



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ESPECIALIDAD EN MEDICINA DE URGENCIAS



THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER, I.A.P.

**IMPACTO DE LA TROPONINA-I ULTRASENSIBLE PARA DIAGNOSTICAR
INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST EN
URGENCIAS**

**TESIS PARA OBTENCIÓN DEL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA DE URGENCIAS**

PRESENTA:

DR. ARTURO JAVIER FUENTES GÓMEZ

ASESORES DE TESIS:

DR. DAVID ULISES GONZÁLEZ KLADIANO, FACP

** Médico Adscrito del Servicio de Urgencias. Centro Médico ABC Observatorio*

DR. CELSO MONTOYA GONZÁLEZ

** Subjefe de la División de Urgencias. Centro Médico ABC Santa Fe*

MÉXICO, DF. NOVIEMBRE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Arturo Javier Fuentes Gómez

Residente de la Especialidad en Medicina de Urgencias

Centro Médico ABC

Dr. Héctor Manuel Montiel Falcón

Jefe de la División de Urgencias. Centro Médico ABC

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina de Urgencias

Dr. David Ulises González Kladiano, FACP

Médico Adscrito del Servicio de Urgencias. Centro Médico ABC Campus Observatorio

Asesor de Tesis

Dr. Celso Montoya González

Subjefe de la División de Urgencias. Centro Médico ABC Campus Santa Fe

Asesor de Tesis

Dr. José Halabe Cherem

Jefe de la División de Educación e Investigación. Centro Médico ABC

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Hospital ABC y en forma particular a cada uno de los miembros del servicio de Urgencias, que me permitieron a lo largo de tres años emprender la búsqueda del conocimiento en esta especialidad a la que tengo tanto cariño. A nuestro profesor titular, al Dr. Héctor Montiel Falcón, quien me abrió las puertas y me permitió ser parte de esta familia. A mis asesores de tesis, el Dr. David González Kladiano y el Dr. Celso Montoya González, quienes aceptaron dedicarme su tiempo y orientarme en esta fascinante experiencia de dar vida a una tesis. A mis adscritos que nunca escatimaron en compartirme sus conocimientos y experiencia, a mis compañeros residentes, a mis internos y a nuestro personal de enfermería.

DEDICATORIAS

A Sara S. Bajonero Flores:

*Mi compañera de viaje, mi aliento más profundo.
Por aceptar ser quien eres en mi vida,
por los sueños que tenemos, por ese pequeño que no pudimos abrazar
pero que vivirá al lado de Dios y por siempre en nuestros corazones.*

A Ana Alicia Gómez Carreón

*A ti, mi madre, mi maestra constante.
Por ser mi apoyo, mi guía y mi comprensión.*

A Arturo J. Fuentes Hernández †

*A quien me dio la vida,
a quien añoro tanto,
y de quien espero ser un orgullo,
donde quiera que estés...*

ÍNDICE

	RESUMEN -----	8
1.	INTRODUCCIÓN -----	9
2.	MARCO TEÓRICO	
	2.1 Síndromes coronarios agudos -----	12
	2.2 Historia de los biomarcadores cardiacos -----	13
	2.3 Primeros estudios sobre la troponina -----	14
	2.4 Primera definición universal de infarto -----	16
	2.5 Segunda definición universal de infarto -----	17
	2.6 Tercera definición universal de infarto -----	18
	2.7 Troponina ultrasensible -----	19
	2.8 Cuestionamientos a la troponina ultrasensible -----	22
	2.9 Importancia de identificar los falsos positivos -----	24
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA -----	27
4.	JUSTIFICACIÓN -----	29
5.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN -----	31
6.	HIPÓTESIS -----	31
7.	OBJETIVOS -----	32
8.	MÉTODOLOGÍA	
	8.1 Lugar de estudio -----	33
	8.2 Periodos de tiempo -----	33
	8.3 Diseño del estudio -----	33
	8.4 Variables independientes -----	34
	8.5 Variables dependientes -----	35
	8.6 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación -----	36
	8.7 Procesamiento de las muestras -----	37
	8.8 Diseño del estudio -----	38
9.	ANÁLISIS DE DATOS -----	40
10.	RESULTADOS -----	41
11.	DISCUSIÓN -----	46
12.	CONCLUSIONES -----	53
13.	BIBLIOGRAFÍA -----	54
14.	ANEXOS -----	58
15.	GLOSARIO	

ABREVIATURAS

ACCF	American College of Cardiology Foundation
AHA	American Heart Association
AI	Angina inestable
AST	Aspartato-aminotransferasa
ATP	Trifosfato de adenosina
CPK	Creatinfosfocinasa
CPK-MB	Isoenzima MB de la creatinfosfocinasa
CV	Coeficiente de variabilidad
DM	Diabetes mellitus
ESC	European Society of Cardiology
FCR	Fuerza centrífuga relativa
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
HAS	Hipertensión arterial sistémica
IAM	Infarto agudo de miocardio
IAMEST	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
IAMSEST	Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
IC	Intervalo de confianza
kDa	kiloDaltons
LD	Límite de detección
LDH	Deshidrogenasa láctica
ml/m ² SC	mililitros por metro cuadrado de superficie corporal
ng/mL	nanogramos por mililitro
ng/L	nanogramos por litro
OMS	Organización Mundial de la Salud
P99	Percentil 99
pg/mL	picogramos por mililitro

RENASICA	Registro Mexicano de Síndromes Coronarios Agudos
RENASCA-IMSS	Registro nacional de pacientes con síndrome coronario agudo en el Instituto Mexicano del Seguro Social
RCP	Reanimación cardiopulmonar
ROC	Característica operativa del receptor
SCA	Síndrome coronario agudo
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
Trop-C	Troponina C
Trop-I	Troponina I
Trop-T	Troponina T
Trop-US	Troponina ultrasensible
Trop-I US	Troponina I ultrasensible
Trop-T US	Troponina T ultrasensible
ug/L	microgramos por litro
URL	Unidades relativas de luz
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
WHF	World Heart Federation

RESUMEN

Los métodos de determinación de troponina ultrasensible aparecen con el objetivo de identificar los casos de infarto agudo de miocardio (IAM) en etapas más tempranas, debido a su elevada morbilidad y mortalidad. Al incrementar la sensibilidad de estas pruebas, se incrementa el número de diagnósticos de IAM, por lo que su correcta interpretación se vuelve compleja. En el caso del IAM sin elevación del segmento ST, muchas veces los biomarcadores cardiacos son la única evidencia clínica de necrosis y su diferenciación con otras patologías es origen de controversia. El cateterismo cardiaco es la herramienta de reperfusión coronaria que más ha incrementado la sobrevida de los pacientes con IAM, sin embargo, es un procedimiento invasivo y costoso no exento de complicaciones, que debe ser reservado para los casos que lo justifiquen adecuadamente. **Objetivos:** Evaluar la exactitud diagnóstica de la troponina I ultrasensible (Trop-I US) en población del Centro Médico ABC, y comparar la tasa de cateterismos sin evidencia de lesión coronaria significativa entre un método de Trop-I convencional y Trop-I US. **Metodología:** Se realizó un estudio retrospectivo de 128 pacientes que ingresaron a urgencias con sospecha de IAM, 64 en los que se determinó Trop-I convencional y 64 pacientes con Trop-I US. Se dio seguimiento a las determinaciones subsecuentes de Trop-I entre 3 y 6 horas y se categorizaron las decisiones terapéuticas de realizar cateterismo cardiaco en base a los valores basales y elevaciones del biomarcador. **Resultados:** La sensibilidad de la Trop-I convencional en el momento de ingreso del paciente fue 0.35, e incrementó a 0.73 con el método de Trop-I US. La segunda determinación, entre 3 y 6 horas tuvo valores más altos con sensibilidad de 0.61 y 0.87 para la Trop-I convencional y la Trop-I US, respectivamente. La Trop-I convencional presentó mayor exactitud diagnóstica y una mayor área bajo la curva ROC, sin embargo con este método se presentó un 42.1% de cateterismos sin lesión coronaria significativa, mientras que en esta tasa fue 28.1% para la Trop-I US. **Conclusión:** La Trop-I US mostró valores de sensibilidad más altos que la Trop-I convencional, sin embargo, la Trop-I convencional presentó mayor área bajo la curva y mayor exactitud diagnóstica. La exclusión de casos con Trop-I negativa al inicio o sin elevación disminuye la tasa de cateterismos sin lesión angiográfica significativa en el contexto de un IAMSEST. Finalmente, existe un importante déficit de información sobre la correcta interpretación de la Trop-US y sus cambios dinámicos.

PALABRAS CLAVE: Infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, biomarcadores cardiacos, troponina, troponina ultrasensible, cateterismo cardiaco.

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, alrededor de un tercio de la población mundial muere por enfermedades cardiovasculares. El 80% de estas muertes se presenta en países en vías de desarrollo y su principal causa es la cardiopatía isquémica secundaria a aterosclerosis coronaria, siendo el infarto agudo de miocardio (IAM) la presentación clínica más común [1].

El síntoma cardinal de la enfermedad coronaria y del IAM es el dolor torácico, el cual representa entre el 5 y 6% de las causas de consulta en los servicios de urgencias [2]. En Estados Unidos y Europa se estiman entre 15 y 20 millones de consultas anuales por dolor torácico, sin embargo, alrededor de dos terceras partes de los pacientes que generan estas consultas no presentan etiología cardíaca [3], por lo que constantemente se realizan mejoras a los protocolos enfocados en el descarte y confirmación precoz de los casos sospechosos de síndrome coronario agudo (SCA). Al disminuir el tiempo de diagnóstico no sólo se economizan recursos, sino que se mejora el pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes con daño miocárdico en evolución [4].

El SCA es el espectro de manifestaciones clínicas que reflejan la agudización de la enfermedad coronaria, en Estados Unidos la edad media de presentación es 68 años con una proporción 3:2 entre hombres y mujeres. Se calcula que en ese país anualmente se presentan más de 780 mil casos de SCA, y alrededor del 70% corresponden a casos sin elevación del segmento ST, la manifestación clínica más común del SCA, la cual habitualmente se asocia a una obstrucción coronaria incompleta [5].

En México las estadísticas disponibles son controversiales y muestran una tendencia discordante: en 2005, el estudio RENASICA II mostró una mayor incidencia de

casos de SCA con elevación del segmento ST (56.2%), y menos de la mitad de los pacientes presentaron SCA sin elevación del segmento ST (43.8%) [6]; en 2010, el estudio RENASCA-IMSS reportó solamente una tasa del 31% para el grupo de pacientes con SCA sin elevación del segmento ST [7]. Ambos estudios atribuyen la diferencia de sus resultados con respecto a la literatura mundial, al hecho de englobar únicamente hospitales de referencia de tercer nivel, encontrando que a estos hospitales institucionales se referencian pocos casos de IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST) para recibir manejo invasivo. En enero de 2014 se concluyó el registro de más de 8 mil pacientes para el estudio RENASICA III, con el objetivo de identificar estrategias terapéuticas del SCA para mejorar la inversión de recursos que mejoren la calidad de la atención del sistema de salud mexicano; sus resultados aún no han sido publicados.

Como parte del abordaje convencional de los pacientes con dolor torácico, las herramientas diagnósticas más utilizadas son el electrocardiograma de doce derivaciones y la determinación de biomarcadores cardíacos séricos. El electrocardiograma tiene una sensibilidad limitada entre el 55 y 75% para detección IAM [8]; como se ha expuesto, la mayoría de los casos no presentan elevación del segmento ST, mientras que en el IAMSEST los cambios electrocardiográficos son inconstantes y en ocasiones se encuentran ausentes, sólo diferenciándose de la angina inestable por la presencia de biomarcadores cardíacos elevados [9]. El uso de la troponina cardíaca como biomarcador sérico de IAM ha permitido mejorar la precisión de estos diagnósticos en etapas más tempranas que con los marcadores utilizados en décadas previas [10].

Cada vez tienen mayor trascendencia los casos médico-legales, y debido a la alta morbilidad y mortalidad que conlleva enviar de alta a un paciente con un IAM en evolución, se ha buscado incrementar la sensibilidad de los biomarcadores séricos, sacrificando cierto grado de especificidad y aumentando el número de diagnósticos de IAM y de angiografías coronarias realizadas, sin embargo, la literatura sustenta la utilización de los métodos más sensibles, particularmente de troponina, por presentar un impacto positivo en el costo-beneficio de la población [11]. En Estados Unidos se realizan anualmente alrededor de 3 millones de cateterismos cardíacos y la tasa de complicaciones oscila entre 5.8 y 9.5 por cada 1000 procedimientos [12], sin embargo, su

uso indiscriminado eleva exponencialmente los costos de atención y pone en duda dicho impacto positivo en el riesgo-beneficio que ofrecen los ensayos enzimáticos ultrasensibles.

El objetivo del presente estudio es evaluar el impacto de utilizar una metodología de determinación de troponina ultrasensible en el diagnóstico de IAMSEST en el servicio de urgencias, como actualmente se realiza en el Centro Médico ABC, y comparar los resultados contra un método de troponina convencional en términos de sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica. Adicionalmente, es destacable mencionar que se trata del primer estudio realizado en nuestro país, enfocado en evaluar la troponina ultrasensible como predictor de una lesión coronaria angiográfica significativa.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 SÍNDROME CORONARIO AGUDO

El SCA engloba un grupo de síntomas originados por un desequilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno en las células miocárdicas, y la principal causa es la erosión o rotura de una placa de aterosclerosis, que determina la formación de un trombo intracoronario [9, 13]. El dolor torácico es el principal síntoma asociado a un SCA, otros datos de isquemia incluyen dolor en extremidades superiores, mandíbula y región epigástrica, los cuales pueden presentarse con esfuerzo o en reposo. El dolor torácico suele ser de tipo opresivo y durar por lo menos 20 minutos, a menudo es difuso, mal localizado, no modificable con cambios de posición o movimientos, y suele acompañarse de disnea, diaforesis, náusea o síncope [1].

Debido a la alta morbilidad y mortalidad de la cardiopatía isquémica, uno de los principales retos del especialista en medicina de urgencias es identificar en forma temprana y precisa a los pacientes con SCA. Se ha demostrado que el riesgo de muerte y el beneficio de revascularización temprana son mayores en las primeras horas de evolución, por lo que su diagnóstico en etapas iniciales es crítico [3].

Dentro del espectro clínico del SCA se engloban la angina inestable (AI), el infarto sin elevación del segmento ST (IAMSEST) y el infarto con elevación persistente del segmento ST (IAMEST). Las dos primeras entidades comparten el mecanismo fisiopatológico de una placa inestable que produce la obstrucción parcial del flujo coronario, mientras que en el IAMEST la oclusión de la luz del vaso es completa [5]. Por otro lado, el IAMSEST se diferencia de la AI por la presencia de biomarcadores cardíacos

elevados, los cuales representan la evidencia bioquímica de necrosis de las células miocárdicas [3].

2.2 HISTORIA DE LOS BIOMARCADORES CARDIACOS

En 1954 se publica el primer reporte de un biomarcador cardiaco, demostrándose la utilidad de la medición sérica de la enzima aspartato-aminotransferasa (AST) durante la afección miocárdica [14]; a partir de entonces, los marcadores cardiacos han permanecido como un componente esencial para el diagnóstico de IAM.

En 1959 la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece la primera definición de IAM, requiriendo que el paciente cumpla con al menos dos de tres características: síntomas sugestivos de isquemia cardiaca, cambios electrocardiográficos de lesión miocárdica y una elevación significativa de biomarcadores cardiacos, siendo en aquella época la AST, el biomarcador de elección [9]. Sin embargo, esta enzima cuya función es la transferencia de un grupo α -amino entre aspartato y glutamato, también se encuentra presente en el corazón, hígado, músculo esquelético, riñones y tejido cerebral, por lo que su especificidad para IAM es muy baja [14]. Hoy en día no se utiliza más que como parámetro de seguimiento, considerando que tarda en elevarse de ocho a doce horas después de iniciar el daño miocárdico.

