



REVISTA DE LA
**FEDERACION ARGENTINA
DE CARDIOLOGIA**

Publicación oficial de la Federación Argentina de Cardiología

Vol 49. 2020
Suplemento

Versión electrónica:

ISSN 1666-5694

www.revistafac.org.ar

Versión impresa:

ISSN 0326-646X

Indizada en

- Free Medical Journals
- IMBIOMED
- Latindex
- Lilacs
- Periódica UNAM
- Scopus



SUPLEMENTO - 2020

Consenso Troponinas

**Documento de consenso sobre el uso de Troponinas
cardíacas en pacientes con dolor torácico agudo del
Comité de Cardiopatía Isquémica de la Federación
Argentina de Cardiología.**

La Revista de la
Federación Argentina
de Cardiología, adhiere
a los principios éticos
del Grupo Heart.



Autoridades de la Revista

Editor Jefe

- Héctor Luciardi (2010-a la fecha)
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Editor de Suplementos

- Daniel Piskorz
Sanatorio Británico de Rosario

Editores Asociados

- Daniel Piskorz
Sanatorio Británico de Rosario
- Luis Guzmán
UNC-Universidad Nacional de Córdoba
- Armando Pacher
UNER-Universidad Nacional de Entre Ríos

Editores Consultores

- Gianni Tognoni
Instituto Mario Negri de Milán. Italia
- Juan Badimón
Mount Sinai de Nueva York. USA

Editores Eméritos

- Fernando de la Serna (1970-1975)
- Horacio Cingolani (1975-1976)

- Osvaldo Robiolo (1976-1982)
- Carlos Baudino (1982-1985)

- Raúl Breglia (1985-2005)
- Luis Guzmán (2005-2010)

Comité Editorial Nacional

- Luis Aguinaga
UNT-Universidad Nacional de Tucumán
- Raúl Altman
UNT-Universidad Nacional de Tucumán
- Carlos Becker
UNL-Universidad Nacional del Litoral
- Juan Beloscar
UNR-Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe
- Mario Bendersky
UNC-Universidad Nacional de Córdoba
- Sofía Berman
UNT-Universidad Nacional de Tucumán
- Julio Bono
Sanatorio Allende. Córdoba
- Edmundo Cabrera Fisher
CONICET-UBA- Universidad Nacional de Buenos Aires
- Eduardo Conci
Instituto Modelo de Cardiología. Córdoba
- Daniel Corsiglia
UNLP-Universidad Nacional de La Plata
- Carlos Cuneo
Instituto de Prevención Cardiovascular. Salta
- Sergio Chaín
Centro Radiológico Méndez Collado. Tucumán
- Rafael Díaz
ECLA-Estudios Clínicos de Latinoamérica
- Adrián D'Ovidio
UCC-Universidad Católica de Cuyo
- Eduardo Escudero
UNLP-Universidad Nacional de La Plata
- Fernando Faccio
UNL-Universidad Nacional del Litoral

- Eduardo Farías
UNN-Universidad Nacional del Nordeste
- Gabriela Feldman
UNT-Universidad Nacional de Tucumán
- Francisco Femenia
Hospital Español. Mendoza
- Arturo Fernández Murga
Instituto de Cardiología. Tucumán
- Jorge Garguichevich
Sanatorio Los Arroyos. Rosario
- Lilia Lobo Márquez
Instituto de Cardiología. Tucumán
- Roberto Lombardo
UNER-Universidad Nacional de Entre Ríos
- Hugo Londero
Sanatorio Allende. Córdoba
- Ricardo López Santi
Hospital Italiano de La Plata
- Alberto Lorenzatti
Instituto Médico DAMIC. Córdoba
- Stella Macín
UNN-Universidad Nacional del Nordeste
- Felipe Martínez
UNC-Universidad Nacional de Córdoba
- José Milei
UBA-Universidad Nacional de Buenos Aires
- Juan Muntaner
UNT-Universidad Nacional de Tucumán
- Marcelo Orías
Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra. Córdoba
- Raúl Ortego
UNM- Universidad Nacional de Mendoza

