

Facultad de Medicina



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
CIUDAD UNIVERSITARIA**



**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
DR. IGNACIO CHÁVEZ**

**“ CONCENTRACIONES SÉRICAS DE TROPONINA I COMO FACTOR  
PRONÓSTICO DE ESTANCIA PROLONGADA EN EL POSOPERATORIO DE  
CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA ”**

**T E S I S  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:  
DR. MOISÉS JIMÉNEZ SANTOS**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO**

**ASESOR  
DR. EDUARDO RAFAEL BUCIO RETA  
MÉXICO, D. F. 2008**



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.

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
CIUDAD UNIVERSITARIA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
DR. IGNACIO CHÁVEZ**

**“ CONCENTRACIONES SÉRICAS DE TROPONINA I COMO  
FACTOR PRONÓSTICO DE ESTANCIA PROLONGADA EN EL  
POSOPERATORIO DE CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN  
CORONARIA ”**

**T E S I S  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:  
DR. MOISÉS JIMÉNEZ SANTOS**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO**

**ASESOR  
DR. EDUARDO RAFAEL BUCIO RETA**

**MÉXICO, D. F. 2008**

**DR. EDUARDO RAFAEL BUCIO RETA**

**ASESOR DE TESIS**

---

**DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

## **AGRADECIMIENTOS**

*A Dios; por ser la luz en mi camino.*

*A Juan Pablo; mi pequeño maestro y fuente de inspiración.*

*A Gaby, mi eterna compañera, por su amor y comprensión.*

*A Moisés y Amparo, mis más grandes maestros; por su amor, empeño y coraje en la vida.*

*A Otan, Cris y Pepe; por ser mi apoyo y ejemplo de fortaleza.*

*A Tony, Mario, Talía e Itzel; por su cariño y apoyo.*

*A Carlos Esquinca, Sergio Fausto, Jorge Flores, Vitelio Mariona, Fabián Hernández, Jacobo Aguilar, Julio Guillén, Adolfo López, Pedro Gorocica, Guillermo Delgado, Ramón Cué, por su amistad, apoyo y cariño.*

*A todos aquellos que intervinieron en mi formación.*

*Al Dr. José Fernando Guadalajara; por su empeño en mi aprendizaje.*

*Muy especialmente al Dr. Eduardo Bucio Reta; por su ejemplo, dedicación y enseñanza para la realización de este trabajo.*

*Sin ustedes, no existirían estas palabras.*

## INDICE

	Página
<b>I. Marco teórico</b>	<b>6</b>
<b>1. Generalidades</b>	<b>6</b>
<b>a) Biología de las Troponinas</b>	<b>6</b>
<b>b) Características de las pruebas de medición de la Troponina</b>	<b>8</b>
<b>c) Troponinas después de la cirugía cardiaca</b>	<b>10</b>
<b>d) Daño miocárdico perioperatorio</b>	<b>13</b>
<b>II. Objetivo</b>	<b>16</b>
<b>III. Hipótesis</b>	<b>17</b>
<b>IV. Materiales y Métodos</b>	<b>18</b>
<b>1. Diseño del estudio</b>	<b>18</b>
<b>2. Aspectos éticos</b>	<b>18</b>
<b>3. Recursos</b>	<b>18</b>
<b>4. Descripción de procedimientos</b>	<b>18</b>
<b>5. Medición de la Troponina I</b>	<b>20</b>
<b>V. Definición de variables</b>	<b>21</b>
<b>VI. Análisis Estadístico</b>	<b>22</b>
<b>VII. Resultados</b>	<b>23</b>
<b>VIII. Discusión</b>	<b>30</b>
<b>IX. Conclusión</b>	<b>35</b>
<b>X. Bibliografía</b>	<b>36</b>

# MARCO TEÓRICO

## 1. Generalidades

Las Troponinas son el marcador de elección para la detección de daño miocárdico. Para utilizarlas de forma apropiada, se debe entender que tan específico y sensible es esta prueba para detectar daño cardíaco, y que una elevación en las concentraciones séricas de troponinas es altamente específica para detectar daño miocárdico, así como algunos puntos críticos relacionados a su estructura proteica y a la forma de su cuantificación.

### a. Biología de las Troponinas

El complejo de tres subunidades de la troponina (Troponina I, T y C) al igual que la tropomiosina se encuentra sobre el filamento de actina, y son esenciales para la regulación de la contracción del músculo cardíaco mediada por calcio (33). Existen isoformas específicas en los tejidos de las Troponinas I, T y C. (34, 35). La estructura de la isoforma cardíaca de la Troponina C es similar a la del músculo esquelético, es por eso que la Troponina C no tiene una especificidad cardíaca y por lo tanto no es utilizada en los ensayos para evaluar daño miocárdico (36).

Existe una isoforma de la Troponina I cardíaca (cTnI) en el tejido miocárdico (37). Esta isoforma tiene una porción amino terminal de 32 aminoácidos. (38, 39). Esta secuencia de aminoácidos diferente en un 42 y 45% de las otras isoformas, es lo que ha permitido la creación de anticuerpos monoclonales de alta sensibilidad sin reacción cruzada con otras formas no cardíacas (40).

Tres genes controlan la Troponina T cardíaca (cTnT) (41). Estos genes y una conformación alternativa del RNA mensajero producen una serie de isoformas (42, 43) con secuencias variables cercanas a las regiones amino y carboxi-terminales (41, 44). El músculo cardíaco humano contiene cuatro isoformas de

Troponina T, pero sólo una es característica del corazón adulto normal (45, 46). Y es así, que se han creado anticuerpos con gran especificidad para la secuencia amino Terminal de esta isoforma de Troponina T (47).

Las isoformas esqueléticas presentes en el corazón fetal son reemplazadas por la cTnI y cTnT en la etapa tardía del desarrollo fetal (48, 49). La cTnI no se expresa en el músculo cardíaco ni en ningún otro tejido durante el desarrollo (49) o en respuesta a procesos degenerativos musculares (50). Es así que es poco probable que sea expresado en tejidos dañados. La situación se torna más compleja para la cTnT. La reexpresión de formas fetales ocurre en el tejido cardíaco (44) y en músculo esquelético enfermo (51). Con la primera generación de pruebas para la cuantificación de la cTnT este problema fue observado en anticuerpo marcado no específico que tenía reacción cruzada con la troponina T el músculo esquelético (52). Una vez que este anticuerpo fue reemplazado por un anticuerpo de alta especificidad, las elevaciones falsamente positivas del músculo cardíaco fueron eliminadas (53). Los estudios que utilizan inmunohistoquímica y la reacción de polimerasa en cadena han confirmado que estas isoformas fetales no son detectadas por las pruebas utilizadas actualmente (54, 55).

Por lo tanto, la prueba para medir los niveles de cTnT tiene especificidad cardíaca equivalente a aquellas pruebas para medir cTnI.

El complejo troponina está compuesto por tres subunidades proteicas, unidas laxamente, que desempeñan cada una de ellas un papel específico en el control de la contracción muscular. La troponina T presenta gran afinidad por la tropomiosina, la troponina C por los iones de calcio y la troponina I es el componente inhibitorio del complejo troponina (12). En el miocardio humano existe una sola forma, isoforma de troponina I, que contiene una secuencia de aminoácidos específica en el extremo N Terminal que está ausente en la isoforma de la troponina I del músculo esquelético. Esta secuencia de aminoácidos no se ha encontrado en otros tejidos (13).