Ese mismo año, en 1959, se demuestra que la enzima creatinfosfocinasa (CPK) es más sensible para determinar daño muscular. Se trata de una enzima que cataliza la transferencia de un fosfato de alta energía durante la síntesis del trifosfato de adenosina (ATP). Su mayor sensibilidad se debe a una elevación más temprana en sangre, entre cuatro y seis horas posteriores al evento coronario [14], sin embargo también presenta baja especificidad al no poder diferenciar entre afección del músculo esquelético y daño al tejido cardiaco.

En 1960 se descubre la deshidrogenasa láctica (LDH), una enzima que cataliza la oxidación reversible de lactato a piruvato [14], sin embargo su uso como marcador cardiaco en IAM permaneció muy limitado debido a su especificidad extremadamente baja. Es la enzima que más tiempo tarda en normalizarse a sus valores basales después de una lesión cardiaca, entre una y dos semanas.

Los avances en la electroforesis de proteínas permitieron la identificación de enzimas más cardioespecíficas, como el caso de la isoenzima MB de la creatinfosfocinasa (CK-MB) y otras isoformas de la deshidrogenasa láctica (LDH-1 y LDH-2). Estos ensayos se comenzaron a desarrollar en 1966, pero carecían de sensibilidad, la cual se mejoró con la implementación de técnicas de cromatografía en la década de 1970 [14]. Hacia 1980 aparecen los inmunoensayos, permitiendo la utilización de anticuerpos monoclonales para la detección de CK-MB y posteriormente de mioglobina [10].

Con esta metodología diagnóstica se ganó sensibilidad en forma considerable. La mioglobina, una proteína citoplasmática con un grupo hem, es el primer biomarcador en elevarse, detectándose desde la primera hora del inicio de un infarto. La isoenzima CK-MB también acortó el tiempo diagnóstico, sin embargo, el problema permanente era la falta de especificidad de estas moléculas, al aparecer elevadas en situaciones de daño cardiaco no isquémico y daño al músculo esquelético [10].

2.3 PRIMEROS ESTUDIOS SOBRE LA TROPONINA

A mediados de la década de 1980 comienza la búsqueda de marcadores estructurales entre las proteínas del aparato contráctil, encontrando a las cadenas ligeras de miosina altamente sensibles, pero con la incapacidad de distinguir el daño por IAM, por angina inestable o por otras causas de dolor torácico [10]. El siguiente blanco de estudios fueron las cadenas ligeras de actina y las subunidades de la troponina cardiaca.

La troponina elevada, en un inicio únicamente se relacionó con un pronóstico adverso en los pacientes con cardiopatía isquémica [15]. Al introducirse a la clínica como biomarcador de lesión miocárdica, el uso de la troponina permaneció limitado, y comenzó un largo proceso de validación mediante diversos estudios, al tiempo que se mejoraban los métodos de determinación y cuantificación de sus isoformas y subunidades peptídicas [16].

La troponina es un complejo proteico globular presente en los filamentos delgados de actina en la sarcómera del músculo estriado y del músculo cardiaco, el cual regula el acoplamiento de las miofibrillas durante el proceso de contracción-relajación [10]. La isoforma de la troponina presente en los cardiomiocitos se denomina troponina cardiaca, un complejo que consta de tres subunidades, cada una de ellas codificada por diferentes genes y con una función específica en el control de la contracción miocárdica. La troponina I (Trop-I, 24 kDa) es una subunidad con afinidad inhibitoria por la actina, la troponina T (Trop-T, 37 kDa) presenta afinidad por los filamentos entrelazados de tropomiosina, y la troponina C (Trop-C, 18 kDa) por los iones de calcio intracelular [17, 18].

Cuando se agrede la membrana de los cardiomiocitos, las subunidades de troponina se liberan a la circulación sistémica y pueden ser cuantificadas en suero por diferentes metodologías mediadas por anticuerpos específicos [10]. La determinación de niveles de Trop-T y Trop-I ha contribuido a la identificación de daño miocárdico en etapas tempranas de una agresión tisular, con particular importancia en el diagnóstico de SCA [9], sin embargo, la Trop-C también se expresa en el músculo esquelético, por lo que no se utiliza como biomarcador cardiospecífico [18].

El primer bioensayo cardiospecífico de Trop-I fue descrito en 1987 por Cummings, y posteriormente comercializado por la empresa Dade Behring. Por su parte, el primer ensayo de Trop-T fue desarrollado por Katus en 1989. Ambos métodos eran

poco sensibles en las primeras horas, y su límite de detección (LD) era 0.5 ug/L (500 ng/L) [18].

Los métodos de determinación de troponina de la primera generación presentaban altas tasas de falsos positivos debido a reacciones cruzadas con el músculo esquelético, esto se fue mejorando rápidamente con técnicas inmunológicas y con la utilización de anticuerpos más específicos [19]. De esta forma, los ensayos de segunda y tercera generación de troponina demostraron una alta especificidad [8], sin embargo, al inicio existió un desconcierto que limitó su uso clínico, puesto que un gran número de pacientes con criterios de angina inestable de acuerdo a la OMS y con enzimas cardíacas tradicionales dentro de rangos de normalidad, mostraban niveles altos de troponina y se tuvieron que reclasificar como IAMSEST [10]. Posteriormente se demostró que los pacientes con troponina elevada y un valor de CK-MB negativo, tenían el mismo riesgo y mortalidad que los pacientes con CK-MB positiva, por lo que la troponina empezó a ganar aceptación y validación clínica [20].

2.4 PRIMERA DEFINICIÓN UNIVERSAL DE INFARTO

En el año 2000, la *American Heart Association* (AHA) en conjunto con la *European Society of Cardiology* (ESC) actualizan las guías de IAM y lo definen como cualquier necrosis secundaria a isquemia miocárdica, ya sea detectada por patología, métodos bioquímicos, electrocardiograma o imagen, y se sugiere a la troponina como el biomarcador de elección [21]. Esta definición presentó un escepticismo inicial debido al importante incremento en la tasa de casos “positivos”, a la falta de estandarización en los procesos de cuantificación de la troponina y a la falta de correlación histopatológica [14].

Esta definición de IAM introdujo como punto de corte patológico, el valor correspondiente a la percentil 99 (P99) del límite superior de referencia [21], sin embargo, ya que sólo se podía detectar la troponina en ~50% de la población de referencia y el

valor de P99 no era cuantificable por encontrarse fuera del LD de los bioensayos, el punto de corte propuesto por la OMS en forma arbitraria, fue 0.10 ug/L. [22]. Posteriormente varios estudios continuaron tratando de definir el punto de corte adecuado. En 2003, un estudio multicéntrico con troponina de tercera generación en 43 hospitales de 13 países propuso el valor de 0.05 ug/L para el diagnóstico de IAM [8].

La principal limitante de los ensayos de troponina era la baja sensibilidad para IAM en el momento de presentación del paciente, y con ello, el tiempo que debía permanecer el paciente bajo observación era prolongado [23]. Para obtener una sensibilidad del 91-94.5%, las guías recomendaban obtener una determinación de troponina al momento de admisión, una segunda determinación a las 6-9 horas posteriores, y cuando los resultados eran negativos y la clínica era altamente sospechosa, se debían repetir a las 12 y 24 horas [8, 21].

La curva de elevación de la troponina tiene un pico más lento que el de la mioglobina y la CK-MB, por lo que estos marcadores complementarios debían solicitarse en todo paciente de alto riesgo que acudía a urgencias en las primeras horas de iniciados los síntomas [8], y pese a ello un 7-11% de pacientes con IAM no detectado, se egresaban a domicilio [24]. Se requería de un biomarcador con mayor sensibilidad en las primeras horas, y la importancia de un diagnóstico más precoz se reforzaba con la mejoría en el pronóstico de los pacientes con IAM sometidos a reperfusión temprana [9].

2.5 SEGUNDA DEFINICION UNIVERSAL DE INFARTO

En 2007 se actualiza la definición de infarto, en la que se requiere la elevación de biomarcadores cardíacos, preferiblemente troponina, sumada a la presencia de síntomas de isquemia, cambios electrocardiográficos y se enfatiza el valor de la evidencia imagenológica de pérdida de viabilidad miocárdica [1]. Se retoma la importancia del

cuadro clínico y se establece que un ensayo óptimo de biomarcadores cardiacos debe contar con un coeficiente de variabilidad (CV) $\leq 10\%$ para el valor de P99 [25, 26].

Los métodos analíticos convencionales para determinación de troponina, incluso los de cuarta generación, cuentan con dificultades para determinar el punto de corte de P99 de una población sana, pues como se explicó, ese punto de corte se encuentra por debajo de su LD. Para el caso de la Trop-T de cuarta generación, se optó por adoptar el valor donde el CV era del 10%, alrededor de 0.035 ug/L [22], lo que refleja que todos los valores por debajo de 0.35 ng/L carecen de reproducibilidad y varían en más de 10%.

La troponina convencional presenta cierta limitación de sensibilidad, pues una tasa considerable de casos en los que el valor es indetectable, al acompañarse de clínica sugestiva de IAM y tras obtener un resultado positivo para isquemia en estudios de perfusión miocárdica, se asocia a lesiones coronarias significativas por cateterismo cardiaco. Los factores de riesgo para este tipo de 'falsos negativos' comprenden pacientes con enfermedad coronaria previa, hipertensión arterial sistémica y edad mayor a 60 años [27].

2.6 TERCERA DEFINICION UNIVERSAL DE INFARTO

Recientemente en 2012, en forma conjunta la ESC, la AHA, la *American College of Cardiology Foundation (ACCF)* y la *World Heart Federation (WHF)*, reformulan la actual definición de IAM, se establece una reclasificación en los mecanismos que originan un infarto, se adaptan a una época donde las metodologías convencionales para determinación de niveles séricos de troponina han comenzado a ser sustituidas por métodos más sensibles, y se agrega la importancia de mediciones seriadas desde las 3 y 6 horas [4, 28]. Con el advenimiento de los métodos de detección de troponina ultrasensible (Trop-US) se pudieron determinar los puntos de corte correspondientes a la recomendación de la P99, que con los métodos convencionales eran establecidos en

forma arbitraria [22]. En la **Tabla 1** se describen los criterios de la actual definición universal de IAM [4].

La definición actual de IAM preserva el concepto del punto de corte de la P99, sin embargo no implica que el 1% de la población presente daño miocárdico, requiere cumplir con cambios dinámicos en el tiempo que no se incluyeron en esta definición y que son objeto de constante debate y estudios [29]. Además se debe resaltar que el punto de corte de P99 sólo es útil en el contexto de una moderada a alta probabilidad pre-test para SCA, pues se ha demostrado que su uso en pacientes con baja probabilidad de IAM disminuye el valor predictivo positivo (VPP) de la Trop-US [18, 30]. El clínico debe interpretar el valor de Trop-US en el contexto de la historia clínica, hallazgos electrocardiográficos e imagen cardiaca cuando esté indicada.

2.7 TROPONINA ULTRASENSIBLE

Los métodos de detección de troponina denominados ‘ultrasensibles’ aparecieron en 2009 con la troponina T ultrasensible (Trop-T US) *Elecsys* (Roche Diagnostics, Penzberg, DE), una modificación de los bioensayos de Trop-T de cuarta generación. Se reemplazó la región constante C1 del fragmento de unión antigénica FAB monoclonal de ratón y se sustituyó con una región constante C1 de IgG recombinante humana, resultando en un anticuerpo quimérico ratón-humano que reconoce los epítopes de la parte central de la molécula de troponina [26, 31]. Estos ensayos de Trop-T US presentan valores de sensibilidad de 0.95 (intervalo de confianza (IC) 95%, 0.90-0.98), significativamente mayor a la sensibilidad de 0.72 (IC 95%, 0.64-0.80) de la Trop-T de cuarta de generación, pero con una especificidad sacrificada de la Trop-T US de 0.80 (IC 95%, 0.77-0.83) frente a la destacada especificidad de 0.97 (IC 95%, 0.96-0.98) que mostraba la Trop-T de cuarta generación [23].

Posteriormente aparecieron los ensayos de troponina I ultrasensible (Trop-I US) mejorando significativamente la especificidad de las pruebas, específicamente la metodología de Trop-I US *ARCHITECT* (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) demostró valores de alta sensibilidad de 0.96% (IC 95%, 0.92-98%) y alta especificidad de 0.93% (IC 95% entre 0.91-0.94%), utilizando como valor de corte P99 26.2 ng/L con un CV<5% [32].

En 2012 se definieron las características que debe cumplir un ensayo ultrasensible, estableciéndose el requisito de ser capaz de medir a la troponina en más del 50% de la población sana [28]. Posteriormente Apple y Collinson definieron como ensayos ultrasensibles de segunda generación a aquellos capaces de medir a la troponina entre el 75 y 95% de la población sana, mientras que tercera generación ultrasensible aplica a los ensayos prototipo que la identifican en más del 95% de la población de referencia [33].

Las guías actuales recomiendan el cambio de unidades de medición para la Trop-US, de tal forma que 0.01 ug/L se sustituye por 10 ng/L, y de igual forma, la unidad 0.01 ng/ml se sustituye por 10 pg/ml, lo anterior con el objetivo de evitar confusiones con los decimales [4]. Los diferentes valores de corte de los ensayos comerciales convencionales y ultrasensibles, así como sus LD, valores de sensibilidad, especificidad y porcentaje de CV en la P99 se exponen en el **Tabla 2**.

Por situaciones de protección de la propiedad intelectual, la Trop-T US sólo es fabricada por una compañía (Roche Diagnostics), mientras que los bioensayos de Trop-I US son producidos por varias empresas, difiriendo en sus características analíticas y no todas cumplen los criterios de calidad para un ensayo ultrasensible. Con la Trop-I US, los valores de corte dependen del fabricante de reactivos [16] lo que coloca en cierta ventaja a la metodología de la Trop-T US que maneja los mismo criterios de estandarización en cualquier parte del mundo [9, 10, 34].

En forma estadística, la exactitud diagnóstica se incrementó notablemente con las pruebas de Trop-US, esto se refleja con un incremento en el área bajo la curva característica operativa del receptor (ROC), lo cual traduce mayor sensibilidad y especificidad. De acuerdo con la literatura, el principal impacto de la Trop-US es la mejora diagnóstica en el subgrupo de pacientes que se presentan en urgencias con menos de tres horas desde el inicio de los síntomas, un subgrupo en el cual la troponina convencional carecía de sensibilidad [21]. Los valores de área bajo la curva ROC con el método de Trop-T US corresponden a 0.96 (IC 95%, 0.94-0.98) en el momento de llegada del paciente y de 0.92 (IC 95%, 0.87-0.97) en el subgrupo de las primeras tres horas de la presentación de síntomas, contrastando con los valores de Trop-T de cuarta generación de 0.90 (IC 95%, 0.86-0.94) en el momento de la llegada del paciente, y 0.76 (IC 95%, 0.64-0.88) en las primeras tres horas de síntomas [23, 35].

Sin embargo, esta exactitud y precisión diagnóstica de la Trop-US no ha sido claramente evaluada en la clínica, sobretodo en diferentes grupos poblacionales. Se requieren estudios adicionales para demostrar si existe mejoría en el pronóstico y sobrevida de los pacientes con Trop-US por arriba de P99, pero con troponina convencional no detectable y que se someten a procedimientos invasivos tempranos [9]. En forma particular no existen estudios comparativos en población latinoamericana ni mexicana.