- Jorge Pasca
UBA-Universidad de Buenos Aires
- Eduardo Perna
Instituto de Cardiología JF Cabral. Corrientes
- Sergio V. Perrone
UCA-Universidad Católica Argentina
- Ricardo Pichel
UF-Universidad Favaloro. Buenos Aires
- Domingo Pozzer
Instituto de Cardiología JF Cabral. Corrientes
- Aldo Prado
UNT-Universidad Nacional de Tucumán
- Hugo Ramos
UNC-Universidad Nacional de Córdoba
- José Luis Ramos
Hospital Italiano. Rosario
- Alberto Robredo
Hospital Público Materno Infantil. Salta
- Ricardo Ronderos
UNLP-Universidad Nacional de La Plata
- José Sala
Instituto Modelo de Cardiología. Córdoba
- Alberto Sampaolesi
UCC-Universidad Católica de Córdoba
- Felipe Somoza
Hospital Materno Neonatal. Córdoba
- Walter Stoerman
CIMAC-Centro Integral de Medicina de Alta Complejidad
- Miguel Tibaldi
UCC- Universidad Católica de Córdoba



Comité Editorial Internacional

Juan Badimon

Mount Sinai Hospital. New York, USA

Josep Brugada

Hospital Clinic. Barcelona, España

Alain Carpentier

Free University of Brussels, ULB Belgium

Juan Chachques

Pompidou Hospital, University of Paris
Descartes, France

Costantino Costantini

Fundación Costantino Costantini Curitiba,
Brasil

Adolfo De Bold

Universidad de Ottawa. Ontario, Canadá

Alejandro De La Sierra

University of Barcelona, España

Marcelo Di Carli

Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Valentín Fuster

School of Medicine at Mount Sinai New York,
USA

Mario García

Montefiore Medical Center-Albert Einstein
College of Medicine, NYC, USA

Carlos García Guevara

Cardiocentro Pediátrico "William Soler", La
Habana, Cuba

Mario González

Milton S. Hershey Medical Center Penn State
Health, USA

Vicente Lahera

Universitat Autònoma de Barcelona, España

Robert Lang

University of Chicago hospital. Chicago, USA

Carlos Martínez Sánchez

Instituto Nacional de Cardiología, México

Alberto Morganti

University of Milan, Italia

Natesa Pandian

Tufts Medical Center - Boston, USA

Andrés Pérez Riera

Fundação do ABC Faculdade de Medicina,
São Paulo, Brasil

Julio Sandoval Zárate

Instituto Nacional de Cardiología, México

Julia Segura

Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

Gianni Tognoni

Instituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri,
Milan, Italia

Héctor Ventura

University of Queensland New Orleans, USA

Raúl Weiss

Ohio State University, USA

Comité de Honor

Raúl Breglia (Córdoba)

Luis de la Fuente (Buenos Aires)

Sergio Hauad (Tucumán)

Emilio Kuschnir (Córdoba)

Autoridades Mesa Directiva 2020

Presidente

Alberto Lorenzatti

Secretario

Diego Felipe Martínez

Tesorero

Mildren del Sueldo

Vocales

Marcos de la Vega

Mariana Cruz

Marcela Tripolone

Santiago Vigo

Fernando Gragera

Vicepresidente 1°

Eduardo Perna

Pro-Secretario

Rodrigo Zoni

Pro-Tesorero

Eduardo Farias

Vicepresidente 2°

Luis Aguinaga Arrascue

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

Propiedad intelectual N° 157282. **Gerencia Editorial:** Bulnes 1004, 1176 Buenos Aires, Argentina. Tel/Fax: (011) 4866 5910 / (011) 4862 0935 / revista.fac.org@gmail.com. **Editorial FAC:** edifac@fac.org.ar / **Editor:** hectorlucasluciardi@gmail.com / **www.revistafac.org.ar**. **Diseño:** Mali Bernachea. Prohibida la reproducción total o parcial salvo autorización expresa de la Dirección de la Revista.

Documento de consenso sobre el uso de Troponinas cardíacas en pacientes con dolor torácico agudo del Comité de Cardiopatía Isquémica de la Federación Argentina de Cardiología

Cardiac troponins in patients with acute chest pain. A Statement from the Ischemic Heart Disease Committee of the Argentine Federation of Cardiology.

Hugo R. Ramos^{1,2}, Julio O. Bono^{3,4}, Stella M. Macín^{5,6}, Juan A. Muntaner^{7,8}, Gerardo Zapata⁹, Rodrigo Zoni¹⁰, Alejandro Amoroso¹¹, Raúl J. Barcudi¹², Esteban Frontera¹³, Daniel Mauro¹⁴, Alejandro Meiriño¹⁵, Mauro Quiroga¹, Esteban Rengel¹⁶, Juan Pablo Ricarte Bratti^{2,3}, en nombre del Comité de Cardiopatía Isquémica de la Federación Argentina de Cardiología.