## **b. Características de las pruebas para medición de Troponina**

Las troponinas se encuentran en un complejo de tres unidades (Troponina I, T y C) del aparato contráctil de las miofibrillas. Existen también concentraciones de troponina en el citoplasma de las miofibrillas, que son liberadas de forma aguda también en el citoplasma de las células, concentraciones de troponina libres (56, 57) que imitan la cinética de otras proteínas citosólicas como la creatinincinasa (CK). Estas concentraciones citoplásmicas representan el 6% de la cTnT (56) y el 3% de la cTnI (57), que es similar a las concentraciones de las isoenzimas CK-MB (57). La mayor parte de la troponina por gramo de miocardio se encuentra unida en complejos (56, 57), que explica la liberación tardía de la troponina. Por lo tanto, el aumento en la cantidad de troponina en el corazón no es la razón de que la troponina sea más sensible que la CK-MB. (58, 59). El aumento en la sensibilidad temprana refleja el hecho que el porcentaje de troponina liberada alcanza el torrente sanguíneo después del daño cardíaco es mayor para la troponina que para la CK-MB (60, 61). Los niveles elevados de la troponina persisten en la sangre debidos a la liberación lenta y degradación de su concentraciones citoplásmicas (56, 62), tomando en cuenta que la vida media de la troponina y de su complejo es de aproximadamente dos horas (63). La ventana prolongada en la que los niveles de troponina se encuentran elevados, permite una detección clínica aumentada de los eventos cardíacos, así como funcionalmente, una mayor sensibilidad clínica.

Con la primera generación de pruebas para medición de troponinas casi el 3% de los pacientes que presentan síntomas de un síndrome coronario agudo se encontraron con niveles elevados de troponina en la ausencia de niveles elevados de CK-MB (64). De la misma forma en que se ha incrementado la sensibilidad de las pruebas, también se han detectado un mayor número de pacientes con elevación en los niveles de troponina sérica. Aunque el grado de mejoría en la sensibilidad para la detección de las troponinas séricas depende el tipo de prueba utilizada, los valores de corte adoptados y la sensibilidad de

los ensayos para la CK-MB, el uso de troponina en lugar de CK-MB ha incrementado la habilidad para detectar daño miocárdico secundario a isquemia, posiblemente tanto como el 130% (65). Sin embargo, existe una gran variabilidad en la sensibilidad de los ensayos, que no se ve reflejado en los valores reportados por varios estudios. El valor apropiado de corte para cada ensayo no puede ser comparado con ningún otro (66, 67). Estas diferencias son en parte debido a la heterogeneidad de los anticuerpos y los componentes por sí mismos de la forma del análisis de las pruebas (40, 68). También son debidos al hecho de que varios fragmentos de la troponina se encuentran circulantes y los anticuerpos utilizados en varias pruebas detectan estos fragmentos de forma diferente (69).

Las pruebas de troponina son no solamente más sensitivas, sino también son más específicas que las pruebas de CK-MB. La expresión de la CK-MB no es única del corazón (70). La CK-MB se encuentra en el músculo esquelético y el tracto gastrointestinal así como en el útero de la mujer gestante (71). Así también, en pacientes con miopatías los niveles CK-MB dentro de las fibras musculares pueden aumentar hasta en un 50% de la cantidad total por gramo de tejido (72). Adicionalmente se pueden formar complejos de unión entre la CK-MB y las inmunoglobulinas (73, 74). Y así tenemos que los niveles elevados de CK-MB pueden encontrar como consecuencia de problemas analíticos, macrocomplejos, trauma, rhabdomiolisis, miopatías, falla renal (debida a miopatía) o durante el periodo cercano al parto (75, 76). La especificidad de la CK-MB puede ser mayor, si se calcula la relación entre CK-MB/CK total. Sin embargo el uso de esta proporción reduce marcadamente la sensibilidad en pacientes con daño cardíaco y daño muscular concomitante (77, 78).

Para todos los propósitos la cTnI y la cTnT proveen de información comparable, excepto en pacientes con falla renal.

La Federación Internacional de Química y Laboratorios de Medicina ha publicado especificaciones de calidad para las pruebas de troponina (69). Los

valores que se utilizan para caracterizar a ensayo de troponina se presentan a continuación:

Valores críticos a saber en los valores de las pruebas de troponina	
Límite inferior de detección	El nivel más bajo detectable que difiere de cero. Las pruebas con un límite menor de detección son más sensibles
Límite normal superior	Usualmente se define como la percentila 95 (media $\pm 2$ desviaciones estándar) en una población presumiblemente normal.
Coefficiente de variación	Se refiere a la consistencia de una prueba para reproducir el mismo resultado en la misma muestra. Se sugiere que sea del 10%
Curva ROC	Se refiere al valor en el que la sensibilidad de la Troponina es equivalente al de la CK-MB

La habilidad de una prueba para detectar niveles bajos de troponina está remarcado por el rango en los diferentes valores de corte (el nivel mínimo de detección, la percentila 99, el 10% del coeficiente de variación y la curva ROC)

### **c. Troponinas después de la cirugía cardíaca**

Anualmente se realizan más de 600, 000 cirugías anuales a corazón abierto en los Estados Unidos de Norteamérica (30). Al tomar en cuenta que la mortalidad que se encuentra entre el 1 – 4 %, podemos considerar un estimado de 6, 000 muertes anuales en relación a estos procedimientos. En un esfuerzo por reducir la mortalidad debida a estos procedimientos, se han desarrollado escalas de clasificación para predecir la posibilidad de riesgo perioperatorio de muerte (30 – 38). Estas escalas de clasificación utilizan variables clínicas preoperatorios, sin embargo, frecuentemente no se toman en cuenta otros

factores adversos intraoperatorios dejando a un lado algunos eventos que juegan un papel importante en el pronóstico posoperatorio.

Las troponinas cardíacas se elevan en casi todos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, indicando con esto daño miocárdico perioperatorio debido a una gran cantidad de factores.

La troponina I se distribuye uniformemente en aurícula y ventrículo. Se ha evidenciado que la presencia de troponina I en la circulación periférica es altamente específica de lesión miocárdica.

Varios autores han estudiado los cambios de la troponina T en el postoperatorio de la cirugía con circulación extracorpórea. Katus et al (14) refieren que los valores máximos observados en el primer y cuarto día del postoperatorio se correlacionan con el tiempo de pinzamiento aórtico. Ordóñez et al (15) identifican dos grupos de pacientes, uno con un valor máximo de troponina T superior a 4 ng/ml el primer día del postoperatorio y otro con un valor máximo inferior o igual a 4 indicando que dichas determinaciones son capaces de poner en evidencia el llamado "daño miocárdico mínimo". Además, señalan que en los pacientes con infarto agudo de miocardio perioperatorio (IAMP) se observa una evolución de las concentraciones de troponina T diferente a la de los pacientes sin IAMP. En los primeros, la concentración de troponina T aparece elevada (hasta 20 veces el límite de detección del ensayo), no tan sólo el primer día postintervención, sino que se mantiene así hasta el cuarto y quinto día del postoperatorio. Las determinaciones seriadas de troponina I son un método sensible y específico para el diagnóstico de IAMP en la cirugía no cardíaca (16). En pacientes sometidos a cirugía cardíaca la troponina I es un indicador sensible y específico del daño miocárdico, así como un buen predictor de mortalidad y estancia intrahospitalaria (17, 18.)