La principal ventaja de los ensayos ultrasensibles es que se acorta el tiempo de diagnóstico de IAM, desde que inician los síntomas hasta que se detecta la elevación de biomarcadores químicos [10]. Se han establecido algoritmos diagnósticos con los cuales una única determinación de Trop-US después de 6 horas de inicio del dolor permite excluir un SICA siempre y cuando carezca de factores de riesgo, presente una baja probabilidad pre-test y un puntaje GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) menor a 140 puntos. En aquellos casos que se presentan con menos de 6 horas, se requiere una determinación complementaria a las 3 horas después de la primera para descartar un cuadro de IAM [3, 36].

La Trop-US permite una rápida exclusión de los casos que no representan un IAM, de tal forma que evita sobrecargar los servicios de urgencias y minimiza el gasto de recursos económicos y humanos. La Trop-US tiene un valor predictivo negativo (VPN) muy alto en el momento de presentación del paciente. Para el caso particular de la Trop-T US, (P99 14 ng/L), un valor <3 ng/L en el momento de presentación del paciente permite excluir el 99.8% de los casos negativos para IAM, lo que traduce que el 27.7% de los pacientes se podrían dar de alta con una sola muestra [37, 38]. Otro algoritmo publicado en 2015 permite descartar IAM en 2 horas, con un punto de corte en 14 ng/L y un incremento absoluto menor 4 ng/L, con sensibilidad de 99.5%, VPN de 99.9% y sobrevida acumulada a 30 días de 100%, en una cohorte de 1,148 pacientes [39].

2.8 CUESTIONAMIENTOS A LA TROPONINA ULTRASENSIBLE

La principal desventaja de los métodos de Trop-US es su potencial de ser interpretados como marcador de inequívoco de infarto [40]. Un valor de Trop-US por arriba del punto de corte de la percentil 99 es específico de daño al tejido miocárdico, sin embargo no es específico de IAM y existen ciertas patologías que se deben considerar en el diagnóstico diferencial, entre las que se incluyen causas cardiacas como miocarditis, miopericarditis, miocardiopatía de Tako-tsubo, falla cardiaca, desórdenes infiltrativos, hipertrofia ventricular y angina estable, así como causas extracardiacas entre las que se encuentran tromboembolia pulmonar, hipertensión pulmonar, choque, sepsis, disección aórtica, anemia, hemorragia intracraneal, isquemia cerebral, toxicidad por fármacos y falla renal [3, 9]. Existen otras causas de falsos positivos atribuidos a la prueba diagnóstica, menos frecuentes pero con igual significancia, como son la presencia de anticuerpos heterófilos en suero y el factor reumatoide [41, 42, 43].

Se ha observado que cerca de una tercera parte de los pacientes con Trop-US por arriba del valor de P99 presentan valores de troponina convencional no detectables [44], por lo que para aumentar la especificidad y disminuir el número de falsos positivos, las guías consideran necesario realizar una segunda determinación de Trop-US al menos

tres horas después de la primera, considerándose positiva una elevación del 20% del valor inicial (delta relativo), como altamente sugestivo de necrosis miocárdica [5, 45]; sin embargo, se ha demostrado mayor exactitud diagnóstica al emplear un cambio mayor a 7 ng/L (delta absoluto) en un periodo de dos horas con una especificidad del 93-95% y sensibilidad 89% para IAM [46, 47]. En los casos en que la Trop-US inicial es menor al punto de corte de P99, con una moderada a alta probabilidad pre-test, una elevación del 50% sobre el valor basal a las 2-3 horas y que sea mayor a la percentil 99, es considerado sugestivo de IAM [10, 47].

En el contexto particular de enfermedad renal terminal, las guías definen un punto de corte para IAM, como el aumento del 20% por arriba de P99, entre las 6 y las 9 horas posteriores a la medición inicial [48]. El aclaramiento de la troponina depende evidentemente de la función renal, y se ha reportado un incremento de aproximadamente 50% en la vida media de la Trop-I en pacientes con tasas de filtrado glomerular disminuidas [18].

Otra importante desventaja de la Trop-US, es la falta de unificación de puntos de corte entre fabricantes de reactivos, pues es un hecho que cada laboratorio maneja características analíticas diferentes en sus reactivos [18]. Por un lado no existe una Trop-I US estándar para calibrar los ensayos, y por otro lado, las compañías compiten entre ellas para mejorar la afinidad de los anticuerpos anti-troponina, adquiriendo relevancia en el momento que se considera que la Trop-I *in-vivo* se puede encontrar unida a Trop-T, Trop-C, en aglomerados de Trop-I, o modificada por oxidación y degradación enzimática [41].

Se agregan dos factores adicionales en la interpretación del valor de Trop-US, el género y la edad del paciente. Los puntos de corte para la P99 en hombres y mujeres deben ser interpretados por separado con el objetivo de mejorar la exactitud diagnóstica de la prueba [31]. En el caso de la Trop-T US *Elecsys* (Roche Diagnostics, Penzberg, DE) el punto de corte global de 14 ng/L se ajusta en hombres a 14.5 ng/L y en mujeres a 10 ng/L [26]. Para el caso de la Trop-I US *ARCHITECT* (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL,

USA) la P99 global de 26 ng/L muestra valores más dispersos al realizar la corrección para el género, con P99 en población masculina de 34.2 ng/L (IC 90%, 29.8-39.2 ng/L) y en población femenina 15.6 (IC 90%, 13.8-17.5 ng/L). Estas diferencias de género se atribuyen a que las mujeres presentan coronarias más pequeñas, mayor prevalencia de disfunción endotelial y menor masa muscular y cardíaca [31, 34]. Por otra parte, se han reportado valores de Trop-US basales en los ancianos que pueden ser hasta 20% mayores a la P99, sin estar relacionados a un IAM en evolución [49], secundariamente a la preexistencia de enfermedades cardiovasculares y disminución progresiva de la tasa de filtración glomerular propia del envejecimiento fisiológico [50, 51].

Finalmente, hay que destacar que los puntos de corte de la P99 de la Trop-US fueron establecidos en poblaciones sanas, con promedio de edad muy bajo, 37 años en el caso de Trop-T US [31], en contraste con el tipo de nuestra población mexicana en el Hospital ABC, en el cual el perfil de los pacientes con dolor torácico a descartar un SCA y sus rangos de edad, no están representados en estos estudios. Para determinar el punto de corte de la P99 de cierto grupo poblacional, la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers* recomienda un mínimo de 300 individuos sanos, seleccionados con electrocardiograma, ecocardiograma y medición de NT-proBNP, incluyendo jóvenes y ancianos [49, 52, 53]. Estos límites de referencia para Trop-US no han sido determinados ni en población mexicana ni latinoamericana, las cuales difieren mucho del resto del mundo, con rasgos metabólicos, carga genética y factores de riesgo cardiovasculares muy particulares.

2.9 IMPORTANCIA DE IDENTIFICAR LOS FALSOS POSITIVOS

Los fabricantes se esfuerzan por incrementar la sensibilidad de los biomarcadores para mejorar de identificación temprana de un IAM, sin embargo para el clínico, el principal reto con el advenimiento de la Trop-US, es identificar los casos que no condicionan necrosis miocárdica. Diversos estudios han reportado que alrededor del 60%

de los casos que se presentan en los servicios de urgencias con Trop-US elevada no presentan una elevación dinámica de ésta o no cumplen con el resto de los criterios de la tercera definición universal de infarto, lo que resalta la importancia de una adecuada interpretación de la prueba [10, 54].

Las investigaciones se han centrado en disminuir los falsos negativos de la troponina como biomarcador de elección, y se ha dado poca o nula importancia a reducir las tasas de falsos positivos que suelen culminar en cateterismos cardiacos sin lesión coronaria significativa que justifique dicho procedimiento. Los cateterismos cardiacos generan una importante reacción inflamatoria agresiva a nivel sistémico, tanto en pacientes en su primer angiografía percutánea como aquellos con antecedente de colocación de stents, en cuyo caso las concentraciones séricas de TNF- α parecen contribuir a acelerar el proceso de reestenosis [55], por lo que se puede inferir que la tasa de cateterismos realizados y sin evidencia de lesión podría estar relacionada directamente con aumento en la morbilidad y mortalidad asociado a marcadores de inflamación. La tasa de complicaciones de estos procedimientos angiográficos es relativamente baja pero no despreciable, entre 5.8 y 9.5 casos por cada 1000 procedimientos, y corresponden a arritmias, hematomas, sangrados, trombosis, perforaciones y disecciones arteriales, isquemia miocárdica, colapso hemodinámico, eventos vasculares cerebrales, alergias al medio de contraste y falla renal, con una tasa de letalidad de 0.79 muertes por cada 1000 procedimientos [12]. Esta relación indica que la mortalidad en los pocos casos que se complican, es del 10%.

Las pruebas de imagen son de utilidad para excluir causas cardiacas de elevación de Trop-US diferentes a un IAM. Se ha demostrado que el 65% de las elevaciones de Trop-US con coronariografías negativas presentan un verdadero daño cardiaco, pero secundario a diferentes causas que pueden ser detectadas previamente por imagen sin necesidad de requerir un manejo invasivo [15].

Freund y cols. mostraron la ausencia de diferencia estadística al evaluar la exactitud diagnóstica mediante el área bajo la curva ROC entre un método convencional de Trop-I (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, NJ, USA), con un valor de 0.940 (IC 95%, 0.91-0.98), frente al método de Trop-T US (Roche Diagnostics, Penzberg, DE), con valor de 0.93 (IC 95%, 0.88-0.97) [56]. Este mismo estudio analiza el trabajo de Reichlin, quien en 2009 encuentra una mayor exactitud en la Trop-T US frente a la Trop-T de cuarta generación, sin embargo no encuentra diferencias entre la Trop-T US y los métodos de Trop-I convencional de esa época. En ese año no existían ensayos ultrasensibles de Trop-I, y en su discusión genera confusión a los lectores al referir a estos ensayos de Trop-I como ensayos sensibles, en el mismo grupo de la Trop-T US [23]. Más aún, el estudio de Freund destaca la importancia de la probabilidad pre-test y evaluación clínica, incluyendo el electrocardiograma, para mejorar el poder diagnóstico ante la sospecha de IAM [56]. Investigaciones de este tipo permiten cuestionar si efectivamente la metodología ultrasensible tiene una ventaja clínica sobre la convencional, y si en su intento por incrementar la detección temprana no está originando que se realicen un mayor número de cateterismos, con los riesgos previamente expuestos.

Finalmente, es de consideración mencionar que los casos con Trop-US elevada, aún en contexto de condiciones diferentes a SCA, presentan tasas de mortalidad en los siguientes años muy similares a aquellos casos con Trop-US elevada que sí corresponden a SCA, lo que permite considerar a esta molécula como un marcador pronóstico y de estratificación de riesgo coronario [54], lo cual es apoyado por múltiples estudios que han propuesto a la molécula como indicador independiente de eventos isquémicos recurrentes y de mortalidad a corto y largo plazo [9, 18, 57].

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los métodos cuantitativos de detección ultrasensible de troponina parecen ser prometedores, ya que al incrementar la sensibilidad de la prueba se cuenta con una herramienta valiosa para detectar un IAM en etapas más tempranas en aquellos pacientes con dolor torácico que anteriormente requerían permanecer mayor tiempo en urgencias para descartar daño miocárdico. Sin embargo, con el advenimiento de la Trop-US, al incrementarse el número de casos en los que la proteína es detectada por arriba del valor de P99, la tendencia pareciera apuntar a un incremento en los diagnósticos de IAM y en forma subsecuente en un incremento en los cateterismos cardiacos realizados [58].

Al incrementarse la tasa de cateterismos 'blancos', sin lesión coronaria angiográfica, se incrementan también la tasa de complicaciones asociadas al procedimiento. Los cateterismos cardiacos son procedimientos invasivos en los que el paciente se expone a radiación, a medio de contraste y a potenciales lesiones vasculares y eventos adversos [12, 58]. Cierta tasa de cateterismos sin lesión coronaria debe ser aceptable y no debe representar una mala indicación del procedimiento, sin embargo, la tasa de falsos positivos a considerarse aceptable, en base a los riesgos y costos del procedimiento, no se ha definido.

Hoy en día no existen estudios que evalúen las tasas de falsos positivos de Trop-US que culminan en cateterismos 'blancos', y se desconoce su morbilidad y mortalidad; tampoco se conoce la exactitud estadística de la prueba en población mexicana y latinoamericana con la cual se pueda comparar, por lo que no es posible responder en este momento si es mejor utilizar una prueba u otra en nuestro contexto social.

Al igual que cuando la troponina convencional llegó para sustituir a los biomarcadores clásicos (mioglobina, CPK, CK-MB, DHL, AST) actualmente existe escepticismo frente a la utilización de Trop-US, el cual se deberá superar una vez estandarizada su interpretación. Por el momento, la falta de validación sugiere que al haber ganado sensibilidad, la prueba ha sacrificado especificidad, a pesar de los reportes de los fabricantes que aseveran una ganancia en la exactitud diagnóstica de la prueba en un contexto global.

4. JUSTIFICACIÓN

Actualmente, la cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte con 7.25 millones de muertes anuales a nivel mundial [28], esto es debido a la alta tasa de complicaciones que degeneran en mortalidad cuando no se establece el diagnóstico oportunamente. La detección temprana es esencial para instituir una terapia de reperfusión enfocada a limitar el daño miocárdico y preservar la función cardiaca [9], por lo que actualmente esta patología se encuentra en el tercer lugar de investigación de biomarcadores, sólo precedida por el cáncer y el VIH [28]. Particularmente la Trop-US ha cobrado importancia entre las metodologías analíticas de detección de biomarcadores cardiacos, sin embargo, la realidad es que es que nos encontramos viviendo un proceso aún inconcluso de validación y estandarización para diferentes grupos poblaciones.

Existen diferentes puntos a considerar que limitan el valor de la Trop-US hoy en día en la práctica clínica. En primer lugar, muy pocos médicos están informados y actualizados acerca de la forma correcta de interpretar los valores de Trop-US, pues incluso el cambio de unidades reflejó confusión en el momento que fue introducida. Los médicos, incluyendo a los cardiólogos, están acostumbrados a leer una troponina como positiva o negativa, sin embargo un valor elevado de Trop-US a pesar de ser cardioespecífico no es sinónimo de isquemia miocárdica, y entran en juego la clínica, las características del paciente y la dinámica y patrón de elevación de este biomarcador en determinado tiempo.

En segundo lugar, los puntos de corte de troponina ultrasensible se basan en resultados no validados para la población mexicana, y que además, como se ha demostrado, requieren un ajuste específico para el género y la edad. Tercero, no existen estudios que evalúen la tasa de cateterismos ‘falsos positivos’ realizados en pacientes con sospecha de IAM utilizando troponina ultrasensible, sobretodo en el subgrupo con

sospecha de lesión sin elevación del segmento ST, en el cual el reto diagnóstico cobra mayor importancia por la falta de sensibilidad de los hallazgos electrocardiográficos.

En cuarto lugar, se desconoce si un índice alto de cateterismos ‘falsos positivos’ incrementa las complicaciones, pues los estudios han demostrado falta de diferencia estadística en la mortalidad, pero se desconoce si se debe a su patología de ingreso, o si el cateterismo cardiaco equipara las tasas de mortalidad. Y por último, en quinto lugar, la utilización de la Trop-US puede desviarse de su objetivo terapéutico y favorecer la realización de procedimientos no indicados.

En la actualidad, en México no existen estudios utilizando la Trop-US, un biomarcador de reciente llegada a nuestro país, y el Centro Médico ABC ha sido una de las primeras instituciones en adoptarlo, pero se requiere de la estandarización de valores a la población mexicana en particular. Al no existir una estandarización aplicada a las características de nuestra población se corre el riesgo de subestimar el punto de corte de normalidad, diagnosticando más casos de IAM y estaríamos sometiendo más pacientes a cateterismos cardiacos innecesarios, con los riesgos y la morbilidad asociados a estos procedimientos.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cómo impacta la determinación de troponina I ultrasensible sobre la exactitud diagnóstica de IAMSEST, comparada con un método de determinación convencional de troponina I?

