetamina, antraciclinas, monóxido de carbono)
Cardioversión
Citoquinas
Miocarditis
Miocardiopatía de Takotsubo
Estimulación cardíaca
Endocarditis
Enfermedad cardíaca estructural (p.ej. valvulopatía aórtica, enfermedades infiltrativas como amiloidosis, sarcoidosis)
– Fallo renal agudo o crónico
– Enfermedades pulmonares:
Embolia pulmonar
Hipertensión pulmonar
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica agudizada
– Enfermedades cerebrovasculares:
Accidente cerebrovascular
Hemorragia subaracnoidea
– Enfermedades críticas no cardíacas (p.ej: quemaduras > 30% superficie corporal)

de casos de IAM²⁵. La 3ª definición universal de IAM no recomienda la práctica de coronariografía en estos casos. Sin embargo, varios artículos han reportado que la frecuencia de enfermedad coronaria concomitante entre los pacientes con IAM tipo 2 que son seleccionados para la práctica de coronariografía varía entre el 28% y el 78% de casos²⁶. De forma general, a pesar de las diferencias entre las poblaciones incluidas en los diferentes estudios, el diagnóstico de IAM tipo 2 se asocia a mal pronóstico en el seguimiento, con mayor mortalidad y mayor incidencia de eventos cardiovasculares. Esto justifica que debe investigarse y tratarse la causa subyacente que provoca la elevación de Tnc²⁷.

Daño miocárdico. Se denomina daño miocárdico agudo a aquella situación clínica en la que coexisten una elevación de la concentración de Tnc y un valor Δ significativo, pero no se evidencia una clínica manifiesta de isquemia miocárdica (p.ej. en la miocarditis aguda). Se define como daño miocárdico crónico, la situación clínica en que las concentraciones de Tnc están elevadas de forma estable, pero no existe un valor Δ significativo. Esta circunstancia se observa, generalmente, en pacientes con comorbilidades como insuficiencia renal

avanzada, insuficiencia cardiaca o cardiopatía isquémica crónica²⁸. La existencia de daño miocárdico, tanto agudo como crónico, se asocia a mal pronóstico²⁷. La distinción entre daño miocárdico agudo e IAM tipo 2 puede ser compleja en algunos casos, y debe establecerse de forma individualizada.

Exclusión de IAM

El número de consultas por sintomatología sugestiva de isquemia coronaria ha aumentado un 250% en los últimos 15 años; sin embargo, el número de anginas inestables y de IAM se ha mantenido estable²⁹. En la mayoría de casos que consultan por clínica sugestiva de IAM se acaba descartando la existencia de isquemia coronaria. No obstante, es habitual que estos pacientes permanezcan en el hospital para excluir con certeza el diagnóstico. Esta estrategia es segura, pero ineficiente. En este contexto, el uso de métodos de alta sensibilidad para medir Tnc que detectan de forma rápida y precisa bajas concentraciones de la misma permite excluir el diagnóstico de IAM de forma precoz mediante algorit-

mos rápidos de exclusión (determinación única, o determinaciones seriadas entre 0-1 h, 0-2 h, 0-3 h).

La principal consecuencia de estos algoritmos con Tnc-as es la posibilidad de obviar pruebas complementarias no invasivas, acortando así el tiempo para la toma de decisiones posteriores y la estancia del paciente en el ámbito de urgencias. Por el contrario, el uso de Tnc contemporánea requiere tiempos de observación más prolongados –6 horas desde la primera determinación para excluir el diagnóstico¹⁸, excepto en el caso de los métodos previamente comentados– y, en caso de obtener un resultado de Tnc no diagnóstico puede estar indicado realizar un test no invasivo previo al alta para excluir el diagnóstico de isquemia miocárdica.

Algoritmos basados en concentraciones indetectables de Tnc-as a la admisión

Un metanálisis reciente que incluyó pacientes de 11 cohortes concluyó que presentar concentraciones inferiores al LoD de Tnc T-as (< 5 ng/L) en combinación con un ECG sin signos de isquemia permitía excluir el diagnóstico de IAM con una sensibilidad del 98,7% (IC