Las troponinas cardíacas han mejorado la sensibilidad y la especificidad para la detección de daño miocárdico y se han tornado el estándar de oro para el diagnóstico de infarto del miocardio, aún cuando los niveles séricos de la fracción MB de la creatinina (CKMB) se encuentren dentro de rangos séricos normales (18, 21). La controversia alrededor de la interpretación clínica

de los niveles séricos de troponinas después de cirugía cardíaca aumenta a la par del número de estudios que utilizan las dos diferentes isoformas, Troponina I y Troponina T. La troponina I es una de las subunidades del complejo Tropomiosina, tiene dos isoformas en el músculo esquelético y una isoforma cardíaca, cada una de éstas codificada por un gen distinto y con diferencias estructurales detectadas por inmunoensayo, es así, que la Troponina I cardíaca es altamente específica de lesión miocárdica, se detecta rápidamente y permanece elevada de 7-10 días (20, 21).

De acuerdo a un meta análisis realizado en pacientes que sufrieron un síndrome isquémico coronario agudo, los dos biomarcadores han demostrado una sensibilidad y especificidad igual para predecir infarto del miocardio y muerte de origen cardíaco, de esta forma muchos estudios reportan los niveles de Troponina I por encima de los de Troponina T (27). Por otro lado, la cirugía cardíaca ocasiona algún daño de daño miocárdico, a pesar de los implementos en las estrategias de cardioprotección y técnicas quirúrgicas (28). Así entonces, tenemos que la isquemia miocárdica perioperatoria y posoperatoria puede ocasionar daño miocárdico importante e incluso necrosis, y no siempre es fácil identificarla a través de cambios electrocardiográficos (29).

Sin embargo, la liberación de troponinas en esta situación no refleja únicamente daño miocárdico relacionado a una oclusión de las arterias nativas o de los puentes aorto-coronarios, sino también aquel daño mediado a través de protección miocárdica incompleta, daño por reperfusión, trauma quirúrgico inherente, manipulación miocárdica y desfibrilación directa sobre el tejido miocárdico (21, 22). Provenchere et al en sus artículos han concluido que la elevación de la troponina I después de realizar un procedimiento con injerto aortocoronario esta fuertemente asociado con un riesgo elevado de mortalidad intrahospitalaria, concluyen que la determinación aislada dentro de las primeras 20 horas tras la cirugía permite una identificación temprana de pacientes con una evolución posoperatoria tórpida (17). La significancia pronóstica de los niveles de CKMB después de la cirugía cardíaca es ya bien conocida. La asociación entre el incremento de la liberación de troponina I

después de la cirugía cardíaca y su implicación en el pronóstico posoperatorio es aún controversial, y más aún si se busca correlacionar sus niveles séricos con cuestiones de evolución posoperatoria y dentro de éstos la duración de la hospitalización en la Unidad de Cuidados Posquirúrgicos (23 – 26). Así también el valor de corte para la detección de daño miocárdico importante en este contexto aún no se ha aclarado. (29)

Los factores relacionados a la cirugía cardíaca que contribuyen al daño miocárdico incluyen a la duración del pinzamiento aórtico y el tiempo de circulación extracorpórea; la oclusión potencia de un injerto aorto-coronario; la naturaleza, temperatura y adecuación de la cardioplejia, el uso de circulación extracorpórea por si mismo (debido a la activación de plaquetas, complemento y citocinas; trauma directo al corazón, embolismo coronario arterial o embolismo de los injertos aorto-coronarios venoso y otras complicaciones del procedimiento (79)

El daño miocárdico es inevitable. La importancia clínica es definitiva si el grado de daño miocárdico es clínicamente significativo. Los biomarcadores no pueden determinar el mecanismo del daño. Sin embargo, sin importar el mecanismo del daño miocárdico, mientras más alto sea el valor de la troponina después de la cirugía, mayor es el daño y peor es el pronóstico. Algunos autores han sugerido que las elevaciones enzimáticas con picos tardíos son indicativos de oclusión de los injertos, pero aún no existen pruebas suficientes de este concepto. Eventualmente la habilidad para monitorizar las concentraciones séricas de biomarcadores es una forma muy útil de mejorar las estrategias para la protección miocárdica y la forma de intervención quirúrgica (79)

#### **d. Daño miocárdico perioperatorio**

El daño miocárdico perioperatorio (DMP) incluye a la isquemia miocárdica, disfunción cardíaca, arritmias, infarto del miocardio y paro cardíaco; todos ellos

representan un gran reto para los médicos encargados de las unidades postquirúrgicas porque su incidencia no ha disminuido en las últimas dos décadas (1, 2). A pesar de los grandes avances en la investigación básica, los mecanismos responsables del DMP son enigmáticos. Recientemente, las teorías predominantes explican que puede ser causado por isquemia prolongada inducida por estrés, ruptura de placas aterosclerosas, o una combinación de ambas; sin embargo clínicamente el DMP ya sea por isquemia y/o infarto pueden presentarse de forma diferente; pero su fisiopatología puede ser explicada por alteraciones de la morfología de la placa y de su función, así como también por una pérdida del equilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno y particularmente éste último, ha sido relacionado con el desarrollo de enfermedad aterosclerosa e inestabilidad de la placa; que juntos podrían causar daño miocárdico.

Los disparadores potenciales del DMP incluyen al estrés quirúrgico, liberación de catecolaminas y la reacción inflamatoria, estrés prolongado o repetido así como estrés quirúrgico extremo que podría ocasionar una respuesta inflamatoria importante que ocasionaría isquemia repetida o prolongada; y todo esto podría culminar en una causa primaria del DMP, incluyendo al infarto del miocardio perioperatorio. Varias líneas de investigación han apoyado ésta hipótesis. En primer lugar tenemos que las complicaciones cardiacas perioperatorias son precedidas en su mayor parte por cambios electrocardiográficos en el segmento ST de larga duración, que representa un dato de isquemia miocárdica prolongada. En segundo lugar, muchos de los infartos del miocardio periprocedimiento ocurren de forma temprana después de la cirugía (que es la parte que conlleva más estrés) y son asintomáticos (infarto del miocardio “silente”) (5, 6); muchos de ellos son precedidos por episodios de aumento en la frecuencia cardiaca (4, 6) y muestran un infarto del miocardio sin onda Q con mayor frecuencia que un infarto del miocardio con ondas Q. (3, 5)

Mientras que algunos estudios clínicos han demostrado que la oclusión coronaria completa es observada con poca frecuencia en pacientes con infarto

del miocardio sin onda Q (sólo del 26-42%) comparado con pacientes que han presentado un infarto del miocardio con onda Q ( $\geq 84\%$ ) (7). En tercer lugar, los bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta, debido a su papel inherente en el bloqueo de la activación simpática, han demostrado una disminución en la ocurrencia de isquemia perioperatoria y el riesgo de infarto del miocardio y muerte en pacientes de alto riesgo. En estudios recientes se ha observado que la estimulación crónica con catecolaminas puede agravar el daño miocárdico al provocar una reacción inflamatoria e incrementar la apoptosis miocárdica, y de esta forma demuestra una relación entre el estrés quirúrgico prolongado y/o extremo ocasionando liberación de catecolaminas y finalmente inflamación y apoptosis miocárdica (8).

Sin embargo la ruptura de la placa ha sido la causante de más de la mitad de los infartos perioperatorios fatales y es considerada como una causa primaria de infarto del miocardio perioperatorio fatal (9, 10). Y es así que la cirugía, en particular la cirugía mayor que es asociada con trauma, anestesia, dolor, sangrado e hipotermia es comparable con una prueba de esfuerzo extrema, por lo tanto también se relaciona con la patogénesis del DMP.