6. HIPÓTESIS

Hipótesis de Investigación

- H_i : La determinación de troponina I ultrasensible incrementa la exactitud diagnóstica de IAMSEST comparada con un método de determinación convencional de troponina I.

Hipótesis Nula

- H_0 : La determinación de troponina I ultrasensible no incrementa la exactitud diagnóstica de IAMSEST comparada con un método de determinación convencional de troponina I.

Hipótesis Alternativas

- H_1 : La determinación de troponina I ultrasensible disminuye la exactitud diagnóstica de IAMSEST comparada con un método de determinación convencional de troponina I.
- H_2 : La determinación de troponina I ultrasensible no modifica la exactitud diagnóstica de IAMSEST comparada con un método de determinación convencional de troponina I.

7. OBJETIVOS

Objetivo General

- Comparar la exactitud diagnóstica de un método de determinación de troponina I ultrasensible y un método de determinación convencional de troponina I.

Objetivos Particulares

- Determinar la incidencia de cateterismos cardiacos sin evidencia de lesión coronaria significativa utilizando como criterio la elevación de troponina I ultrasensible contra la incidencia de cateterismos cardiacos sin lesión coronaria significativa empleando un método de determinación convencional de troponina I.
- Comparar los resultados en subgrupos de población de acuerdo a edad, género y factores de riesgo cardiovascular.
- Identificar las ventajas y desventajas particulares de la utilización de la troponina I ultrasensible en el CM ABC.

8. METODOLOGÍA

8.1 Lugar de estudio

Servicios de urgencias del Centro Médico ABC Campus Observatorio y Campus Santa Fé.

8.2 Periodos de tiempo

Octubre 2013 – Mayo 2015.

- a) Octubre 2013 – Julio 2014 (10 meses): Troponina I convencional
- b) Agosto 2014 – Mayo 2015 (10 meses): Troponina I ultrasensible

8.3 Diseño del estudio

Estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal, no randomizado, de cohortes.

El tamaño de muestra se estableció a conveniencia.

8.4 Variables Independientes

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo	Unidad de medición
Tipo de troponina I	Tipo de inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes empleado para la determinación cuantitativa de troponina I en suero y plasma humano.	Troponina convencional (Abbott ARCHITECT STAT Troponin-I) o troponina ultrasensible (Abbott ARCHITECT STAT High-Sensitive Troponin-I)	Cualitativa nominal	convencional / ultrasensible
Troponina I basal	Primera determinación de troponina I desde la llegada del paciente al servicio de urgencias.	Primer valor de troponina I registrado en el expediente electrónico TIMSA	Cuantitativa continua	ng/L
Troponina I subsecuente	Segunda determinación de troponina I a las 3-6 horas después de la primera muestra de troponina I.	Valor de troponina I a las 3-6 horas después de la primera determinación de troponina I registrado en el expediente electrónico TIMSA	Cuantitativa continua	ng/L
Puntaje TIMI AI/IAMSEST	Escala esquemática de pronóstico simple que categoriza al paciente con AI o IAMSEST, de acuerdo a su riesgo de mortalidad y eventos isquémicos a 14 días.	Número de puntos obtenidos en la escala de TIMI AI/IAMSEST al ingreso	Cuantitativa discreta	0-7 puntos
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Edad biológica del paciente en años	Cuantitativa discreta	años
Género	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	Sexo fenotípico del paciente	Cualitativa nominal:	masculino / femenino
Hipertensión arterial sistémica	Elevación sostenida de la presión arterial sistémica con cifras $\geq 140/90$ mmHg.	Historia de HAS de acuerdo a historia clínica del paciente	Cualitativa nominal	si / no
Diabetes mellitus 2	HgA1C $\geq 6.5\%$ o glucosa plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/l)	Historia de DM2 de acuerdo a historia clínica del paciente	Cualitativa nominal	si / no
Dislipidemia	Alteración en el perfil de lípidos sérico determinado con 12 horas de ayuno	Historia de dislipidemia de acuerdo a historia clínica del paciente	Cualitativa nominal	si / no
Tabaquismo	Consumo o historia de consumo habitual de tabaco	Historia de tabaquismo de acuerdo a historia clínica del paciente	Cualitativa nominal:	actual / previo / ausente

8.5 Variables Dependientes

Variable	Definición Conceptual	Definición operativa	Tipo	Unidad de medición
Lesiones coronarias angiográficas	Escala semicuantitativa del porcentaje de oclusión de los vasos coronarios detectada por arteriografía coronaria	- Leve: Oclusión <50% en vasos coronarios, <30% tronco común - Moderada: Oclusión 50-70% en vasos coronarios, 30-50% tronco común - Grave: Oclusión >70% en vasos coronarios, >50% tronco común	Cualitativa ordinal	leve / moderada / grave
Índice de cateterismos sin lesión coronaria significativa	Tasa porcentual de cateterismos con hallazgo de lesiones menores al 70% en vasos coronarios y 50% en tronco común.	Número de cateterismos sin lesión coronaria dividido por el número total de cateterismos realizados en los pacientes evaluados multiplicado por 100	Cuantitativa continua	%
Sensibilidad	Probabilidad de que una prueba resulte positiva cuando verdaderamente el individuo tiene un IAMSEST	$\frac{VP}{VP + FN}$	Cuantitativa continua	%
Especificidad	Probabilidad de que una prueba resulte negativa cuando verdaderamente el individuo no tiene un IAMSEST	$\frac{VN}{VN + FP}$	Cuantitativa continua	%
Valor predictivo positivo	Probabilidad de que un individuo con troponina positiva verdaderamente tenga una IAMSEST	$\frac{VP}{VP + FP}$	Cuantitativa continua	%
Valor predictivo negativo	Probabilidad de que un individuo con troponina negativa verdaderamente no tenga una IAMSEST	$\frac{VN}{VN + FN}$	Cuantitativa continua	%
Exactitud diagnóstica	Capacidad discriminativa para poder clasificar correctamente a los individuos en subgrupos clínicos. Proximidad entre el resultado de troponina obtenido y el valor verdadero del caso.	Área bajo la curva ROC, determinada a partir de los valores de sensibilidad y especificidad con la tabla de contingencias para determinada prueba de troponina.	Cuantitativa continua	%
Diagnóstico final	Conclusión analítica por el cual se identifica la presencia de una enfermedad o condición clínica.	Diagnóstico obtenido en base al resultado del <i>gold-standard</i> (angiografía coronaria).	Cualitativa nominal	IAMSEST / AI / otros

8.6 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes de los servicios de urgencias del Centro Médico ABC Campus Observatorio y Santa Fe.
- Determinación de troponina I realizada en los laboratorios del Centro Médico ABC bajo las normas y estándares de calidad establecidos por estos.
- Pacientes con diagnóstico de IAMSEST de acuerdo a la tercera definición universal de infarto utilizando troponina I (convencional o ultrasensible) como biomarcador cardíaco.
- Pacientes sin cumplir criterios de IAMSEST a su ingreso que se hallan sometido a cateterismo cardíaco por alta sospecha de obstrucción coronaria.
- Pacientes sometidos a cateterismo cardíaco en el Centro Médico ABC en las siguientes 72 horas posteriores al diagnóstico de IAMSEST.

Criterios de exclusión

- Pacientes que ingresen a urgencias en paro cardiorrespiratorio o que durante su estancia en urgencias reciban reanimación cardiopulmonar (RCP), compresiones torácicas, desfibrilación o cardioversión previo a la toma de muestras sanguíneas.
- Pacientes en los que se no cuantificaron los niveles de troponina I basales previos al cateterismo cardíaco.
- Trombolisis 3 meses previos al cateterismo cardíaco.

- Enfermedad renal crónica (TFG < 60 ml/m²SC).
- Diagnóstico concomitante de tromboembolia pulmonar, miocardiopatía hipertrófica, pericarditis, miocarditis, tamponade cardiaco, disección aórtica.
- Pacientes que ingresen con trauma torácico o politraumatismo.
- Embarazo

Criterios de eliminación

- Muestras con hemólisis.
- Expedientes que no mencionen el resultado de la coronariografía.

8.7 Procesamiento de las muestras

Se obtuvieron muestras de sangre de los pacientes para determinación de los bioensayos de Trop-I y Trop-I US por tecnología de Abbott ARCHITECT STAT. Las muestras de sangre fueron recolectadas en tubos BD Vacutainer® para suero con o sin gel de polímero separador, o con activador de coagulación a base de trombina. De acuerdo con las recomendaciones del fabricante, se obtuvieron 5 ml de sangre total, se homogeneizaron y se prepararon las muestras para el análisis, esperando de 5 a 30 minutos para la formación y retracción del coágulo. Se procedió a centrifugar las muestras a una Fuerza Centrífuga Relativa (FCR) entre 3000 y 3500 g durante 10 a 15 minutos, y posteriormente a separar el suero sobrenadante para el análisis.

Se cargaron los reactivos ARCHITECT STAT Troponin-I o ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I, según el caso, en el analizador de inmunoensayos Abbott

ARCHITECT i2000_{SR} System con capacidad para protocolo de urgencia. De ser necesario se realizó recalibración del equipo. A continuación se cargaron las muestras, requiriendo al menos 210 µl para el primer análisis y 160 µl en caso de necesitarse análisis adicionales. Una vez cargadas las muestras el equipo automatizado realiza el procesamiento de las muestras, esperando a que se visualicen los resultados en el software del equipo. En muestras con concentraciones de Trop-I superiores a 50,000 ng/L se realizaron diluciones automáticas 1:10 utilizando el reactivo Multi-Assay Diluent.

Los sistemas ARCHITECT STAT son inmunoanálisis de dos pasos que utilizan la tecnología quimioluminiscente de partículas. En el primer paso se combinan la muestra y las micropartículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpos anti-troponina I. La troponina cardíaca I presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas de anti-troponina I. Después de la incubación y del lavado, en el segundo paso se añade el conjugado de anti-troponina I marcada con acridinio. Las soluciones activadora y preactivadora se añaden a la mezcla de reacción después de otro ciclo de incubación y lavado. La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación directamente proporcional entre la cantidad de Trop-I presente en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico del ARCHITECT i2000_{SR} System.

8.8 Diseño del estudio (Figura 1)

Se monitorearon los casos de IAM sin elevación del segmento ST registrados 10 meses antes de la fecha corte (agosto 2014 – mayo 2015) en el expediente electrónico del hospital, que hayan ingresado a través del servicio de urgencias, y que cuenten con registro del valor de Trop-I US previo al cateterismo cardíaco. Así mismo, se identificaron los expedientes electrónicos de 10 meses previos, bajo los mismos criterios, pero considerando la etapa en la que se utilizó la Trop-I convencional en nuestro hospital (octubre 2013 – julio 2014).

Para ello se revisaron los expedientes catalogados en la base de datos *On-Base*, incluyendo aquellos registrados bajo los diagnósticos de síndrome coronario agudo, cardiopatía isquémica, angina inestable, IAM sin elevación del segmento ST, edema agudo pulmonar, choque cardiogénico o dolor torácico en estudio, que hayan ingresado a través del servicio de urgencias, se hayan hospitalizado y que presenten registro de los valores de Trop-I US o Trop-I al ingreso y entre las 3-6 horas, para analizar la curva y el apego a los criterios de la tercera definición universal de IAM.

Para cada caso se validaron los criterios de inclusión, exclusión y eliminación previamente descritos. Si la determinación de troponina se realizó por metodología convencional, el punto de corte de acuerdo con las recomendaciones del fabricante se estableció en 500 ng/L (0.5ug/L). Se dio seguimiento a las determinaciones subsecuentes de Trop-I convencional entre las 3 y 6 horas, previo a la realización de cateterismo cardiaco, y se evaluaron únicamente aquellos casos que posteriormente se les realizó angiografía coronaria en las siguientes 72 horas de su ingreso, revisando los resultados de las coronariografías y clasificando los casos con hallazgo de lesión coronaria significativa y los casos con cateterismos cardiacos sin lesiones coronarias significativas.

En los pacientes en los cuales se empleó la metodología de Trop-I US se evaluaron diferentes puntos de corte: el valor de P99 establecido por el fabricante ajustado para el género, 50 ng/L, 100 ng/L y 500 ng/L. En aquellos casos en los que el valor inicial de Trop-I US se encontró por debajo de P99 pero con alta probabilidad de IAMSEST se monitoreó la toma de una segunda determinación entre 2 y 6 horas y se consideró positiva una elevación del 50% del valor basal (delta relativo) o una elevación mayor o igual a 4 ng/L (delta absoluto). En el subgrupo con Trop-I US con valor basal por arriba de P99, se monitoreó la segunda determinación entre 2 y 6 horas, considerando una prueba positiva aquellas con elevación del 20% del valor basal (delta relativo) o una elevación mayor o igual a 7 ng/L (delta absoluto). Se analizaron por separado los resultados de los casos que se sometían a cateterismo cardiaco cumpliendo los criterios de elevación de troponina y criterios de la tercera definición universal de IAM, y aquellos casos sometidos a cateterismo cardiaco sin cumplir la elevación de troponina y/o la definición de IAM.

9. ANÁLISIS DE DATOS

Se obtuvieron los valores de Trop-I US o Trop-I convencional de los pacientes estudiados para determinar el número de casos de verdaderos positivos (Trop-I positiva y diagnóstico de IAM), falsos positivos (Trop-I positiva sin diagnóstico de IAM), verdaderos negativos (Trop-I negativa sin diagnóstico de IAM) y falsos negativos (Trop-I negativa y diagnóstico de IAM) para construir las tablas de contingencia de 2x2 y determinar los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de cada método de determinación de troponina. Posteriormente se construyeron las curvas ROC para validar la exactitud estadística de las pruebas.

Por medio de cálculos aritméticos se determinó la tasa de cateterismos cardiacos sin lesión coronaria dividida por el número total de cateterismos analizados y multiplicados por el factor porcentual. Los resultados se expresaron como medias, con un intervalo de confianza del 90% realizado mediante el cálculo de pruebas paramétricas de dos colas con base en dos valores de desviación standard. En el análisis estadístico se utilizó la prueba chi-cuadrada y se empleó paquete estadístico SPSS versión 22.

10. RESULTADOS

Un total de 303 pacientes ingresaron a hospitalización a través de los servicios de urgencias del Centro Médico ABC durante el periodo global de 20 meses entre octubre 2013 y mayo 2015 con clínica de dolor torácico y con sospecha de SCA o bajo los siguientes diagnósticos de ingreso: cardiopatía isquémica, angina inestable, IAM sin elevación del segmento ST, edema agudo pulmonar, choque cardiogénico o dolor torácico en estudio.

Del total anterior, se excluyeron 51 pacientes los cuales no cumplían adecuadamente los criterios requeridos para ser evaluados descritos en la metodología: 24 casos de AI/IAMSEST a los cuales no se les realizó cateterismo cardiaco, 8 casos no contaban con valor de troponina basal previa al cateterismo cardiaco, 12 casos se asociaron a disminución de la función renal (TFG <60 ml/ m²SC), 1 paciente se le realizó cateterismo externo previo 24 horas antes de su ingreso, 2 pacientes contaban con expediente incompleto y 4 casos requirieron maniobras de RCP o desfibrilación previo a la toma de muestras. Además se excluyeron 25 casos que correspondían a IAM con elevación del segmento ST y otros 99 pacientes en quienes se concluyó un diagnóstico alternativo y no ameritaron cateterismo cardiaco: 37 casos de insuficiencia cardiaca descompensada, 10 casos de dolor torácico no cardiogénico, 7 pacientes con esofagitis, 7 pacientes con neumonía y 4 pacientes con crisis hipertensiva. Entre otros casos, se presentaron en forma aislada pericarditis, pleuritis, costocondritis, aneurisma aórtico, disección aórtica, embolismo pulmonar, miocardiopatía dilatada, infarto esplénico, pirocolecisto, exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, linfangitis pulmonar, neumonitis por metotrexate y trastorno de ansiedad generalizada.