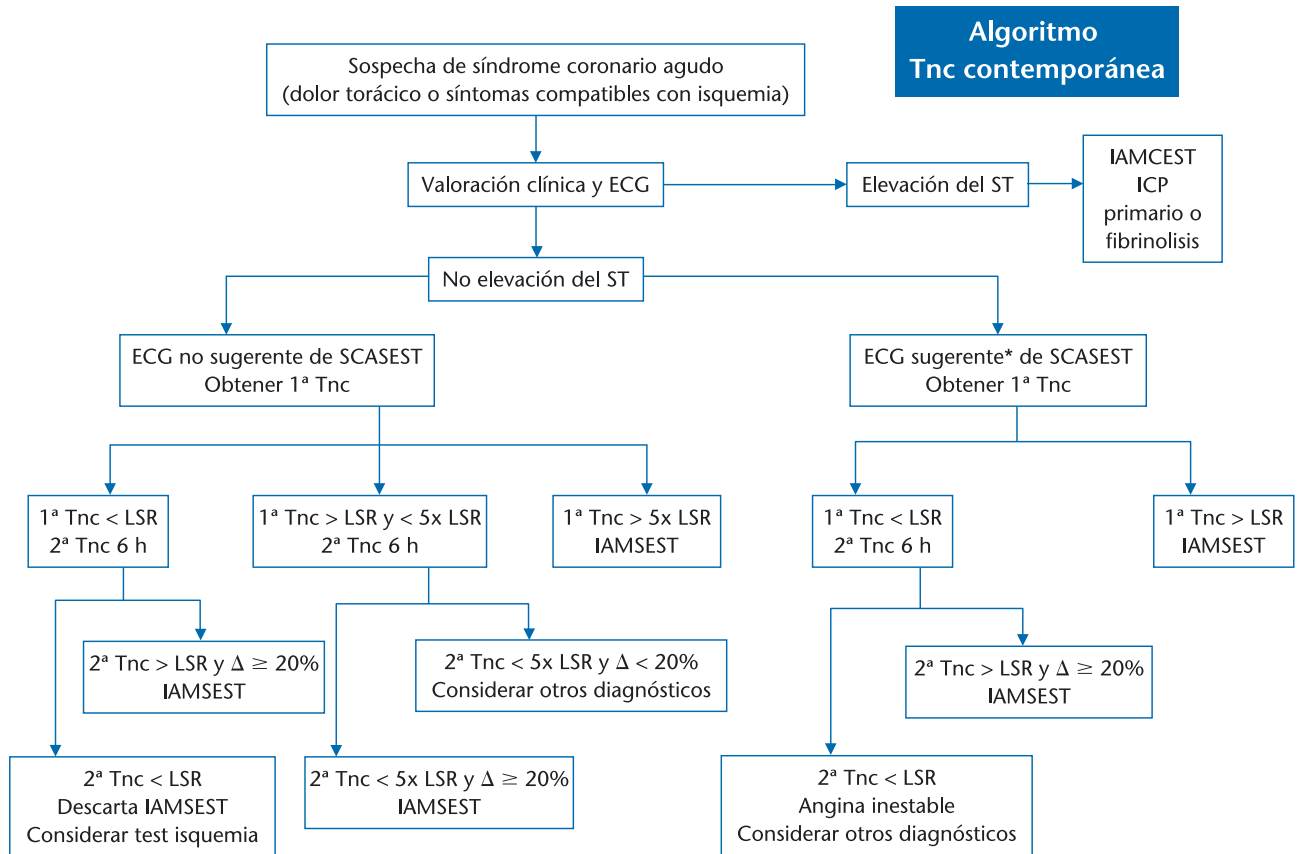


Figura 1. Propuesta de algoritmo para el diagnóstico IAMSEST con determinación de Tnc-contemporánea. Tnc: troponina cardiaca; ECG: electrocardiograma; ST: segmento ST del ECG; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST en el ECG; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST; LSR: límite superior de referencia (puede ser el p99 de Tnc o el valor medido con una imprecisión analítica aceptable); IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del ST en el ECG; Δ: valor delta o diferencia de Tnc entre valores seriados. ECG sugerente*: depresión o elevación transitoria del segmento ST, ondas T negativas y profundas en derivaciones precordiales. La diferencia entre IAMSEST tipo 1 y 2 se determina por el contexto clínico y los hallazgos de la coronariografía.

95%: 96,6-99,5). No obstante, el estudio demostraba una cierta heterogeneidad en la sensibilidad para el diagnóstico de IAM entre diferentes estudios y centros incluidos en el metanálisis³⁰. Esta estrategia diagnóstica también se ha mostrado efectiva con tres métodos de Tnc-as < LoD era muy variable, entre un 6% y un 61% en función de la cohorte analizada y el inmunoanálisis empleado³². En aquellos casos en que el tiempo de evolución sea indeterminado o en pacientes que tengan presentaciones precoces (≤ 2 h) esta estrategia debería usarse con cautela³³.

Algoritmo Tnc-as a la llegada y 1 hora

Este algoritmo está incluido en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología e incorpora un apartado para descartar el diagnóstico de IAM¹³. Se basa en con-

centraciones de Tnc-as en la admisión y 1 h después. El algoritmo utiliza concentraciones de Tnc-as a la llegada no concordantes con las concentraciones de p99 publicadas y un valor Δ de Tnc-as obtenido 1 hora tras el ingreso. Tanto la concentración de Tnc-as en la admisión como el valor Δ son específicos del inmunoanálisis utilizado y existen otros factores que condicionan su utilización y que se comentan a continuación²⁶.