1 División Cardiología, Instituto Modelo de Cardiología, Córdoba. 2 Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba. 3 Unidad Coronaria, Sanatorio Allende, Córdoba. 4 Universidad Católica de Córdoba, Córdoba. 5 Unidad Coronaria, Instituto de Cardiología JF Cabral, Corrientes. 6 Facultad de Medicina de la UNNE, Corrientes. 7 Servicio de Cardiología, Clínica Modelo, San Miguel de Tucumán, Tucumán. 8 Universidad Nacional de Tucumán. 9 Unidad Coronaria, Instituto Cardiovascular de Rosario, Santa Fe. 10 Depto. de Docencia e Investigación, Instituto de Cardiología JF Cabral, Corrientes. 11 Unidad Coronaria, Hospital San Bernardo, Salta. 12 Servicio de Cardiología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba. 13 Unidad Coronaria, Clínica Pasteur, Neuquén. 14 Cardiología Intervencionista, Instituto del Corazón San Rafael, San Rafael, Mendoza. 15 Cardiología Clínica, Instituto Cardiovascular de Rosario, Santa Fe. 16 Instituto de Cardiología de Tucumán, Tucumán

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 27 de septiembre de 2020

Aceptado el 7 de octubre de 2020

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:

Troponina.

Dolor torácico agudo.

Síndrome coronario agudo.

Keywords:

Troponin.

Acute chest pain.

Acute coronary syndrome.

RESUMEN

La utilización de troponina cardíaca para diagnóstico de síndrome coronario agudo en pacientes con dolor torácico ha elevado el estándar de atención y así, más pacientes son evaluados en forma precisa. En este documento se revisan los avances logrados con el uso de troponina convencional, los métodos de alta sensibilidad y la utilización de dispositivos portátiles point-of-care en síndromes coronarios agudos, pero también en algunas patologías en las que su medición puede tener impacto clínico. También se hacen recomendaciones basadas en la evidencia adaptadas a la complejidad de los centros.

Cardiac troponins in patients with acute chest pain. A Statement from the Ischemic Heart Disease Committee of the Argentine Federation of Cardiology

ABSTRACT

The use of cardiac troponin for identifying acute coronary syndrome in patients with chest pain has improved the standard of care prompting more patients to be diagnosed. In this statement, authors reviewed the advances reached by using conventional troponin, high-sensitivity methods, and portable devices like point-of-care for acute coronary syndromes; but also in other conditions for which the measurement may have clinical significance. The recommendations are evidence-based and adjusted to different centers' complexity.

INTRODUCCIÓN

La incorporación de las troponinas cardíacas ha sido uno de los más importantes aportes del laboratorio a la cardiología, ya que su valor es incuestionable para el diagnóstico de los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST (SCASEST).^{1,2}

Objetivo

El presente Consenso tiene por finalidad actualizar algunos de los aspectos más relevantes del uso de las troponinas cardíacas, y responder preguntas clínicas concretas que se haría un médico al evaluar pacientes con dolor torácico agudo. No es un objetivo cubrir todos los aspectos bioquímicos y clínicos de estos biomarcadores. También es importante remarcar que si bien se pone el foco en la medición de un biomarcador, la evaluación de los pacientes debe ser integral teniendo en cuenta la clínica y el electrocardiograma (ECG); a pesar del advenimiento de las troponinas de alta sensibilidad aún hay pacientes con angina inestable con el biomarcador en niveles por debajo del percentil 99.

Fisiopatología

Las troponinas cardíacas son proteínas que forman parte de un complejo heterotrimérico del filamento delgado del sarcómero y regulan la excitación-contracción y acoplamiento del músculo cardíaco. Este complejo está formado por troponina T (cTnT), troponina I (cTnI) y troponina C (cTnC). La cTnC se une al calcio iniciando la activación del filamento fino y la contracción del miocito, la cTnI inhibe la actividad ATPasa del complejo actomiosina, y la cTnT regula la unión del complejo ternario de troponinas C, I y T a la tropomiosina.^{3,4,5,6} Las troponinas también existen en otros músculos pero las variantes cardíacas de troponina T y troponina I, son codificadas por genes específicos que solo se expresan en el miocardio adulto y que difieren en su estructura de las variantes de los músculos esquelético y liso; esta les confiere una alta especificidad como marcadores de lesión cardíaca.^{5,6} Una excepción, es la presencia de altos niveles de troponina T en sangre debido a isoformas re expresadas en enfermedades del músculo esquelético, que no se acompañan de elevaciones de troponina I.⁷ En