Finalmente, para la realización y seguimiento del estudio, se incluyeron un total de 128 pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión sin exclusión ni eliminación, de los cuales 28 pacientes fueron del género femenino (21.9%) y 100 pacientes fueron del

género masculino (78.1%). La edad promedio de los pacientes fue 63.6 años [IC 90%, 61.8-65.5], con una edad mínima 36 y máxima de 92 años. Para el género femenino la edad promedio fue 67.7 años, para el género masculino la edad promedio se calculó en 62.5 años. La gráfica de la frecuencia de edades se muestra en la **Figura 2**.

Al identificar los factores de riesgo cardiovascular en la población analizada, la frecuencia de hipertensión arterial sistémica (HAS) en el grupo de estudio fue del 57.8%, la frecuencia de diabetes mellitus (DM) fue del 21.1%, la presencia de dislipidemia se ubicó en 48.4%, y la presencia de cardiopatía isquémica previa en 36.7%. Con respecto al tabaquismo 31.3% de los pacientes presentaron tabaquismo activo, 33.6% historia de tabaquismo previo y 35.2% sin haber sido fumadores. En el análisis de riesgo cardiovascular en base a la escala TIMI AI/AMSEST (**Tabla 3**), el 43.8% presentó riesgo bajo (0-2 puntos), el 36.7% riesgo moderado (3-4 puntos) y el 19.5% se categorizó dentro de riesgo cardiovascular alto (5-7 puntos). El comportamiento de cada una de las variables demográficas analizadas contra el tipo de metodología de Trop-I se muestra en la **Tabla 4**.

En 64 pacientes (50.0%) se utilizó el método convencional para determinación de Trop-I, mientras que en 64 pacientes (50.0%) se procesaron las muestras a través del método ultrasensible, distribuidos con una relación mujeres:hombres 1:4 en ambos grupos, como se muestra en la **Figura 3**. La tasa global de coronariografías negativas fue 35.9%. Cabe destacar que con el método de Trop-I convencional 27 pacientes no presentaron lesiones significativas en la angiografía coronaria, lo que representa un 42.1% de cateterismos cardiacos realizados sin evidencia de lesión asociada. Con el método de Trop-I US la tasa de cateterismos cardiacos sin evidencia de lesión fue de 29.7%. Por otro lado, la **Tabla 5** muestra que a mayor grado en la escala de riesgo TIMI, incrementó la tasa de lesiones angiográficas significativas. En el grupo de bajo riesgo, el 45% presentó ausencia de lesiones angiográficas, en el grupo de riesgo intermedio representó el 32%, y en el grupo de alto riesgo el 24% correspondieron a cateterismos que encontraron vasos coronarios libres de estenosis significativas. Al eliminar el grupo de bajo riesgo, la tasa de cateterismos sin evidencia de lesión coronaria disminuyó

significativamente a 29%, con 31% para el grupo con Trop-I convencional y 27% para el grupo Trop-I US.

Al omitir los pacientes con Trop-I negativa al inicio, la tasa de cateterismos sin lesión para Trop-I convencional y Trop-I US disminuyó a 14.8% y 19.5% respectivamente. En la segunda determinación de Trop-I, al omitir los casos con resultado negativo o que no tuvieron segunda determinación antes del procedimiento, la tasa de cateterismos cardiacos sin lesión coronaria también disminuyó a 15.6% y 12.1% para los métodos convencional y ultrasensible (**Tabla 6**).

De los casos estudiados con Trop-I convencional, 62.5% presentaron un valor de troponina inicial de 0 ng/L en el momento de tomar la primera muestra de sangre, pero 50% de los casos continuaron con un valor de troponina de 0 ng/L en la segunda determinación o no fue tomada, y se sometieron a cateterismo cardiaco. Para los casos de Trop-I US, 35.9% de los pacientes tuvieron un valor inicial por debajo del valor de P99, 48.4% no cumplieron alguno de los criterios de elevación de Trop-I US y a pesar de ello se les realizó angiografía coronaria. Al incluir sólo los casos con criterios de elevación absoluta o relativa, la tasa de cateterismo falsos fue del 0% (**Tabla 6**).

Por otra parte, al asociar los casos en que se utilizó la Trop-I convencional con el resultado de lesiones coronarias significativas en la angiografía, el valor basal al momento del ingreso del paciente mostró una baja sensibilidad de 0.35, pero una alta especificidad de 0.96. Para los casos en que se empleó Trop-I US tomando como punto de corte el valor de P99, nuestro estudio mostró una mayor sensibilidad de 0.73, con una especificidad disminuida de 0.63. Cuando se analizan los valores de troponina obtenidos a las 3-6 horas en forma aislada, para el caso de la metodología convencional la sensibilidad incrementa a 0.61, con especificidad de 0.89, mientras que con el método ultrasensible en el valor de P99 la sensibilidad es de 0.87 y la especificidad 0.50. En la **Tabla 7** se observan agrupados estos valores así como su VPP y VPN.

Los resultados mencionados incrementaron cuando se compararon contra el diagnóstico de egreso de los pacientes cumpliendo la tercera definición de IAM, y no sólo tomando en cuenta el resultado de las lesiones angiográficas. Para la Trop-I convencional en el momento de llegada del paciente la sensibilidad fue 0.48 y se incrementó a 0.84 con Trop-I US. A las 3-6 horas para la Trop-I convencional se obtuvo sensibilidad de 0.84, y 0.96 para la Trop-I US.

Los resultados también fueron analizados en base a la premisa de cumplir el incremento de acuerdo al algoritmo diagnóstico (**Figura 1**), es decir que aquellos casos de Trop-I convencional inicial por debajo de 500 ng/L que en la segunda determinación mostró elevación de al menos 100 ng/L. Para el caso de la Trop-I US, se utilizó como criterio de elevación el presentar un incremento mayor del 20% (delta relativo) o 7 ng/L (delta absoluto) para valores por arriba del punto de corte o un incremento mayor del 50% (delta relativo) o 4 ng/L (delta absoluto) para valores por debajo de este punto de corte. Adicionalmente se analizó el comportamiento de la sensibilidad y especificidad de la prueba modificando el punto de corte, se utilizó el valor de la percentil 99, y también se incluyeron como corte los valores 50 ng/L, 100 ng/L y 500 ng/L (**Tabla 7**).

El valor de sensibilidad más alto lo obtuvo la Trop-I US durante la segunda determinación a las 3-6 horas de acuerdo con el diagnóstico de egreso registrado en expediente con 0.96, pero con especificidad muy baja de 0.57. En cuanto a especificidad el valor mayor fue 1.00 obtenido tanto en el incremento delta absoluto como delta relativo de la Trop-I US de acuerdo a los hallazgos angiográficos, y también presentaron un VPP de 1.00.

En la última columna de la **Tabla 7** se pueden observar los cálculos del área bajo la curva ROC para analizar la exactitud diagnóstica de la prueba. La troponina convencional tuvo los valores más altos de área bajo la curva ROC, específicamente para el análisis de la segunda determinación a las 3-6 horas de acuerdo al diagnóstico de egreso registrado en expediente, con valor de 0.881, y 0.811 cuando se analizó por

resultados de la angiografía coronaria. El valor más bajo fue 0.685 y correspondió a la Trop-I US basal de acuerdo a la angiografía. La **Figura 4** muestra los gráficos de área bajo la curva ROC.

11. DISCUSIÓN

Varios bioensayos de troponina cardíaca ultrasensible se han desarrollado en los últimos años con el fin de satisfacer las premisas de la definición universal de IAM, detectando esta molécula en al menos 50% de la población aparentemente sana, con un CV $\leq 10\%$ en el punto de P99. Así mismo, la detección de valores en el límite inferior permite obtener una mejor caracterización de la distribución normal de la troponina, buscando mejorar la precisión diagnóstica temprana de SCA, sin embargo las implicaciones clínicas y pronósticas de los métodos de Trop-US no están completamente definidas [59].

El presente estudio se diseñó para analizar en forma retrospectiva el impacto diagnóstico de la Trop-I US frente a la Trop-I convencional, como marcador de infarto a través de hallazgos de la angiografía coronaria. Para ello se incluyeron un total de 128 pacientes durante 10 meses.

Las características demográficas y antecedentes de forma general se distribuyeron simétricamente entre ambos grupos. En el caso de la Trop-I convencional, el promedio de edad fue de 62.7 años, mientras que en los casos de Trop-I US el promedio se ubicó en 64.5 años. Estos promedios se acercan más al valor promedio de 68 años registrado en Estados Unidos [5], y se encuentran muy distantes del promedio de edad de 37 años, en el cual están basados los valores de P99 de los ensayos de Trop-US [31]. Como se describió previamente, la edad avanzada influye en niveles de presentación de troponina más altos que en la población joven. Un estudio multicéntrico de 1098 pacientes ancianos (media 64 años), demostró un aumento basal en la Trop-T US del 51%, y para la Trop-I US un aumento entre 13 y 17% [50]; otro estudio en 294 individuos sanos calculó la P99 para 50-75 años en 16.2 ng/L, para 75-95 años en 67.9 ng/L y para mayores de 96 años en 76.8 ng/L [51]. Por lo tanto, la diferencia de edades entre nuestro grupo de estudio y el

grupo de los fabricantes pareciera influir sobre los resultados de sensibilidad y especificidad de la prueba.

En cuanto al género, nuestra muestra fue predominantemente masculina en una relación aproximada 4:1 con respecto al género femenino, sin embargo a nivel mundial la relación reportada es más equilibrada a una razón de 3:2 [5], lo cual impacta en los resultados estadísticos dada la particularidad de la población masculina a presentar valores de troponina basales más altos que la población femenina.

Para la presencia de comorbilidades, tanto la DM, dislipidemia, cardiopatía isquémica previa, tabaquismo activo e historia de tabaquismo previo, no mostraron diferencia entre los grupos de Trop-I convencional y Trop-I US, de lo cual se infiere que no juegan un papel sobre la diferencia de resultados analíticos. Únicamente la presencia de HAS mostró mayor prevalencia en el grupo de Trop-I convencional, por lo que se requiere otro tipo de análisis estadístico para descartar su impacto sobre el estudio.

Casi la mitad de los pacientes analizados presentaron un riesgo cardiovascular bajo al aplicar la escala TIMI AI/IAMSEST (**Tabla 3**), seguido del grupo de riesgo moderado, con únicamente una quinta parte correspondiente al grupo de alto riesgo. Esto refleja el impacto de la probabilidad pre-test y evidencia el hecho de que a pesar de que las guías recomiendan el uso de escalas como ésta o el puntaje GRACE, son poco consideradas en la toma de decisiones clínicas [2], pues al aplicarse estas recomendaciones se esperaría que los pacientes de bajo riesgo no ingresaran a cateterismo salvo la evidencia de isquemia por imagen que predijera lesiones significativas, y que por lo tanto, el mayor porcentaje de pacientes que pasan a cateterismo cardíaco correspondieran al grupo de moderado y alto riesgo. A menor puntaje de riesgo en la escala de TIMI, menor presencia de lesiones coronarias en la angiografía (**Tabla 5**).

La tasa de cateterismos con ausencia de lesiones angiográficas significativas se encontró muy elevada tanto con el uso de Trop-I convencional como de Trop-I US. El porcentaje fue mayor con el uso de Trop-I convencional, con un 42% de procedimientos en los que hubo ausencia de placas de ateroma o en los que éstas correspondían a una lesión $\leq 70\%$ para los vasos coronarios o $\leq 50\%$ para lesiones del tronco coronario izquierdo. Para la Trop-I US la tasa fue 28%, sin embargo es el doble del valor reportado en la literatura, pues aunque no existe un consenso sobre el número de cateterismos aceptables sin lesión coronaria significativa, en general el promedio se ubica entre 9-14% según diversos estudios [60, 61, 62]. Javed, en un estudio por metodología convencional encontró una tasa de troponina negativa para lesiones coronarias del 30%, pero encontró como explicación de este alto valor, el sesgo que ocasionaron los pacientes con IAM tipo 2 y aquellos sometidos al procedimiento invasivo sin cumplir los criterios completos de la definición universal de IAM, dado que al calcular los falsos positivos excluyendo estos dos grupos presentaron una aceptable tasa de 10.5% [63]. En nuestro estudio la tasa de falsos positivos disminuyó significativamente de 35.9% a 18.4% al omitir los casos que ingresaron a cateterismo con troponina de 0 ng/L. Al evaluar en forma exclusiva los casos con criterios de elevación, tanto para la Trop-I convencional como Trop-I US, no se documentaron cateterismos sin lesión coronaria (**Tabla 6**). Esta premisa sustenta el hecho de que en nuestra población se sometieron a cateterismo cardiaco un número importante de pacientes con una indicación cuestionable, impactando en la estadística de las angiografías negativas.

En la estadística analítica se observan valores de sensibilidad de las pruebas más bajos que los reportados en la literatura. Por una parte, se debe destacar que nuestra población en el hospital difiere de las analizadas en estudios previos debido a las características fenotípicas y genotípicas particulares. En segundo lugar, los valores de sensibilidad y especificidad determinados en base a únicamente los hallazgos angiográficos fueron los más bajos, mientras que al tomar en cuenta el diagnóstico de egreso en base a los criterios de la tercera definición de IAM se mostró una tendencia hacia valores más altos de sensibilidad y especificidad, evidenciando la importancia de seguir los lineamientos de las organizaciones internacionales para normar la decisión de pasar un paciente a sala de hemodinamia.

El tiempo de la toma de muestras para determinación de troponina fue un factor determinante. Las cuantificaciones de troponina, tanto convencional como ultrasensible, mostraron una menor sensibilidad al momento de llegada del paciente comparada con el valor de seguimiento a las 3-6 horas subsecuentes. Reichlin demostró que la sensibilidad de la Trop-US aporta mayor significancia con respecto a los métodos convencionales entre más temprano llegue un paciente a urgencias [23], pero también en otro estudio demostró que la sensibilidad global de la Trop-US es mayor a las 2 horas que en el momento de llegada del paciente [39], por lo que el mayor impacto se observa en los incrementos de Trop-US entre la primer y segunda determinación, así como en las determinaciones subsecuentes.

Nuestro estudio demostró ventaja al tomar en cuenta el delta absoluto y delta relativo en comparación con los valores basales de Trop-US, pasando de un valor de especificidad de 0.63 a 1.00, y un incremento de especificidad de 0.67 a 0.79 cuando fueron analizados por criterios de la definición de IAM (**Tabla 7**). Lo anterior coincide con lo referido por Mariani quien citó un estudio basado en el uso del delta relativo del 20%, con especificidad incrementada de 0.75 a 0.92, pero sensibilidad disminuida de 0.95 a 0.56. El área bajo la curva ROC en la literatura reporta valores más altos al emplear el delta absoluto en comparación con el delta relativo, variando entre 0.89-0.94 para el primero, y entre 0.66-0.75 para el caso de delta relativo [64].

Los resultados anteriores demuestran la importancia de conocer los lineamientos que giran en torno a los cambios dinámicos de la Trop-US y la necesidad de una adecuada capacitación al equipo médico que la utiliza, pues a diferencia de la troponina convencional la cual solía interpretarse en términos de positivo o negativo, la Trop-US se rige por cambios en el tiempo. De obviarse estos incrementos que incrementan la especificidad de la prueba, se corre el riesgo de mal interpretarse un resultado de troponina por arriba de P99 aun en ausencia de clínica de IAM, donde se ha demostrado que ocasiona conflictos en la toma de decisiones terapéuticas [65]. Nuestro estudio tampoco demostró que la solución se encuentre en incrementar el valor de corte basal

para Trop99 a 50 ng/L, 100 ng/L o 500 ng/L, sacrificando sensibilidad en forma muy considerable, a pesar de que otros estudios como el de Blanco-Nuez modificaron el punto a 50 ng/L [66], el cual prefirió sacrificar confiabilidad y reproducibilidad, aumentando el CV por arriba del 10% recomendado por las guías.