En primer lugar, el algoritmo solo se ha validado para 3 métodos de Tnc-as (dos de Tnc I-as, Abbott Diagnostics y Siemens Healthacare, este último es un prototipo sólo disponible en la práctica clínica en fecha muy reciente, y uno de Tnc T-as, Roche Diagnostics). En segundo lugar, el VPN depende del tiempo de evolución del IAM; el algoritmo pierde validez en enfermos que acuden precozmente a urgencias. En tercer lugar, el algoritmo genera un grupo indefinido "observacional" (no menor del 20% de casos), en el que ni se descarta

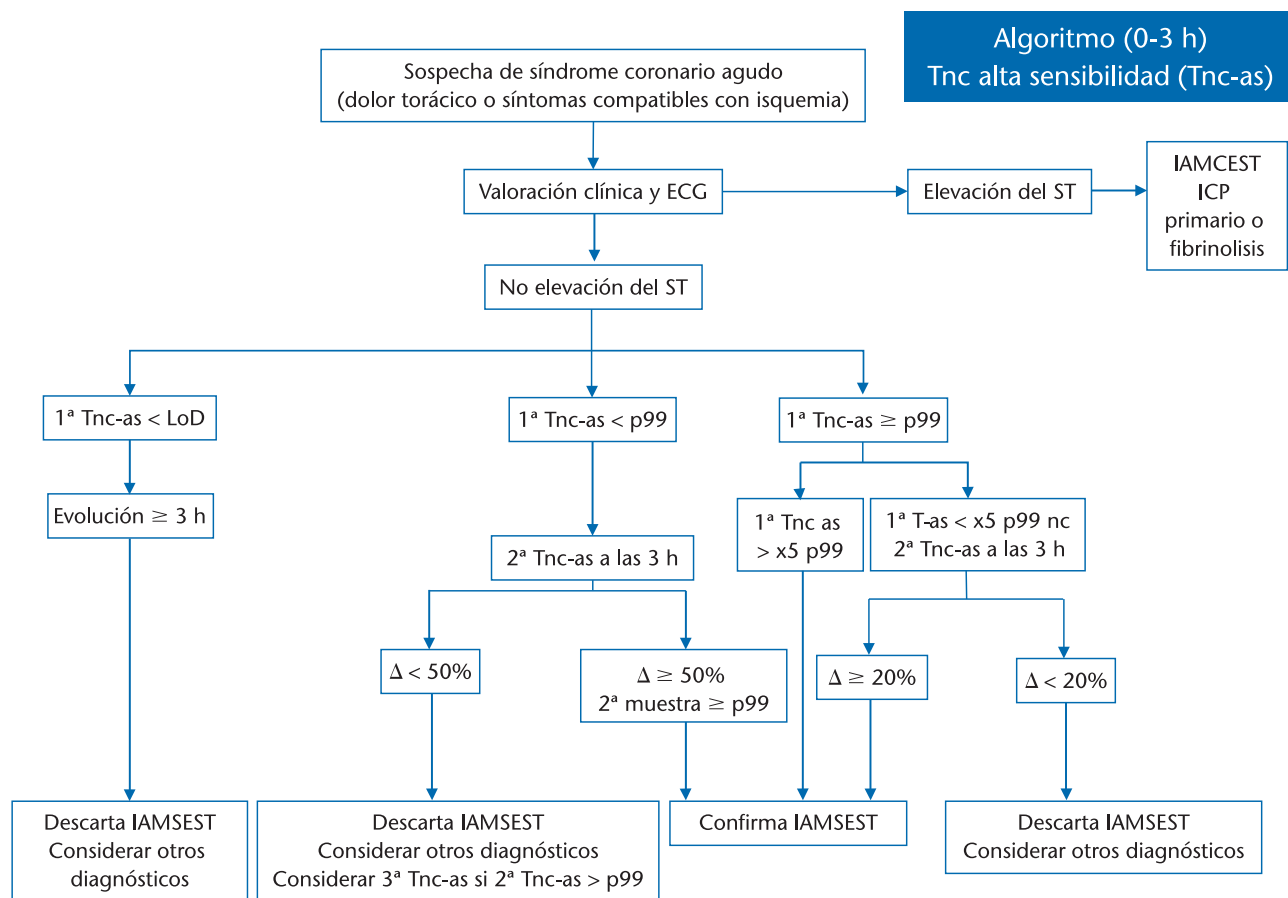


Figura 2. Propuesta de algoritmo para el diagnóstico IAMSEST con determinación de Tnc-as (basado en algoritmo de la Sociedad Europea de Cardiología a 3 h con modificaciones).

Tnc-as: troponina cardíaca medida con métodos de alta sensibilidad; ECG: electrocardiograma; ST: segmento ST del ECG; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST en el ECG; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST en el ECG; p99: percentil 99 de Tnc en una población de referencia; LoD: límite de detección del método de medición de Tnc-as; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del ST en el ECG; Δ : valor delta o diferencia de Tnc entre valores seriados.

La diferencia entre IAMSEST tipo 1 y 2 se determina por el contexto clínico y los hallazgos de la coronariografía. En el algoritmo se recomienda el uso de LoD y tiempo de evolución para el descartar IAMSEST con una única determinación en base a estudios posteriores a la publicación de las guías clínicas. En el algoritmo se proponen de forma general el uso de valores Δ porcentuales. Podría utilizarse un valor Δ absoluto en aquellos métodos en que dicho valor esté validado a las 3 horas.