Las estrategias clínicas para la protección del daño miocárdico han crecido de forma importante. En 1977, Goldman et al (11) fueron pioneros en el concepto de índice de riesgo para evaluar la naturaleza multifactorial que contribuye al riesgo de morbilidad cardíaca.



## **OBJETIVO**

Determinar si las concentraciones séricas de Troponina I predicen una estancia prolongada en la Unidad de Cuidados Posquirúrgicos.

# **HIPÓTESIS**

## **H1**

Las concentraciones séricas de Troponina I después de 12 horas de realizada la cirugía de revascularización coronaria son predictores de estancia prolongada en la Unidad de Cuidados Postquirúrgicos.

## **H0**

Las concentraciones séricas de Troponina I después de 12 horas de realizada la cirugía de revascularización coronaria carecen de valor predictivo para estancia prolongada en la Unidad de Cuidados Postquirúrgicos.

# **MATERIALES Y MÉTODOS**

## **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal en una serie de casos.

## **2. ASPECTOS ÉTICOS**

No fue necesario tomar medidas al respecto ya que se realizó una revisión de los expedientes clínicos de los pacientes incluidos en éste estudio.

## **3. RECURSOS**

Se utilizó el registro de ingresos de la Unidad de Terapia Postquirúrgica del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” y los expedientes clínicos de pacientes sujetos al estudio.

## **4. DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS**

De Enero a Julio del 2006 y de Enero a Julio del 2008 fueron seleccionados de forma aleatoria 61 pacientes adultos que se llevaron a cirugía de revascularización coronaria con o sin apoyo de circulación extracorpórea en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” y que se recibieron posterior a la cirugía en la Terapia Intensiva Postquirúrgica.

Se excluyeron a aquellos pacientes fallecidos en las 12 horas posteriores a la cirugía, así como aquellos pacientes a los que no se les realizaron mediciones séricas de Troponina I en el posoperatorio ni tampoco contaban con registro en el expediente de mediciones seriadas de presiones de llenado y parámetros hemodinámicas.

En todos los pacientes se realizó premedicación una noche antes a la cirugía con alprazolam 0.250 mgs vía oral como dosis única. El monitoreo realizado durante la intervención quirúrgica fué con electrocardiograma, DII continuo, línea arterial, oximetría de pulso, capnografía, presión venosa central y catéter

de flotación a través de anestesia general balanceada, la inducción anestésica se realizó con midazolam, cisatracuro y sulfentanilo a dosis habituales ajustados por kilogramo de peso del paciente. El mantenimiento de la cirugía con O<sub>2</sub> al 100%, sevoflurano a 2 vol%, sufentanilo 5mcg/Kg/hr, Cisatracurio 35mg, en los pacientes que se sometieron a bomba de circulación extracorpórea se administró Tiopenal 500mg; protección cerebral con hipotermia a 32 grados Celsius y protección renal con manitol a dosis de 0.5 mg/kg. Se administró también heparina a dosis 300-400 UI/Kg y se monitorizaron los tiempos de coagulación, al final se revitió efecto de heparina con protamina.

La temperatura corporal se mantuvo entre 31-34°C de aquellos pacientes a los que se sometieron a cirugía con bomba de circulación extracorpórea (CEC) y de 35-37° a los que no se sometieron a CEC. Se utilizó aprotinina en aquellos pacientes con riesgo alto de sangrado postquirúrgico.

La utilización de balón de contrapulsación intraaórtico preoperatorio fue según criterio de su médico tratante y su uso trans y post quirúrgico fue de acuerdo al estado hemodinámica del paciente.

El uso de vasopresores e inotrópicos en quirófano se realizó a discreción del Anestesiólogo responsable y su uso postquirúrgico fué decidido en la terapia intensiva postquirúrgica de acuerdo a los parámetros hemodinámicos del catéter de flotación.

Se utilizó solución Bretschneider de histidina-triptófano-cetoglutarato (HTK) (Custodiol ©) a una temperatura entre 4 y 6°C, durante seis o siete minutos, a una dosis de 30-40 ml/Kg de peso corporal como solución de cardioplejia.

La sangre y los fluidos intravenosos fueron administrados según los cambios en el hematocrito, la presión arterial sistémica y la presión de llenado ventricular izquierdo.

## **MEDICIÓN DE LA TROPONINA I**

Se midieron las concentraciones en suero de la Troponina I 12 horas posterior al ingreso del paciente a la Terapia Intensiva Postquirúrgica mediante un equipo ACCESS Inmunoassay System® cuyo proveedor es BeckMan Coluter de México. Es un sistema automatizado que emplea como fase sólida partículas paramagnéticas y la quimioluminiscencia como método de detección de la reacción antígeno-anticuerpo la cual se basa en la obtención de energía luminosa a partir de una reacción química. El empleo de las partículas paramagnéticas ofrece durante las incubaciones una gran superficie de reacción, favoreciendo la detección de pequeñas concentraciones de la sustancia a analizar.

Las muestras pueden medirse con precisión dentro del rango analítico comprendido entre el límite inferior de detección y el valor de mayor calibrador Acces AcuTnl®; es así que el intervalo reportable establecido por el laboratorio de urgencias es el siguiente 0.01 – 100 ng/ml,

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

Las variables analizadas fueron:

1. Relativas a factores de riesgo y datos epidemiológicos. Edad, género, factores de riesgo cardiovascular (diabetes e hipertensión), estudio angiográfico (existencia o no de enfermedad coronaria de tres vasos), presencia de infarto preoperatorio y fracción de eyección preoperatoria.

2. Relativas a la cirugía. Tiempo de circulación extracorpórea, tiempo de pinzamiento aórtico, nivel de hipotermia. El tipo de cirugía realizada fue en todos los casos de revascularización coronaria.

3. Relativas a la evolución postoperatoria inmediata. Estancia en la UCI, necesidad de apoyo inotrópico (aminas inotrópicas o vasopresoras y balón de contrapulsación), la presencia de síndrome de bajo gasto postoperatorio.

Se definió morbilidad, según los criterios de Tuman, como la presencia de una o más de las siguientes complicaciones:

- Infarto perioperatorio: nuevos y persistentes cambios electrocardiográficos postoperatorios y un incremento en las enzimas cardíacas específicas (CPK-MB).
- Bajo gasto cardíaco: índice cardíaco (IC) menor de  $2 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$  en los 30 minutos posteriores a la conclusión de la cirugía, con necesidad de inotrópicos durante más de 24 h y/o implantación de balón de contrapulsación aórtico.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó para la estadística descriptiva, las medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la distribución de las variables.

Se determinó la normalidad de la distribución de la muestra mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov

Se realizó una curva ROC para la determinación de corte de la troponina I seleccionándose el nivel de corte para obtener la mejor sensibilidad y especificidad basándonos en el tiempo de estancia hospitalaria.

Para comparar los dos grupos se utilizaron pruebas estadísticas de comparación de medias con variables numéricas de acuerdo a la distribución de la muestra (prueba t de Student o prueba de U de Mann-Whitney), en el caso de variables nominales se utilizó la prueba de ji cuadrada o la prueba exacta de Fisher cuando el número de muestra en la casilla era menor de 4.

Se consideró una diferencia estocásticamente significativa cuando el valor de P es menor de 0,05 a dos colas.