Desafortunadamente existe una mala información de los criterios adecuados para interpretar la Trop-US, aunado a ello se suma el factor que implica el riesgo de no diagnosticar un infarto en evolución y egresarlo del servicio de urgencias, con las implicaciones médicas y legales que conlleva. Wildi en 2015 demostró que no existe equivalencia biológica entre los bioensayos ultrasensibles de Trop-T y Trop-I. Las guías actuales recomiendan utilizar el punto de corte de la P99 en el diagnóstico de IAM, y los primeros estudios se establecieron con Trop-T US (14 ng/L), sin embargo ese punto no es equivalente al valor de la P99 para Trop-I US indicado por el fabricante (26.2 ng/L). Al mantener estos mismos valores se encontraron diagnósticos inconsistentes de IAM en 18.2% de los casos (83 casos no diagnosticados con Trop-I US y 3 casos no diagnosticados con Trop-T US), sin embargo al ajustar la bioequivalencia del valor de Trop-I US con el valor P99 de Trop-T US los diagnósticos inconsistentes de IAM disminuyeron a 9.9% (22 casos no diagnosticados con Trop-I US y 25 casos no diagnosticados con Trop-T US) [65].

Uno de los principales hallazgos del presente estudio fue la determinación de mayores áreas bajo la curva para los bioensayos de Trop-I convencional comparados con los de Trop-I US, lo cual refleja una mayor exactitud diagnóstica de la metodología antiguamente utilizada. Consideramos que estos hallazgos se deben a cuestiones multifactoriales, entre ellas: la diferencia de edades analizadas con respecto a las cohortes en que basan sus valores los fabricantes, la consideración de aquellos pacientes que se sometieron a cateterismo cardiaco con un valor de 0 ng/L de troponina o que no presentaron los criterios completos de elevación de la troponina, y en tercer lugar a la mayor especificidad que demuestran los bioensayos convencionales rigiendo decisiones clínicas más claras en el médico familiarizado con su interpretación, no siendo así con las troponinas ultrasensibles, con las cuales aún existe un enorme escepticismo respecto al valor que se le confiere a sus resultados. Esta premisa abre un parteaguas que permite

replantear si las características de la población mexicana favorecieran un mayor costo-beneficio de la troponina convencional sobre las novedosas metodologías. Nuestra era es, una era de transición, nos tocó vivir el cambio metodológico y el encontrarnos como hospital a la vanguardia conlleva retos como el presente, donde una novedosa prueba requiere ser validada antes de considerarse un patrón universal.

Los falsos positivos de los bioensayos de troponina en la literatura muestran tendencia a una mayor mortalidad. Nuestro estudio no evaluó mortalidad por no ser uno de los objetivos primarios y por tratarse de un estudio retrospectivo donde el seguimiento extrahospitalario de los pacientes no fue factible. Dos estudios con troponina convencional realizados en departamentos de urgencias, no demostraron diferencia entre la mortalidad de los pacientes con hallazgos significativos de lesión coronaria y aquellos pacientes con troponina “falsamente positiva” sin lesiones coronarias, uno de ellos con valor de P igual a 1.000 [60, 61]. Se sabe que la troponina es marcador de mortalidad independientemente del diagnóstico de IAM [9, 18, 57], sin embargo surge el cuestionamiento sobre la relación entre mortalidad y cateterismos cardiacos, ya que es cuestionable por qué tienen la misma mortalidad los pacientes con IAM que aquellos sin IAM sometidos a cateterismo cardiaco.

Finalmente, cabe remarcar el impacto que destaca la literatura mundial acerca de la utilización de la troponina ultrasensible, exhortando a tomar de las siguientes cifras una crítica constructiva personal: la introducción de los ensayos ultrasensibles de troponina incrementó 22% los diagnósticos de IAM, se incrementó importantemente la detección de otras patologías que implican necrosis miocárdica además del IAM, y permitió la aparición del concepto de microinfartos en pacientes con niveles de troponina no detectados por ensayos convencionales, pero que al analizar con Trop-US evidenciaron una mortalidad de hasta 16% a 30 meses [67].

El presente estudio presenta algunas limitaciones: en primer lugar se incluyó un tamaño de muestra a conveniencia, de 128 pacientes. Se trata de un estudio piloto con

potencial de incrementar su impacto, siendo que la recomendación internacional para obtener significancia estadística es de mínimo 300 pacientes [52]. Es un estudio retrospectivo y retrolectivo en base a los expedientes médicos, en el cual no fue posible realizar un abordaje contra grupos control estrictos, además de que existieron variables que no fue posible controlar como la toma de decisiones de no enviar un paciente a cateterismo si no contaba con la premisa de cubrir claramente las indicaciones del procedimiento.

Entre las aportaciones de la presente tesis encontramos que es el primer estudio que se realiza en nuestro país utilizando un método de troponina ultrasensible, ya que en nuestro hospital contamos con la ventaja de esta tecnología vanguardista. Se abre un parteaguas para cuestionar si la estadística descrita en estudios internacionales puede aplicarse a nuestro contexto médico-social, en el cual existe un déficit de información muy importante sobre cómo interpretar adecuadamente la troponina ultrasensible. Y por último, abre camino para continuar esta línea de investigación incrementando el número de pacientes y adaptándola a un modelo prospectivo se podría generar un conocimiento sobre el pronóstico y mortalidad de los pacientes como se ha realizado en las grandes cohortes con estudios de este tipo.

12. CONCLUSIONES

- Los métodos de determinación de Trop-US están reemplazando a los métodos convencionales de determinación de troponina en los países desarrollados. Por su parte, en México y América Latina el proceso llevará más tiempo pero aún existe un déficit de información importante sobre la correcta interpretación de la Trop-US y sus cambios dinámicos.
- El estudio presentó una alta tasa de cateterismos sin lesión coronaria asociada en el contexto de casos con sospecha de IAMSEST, pero esta disminuyó al omitir los pacientes con troponina negativa al inicio, troponina negativa en la segunda toma o sin segunda determinación del biomarcador.
- Al tomar en cuenta únicamente los casos que cumplen criterios de elevación de troponina, no se presentaron casos de cateterismos sin lesión coronaria significativa.
- La Trop-I US mostró valores de sensibilidad más altos que la Trop-I convencional. Los valores más altos de sensibilidad aparecieron a las 3-6 horas, sin embargo, la Trop-I convencional presentó mayor área bajo la curva y una mayor exactitud diagnóstica.
- Los cambios dinámicos de la Trop-I US, específicamente los criterios del delta absoluto y delta relativo incrementan la especificidad de la prueba. Incrementar el punto de corte para Trop-I US por arriba del valor de P99 disminuye la sensibilidad pero incrementa la especificidad considerablemente.
- Se presenta el primer estudio en nuestro país utilizando un método de Trop-US para evaluar las tasas de cateterismos cardiacos sin lesión coronaria en el contexto de un IAMSEST, sin embargo, se requiere incrementar el tamaño de la muestra y diseñar un estudio prospectivo para mejorar la evidencia clínica y validar los resultados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116(22): 2634-53.
2. Gamble JH, Carlton EW, Orr WP, et al. High-sensitivity cardiac troponins: no more 'negatives'. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11(9): 1129-39.
3. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 2014; 35(9): 552-6.
4. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012; 126(16): 2020-35.
5. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 ACC/AHA guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2014; 130(25): 2354-94.
6. García-Castillo A, Jerjes-Sánchez C, Martínez-Bermúdez P. RENASICA II: Registro mexicano de síndromes coronarios agudos. *Arch Cardiol Mex* 2005; 75(Suppl 1): S6-S19.
7. Borrero-Sánchez G, Madrid-Miller A, Arriaga-Nava R. Riesgo estratificado de los síndromes coronarios agudos: Resultados del primer RENASICA-IMSS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010; 48(3): 259-64.
8. Collinson PO, Stubbs PJ, Kessler AC. Multicentre evaluation of the diagnostic value of cardiac troponin T, CK-MB mass, and myoglobin for assessing patients with suspected acute coronary syndromes in routine clinical practice. *Heart* 2003; 89(3): 280-6.
9. Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 691-9.
10. Mueller M, Vafaie M, Katus HA, et al. Cardiac troponin T – From diagnosis of myocardial infarction to cardiovascular risk prediction. *Circ J* 2013; 77(7): 1653-61.
11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. High-sensitivity cardiac troponin for the rapid diagnosis of acute coronary syndrome in the emergency department: a clinical and cost-effectiveness evaluation. *CADTH Technology Overviews* 2013; 3: 14-21.
12. West R, Ellis G, Brooks N. Complications of diagnostic cardiac catheterization: results from a confidential inquiry into cardiac catheter complications. *Heart* 2006; 92(6): 810-4.
13. Basra SS, Virani SS, Jneid H, et al. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. *Cardiol Clin* 2014; 32(3): 353-70.
14. Aldous S. Cardiac biomarkers in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013; 164(3): 282-94.
15. Arai AE. False positive or true positive troponin in patients presenting with chest pain but 'normal' coronary arteries: lessons from cardiac MRI. *Eur Heart J* 2007; 28(10): 1175-7.
16. Apple FS. Clinical and analytical standardization issues confronting cardiac troponin I. *Clin Chem* 1999; 45(1): 18-20.
17. Katrukha IA. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry (Mosc)* 2013; 78(13): 1447-65.

18. Jarolim P. High sensitivity cardiac troponin assays in the clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53(5): 635-52.
19. Müller-Bardoff M, Hallermayer K, Katus HA, et al. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin Chem* 1997; 43(3): 458-66.
20. Morrow DA, Cannon CP, Braunwald E, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: Results from a randomized trial. *JAMA* 2001; 286(19): 2405-12.
21. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. 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(3): 959-69.
22. Twerenbold R, Jaffe A, Mueller C, et al. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J* 2012; 33(5):579-86.
23. Reichlin T, Hochholzer W, Mueller C, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Eng J Med* 2009; 361(9): 858-67.
24. Collinson PO. Troponin T or troponin I or CK-MB (or none?) *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl N): N16-N24.
25. Apple FS, Parvin CA, Buechler KF. Validation of the 99th percentile cutoff independent of assay imprecision (CV) for cardiac troponin monitoring for ruling out myocardial infarction. *Clin Chem* 2005; 51(11): 2198-2200.
26. Giannitsis E, Kurz K, Katus HA, et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010; 56(2): 254-61.
27. Samuel J, Samuel J, Missri J. Risk factor analysis of troponin-negative chest-pain patients who underwent cardiac catheterization. *Conn Med* 2008; 72(2): 83-6.
28. Lippi G, Cervellin G. Do we really need high-sensitivity troponin immunoassays in the emergency department? Maybe not. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52(2): 205-212.
29. Conrad MJ, Jarolim P. Cardiac troponins and high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Lab Med* 2014; 34(1): 59-73.
30. Mahajan VS, Jarolim P. How to interpret elevated cardiac troponin levels. *Circulation* 2011; 124(21): 2350-4.
31. Saenger AK, Beyrau R, Braun S. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clin Chim Acta* 2011; 412(9-10):748-54.
32. Cullen L, Aldous S, Than M, et al. Comparison of high sensitivity troponin T and I assays in the diagnosis of non-ST elevation acute myocardial infarction in emergency patients with chest pain. *Clin Biochem* 2014; 47(6): 321-6.
33. Korley FK, Jaffe AS. Preparing the United States for high-sensitivity cardiac troponin assays. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(17): 1753-8.
34. Jaffe AS, Apple FS. High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays: Isn't It Time for Equality? *Clin Chem* 2014; 60(1): 7-9.
35. Keller T, Zeller T, Blankenberg S, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361(9): 868-77.

36. Hamm C, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32(23): 2999-3054.
37. Body R, Carley S, McDowell G, et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(13): 1332-9.
38. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E, et al. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350: h15.
39. Reichlin T, Cullen L, Muller C, et al. Two-hour algorithm for triage toward rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Am J Med* 2015; 128(4): 369-379.
40. Koracevic G, Cosic V, Stojanovic I. False-positive troponin: a true problem. *J Med Biochem* 2013; 32(3): 197-206.
41. McNeil A. The trouble with troponin. *Heart Lung Circ* 2007; 16(Suppl 3): S13-S16.
42. Pernet P, Hermand C, Vaubourdolle M. Point of care testing: false elevation of cardiac troponin I assayed in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2008; 26(8): 969.e1-2.
43. Lim W, Whitlock R, Khera V, et al. Etiology of troponin elevation in critically ill patients. *J Crit Care* 2010; 25(2): 322-8.
44. Al Saleh A, Alazzoni A, Al Shalash A, et al. Performance of the high-sensitivity troponin assay in diagnosing acute myocardial infarction: systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open* 2014; 2(3): E199-207.
45. Apple FS, Pearce LA, Smith SW, et al. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem* 2009; 55(5): 930-7.
46. Marini MG, Cardillo MT, Biasucci LM, et al. Increasing specificity of high-sensitivity troponin: New approaches and perspectives in the diagnosis of acute coronary syndromes. *J Cardiol* 2013; 62(4): 205-9.
47. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to use the high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012; 33(18): 2252-7.
48. Newby LK, Jesse RL, Babb JD, et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(23): 2427-63.
49. Gore MO, Seliger SL, de Lemos JA, et al. Age- and Sex-Dependent Upper Reference Limits for the High-Sensitivity Cardiac Troponin T Assay. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(14): 1441-8.
50. Reiter M, Twerenbold R, Mueller C, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2011; 32(11): 1379-89.
51. Olivieri F, Galeazzi R, Giavarina D, et al. Aged-related increase of high sensitive troponin T and its implication in acute myocardial infarction diagnosis of elderly patients. *Mech Ageing Dev* 2012; 133(5): 300-5.
52. Apple FS, Collinson PO. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012; 58(1): 54-61.

53. Sandoval Y, Apple FS. The global need to define normality: the 99th percentile value of cardiac troponin. *Clin Chem* 2014; 60(3): 455-62.
54. Mueller M, Biener M, Giannitsis E, et al. Prognostic performance of kinetic changes of high-sensitivity troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin without acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2014; 174(3): 524-9.
55. Kozinski M, Krzewina-Kowalska A, Kubica J, et al. Percutaneous coronary intervention triggers a systemic inflammatory response in patients treated for in-stent restenosis – comparison with stable and unstable angina. *Inflamm Res* 2005; 54(5): 187-93.
56. Freund Y, Chenevier-Gobeaux C, Bonnet P, et al. High-sensitivity versus conventional troponin in the emergency department for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Crit Care* 2011; 15(3): R147.
57. Bardaji A, Cediél G, Carrasquer A, et al. Troponin elevation in patients without acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2015; doi: 10.1016/j.rec.2014.10.018. [Epub ahead of print].
58. Gassenmaier T, Buchner S, Luchner A, et al. High-sensitivity troponin I in acute cardiac conditions: implications of baseline and sequential measurements for diagnosis of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2012; 222(1): 116-22.
59. Bohula-May, EA, Bonaca MP, Morrow DA, et al. Prognostic performance of a high-sensitivity cardiac troponin I assay in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2014; 60(1): 158-64.
60. Nfor T, Kostopoulos L, Hashim H, et al. Identifying false-positive ST-elevation myocardial infarction in emergency department patients. *J Emerg Med* 2012; 43(4): 561-7.
61. Chung SL, Lei MH, Yang CC, et al. Characteristics and prognosis in patients with false-positive ST-elevation myocardial infarction in the ED. *Am J Emerg Med* 2013; 31(5): 825-9.
62. Larson DM, Menssen KM, Sharkey SW, et al. "False-positive" cardiac catheterization laboratory activation among patients with suspected ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2007; 298(23): 2754-60.
63. Javed U, Aftab W, Ambrose JA, et al. Frequency of elevated troponin I and diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009; 104(1): 9-13.
64. Mariani MG, Cardillo MT, Biasucci L, et al. Increasing specificity of high-sensitivity troponin: New approaches and perspectives in the diagnosis of acute coronary syndromes. *J Cardiol* 2013; 62(4): 205-9.
65. Wildi K, Rubini Gimenez M, Mueller C, et al. Misdiagnosis of myocardial infarction related to limitations of the current regulatory approach to define clinical decision values for cardiac troponin. *Circulation* 2015; 131(23): 2032-40.
66. Blanco-Nuez M, García-Salvador J, Valerón Hernández-Abad D, et al. Troponina ultrasensible en el diagnóstico del dolor torácico: cuestión de sentido y sensibilidad. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65(Suppl 3): 228.
67. Reichlin T, Twerenbold R, Mueller C, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med* 2012; 125(12):1205-13.