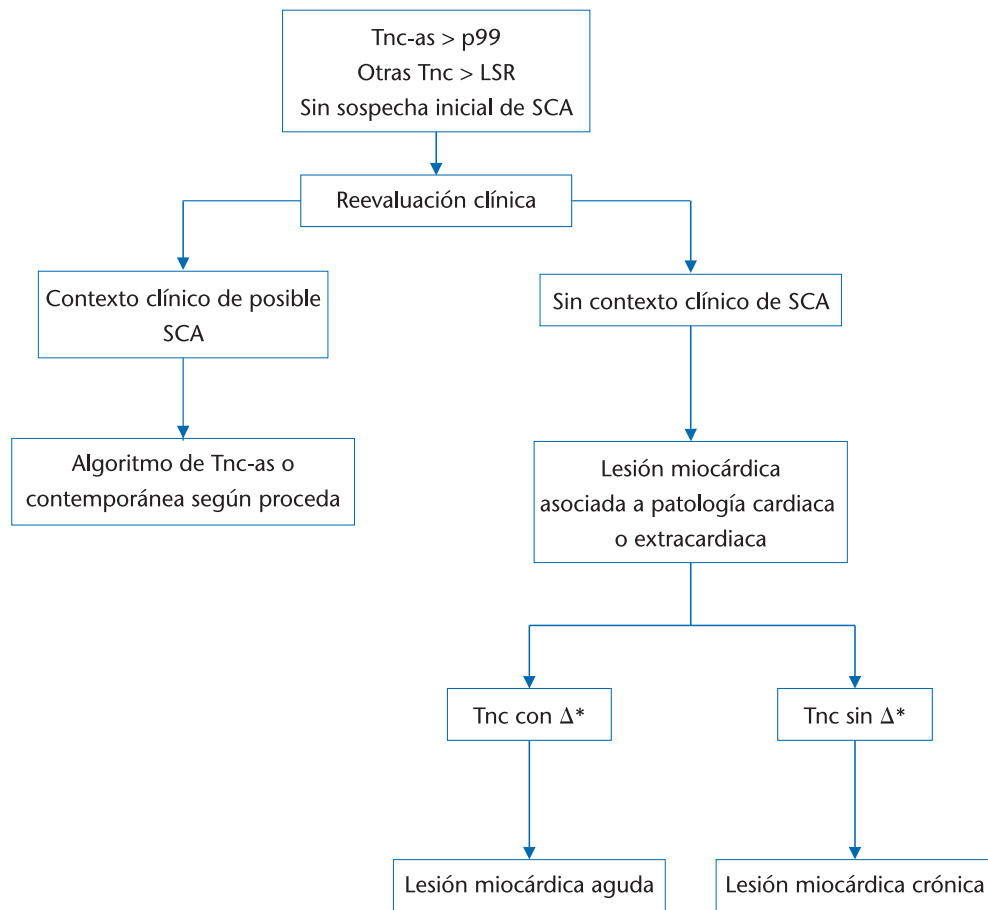


Figura 3. Propuesta de algoritmo para la interpretación de concentraciones Tnc elevada sin sospecha inicial de síndrome coronario agudo.

Tnc-as: troponina cardíaca medida con métodos de alta sensibilidad; SCA: síndrome coronario agudo; p99: percentil 99 de Tnc en una población de referencia; LSR: límite superior de referencia (puede ser el p99 de Tnc o el valor medido con una imprecisión analítica aceptable); Δ : valor delta o diferencia de Tnc entre valores seriados.

Los criterios para evaluar el valor Δ^ como significativo se definen en el texto del documento.

ni se confirma el IAM y que requiere determinaciones adicionales y la aplicación de un algoritmo adicional. Y, además, no todos los circuitos entre el SU y el laboratorio clínico son capaces de conseguir obtener las muestras, producir los resultados de Tnc-as y que estos sean evaluados en un lapso de tiempo inferior a 60 minutos desde el momento del ingreso del paciente. Adicionalmente, los estudios demuestran que los mayores ahorros de tiempo se consiguen en la etapas preanalíticas (ingreso-petición, petición-extracción, extracción-envío a laboratorio, resultado disponible-evaluación clínica) que en las analíticas (recepción muestra-medición, medición-resultado disponible)³⁴. En un SU sobredemandado, el algoritmo diagnóstico de 0-1 h puede ser de difícil implementación.

Algoritmo Tnc-as a la llegada y 3 horas

Este algoritmo también está incluido en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología e incorpora un apartado para descartar el diagnóstico de IAM¹³. Se ba-

sa en la determinación de Tnc-as a la llegada y 3 horas después. Este algoritmo ha demostrado que identifica más pacientes sin IAM a las 3 horas (aproximadamente 70%) que el algoritmo de Tnc indetectable a la llegada (máximo del 35%); ambas estrategias tienen un VPN similar y superior al 98%^{35,36}.