## RESULTADOS

De los 61 pacientes que fueron seleccionados para este estudio, el rango de edad se encontró entre los 35 y los 85 años, con una edad promedio de 62 años y desviación estándar de 9.4

Incluyó a 9 mujeres (14.8%) y 52 varones (85.2 %). El antecedente de padecer Diabetes Mellitus se encontró en 26 sujetos (42.6%) y no se encontró en 35 sujetos (57.4 %). El antecedente de Insuficiencia Renal Crónica se encontró en 4 sujetos (6.6%) y, en cambio, 57 sujetos (93.4%) no tuvieron antecedentes de esa patología. El antecedente de Dislipidemia se encontró en 37 sujetos (39.3%) y 24 sujetos (67.7%) no contaban con este antecedente.

La ocurrencia de un infarto previo se encontró en 37 sujetos (60.6%) y la ausencia de este antecedente se encontró en 24 sujetos (39.3%)

El antecedente de angina inestable se encontró presente en 46 sujetos (75.4%) contra 15 sujetos (24.6) que no tenían antecedentes de haberlo presentado. Sin embargo 56 sujetos (91.8%) habían presentado Angina Estable contra 5 sujetos (8.2%) que no lo habían presentado.

En relación a la cirugía, tenemos que a 16 sujetos (26%) se le colocaron tres puentes, a 30 sujetos (49%) se le colocaron dos puentes, a 11 sujetos (18%) se le colocaron 4 puentes y a 3 sujetos (5%) se le colocó un solo puente.

El tiempo de circulación extracorpórea promedio fue de 86 minutos con una desviación Standard de 37.9; el tiempo de pinzamiento aórtico máximo fue de 97 minutos con una media de 35.27 minutos con a desviación estándar de 32.36; la temperatura transoperatoria mínima fue de 28 ° Celsius y máximo de 37 ° Celsius; con una media de 33 ° Celsius con una desviación Standard de 2.3

En 36 sujetos ( 59%) se utilizaron inotrópicos postoperatorios.

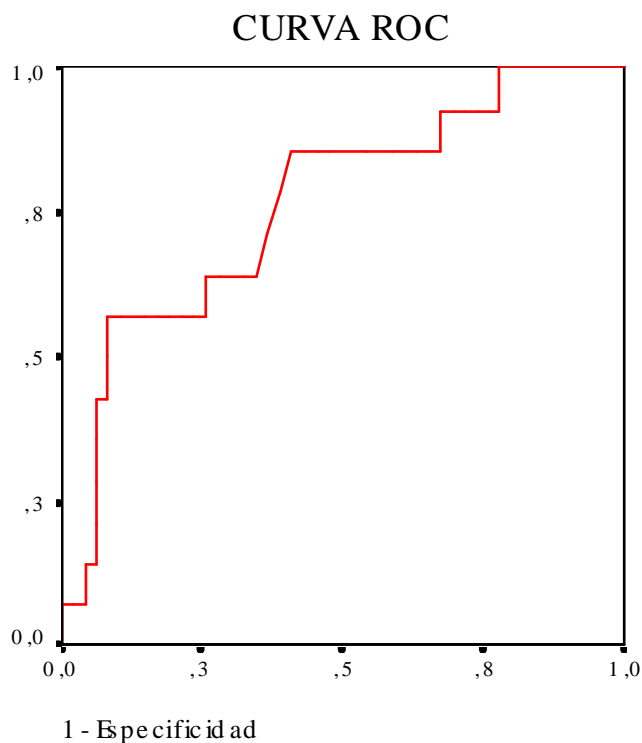
El mayor porcentaje de pacientes contó con dos días de estancia en la Unidad de Terapia Postquirúrgica que corresponde a 23 sujetos (37.7%) y con una estancia de tres días 22 sujetos (36.1%), y finalmente 8 sujetos (13.1%) con 4 días de estancia, el número mínimo de días de estancia fueron cero, pues



corresponde a un paciente que falleció horas después de su ingreso; y el número máximo de días estancia correspondió a 30 días, en una paciente complicada por infección.

Se estableció el criterio de estancia hospitalaria prolongada en la unidad de cuidados intensivos posquirúrgicos cardiovasculares cuando la estancia era mayor a 2 días, obteniéndose mediante la Curva ROC una sensibilidad de 100% y una especificidad de 80% para un valor de troponina I de 1,08 ng/ml, el área bajo la curva fue estimada en 0,762.

### VALOR DE CORTE DE LA TROPONINA I A LAS 12 HORAS POSOPERATORIAS CURVA DE ANÁLISIS



Tomando en cuenta los valores de troponina obtenidos a las 12 horas, se realizó una curva ROC con la intención de conocer el valor que nos de una mayor sensibilidad y especificidad para poder identificar los pacientes con estancia prolongada. El valor obtenido para una mayor área bajo la curva fue de 1.08 ng/ml con una sensibilidad de 100% y especificidad del 80%.

**AREA BAJO LA CURVA AL VALOR DE TROPONINA I 1.08 NG/ML A LAS  
12 HORAS POSOPERATORIAS**

Area	Error estándar	Significancia estadística (Valor de p)	Intervalo con confianza al 95%		
			Límite inferior		Límite superior
,762	,074	,003	,617		,907

a Bajo la premisa de una distribución anormal

b Área bajo la curva bajo la hipótesis nula  $p < 0,05$

A continuación se presenta la tabla de características demográficas del universo de pacientes en este estudio.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	
Antecedentes	
Edad promedio (años)	62
Mujeres	9
Varones	52
Diabetes Mellitus	26
Insuficiencia Renal Crónica	4
Dislipidemia	37
Infarto del Miocardio previo	37
Angina Inestable	46
Angina Estable	56
Relacionadas a la cirugía	
Tres injertos aorto-coronarios	16
Dos injertos aorto-coronarios	30
Cuatro injertos aorto-coronarios	11
Un injerto aorto-coronario	3
Injertos aorto-coronarios (promedio)	1.08
Injertos aorto-coronarios venosos (promedio)	1.8
CEC promedio (min)	86
Pinzamiento aórtico (min)	32.27
Temperatura Transoperatoria promedio (°C)	33
Posoperatorios	
Uso de Inotrópicos	36
Días de estancia promedio	3.85
Defunciones	3

En la siguiente tabla se comparan las variables demográficas de los pacientes que tuvieron una troponina mayor y menor de 1,08 ng/ml observándose que no hay diferencia estocásticamente significativa entre los dos grupos.

TABLA DEMOGRÁFICA			
	Troponina I < 1	Troponina I > 1	Valor de P
Mujeres	1 (11%)	8 (89%)	0.6
Hombres	8 (15%)	44 (89%)	0.6
Diabetes Mellitus	6 (23%)	20 (76%)	0,152
Insuficiencia Renal Crónica	0 (0%)	4 (100%)	0,519
Dislipidemia	5 (20%)	8 (80%)	0,6
Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor al 40%	2 (20%)	8 (80%)	0,6

Estimación del riesgo relativo y razón de momios para la estancia prolongada y elevación de troponinas

**TABLA CRUZADA. ESTANCIA PROLONGADA CON INCREMENTO DE LAS TROPONINAS**

		Valores de Troponinas		Total
		Menor de 1.08 ng/ml	Mayor de 1.08 ng/ml	
Estancia prolongada	Pacientes sin estancia prolongada	9 (19.1%)	38 (80.9%)	47 (100%)
	Pacientes con estancia prolongada	1 (7.1%)	13 (92.9%)	14 (100%)
Total		10 (16.4%)	51 (83.6%)	61 (100%)

**TABLA DE ESTIMACIÓN DE RIESGO**

	Valor	Intervalo de confianza 95%	
		Menor	Mayor
Razón de momios para Troponina I >1.08 ng/mL	3,079	,355	26,693
Para cohorte Troponina I < 1.08 ng/mL	2,681	,371	19,376
Para cohorte Troponina I > 1.08 ng/ml.	<b>,871</b>	,712	1,065
No de casos válidos	61		

Nótese que a pesar de que el 92% de los pacientes con elevación de la troponina I a las 12 horas tuvieron estancia prolongada esto no implica que

existe un riesgo relativo mayor (**RR = 0,871**) o una razón de momios aumentada para la estancia prolongada.