14. ANEXOS

Tabla 1 – Tercera definición universal del infarto de miocardio

Criterios de Infarto Agudo de Miocardio

El término IAM se debe utilizar cuando haya pruebas de necrosis miocárdica en un contexto clínico coherente con isquemia miocárdica aguda. En esas condiciones, cualquiera de los criterios siguientes cumple el diagnóstico de IM:

- Detección de un aumento o descenso de los valores de biomarcadores cardiacos (preferiblemente cTn) con al menos un valor por encima del p99 del LRS y con al menos uno de los siguientes:
 - Síntomas de isquemia.
 - Nuevos o supuestamente nuevos cambios significativos del segmento ST-T o nuevo BRIHH.
 - Aparición de ondas Q patológicas en el ECG.
 - Pruebas por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared.
 - Identificación de un trombo intracoronario en la angiografía o la autopsia.
- Muerte cardiaca con síntomas de isquemia miocárdica y supuestas nuevas alteraciones isquémicas en el ECG o nuevo BRIHH, pero que se produjo antes de determinar biomarcadores cardiacos o antes de que aumentasen los valores de estos.
- Se define arbitrariamente el IM relacionado con ICP por la elevación de cTn ($> 5 \times p99$ del LRS) en pacientes con valores basales normales ($\leq p99$ del LRS) o un aumento de los valores de cTn $> 20\%$ si los basales son elevados y estables o descienden. Además, se necesita: a) síntomas de isquemia miocárdica; b) nuevos cambios isquémicos del ECG; c) hallazgos angiográficos coherentes con complicación del procedimiento; o d) demostración por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared.
- La trombosis del stent asociada a IM si se detecta en la angiografía coronaria o la autopsia en el contexto de isquemia miocárdica y con un aumento o descenso de los títulos de biomarcadores cardiacos con al menos un valor $> p99$ del LRS.
- El IM relacionado con la CABG se define arbitrariamente por la elevación de títulos de biomarcadores cardiacos ($> 10 \times p99$ del LRS) en pacientes con valores basales de cTn normales ($\leq p99$ del LRS). Además, se debe considerar diagnóstico de IM: a) nuevas ondas Q patológicas o nuevo BRIHH; b) nuevo injerto documentado angiográficamente o nueva oclusión de la arteria coronaria nativa, o c) pruebas por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared.

Criterios de IM previo

Cualquiera de los siguientes se ajusta al diagnóstico de IM previo:

- Ondas Q patológicas con o sin síntomas en ausencia de causas no isquémicas.
- Prueba por imagen de una región con pérdida de miocardio viable adelgazada e incapaz de contraerse, en ausencia de una causa no isquémica.
- Hallazgos patológicos de IM previo.

BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; cTn: troponinas cardiacas; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; LRS: límite superior de referencia; p99: percentil 99.

* Reproducido de *Circulation* 2012; 126(16): 2020-35.

Tabla 2 – Ensayos comerciales de troponina disponibles en el mercado

Troponinas Convencionales			Sensib	Especif	LD (ng/L)	P99 (ng/L)	CV-p99 (%)	CV-10% (ng/L)
Trop-T	Roche	4G	0.83	93	10	<10	18.0	35
Trop-I	Abbott	Architect	0.86	92	10	28	15.0	32
Trop-I	Abbott	iSTAT			20	80	16.5	100
Trop-I	Roche	Elecsys	0.84	94	100	160		300
Trop-I	Siemens	Centaur Ultra	0.89	92	6	40	10.0	30
Trop-I	Siemens	Vista			15	45	10.0	40
Trop-I	Beckman Coulter	Access			10	40	14.0	60
Trop-I	Alere	Triage			50	<50		NA
Trop-I	Radiometer	AQT90			10	23	17.7	39

Troponinas Ultrasensibles			Sensib	Especif	LD (ng/L)	P99 (ng/L)	CV-p99 (%)	CV-10% (ng/L)
Trop-T US	Roche	Elecsys	0.95	0.80	5	14	8	13
Trop-I US	Abbott	Architect	0.96	0.93	1.2	26.2	4	4.7
Trop-I US	Beckman Coulter	Access 2	1.00	0.67	2-3	8.6	10	8.6
Trop-I US	Nanosphere	MTP			0.2	2.8	9.5	0.5
Trop-I US	Singulex	Erena			0.09	10.1	9	0.88
Trop-I US	Siemens	Vista	0.90	0.89	0.5	9	5	3

CV-p99: coeficiente de variabilidad para el valor de la percentil 99; CV-10%: valor de troponina para el cual corresponde un valor de coeficiente de variabilidad del 10%; Especif: especificidad; LD: límite de detección; P99: percentil 99; Sensib: sensibilidad; Trop-I: troponina I; Trop-T: troponina T; Trop-I US: troponina I ultrasensible; Trop-T US: troponina T ultrasensible.

* Las tablas ilustran los ensayos de troponina actualmente disponibles en el mercado, agrupados de acuerdo a su metodología. Troponina ultrasensible es aquel ensayo que es capaz de detectarse en al menos 50% de la población sana. La sensibilidad y especificidad se expresan en términos de cocientes, el valor límite de detección de cada prueba, el valor de percentil 99 establecido por cada fabricante y el valor de troponina en el cual se encuentra un coeficiente de variabilidad de 10%, se expresan en ng/L (pg/ml). CV-p99 hace referencia al valor del coeficiente de variabilidad (%) que corresponde para el valor de p99 de cada ensayo.

Tabla 3 – Escala TIMI AI/IAMSEST

Riesgo a 14 días: Mortalidad global, nuevo o recurrente IAM, o isquemia severa que requiera revascularización urgente

Edad \geq 65 años	1 punto
\geq 3 factores de riesgo cardiovascular (historia familiar de enfermedad coronaria, HAS, dislipidemia, DM, tabaquismo actual)	1 punto
Evidencia de estenosis coronaria previa \geq 50%	1 punto
Uso de aspirina en los 7 días previos	1 punto
\geq 2 episodios de angina en las últimas 24 horas	1 punto
Cambios en el segmento ST \geq 0.5 mm	1 punto
Marcadores cardíacos positivos	1 punto

* Reproducido de *JAMA* 2000; 284(7): 835-42.

* 0-2 puntos: riesgo bajo. 3-4 puntos: riesgo intermedio. 5-7 puntos: riesgo alto.

* 0-1 punto: 4.7% riesgo, 2 puntos: 8.3% riesgo, 3 puntos: 13.2% riesgo, 4 puntos: 19.9% riesgo, 5 puntos: 26.2% riesgo, 6-7 puntos: al menos 40.9% riesgo.

Tabla 4 – Características demográficas de los pacientes del estudio

	Global (n=128)	Troponina Convencional (n=64)	Troponina Ultrasensible (n=64)	P
Género masculino – no. (%)	100 (78.1)	53 (82.8)	47 (73.4)	0.200
Edad – años	63.5	62.7	64.5	0.599
HAS – no. (%)	74 (57.8)	45 (70.3)	29 (45.3)	0.004
DM – no. (%)	27 (21.1)	10 (15.6)	17 (26.6)	0.129
Dislipidemia – no. (%)	62 (48.4)	30 (46.9)	32 (50.0)	0.724
Cardiopatía isquémica previa – no. (%)	47 (36.7)	24 (37.5)	23 (35.9)	0.855
Tabaquismo – no. (%)				0.978
Tabaquismo activo	40 (31.3)	20 (31.2)	20 (31.2)	
Tabaquismo previo	43 (33.6)	22 (34.4)	21 (32.8)	
Riesgo TIMI al ingreso – no. (%)				0.130
Bajo (0-2)	56 (43.8)	32 (50.0)	24 (37.4)	
Intermedio (3-4)	47 (36.7)	18 (28.1)	19 (26.6)	
Alto (5-7)	25 (19.5)	14 (21.9)	11 (17.2)	
Grado de las lesiones coronarias por angiografía – no. (%)				0.417
Ausente	16 (12.5)	10 (15.6)	6 (9.4)	
Leve	5 (3.9)	3 (4.7)	2 (3.1)	
Moderada	24 (18.8)	14 (21.9)	10 (15.6)	
Grave	83 (64.8)	37 (57.8)	46 (71.9)	

* Se describen las características demográficas de los sujetos incluidos en el estudio. En la columna global se incluyen los 128 participantes analizados, en la columna convencional únicamente los 64 pacientes de Trop-I, y en la columna ultrasensible los 64 pacientes de Trop-I US. Se consideró *p* significativa si <0.05.

Tabla 5 – Asociación entre el riesgo TIMI y los resultados angiográficos

		Resultado de la coronariografía		Total
		Con lesiones significativas	Sin lesiones significativas	
Riesgo TIMI	Riesgo bajo	31 (55%)	25 (45%)	56 (100%)
	Riesgo intermedio	32 (68%)	15 (32%)	47 (100%)
	Riesgo alto	19 (76%)	6 (24%)	25 (100%)
Total		82 (64%)	46 (36%)	128 (100%)

* Se demuestra relación directa entre el puntaje de riesgo TIMI y el porcentaje de lesiones angiográficas significativas asociadas.

Tabla 6 – Tasas de cateterismos sin lesión coronaria angiográfica

	Trop-I convencional	Trop-I US
Tasa de cateterismos sin lesión coronaria asociada	42.1% (27/64)	29.7% (19/64)
Pacientes con troponina negativa al inicio	62.5% (40/64)	35.9% (23/64)
<ul style="list-style-type: none"> Tasa de cateterismos sin lesión coronaria asociada, al omitir pacientes con troponina negativa al inicio 	14.8% (4/24)	19.5% (8/41)
Pacientes con troponina negativa en la segunda toma o no tomada	50.0% (32/64)	48.4% (31/64)
<ul style="list-style-type: none"> Tasa de cateterismos sin lesión coronaria asociada, al omitir pacientes con troponina negativa en la segunda toma o no tomada 	15.6% (5/32)	12.1% (4/33)
Casos con criterios de elevación	52.2% (24/46)	68.3% (28/41)
<ul style="list-style-type: none"> Tasa de cateterismos sin lesión coronaria asociada, pacientes con criterios de elevación 	0%	0%

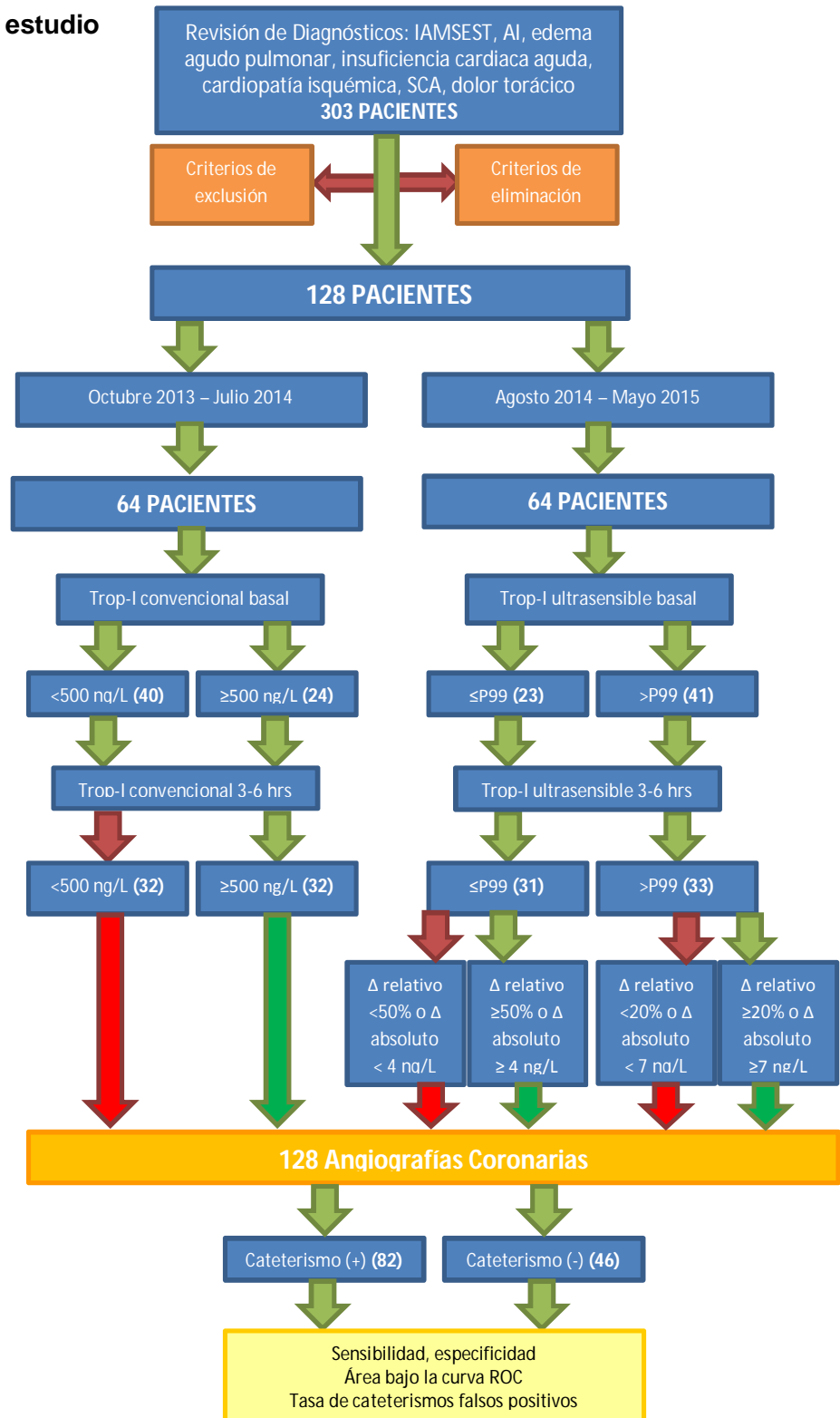
* Troponina negativa: Se refiere al valor de Trop-I convencional por debajo de 100 ng/L o Trop-I US por debajo del valor de P99.