A modo de resumen, los algoritmos basados en Tnc, especialmente si esta se mide con métodos de Tnc-as, son una herramienta útil para identificar a los pacientes con sospecha de IAM candidatos a un alta rápida. El uso de una determinación única de Tnc-as indetectable a la llegada es el más validado y, por tanto, el más recomendable. Sin embargo, no se puede obviar la evaluación clínica para situar los resultados de la Tnc-as en el contexto adecuado y evitar el alta automática basada únicamente en un resultado analítico³⁷. En este sentido, se ha propuesto el uso de escalas (GRACE, TIMI, HEART) que permitan estratificar el riesgo e identificar a aquellos pacientes susceptibles de un alta rápida^{13,38}. No obstante, debe tenerse en cuenta que la ausencia de elevación de Tnc no descarta la isquemia miocárdica; la angina inestable

se define como un síndrome coronario agudo sin daño miocárdico. Por consiguiente, si la sospecha clínica de isquemia miocárdica es alta, debe valorarse la realización de una prueba de detección de isquemia. Además, el paciente puede tener otras causas graves distintas de la isquemia coronaria que deben ser investigadas y descartadas previamente al alta. También debe tenerse en cuenta que estos algoritmos son uniformes para cualquier edad y sexo, sin considerar las variaciones de las concentraciones de Tnc-as en relación a dichos factores. Por último, conviene tener en cuenta que estos esquemas de actuación han sido analizados en cohortes de derivación y validación de estudios observacionales sin intervención, pero harían falta estudios de intervención en los que se tomen decisiones basadas en los dichos algoritmos y así poder verificar su "rentabilidad" en la práctica clínica.

Conclusiones

El presente documento aporta información sobre los principales algoritmos actualmente existentes, y propone una interpretación razonada de los mismos en el contexto del Sistema Español de Salud (Figuras 1, 2 y 3).

Como conclusiones finales, quisiéramos subrayar que en la evaluación del paciente con sintomatología compatible de isquemia miocárdica:

1. Cada SU debe disponer de un algoritmo, validado en la literatura, para el diagnóstico del IAM. La elección del algoritmo debe ser consensuada con el laboratorio clínico y el servicio de cardiología. El algoritmo debe implementarse considerando el método de medida de Tnc disponible en cada centro.

2. El conocimiento, la aplicación y la difusión del algoritmo en vigor de cada SU debe ser una prioridad asistencial para todos los profesionales implicados en la atención a este tipo de pacientes.

3. El algoritmo es un elemento adicional en la evaluación del paciente, debiendo integrarse en la valoración clínica global del mismo.

4. Aunque el algoritmo excluya el IAM sin elevación del segmento ST, ello no implica en todos los casos el alta directa del paciente, ya que pueden existir otros diagnósticos cardiacos (como la angina) y no cardiacos graves.

5. Un porcentaje significativo de pacientes puede presentar incrementos basales o cinética en sus concentraciones de Tnc, sin que ello implique la existencia de IAM tipo 1. La evaluación multidisciplinar (urgencias, cardiología, medicina interna) de estos pacientes permitirá establecer la atención posterior requerida.

6. La evaluación de la aplicación del algoritmo y los resultados de la misma debería ser un indicador de calidad asistencial del centro.

Conflicto de intereses

Varios autores declaran haber recibido soporte para investigación o asistencia a congresos y honorarios por consultoría o actividades educativas de algunos fabricantes de métodos para medir troponina que se mencionan en el documento.

Financiación

El trabajo ha recibido financiación de la Fundación Privada para la Bioquímica y Patología Molecular para organización de reuniones de trabajo.

Responsabilidades éticas

Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares

Bibliografía

- 1 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for Universal Definition of Myocardial Infarction. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1581-98.
- 2 Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA*. 2000;283:3223-9.
- 3 Gaze DC, Collinson PO. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance. *Ann Clin Biochem*. 2008;45:349-55.
- 4 Bates KJ, Hall EM, Fahie-Wilson MN, Kindler H, Bailey C, Lythall D, et al. Circulating immunoreactive cardiac troponin forms determined by gel filtration chromatography after acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 2010;56:952-8.
- 5 Wu AH, Feng YJ, Moore R, Apple FS, McPherson PH, Buechler KF, et al. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization. *Clin Chem*. 1998;44:1198-208.
- 6 Hein S, Scheffold T, Schaper J. Ischemia induces early changes to cytoskeletal and contractile proteins in diseased human myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110:89-98.
- 7 Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jørgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med*. 1992;327:146-50.
- 8 (Consultado 22 Febrero 2018). Disponible en: <http://www.ifcc.org/executive-board-and-council/eb-task-forces/task-force-on-clinical-applications-of-cardiac-bio-markers-tf-cb/>
- 9 Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. Cardiac troponin assays: Guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care. *Clin Chem*. 2017;63:73-81.
- 10 Christenson RH, Jacobs E, Uettwiller-Geiger D, Estey MP, Lewandrowski K, Koshy TI, et al. Comparison of 13 commercially available cardiac Troponin assays in a multicenter North-American study. *J Appl Lab Med*. 2017;1:544-61.
- 11 Tate JR, Bunk DM, Christenson RH, Barth JH, Katrukha A, Noble JE, et al; IFCC Working Group on Standardization of Cardiac Troponin I. Evaluation of standardization capability of current cardiac troponin I assays by a correlation study: results of an IFCC pilot project. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53:677-90.
- 12 Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem*. 2012;58:1574-81.
- 13 Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267-315.
- 14 Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation*. 2006;113:1958-65.
- 15 Eggers KM, Lind L, Ahlstrom H, Bjerner T, Ebeling Barbier C, Larsson A, et al. Prevalence and pathophysiological mechanisms of elevated