## DISCUSIÓN

Actualmente se realizan más de 600, 000 cirugías anuales a corazón abierto en los Estados Unidos de Norteamérica (30). Al tomar en cuenta que la mortalidad que se encuentra entre el 1 – 4 %, podemos considerar un estimado de 6, 000 muertes anuales en relación a estos procedimientos. En un esfuerzo por reducir la mortalidad debida a estos procedimientos, se han desarrollado escalas de clasificación para predecir la posibilidad de riesgo perioperatorio de muerte (30 – 38).

Estas escalas de clasificación utilizan variables clínicas preoperatorios, sin embargo, frecuentemente no se toman en cuenta otros factores adversos intraoperatorios dejando a un lado algunos eventos que juegan un papel importante en el pronóstico posoperatorio (18).

Las troponinas cardiacas se elevan en casi todos los pacientes sometidos a cirugía cardiaca, indicando con esto daño miocárdico perioperatorio debido a una gran cantidad de factores (79)

Varios autores han estudiado los cambios de la troponina T en el postoperatorio de la cirugía con circulación extracorpórea. Katus et al (14) refieren que los valores máximos observados en el primer y cuarto día del postoperatorio se correlacionan con el tiempo de pinzamiento aórtico.

Ordóñez et al (15) identificaron dos grupos de pacientes, uno con un valor máximo de troponina T superior a 4 ng/ml el primer día del postoperatorio y otro con un valor máximo inferior o igual a 4 indicando que dichas determinaciones son capaces de poner en evidencia el llamado “daño miocárdico mínimo”. Además, señalan que en los pacientes con infarto agudo de miocardio perioperatorio (IAMP) se observa una evolución de las concentraciones de troponina T diferente a la de los pacientes sin IAMP. En los

primeros, la concentración de troponina T aparece elevada (hasta 20 veces superior al límite normal del ensayo), no tan sólo el primer día postintervención, sino que se mantiene así hasta el cuarto y quinto día del postoperatorio.

De acuerdo con Adams et al. las determinaciones seriadas de troponina I son un método sensible y específico para el diagnóstico de IAMP en la cirugía no cardíaca (16). En pacientes sometidos a cirugía cardíaca la troponina I también es un indicador sensible y específico del daño miocárdico, así como un indicador pronóstico de mortalidad y estancia intrahospitalaria (17, 18.)

Las troponinas cardíacas han mejorado la sensibilidad y la especificidad para la reconocer el daño miocárdico y se han tornado como estándar de oro para el diagnóstico de infarto del miocardio, aún cuando los niveles séricos de la fracción MB de la creatinquinasa (CKMB) se encuentren dentro de límites séricos normales (18, 21).

La controversia alrededor de la interpretación clínica de los niveles séricos de troponinas después de cirugía cardíaca aumenta a la par del número de estudios que utilizan las dos diferentes isoformas, Troponina I y Troponina T (17).

La troponina I es una de las subunidades del complejo Tropomiosina, tiene dos isoformas en el músculo esquelético y una isoforma cardíaca, cada una de éstas codificada por un gen distinto y con diferencias estructurales reconocidas por inmunoensayo, es así, que la Troponina I cardíaca es altamente específica de lesión miocárdica, se identifica rápidamente y permanece elevada de 7-10 días (20, 21).

De acuerdo a un meta análisis realizado en pacientes que sufrieron un síndrome isquémico coronario agudo (27), los dos biomarcadores han demostrado una sensibilidad y especificidad igual para predecir infarto del



miocardio y muerte de origen cardiaco, de esta forma muchos estudios informan los niveles de Troponina I por encima de los de Troponina T.

Por otro lado, la cirugía cardiaca ocasiona invariablemente algún daño de daño miocárdico, a pesar de los implementos en las estrategias de cardioprotección y técnicas quirúrgicas (28). Así entonces, tenemos que la isquemia miocárdica perioperatoria y posoperatoria puede ocasionar daño miocárdico importante e incluso necrosis, y no siempre es fácil identificarla a través de cambios electrocardiográficos (29).

Sin embargo, la liberación de troponinas en esta situación no refleja únicamente daño miocárdico relacionado a una oclusión de las arterias nativas o de los puentes aorto-coronarios, sino también aquel daño mediado a través de protección miocárdica incompleta, daño por reperfusión, trauma quirúrgico inherente, manipulación miocárdica y desfibrilación directa sobre el tejido miocárdico (21, 22).

Provenchere et al (27) en sus estudios concluye que la elevación de la troponina I después de realizar un procedimiento con injerto aortocoronario esta fuertemente asociado con un riesgo elevado de mortalidad intrahospitalaria, y que la determinación aislada dentro de las primeras 20 horas tras la cirugía permite una identificación temprana de pacientes con una evolución posoperatoria tórpida (17).

La significancia pronóstica de los niveles de CKMB después de la cirugía cardiaca es ya bien conocida (23-26). En efecto, la asociación entre el incremento de la liberación de troponina I después de la cirugía cardiaca y su implicación en el pronóstico posoperatorio es aún controvertido, y más aún si se busca correlacionar sus niveles séricos con cuestiones de evolución posoperatoria y dentro de éstos la duración de la hospitalización en la Unidad

de Cuidados Posquirúrgicos. Sin embargo el valor de corte para la detección de daño miocárdico importante aún no se ha aclarado. (29)

Los factores relacionados a la cirugía cardíaca que contribuyen al daño miocárdico incluyen a la duración del pinzamiento aórtico y el tiempo de circulación extracorpórea; la oclusión potencia de un injerto aorto-coronario; la naturaleza, temperatura y adecuación de la cardioplejia, el uso de circulación extracorpórea por si mismo (debido a la activación de plaquetas, complemento y citocinas; trauma directo al corazón, embolismo coronario arterial o embolismo de los injertos aorto-coronarios venoso y otras complicaciones del procedimiento (79)

Sin embargo, sin importar el mecanismo del daño miocárdico, mientras más alto sea el valor de la troponina después de la cirugía, mayor es el daño y peor es el pronóstico. Algunos autores han sugerido que las elevaciones enzimáticas con picos tardíos son indicativos de oclusión de los injertos, pero aún no existen pruebas suficientes de este concepto. Eventualmente la habilidad para monitorizar las concentraciones séricas de biomarcadores es una forma muy útil de mejorar las estrategias para la protección miocárdica y la forma de intervención quirúrgica (79)

El presente estudio señala a un grupo de pacientes que mostraron elevación en los niveles séricos de Troponina I medida en suero 12 horas después de la cirugía de revascularización coronaria, y estos niveles de Troponina I han correlacionado con la estancia intrahospitalaria de estos sujetos.

En este trabajo se demuestra que los niveles séricos de Troponina I reflejan los efectos acumulados de los antecedentes del paciente, así como de factores transoperatorios. En la actualidad se conocen varias clasificaciones de riesgo pero únicamente toman en cuenta variables clínicas preoperatorios, sin embargo, no toman en cuenta a los factores adversos intraoperatorios y esos

eventos también juegan un papel importante en la evolución posoperatoria de nuestros pacientes.