Tabla 7 – Estadística analítica

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Área bajo la curva ROC
Troponina convencional (por hallazgos de angiografía coronaria)					
Basal	0.35	0.96	0.93	0.52	0.718
3-6 hrs	0.61	0.89	0.89	0.59	0.811
Incremento	0.75	0.83	0.88	0.68	
Troponina convencional (por diagnóstico de egreso)					
Basal	0.48	0.95	0.86	0.74	0.750
3-6 hrs	0.84	0.89	0.84	0.89	0.881
Incremento	0.84	0.70	0.67	0.86	
Troponina ultrasensible (por hallazgos de angiografía coronaria)					
Basal P99	0.73	0.63	0.83	0.50	0.685
3-6 horas	0.87	0.50	0.84	0.56	0.716
Delta relativo	0.87	1.00	1.00	0.71	
Delta absoluto	0.90	1.00	1.00	0.71	
Basal 50 ng/L	0.69	0.74	0.86	0.50	
Basal 100 ng/L	0.53	0.74	0.83	0.40	
Basal 500 ng/L	0.18	0.89	0.80	0.31	
Troponina ultrasensible (por diagnóstico de egreso)					
Basal P99	0.84	0.67	0.78	0.75	0.792
3-6 horas	0.96	0.57	0.81	0.89	0.775
Delta relativo	0.89	0.79	0.89	0.79	
Delta absoluto	0.93	0.79	0.89	0.85	
Basal 50 ng/L	0.78	0.74	0.81	0.71	
Basal 100 ng/L	0.62	0.78	0.79	0.60	
Basal 500 ng/L	0.22	0.93	0.80	0.46	

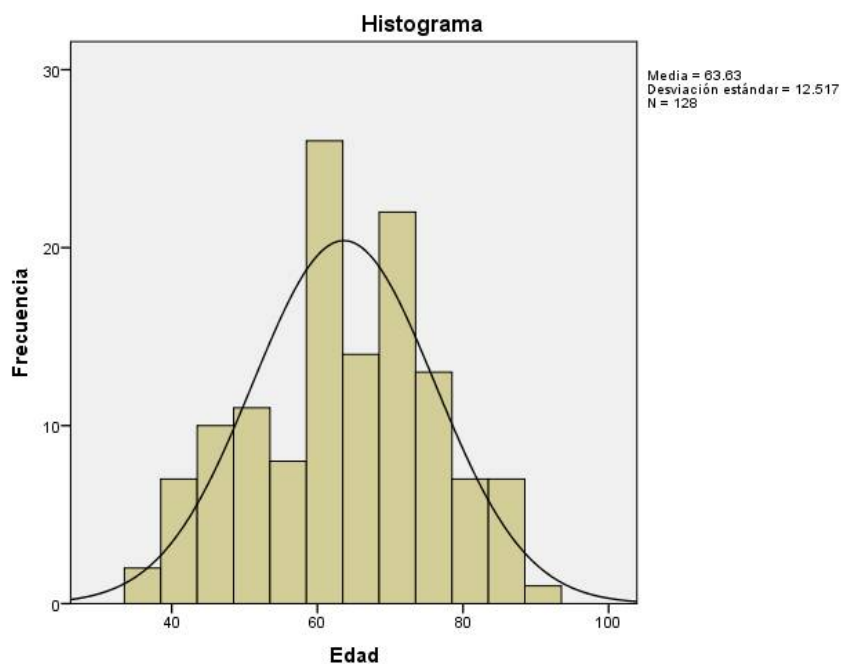
*Valores obtenidos mediante tablas de contingencia 2x2. En los casos de hallazgos de angiografías coronarias se basó en la capacidad de predecir una lesión coronaria significativa, en los casos de diagnóstico de egreso se realizó en base a los criterios de la tercera definición universal de infarto. Basal: valor de troponina obtenido al ingreso del paciente. 3-6 horas: valor de troponina a las 3-6 horas después de la llegada del paciente pero antes del cateterismo cardiaco. Incremento: presencia de incremento numérico detectado por troponina convencional. Delta relativo: incremento de 50% si valor basal \leq P99 e incremento de 20% si valor basal $>$ P99. Delta absoluto: incremento de 4 ng/L si valor basal \leq P99 e incremento de 7 ng/L si valor basal $>$ P99. Basal 50 ng/L: toma como punto de corte el valor 50 ng/L. Basal 100 ng/L: toma como punto de corte el valor 100 ng/L. Basal 500 ng/L: toma como punto de corte el valor 500 ng/L.

Figura 1 – Diseño del estudio



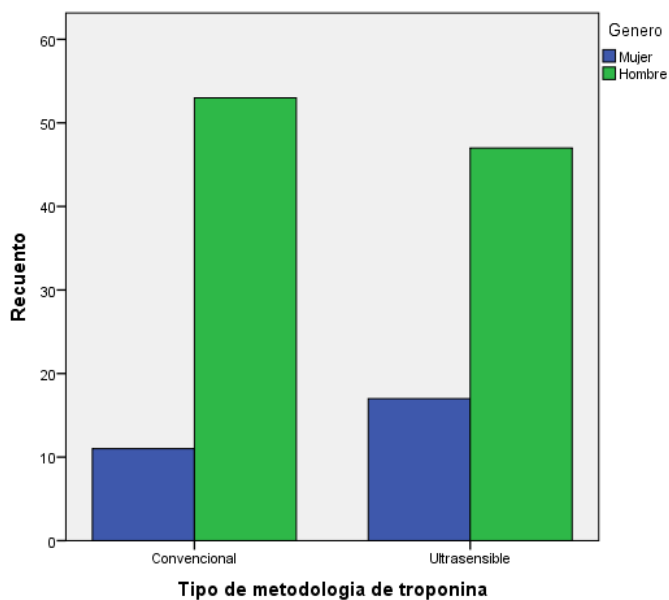
* Diagrama de flujo del estudio. P99: valor de percentil 99. Δ relativo: incremento de 50% si valor basal ≤P99 e incremento de 20% si valor basal >P99. Δ absoluto: incremento de 4 ng/L si valor basal ≤P99 e incremento de 7 ng/L si valor basal >P99. Las flechas verdes corresponden a aquellos casos en los que la decisión de continuar el flujograma es adecuada. Las flechas rojas indican que la decisión de continuar no es correcta y no se debió proseguir al siguiente nivel.

Figura 2 – Frecuencia de edades de la población



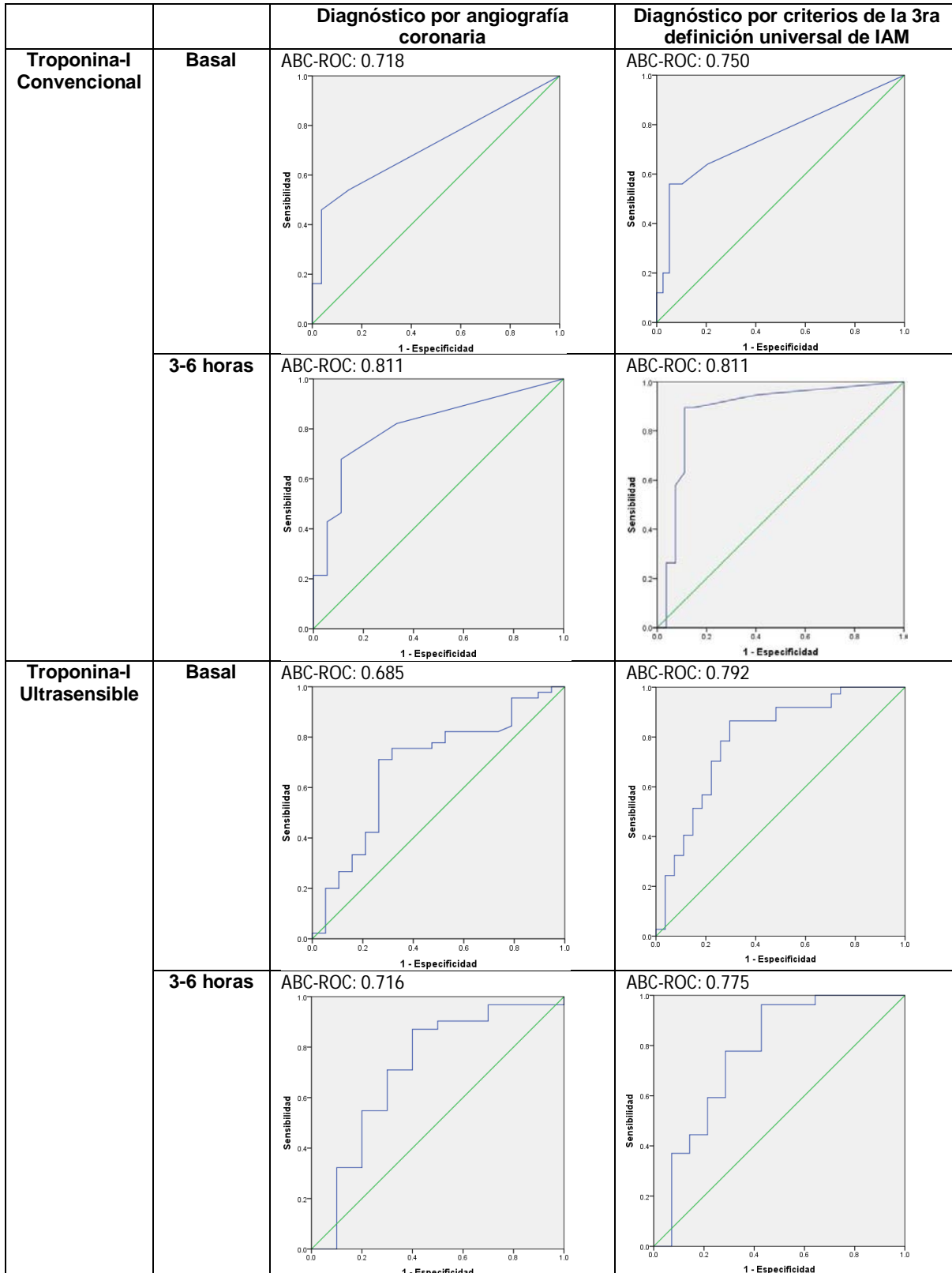
* Distribución normal de las edades. Media: 63.63 años [IC 90%, 61.8-65.5], con una edad mínima 36 y máxima de 92 años.

Figura 3 – Distribución de género por tipo de ensayo de troponina empleado



* Se conserva aproximadamente la misma relación H:M entre los dos tipos de metodología empleadas.

Figura 4 – Área bajo las curvas ROC



*Representación gráfica del valor del ABC-ROC (Área bajo la curva ROC).

15. GLOSARIO

actina: Proteína globular que forma parte del citoesqueleto de las células eucariotas, encontrándose en forma de monómero libre o como parte de polímeros lineales denominados microfilamentos, esenciales para la movilidad de la célula. En las células musculares, forman parte del complejo actomiosina, responsable de contracción y relajación de las miofibrillas.

anticuerpo: Glicoproteína que puede encontrarse de forma soluble en la sangre y otros fluidos corporales, encargada del reconocimiento de antígenos para iniciar una respuesta por parte del sistema inmunitario.

anticuerpo monoclonal: Anticuerpo homogéneo producido por una célula híbrida producto de la fusión de un clon de linfocitos B descendiente de una sola y única célula madre y una célula plasmática tumoral.

angiografía: Técnica radiológica que utiliza contraste radiopaco para obtener imágenes con referencia al diámetro, aspecto, número y estado clínico de diversos componentes del aparato vascular.

aspartato: Forma ionizada del ácido aspártico, es un aminoácido no esencial y parte de los veinte aminoácidos precursores de proteínas (Asp/D). Junto con alfa-cetoglutarato participa en la formación reversible de glutamato y oxalacetato, reacción catalizada por la enzima aspartato-transaminasa (transaminasa glutámico-oxalacética).

ateromatosis coronaria: Es la presencia de placas de colesterol y elementos lipídicos en las paredes de las arterias coronarias que irrigan el músculo cardiaco.

biomarcador cardiaco: Variables biológicas que aportan información sobre enfermedades que implican daño o estrés al músculo específico del corazón.

cardiomiocito: Célula del miocardio o músculo cardiaco con capacidad de contraerse de forma espontánea e individual en respuesta a un incremento del calcio intracelular.

cardiopatía isquémica: Designación genérica para un conjunto de trastornos caracterizados por un desequilibrio entre el aporte y demanda de oxígeno y sustratos del tejido miocárdico, por disminución del riego coronario, ocasionando estrés celular que puede derivar en muerte celular y necrosis.

coronariografía: Técnica radiodiagnóstica invasiva que permite visualizar las arterias coronarias por medio de la administración de material de contraste radiopaco.

cromatografía: Método de análisis que permite la separación de los componentes de mezclas complejas basado en el principio de retención selectiva, de acuerdo con la diferente velocidad con

la que se mueve cada componente (fase móvil) a través de una sustancia porosa (fase estacionaria).

electrocardiograma: Representación gráfica de la actividad eléctrica del corazón.

enzima: Molécula de naturaleza proteica que cataliza reacciones químicas, siempre que sean termodinámicamente posibles.

especificidad: Probabilidad de que una prueba resulte negativa cuando verdaderamente el individuo no tiene una enfermedad.

exactitud diagnóstica: Capacidad de una prueba para poder clasificar de manera correcta a los individuos en subgrupos clínicamente relevantes. Se visualiza como la integral del área bajo la curva ROC.

glutamato: Forma ionizada del ácido glutámico, es un aminoácido no esencial y parte de los veinte aminoácidos precursores de proteínas (Glu/E). Junto con oxalacetato participa en la formación reversible de aspartato y alfa-cetoglutarato, reacción catalizada por la enzima aspartato-transaminasa (transaminasa glutámico-oxalacética).

inmunoensayo: Conjunto de técnicas inmunoquímicas analíticas de laboratorio que tienen en común el usar complejos inmunes resultantes de la conjugación de anticuerpos y antígenos.

isoenzima: Distinta forma molecular de otra enzima que sólo difiere en cierta secuencia de aminoácidos pero que cataliza la misma reacción química.

kiloDalton: Unidad de masa equivalente a 1000 Daltons, usualmente empleada para describir el peso molecular de grandes moléculas como proteínas. Un Dalton se define como la doceava parte de la masa de un átomo neutro y no enlazado, de carbono-12, en su estado fundamental eléctrico y nuclear.

lactato: Forma ionizada del ácido láctico. Se produce a partir del ácido pirúvico a través de la enzima deshidrogenasa láctica en procesos de fermentación y respiración anaerobia.

miofibrilla: Estructura contráctil que atraviesa las células del tejido muscular y les da la propiedad de contracción y de elasticidad. Cada fibra muscular contiene miles de miofibrillas. Cada miofibrilla contiene miofilamentos con unos 1500 filamentos de miosina y 3000 filamentos de actina. Las miofibrillas están suspendidas dentro de la fibra muscular en una matriz denominada sarcoplasma.

miosina: Proteína fibrosa que forma parte del citoesqueleto de las células eucariotas, que conjuntamente con la actina permiten la contracción de los músculos e intervienen en la división celular.

piruvato: Forma ionizada del ácido pirúvico. Es el producto final de la glucólisis, la ruta catabólica universal de la glucosa para entrar en el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa, o iniciar la anaerobiosis.

precisión: Proximidad entre los valores medidos de un mismo mesurando, obtenidos en mediciones repetidas, bajo condiciones especificadas.

sarcómera: Unidad anatómica y funcional más pequeña dentro de las miofibrillas del músculo estriado.

segmento ST: Línea, normalmente isoeleétrica, que une el final del complejo QRS (punto J) y el principio de la onda T del electrocardiograma. Representa un periodo de inactividad entre la despolarización y el inicio de la repolarización ventricular. Desde un punto de vista clínico, desviaciones positivas ó negativas del ST que excedan de 1-2 mm, medidos a 60-80 mseg del punto J, pueden ser indicadores de trastornos isquémicos del miocardio.

sensibilidad: Probabilidad de que una prueba resulte positiva cuando verdaderamente el individuo tiene una enfermedad.

trifosfato de adenosina: Nucleótido fundamental en la obtención de energía para la mayoría de las funciones celulares. Se produce durante la respiración celular y es consumido por muchas enzimas en la catálisis de numerosos procesos químicos.

tropomiosina: Proteína fibrosa en forma de dímeros alargados, situada sobre el surco de la hélice de actina F. Unidas a la tropomiosina existen tres proteínas denominadas troponinas I, C y T; el conjunto de estas cuatro proteínas inhibe la unión de las cabezas de miosina.