- cardiac troponin I levels in a population-based sample of elderly subjects. *Eur Heart J*. 2008;29:2252-8.
- 16 Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2065-71.
 - 17 Stacy SR, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Wilson LS, Yeh H-C, Bass EB, et al. Role of troponin in patients with chronic kidney disease and suspected acute coronary syndrome: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;161:502-12.
 - 18 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.
 - 19 Wildi K, Nelles B, Twerenbold R, Rubini Giménez M, Reichlin T, Singeisen H, et al. Safety and efficacy of the 0 h/3 h protocol for rapid rule out of myocardial infarction. *Am Heart J*. 2016;181:16-25.
 - 20 Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010;31:2197-204.
 - 21 Hammarsten O, Fu ML, Sigurjonsdottir R, Petzold M, Said L, Landin-Wilhelmsen K, et al. Troponin T percentiles from a random population sample, emergency room patients and patients with myocardial infarction. *Clin Chem*. 2012;58:628-37.
 - 22 Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S; Study Group on Biomarkers in Cardiology of ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012;33:21-24.
 - 23 Santalo M, Martin A, Velilla J, Povar J, Temboury F, Balaguer J, et al. Using high-sensitivity troponin T: the importance of the proper gold standard. *Am J Med*. 2013;126:709-17.
 - 24 Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*. 2011;32:404-11.
 - 25 Cedi  G, Gonzalez-del-Hoyo M, Carrasquer A, Sanchez R, Boqu  C, Bardaj  A. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial injury. *Heart*. 2017;103:616-22.
 - 26 Baron T, Hambraeus K, Sundström J, Erlinge D, Jernberg T, Lindahl B; TOTAL-AMI study group. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart*. 2015;101:101-6.
 - 27 Alpert JS, Thygesen KA, White HD, Jaffe AS. Diagnostic and therapeutic Implications of type 2 myocardial infarction: Review and Commentary. *Am J Med*. 2014;127:105-8.
 - 28 Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Hosbond S, Jangaard N, et al. Prognostic impact of myocardial injury related to various cardiac and noncardiac conditions. *Am J Med*. 2016;129:506-14.
 - 29 Goodacre S, Thokala P, Carroll C, Stevens JW, Leaviss J, Al Khalaf, et al. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of diagnostic strategies for suspected acute coronary syndrome. *Health Technol Assess*. 2013;17:v-vi,1-188.
 - 30 Pickering JW, Than MP, Cullen L, Aldous S, Ter Avest E, Body R, et al. Rapid rule-out of acute myocardial infarction with a single high-sensitivity cardiac troponin t measurement below the limit of detection: A collaborative meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;68:1-12.
 - 31 Rubini Giménez M, Hoeller R, Reichlin T, Zellweger C, Twerenbold R, Reiter M, et al. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *Int J Cardiol*. 2013;168:3896-901.
 - 32 Body R, Reynard C. One shot to rule out: Does the limit of detection of a high-sensitivity troponin assay hit the mark? *Clin Chem*. 2017;63:21-3.
 - 33 Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Wildi K, Badertscher P, Cupa J, et al. Direct comparison of 4 very early rule-out strategies for acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin iclinical perspective. *Circulation*. 2017;135:1597-611.
 - 34 Boelstler AM, Rowland R, Theoret J, Takla RB, Szpunar S, Patel SP, et al. Decreasing troponin turnaround time in the emergency department using the central laboratory: A process improvement study. *Clin Biochem*. 2015;48:308-12.
 - 35 Pickering JW, Greenslade JH, Cullen L, Flaws D, Parsonage W, George P, et al. Validation of presentation and 3 h high-sensitivity troponin to rule-in and rule-out acute myocardial infarction. *Heart*. 2016;102:1270-8.
 - 36 Chapman AR, Anand A, Boeddinghaus J, Ferry AV, Sandeman D, Adamson PD; et al. Comparison of the efficacy and safety of early rule-out pathways for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2017;135:1586-96.
 - 37 Sanchis J, García-Blas S, Carratal  A, Valero E, Mollar A, Mi ana G, et al. Clinical evaluation versus undetectable high-sensitivity troponin for assessment of patients with acute chest pain. *Am J Cardiol*. 2016;118:1631-5.
 - 38 McCord J, Cabrera R, Lindahl B, Giannitsis E, Evans K, Nowak R; TRAPID-AMI investigators. Prognostic utility of a modified HEART score in chest pain patients in the emergency department. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:1-9.