Las troponinas cardíacas se incrementan en casi todos los pacientes después de una cirugía de revascularización coronaria debido a una gran cantidad de factores agresores, incluyendo a aquellos que ocurren durante la realización de la cirugía; es por eso que una cirugía realizada sin complicaciones transoperatorias en un paciente de alto riesgo puede estar asociado a un muy buen pronóstico; y no así a una cirugía realizada con complicaciones transoperatorias en un paciente de bajo riesgo.

En estudios previos (39, 40) se demuestra que los niveles de Troponina T 12 horas posteriores a la cirugía, son marcadores más sensibles que la CK-MB para predecir mala evolución posoperatoria y los días de estancia intrahospitalaria. (39, 40).

También en un estudio de Selcuk Adabag et al. (32) Se encontró que los niveles de Troponina I se encuentran al menos elevados dos veces por arriba de su nivel normal y es una prueba con mayor poder pronóstico entre los pacientes que murieron por causas cardiovasculares que entre los pacientes que murieron por otras causas, sin embargo debido al bajo número de muertes en nuestra muestra y al bajo número de pacientes fallecidos es que no hubo diferencia estadísticamente significativa por lo que no se puede concluir cual es el efecto pronóstico de este biomarcador en lo referente a mortalidad.

También los niveles séricos de Troponina I se pueden encontrar elevados en pacientes que murieron por causas no cardíacas debido a los efectos adversos de esos factores sobre el miocardio; por lo tanto, las troponinas cardíacas pueden encontrarse elevadas en pacientes críticos sin enfermedad coronaria y así sugieren un pobre pronóstico (31).

En la literatura la elevación de las troponinas implica un incremento en el riesgo relativo y razón de momios para eventos cardiovasculares mayores, sin embargo en nuestro grupo de pacientes no lo pudimos demostrar, y consideramos que es debido al tamaño de la muestra o a error en la selección de los pacientes (32).

## CONCLUSIÓN

Los niveles séricos de Troponina I medidos mediante la técnica de quimioluminiscencia a las 12 horas posteriores de realizada la cirugía de revascularización coronaria en pacientes con lesiones coronarias trivasculares; predicen los días de estancia intrahospitalaria en la Unidad de Cuidados Posoperatorios, pues a través de nuestra definición de variable “estancia intrahospitalaria prolongada” en la unidad de cuidados intensivos posquirúrgicos cardiovasculares cuando la estancia era mayor a 2 días, se obtuvo mediante la Curva ROC una sensibilidad de 100% y una especificidad de 80% para un valor de troponina I de 1,08 ng/ml, el área bajo la curva fue estimada en 0,762.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, et al. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ* 2005;173: 627-34.
2. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990;72:153-84.
3. Landesberg G, Luria MH, Cotev S, et al. Importance of long-duration postoperative ST-segment depression in cardiac morbidity after vascular surgery. *Lancet* 1993;341:715-9.
4. Landesberg G, Mosseri M, Zahger D, et al. Myocardial infarction after vascular surgery: the role of prolonged stress-induced ST depression-type ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1839-45.
5. Badner NH, Knill RL, Brown JE, et al. Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 1998;88:572-8.
6. McCann RL, Clements FM. Silent myocardial ischemia in patients undergoing peripheral vascular surgery: incidence and association with perioperative cardiac morbidity and mortality. *J Vasc Surg* 1989;9:583-7.
7. DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS, et al. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986;315:417-23.
8. Hu A, Jiao X, Gao E, et al. Chronic beta-adrenergic receptor stimulation induces cardiac apoptosis and aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury by provoking inducible nitric-oxide synthase-mediated nitrative stress. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318: 469-75.
9. Dawood MM, Gutpa DK, Southern J, et al. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol* 1996;57:37-44.
10. Buffington CW, Perez WJ. Perioperative myocardial ischemia and infarction. Atherosclerotic plaque rupture in coronary artery disease. *Int Anesthesiol Clin* 1992;30:217-35.

11. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977;297:845-50.
12. Walker CA and Spinale FG. The structure and function of the cardiac myocyte: a review of fundamental concepts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 375-382.
13. Vallins WJ, Brand NJ, Dabjode N. Molecular cloning of human troponin I using polymerase chain reaction. *FEBS Lett* 1990; 270: 57-61.
14. Katus HA, Schoepenthaus M, Tanzeem A, Bauer HG, Saggau W, Diederich KW et al. Non-invasive assessment of perioperative myocardial cell damage by circulating cardiac troponin T. *Br Heart J* 1991; 65: 259-264.
15. Ordóñez Llanos J, Guindo Soldevila J, Ferrer Garcia D. Utilidad de los marcadores bioquímicos en la detección del daño miocárdico asociado al infarto perioperatorio y al rechazo del trasplante cardíaco. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48: 77- 84.
16. Adams JE, Sicard GA, Allen BT, Bridwell KH, Lenke LG, Dávila-Román VG et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med* 1994; 330: 670-674.
17. Provenchere S, Dehoux M, Benessiano J, Ashkouty J, Sioual N, Daccache G et al. Postoperative cardiac troponin I level: a strong predictor of mortality after cardiac surgery. *Anesth* 1998; 89 (Supl): 265-266
18. Bonnefoy E, Filley S, Kirkorian G, et al. Troponin I, troponin T, or creatine kinase-MB to detect perioperative myocardial damage after coronary artery bypass surgery. *Chest* 1998;114:482– 6.
19. Adams JE, Schechtman KB, Landt Y, Ladenson JH, Jaffe AS. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. *Clin Chem* 1994;40:1291–5.
20. Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I. *Circulation* 1993;88:101– 6.
21. Swaanenburg JC, Loeff BG, Volmer M, et al. Creatine kinase MB, troponin I, and troponin T release patterns after coronary artery bypass grafting with or

without cardiopulmonary bypass and after aortic and mitral valve surgery. *Clin Chem* 2001;47:584 –7.

22. Pichon H, Chocron S, Alwan K, et al. Crystalloid versus cold blood cardioplegia and cardiac troponin I release. *Circulation* 1997;96:316 –20.

23. Greenson N, Macoviak J, Krishnaswamy P, et al. Usefulness of cardiac troponin I in patients undergoing open-heart surgery. *Am Heart J* 2001;141:447–55.

24. Paparella D, Cappabianca G, Visicchio G, et al. Cardiac troponin I release after coronary artery bypass grafting operation. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1758–64.

25. Koh TW, Hooper J, Kemp M, Ferdinand FD, Gibson DG, Pepper JR. Intraoperative release of troponin T in coronary venous and arterial blood and its relation to recovery of left ventricular function and oxidative metabolism following coronary artery surgery. *Heart* 1998;80:341– 8.

25. Fellahi JL, Gue X, Richomme X, Monier E, Guillou L, Riou B. Short-and long-term prognostic value of postoperative cardiac troponin I concentration in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 2003;99: 270 – 4.

27. Birdi I, Angelini G Bryan A: Biochemical markers of myocardial injury during cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:879-84

28. Olatidoye AG, Wu AH, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998;81:1405–10.

29. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, et al. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcomes of cardiac surgery. *Circulation* 2006;114:1468 –75.

30. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics—2006 update. Dallas, Texas: American Heart Association, 2006.

31. Jones RH, Hannan EL, Hammermeister KE, et al. Identification of preoperative variables needed for risk adjustment of short-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1478–87.