Anexo. Principales características de los inmunoanálisis existentes para la medida de Troponinas cardíacas T e I

Manufacturador (Analizador) Denominación del método	LB (ng/L)	LD (ng/L)	% de sujetos sanos con Tnc > LD	p99 (ng/L)	%CV en el p99	N de población de referencia, Global y por género (edad)	Concentración medida con CV ≤ 10% (ng/L)	Muestra recomendada para el análisis
MÉTODOS DE ALTA (ELEVADA) SENSIBILIDAD								
Abbott (ARCHITECT i Systems)	0,7-1,3	1,1	Global: 85% Mujeres: 78% Hombres: 92%	Global: 26,2 Mujeres: 15,6 Hombres: 34,2	Global: 4,0% Mujeres: 5,3% Hombres: 3,5%	Global: 1.531 (21-75a) Mujeres: 764 (21-75a) Hombres: 766 (21-73a)	4,70	Plasma Heparina (con/sin separador); Plasma EDTA (di- y tripotásico) Suero (con/sin separador) Suero con activador de trombina
bioMérieux (VIDAS) High Sensitive Troponin I	1,9	3,2	ND	Global: 19 Mujeres: 11 Hombres: 25	7,0%	Global: 815 (41-80a) Mujeres: 368 Hombres: 447	ND	Plasma Heparina Suero
ET Healthcare (Pylon) hs Tnl assay (sólo para investigación)	0,8	1,2-1,4	Global: 90% Mujeres: 94% Hombres: 86%	Global: 26,0 Mujeres: 19,0 Hombres: 28,0	10,0%	Global: 763 (15-91a) Mujeres: 437 Hombres: 281	10,0	Plasma EDTA Sangre total EDTA Suero
Ortho Immunodiagnostic (VITROS) hs Troponin I (sólo para investigación)	0,3	1	ND	Global: 21 Mujeres: 9 Hombres: 26	< 10,0%	Global: 763 (15-91a) Mujeres: 437 Hombres: 281	4,30	Suero Plasma heparina
Roche Diagnostics (Cobas e411, e601, e602, E170) cTnT hs 18-min	1,36 2,16 en cobas e411	2,05 4,72 en Cobas e411	71,5%	Global: 14 Mujeres: 9 Hombres: 16	< 10,0%	Global: 533 (20-71a) Mujeres: 265 Hombres: 268	4,49	Suero Plasma EDTA Plasma Heparina
Roche Diagnostics (Cobas e411, e601, e602, E170) cTnT hs STAT	2,26 2,57 en cobas e411	2,85 4,88 en Cobas e411	58,9%	Global: 14 Mujeres: 9 Hombres: 16	< 10,0%	Global: 533 (20-71a) Mujeres: 265 Hombres: 268	5,03	Suero Plasma EDTA Plasma Heparina
Roche Diagnostics (Cobas e411, e601, e602, E170) TnT Gen 5 STAT	2,50 3,00 en cobas e411	3,00 5,00 en Cobas e411	55,1%	Global: 19 Hombres: 22 Mujeres: 14	< 10,0%	Global: 1301 (21-89a) Mujeres: 656 Hombres: 645	11,0	Plasma heparina
Siemens Healthcare (ADVIA Centaur) High-Sensitivity Tnl (TNIH)	0,90	1,10-2,21	63,0%	En plasma heparina: Global: 47,3 Mujeres: 37,1 Hombres: 57,3 En suero: Global: 46,5 Mujeres: 39,6 Hombres: 58,0	< 4,2%	En plasma heparina: Global: 2010 (22-91a) Mujeres: 1012 Hombres: 998 En suero: Global: 1990 (22-91a) Mujeres: 1006 Hombres: 984	4,46	Plasma Heparina Suero
Singulex Inc. (Clarity) cTnl	0,02	0,08	Global: 99,0% Mujeres: 99,0% Hombres: 100%	Global: 8,67 Mujeres: 8,76 Hombres: 9,23	2,39%	Global: 536 (18-84a) Mujeres: 262 Hombres: 274	0,53	Plasma EDTA

(Continúa)

Anexo. Principales características de los inmunoanálisis existentes para la medida de Troponinas cardíacas T e I (Continuación)

Manufacturador (Analizador) Denominación del método	LB (ng/L)	LD (ng/L)	% de sujetos sanos con Tnc > LD	p99 (ng/L)	%CV en el p99	N de población de referencia, Global y medida con CV ≤ 10% (ng/L)	Concentración medida con CV ≤ 10% (ng/L)	Muestra recomendada para el análisis
MÉTODOS DENOMINADOS COMO "CONTEMPORÁNEOS"								
Abbott (ARCHITECT i systems) ARCHITECT STAT Troponin-I	≤ 0,01	0,009	2%	2,00%	14,0%	Global: 449 (18-63a) Mujeres: 225 (18-62a) Hombres: 224 (18-63a)	0,032	Suero Plasma heparina
Beckman (Access 2) AccuTnI+3, en US	< 0,01	0,01	ND	0,02	20,0%	Global: 527 (18-94a) Mujeres: 315 Hombres: 212	0,04	Plasma heparina
Beckman (Access 2) AccuTnI+3, fuera de US	< 0,01	0,01	ND	0,04	10,0%	Global: 998 (> 40a) Mujeres: 565 Hombres: 433	0,04	Suero
Beckman (Dxl) AccuTnI+3, fuera de US	< 0,01	0,01	ND	0,04	10,0%	Global: 998 (> 40a) Mujeres: 565 Hombres: 433	0,04	Suero
Ortho Immunodiagnostic (VITROS) Troponin I ES	0,007	0,012	4%	0,034	10,0%	> 10,000	0,034	Plasma EDTA Sangre total EDTA Suero
Roche Diagnostics (Cobas e 411*, e170, cobas e 601, Cobas e602, cobas e 801) cTnI 18 min & STAT *solo STAT	0,1	0,16	1,00%	0,16	ND	Global: 839 (20-79a)	0,30	Suero Plasma EDTA Plasma heparina
Roche Diagnostics (Cobas e 411*, E170, cobas e601, e602) cTnI 18 min & STAT *solo STAT	< 0,30	< 0,30	1,00%	< 0,30	ND	Global: 839 (20-79a)	0,30	Suero Plasma EDTA Plasma heparina
Roche Diagnostics (Cobas e 411, E170, cobas e601, e602) cTnT 18 min STAT Siemens Healthcare (Dimension Vista Systems) LOCI cTnI	ND	0,010	ND	< 0,010	ND	Global: 1951	0,03	Suero Plasma EDTA Plasma heparina Plasma citrato Suero Plasma heparina
Siemens Healthcare (ADVIA Centaur Systems) TnI-Ultra	ND	0,006	48,6%	0,040	< 8,00%	Global: 648 (17-91 a)	0,03	Suero Plasma EDTA Plasma heparina
Siemens Healthcare (Dimension EXL Systems) LOCI cTnI	0,010	0,017	ND	0,056	< 10,0%	Global: 241	0,05	Suero Plasma heparina
Tosoh (AIA) cTnI 3rd Gen	0,008	0,02	ND	0,040	< 20,0%	Global: 343 Asiáticos	0,035	Suero Plasma EDTA Plasma heparina