32. Grover FL, Hammermeister KE, Burchfiel C, and Cardiac Surgeons of the Department of Veterans Affairs. Initial report of the Veterans Administration preoperative risk assessment study for cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1990;50:12–28.
33. Grover FL, Johnson RR, Shroyer AL, Marshall G, Hammermeister KE. The Veterans Affairs continuous improvement in cardiac surgery study. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:1845–51.
34. Grover FL, Johnson RR, Marshal G, Hammermeister KE. Factors predictive of operative mortality among coronary artery bypass subsets. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1296 –306.
35. Edwards FH, Grover FL, Shroyer AL, Schwartz M, Bero J. The Society of Thoracic Surgeons national cardiac surgery database: current risk assessment. *Ann Thorac Surg* 1997;63: 903–8.
36. Hannan EL, Kumar D, Racz M, Siu AL, Chassin MR. New York State’s cardiac surgery reporting system: four years later. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1852–7.
37. O’Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, et al. Multivariate prediction of in-hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Group. *Circulation* 1992;85:2110–8.
38. Magovern JA, Sakert T, Magovern GJ, et al. A model that predicts morbidity and mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1147–53.
39. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry standards of laboratory practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104 –21.
30. Chen-Scarabelli C, Scarabelli T. Comparison of troponin T and creatine kinase-MB fraction in evaluating cardiac patients postoperatively. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1065.

31. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2004 –9.
32. Adabag A, Rector Th, Et al. Prognostic significance of elevated cardiac troponin I after heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1744 –50.
33. Takeda S, Yamashita A, Maeda K, et al. Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca(2+)-saturated form. *Nature* 2003;424:35-41.
34. Dhoot GK, Gell PG, Perry SV. The localization of the different forms of troponin I in skeletal and cardiac muscle cells. *Exp Cell Res* 1978;117:357-70.
35. Dhoot GK, Perry SV. Distribution of polymorphic forms of troponin components and tropomyosin in skeletal muscle. *Nature* 1979;278:714-8.
36. Schreier T, Kedes L, Gahlmann R. Cloning, structural analysis, and expression of the human slow twitch skeletal muscle/cardiac troponin C gene. *J Biol Chem* 1990;265:21247-53.
37. Cummins P, Perry SV. Troponin I from human skeletal and cardiac muscles. *Biochem J* 1978;171:251-9.
38. Vallins WJ, Brand NJ, Dabhade N, et al. Molecular cloning of human cardiac troponin I using polymerase chain reaction. *FEBS Lett* 1990;270:57-61.
39. Perry SV. Troponin I: inhibitor or facilitator. *Mol Cell Biochem* 1999;190:9-32.
40. Katrukha A. Antibody selection strategies in cardiac troponin assay. In: Wu AHB, editor. *Cardiac markers*. 2nd ed. Totowa (NJ): Humana Press Inc., 2003. p. 173-85.
41. Larue C, Defacque-Lacquement H, Calzolari C, et al. New monoclonal antibodies as probes for human cardiac troponin I: epitopic analysis with synthetic peptides. *Mol Immunol* 1992;29:271-8.
42. Perry SV. Troponin T: genetics, properties and function. *J Muscle Res Cell Motil* 1998;19:575-602.
43. Gahlmann R, Troutt AB, Wade RP, et al. Alternative splicing generates variants in important functional domains of human slow skeletal troponin T. *J Biol Chem* 1987;262:16122-6.

44. Anderson PA, Greig A, Mark TM, et al. Molecular basis of human cardiac troponin T isoforms expressed in the developing, adult, and failing heart. *Circ Res* 1995;76:681-6.
45. Filatov VL, Katrukha AG, Bulargina TV, et al. Troponin: structure, properties, and mechanism of functioning. *Biochemistry (Mosc)* 1999;64:969-85.
46. Anderson PA, Malouf NN, Oakeley AE, et al. Troponin T isoform expression in humans. A comparison among normal and failing adult heart, fetal heart, and adult and fetal skeletal muscle. *Circ Res* 1991;69:1226-33.
47. Muller-Bardorff M, Hallermayer K, Schroder A, et al. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin Chem* 1997;43:458-66.
48. Saggini L, Gorza L, Ausoni S, et al. Troponin I switching in the developing heart. *J Biol Chem* 1989;264:16299-302.
49. Toyota N, Shimada Y. Differentiation of troponin in cardiac and skeletal muscles in chicken embryos as studied by immunofluorescence microscopy. *J Cell Biol* 1981;91:497-504.
50. Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, et al. Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem* 1995;41: 1710-5.
51. Bodor GS, Servant L, Voss EM, et al. Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle. *Clin Chem* 1997;43:476-84.
52. Katus HA, Looser S, Hallermayer K, et al. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 1992;38:386-93.
53. Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, et al. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clin Chem* 1998;44:1919-24.
54. Ricchiuti V, Apple FS. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. *Clin Chem* 1999;45:2129-35.

55. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, et al. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;67:1360-7.
56. Adams JE III, Schechtman KB, Landt Y, et al. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. *Clin Chem* 1994;40:1291-5.
57. Adams JE III, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88:101-6.
58. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:902-12.
59. Vatner SF, Baig H, Manders WT, et al. Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. *J Clin Invest* 1978; 61:1048-56.
60. Tanaka H, Abe S, Yamashita T, et al. Serum levels of cardiac troponin I and troponin T in estimating myocardial infarct size soon after reperfusion. *Coron Artery Dis* 1997;8:433-9.
61. Jaffe AS, Landt Y, Parvin CA, et al. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1996;42:1770-6.
62. Katus HA, Remppis A, Looser S, et al. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol* 1989;21:1349-53.
63. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromess. *Am Heart J* 2000;140:917-27.
64. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on

Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2003;108:2543-9.

65. Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem* 2004;50:327-32.

66. Apple FS. Clinical and analytical standardization issues confronting cardiac troponin I. *Clin Chem* 1999;45:18-20.

67. Ferrieres G, Calzolari C, Mani JC, et al. Human cardiac troponin I: precise identification of antigenic epitopes and prediction of secondary structure. *Clin Chem* 1998;44:487-93.

68. Panteghini M, Gerhardt W, Apple FS, et al. Quality specifications for cardiac troponin assays. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:175-9.

69. Tsung JS, Tsung SS. Creatine kinase isoenzymes in extracts of various human skeletal muscles. *Clin Chem* 1986;32:1568-70.

70. Mair J. Cardiac troponin I and troponin T: are enzymes still relevant as cardiac markers? *Clin Chim Acta* 1997;257:99-115.

71. Larca LJ, Coppola JT, Honig S. Creatine kinase MB isoenzyme in dermatomyositis: a noncardiac source. *Ann Intern Med* 1981;94:341-3.

72. Urdal P, Landaas S. Macro creatine kinase BB in serum, and some data on its prevalence. *Clin Chem* 1979;25:461-5.

73. Kohse KP, Wisser H. Antibodies as a source of analytical errors. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990;28:881-92.

74. Mair J, Puschendorf B, Michel G. Clinical significance of cardiac contractile proteins for the diagnosis of myocardial injury. *Adv Clin Chem* 1994;31:63-98.

75. Adams JE III, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993;88:750-63.

76. Adams JE III, Sicard GA, Allen BT, et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med* 1994;330:670-4.

77. Adams JE III, Davila-Roman VG, Bessey PQ, et al. Improved detection of cardiac contusion with cardiac troponin I. *Am Heart J* 1996;131:308-12.

78. Jaffe A. Caveat emptor. *Am J Med* 2003;115:241-4.

79. Babuin L, Jaffe A. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ* 2005; 173 (10); 1191-202.