(Continúa)

Anexo. Principales características de los inmunoanálisis existentes para la medida de Troponinas cardiacas T e I (Continuación)

Manufacturador (Analizador) Denominación del método	LB (ng/L)	LD (ng/L)	% de sujetos sanos con Tnc > LD	p99 (ng/L)	%CV en el p99	N de población de referencia, Global y por género (edad)	Concentración medida con CV \leq 10% (ng/L)	Muestra recomendada para el análisis
MÉTODOS CONTEMPORÁNEOS APLICADOS A INSTRUMENTOS Point-of-Care (POC)								
Abbott (i-STAT)	0,02	ND	ND	Global: 0,08	16,5%	Global: 162	0,10	Sangre total heparina Plasma heparina
Alere (Triage) Cardiac Panel	ND	0,050	ND	ND	ND	Global: 323 Mujeres: 168 Hombres: 155	ND	Sangre total EDTA Plasma EDTA
Alere (Triage) SOB	ND	0,050	ND	ND	ND	Global: 323 Mujeres: 168 Hombres: 155	ND	Sangre total EDTA Plasma EDTA
Alere (Triage) Cardio	0,002	0,01	Global: 11,8%	Global: 0,020	ND	Global: 989	0,040	Sangre total EDTA Plasma EDTA
Mitsubishi (PATHFAST) cTnI	ND	0,001	Global: 76,3%	Global: 0,015 Mujeres: 0,011 Hombres: 0,017	< 6,0%	Global: 474 (18-86a) Mujeres: 236 Hombres: 238	0,003	Sangre total Plasma
Mitsubishi (PATHFAST) cTnI cTnI-II	0,003	0,005	ND	Global: 0,029	6,1%	Global n = 490 (18-78a)	0,015	Sangre total Plasma
Philips Electronics Nederly BV (Minicare I-20) Minicare cTnI	0,008	0,018	5,10% (sangre capilar)	0,043	18,6%	Global: 750 (18-86a) Mujeres: 377 Hombres: 373	ND	Sangre total heparina Sangre total capilar Plasma heparina
Radiometer (AQI90) FLEX TnI	ND	0,009	ND	Global: 0,023	12,3%	Global: 231 Hombres: 128 Mujeres: 106	0,027	Sangre total EDTA Plasma EDTA
Radiometer (AQI90) FLEX TnT	ND	0,008	ND	Global: 0,017	15,2%	Global: 260 Hombres: 128 Mujeres: 132	0,026	Plasma heparina Sangre total EDTA Plasma EDTA
Response Biomedical (RAMP) Troponin I	ND	0,03	ND	Global: < 0,10	20,0%	Global: 180	0,21	Plasma heparina Sangre total EDTA
Roche Diagnostics (CARDIAC POC) Troponin T- Roche cobas h 232 Siemens Healthcare (Stratus CS) Acute Care cTnI test pack	ND < 0,03	0,04 ND	ND ND	ND Global: 0,07	ND 8,2%	Global: 302 Global: 101	9,3% para rango de 0,04-2 ug/L 0,06	Sangre total heparina Sangre total heparina Plasma heparina

El contenido ha sido adaptado a partir de las Tablas originales de la International Federation of Clinical Chemistry (<http://www.ifcc.org/ifcc-education-division/emd-committees/task-force-on-clinical-applications-of-cardiac-bio-markers-tf-cb/>). Los datos de la Tabla han sido proporcionados por los fabricantes de los métodos.
LB = límite del blanco; LD = límite de detección; Tnc = troponina cardiacas; p99 = concentración de Tnc correspondiente al percentil 99 de una población de referencia; CV = coeficiente de variación analítica (imprecisión analítica).