condiciones normales, un 6% del total de la troponina del miocito está en el citosol y el 94% restante forma parte de la estructura contráctil descrita más arriba; cuando ocurre una agresión al miocardio (isquemia o inflamación), se produce una disrupción de la membrana citoplasmática y se libera troponina hacia el espacio intersticial.⁸ Primero sale de forma rápida la troponina libre o pool citosólico y después lo hace más lentamente, pero por un período de tiempo más prolongado, el pool estructural (cTnI por 7-10 días y cTnT por 10 a 14 días, dependiendo del tamaño del infarto y de otros factores como disfunción renal).⁹ Primero se liberan cTnT y cTnI libres y luego complejos terciarios constituidos por TnT-TnI-TnC; la degradación de estos compuestos terciarios produce cTnT y complejos binarios de TnI-TnC.⁹ La cTnI libre y sus complejos se someten en la sangre a fosforilación, defosforilación o degradación proteolítica originando múltiples formas químicas de cTnI; la industria de productos bioquímicos de diagnóstico ha aprovechado estos pasos fisiológicos para la detección de la molécula de cTnI, y así explica por qué distintos métodos producidos por diferentes marcas tienen valores de referencia distintos aunque se trata de la misma molécula.^{8,10,11}

Límite de blanco, límite de detección, límite de cuantificación

Los siguientes conceptos son importantes cuando se trata de medir troponina con los métodos de alta sensibilidad. El Límite de Blanco (LoB) es la medida de concentración de troponina aparente más alta que se espera cuando se miden varias réplicas de una muestra que no contiene troponina, a menudo no reportable clínicamente.¹² El límite de detección (LoD) es la concentración de troponina más baja detectable con una confiabilidad analítica distinguible del límite de blanco en una muestra que contiene troponina, y es siempre mayor que el LoB.¹² El límite de cuantificación (LoQ [Limit of quantitation]) es la concentración más baja a la que el analito puede detectarse con confiabilidad, es decir, la mínima concentración detectable con una precisión y veracidad aceptables, con un coeficiente de variación <10%.^{6,10,12} Estos valores adquieren importancia cuando se utilizan determinados protocolos de diagnóstico acelerado, como por ejemplo, con una sola determinación (Tabla 1).

TABLA 1.
Troponinas de alta sensibilidad disponibles en Argentina*

Análisis / Compañía / Plataforma	Percentil 99 ng/L	LoD ng/L	LoB ng/L	LoQ ng/L	CV10% %
hs-cTnT, Roche, Elecsys Cobas	14	5	3	13	9
hs-cTnI, Abbott, Architect	26	1,1 a 1,3	0,7 a 1,1	4,7	4
hs-cTnI, Siemens, Advia Centaur	47	2,21	2,5	2,5	9
hs-cTnI, Beckman Coulter	40	8	3	40	10

* Los valores son orientadores ya que cada centro debe consultar la marca y la plataforma que utiliza, y que están disponibles en el inserto. LoD: límite de detección; LoB: límite de blanco; LoQ: límite de cuantificación; CV10%: coeficiente de variación 10%.

Valores específicos de sexo

A pesar de que se utilizan los mismos valores de percentil 99 de troponina de alta sensibilidad (hs-cTn) para hombres y mujeres, hay importantes diferencias anatómicas y fisiológicas que influyen en sus valores en sangre. Las mujeres tienen una masa miocárdica 29% menor que los hombres [mujeres 245 ± 52 g (rango 148-296 g) versus $331 \pm 56,7$ g (rango 233-383 g) en los hombres].^{13,14,15} Por otro lado, las mujeres tienen arterias de menor calibre, especialmente en los segmentos proximales de las arterias descendente anterior y coronaria derecha y son más tortuosas que en los hombres, lo que puede alterar la velocidad de flujo coronario.^{16,17} Otras características de las mujeres es que tienen más enfermedad coronaria no obstructiva, disfunción microvascular y erosión de la placa que los hombres, con velocidad de flujo sanguíneo coronario y reserva de flujo coronario disminuidas,¹⁸ y en mujeres jóvenes, en las autopsias se han encontrado signos patológicos de infarto aun cuando no hay obstrucción coronaria.¹⁹ Cuando se mide hs-cTn en una población normal, el percentil 99 de los hombres tiene valores en sangre 1,2 a 2,4 veces más altos que las mujeres.²⁰ Numerosos estudios han investigado la relación entre los valores de hs-cTn y los síndromes coronarios agudos (SCA), mostrando que en las mujeres usar valores de hs-cTn específicos de sexo diagnostican más SCA que si lo hicieran con valores diferenciados de los hombres. Sin embargo, aún no está claro si cambia el manejo y el pronóstico en estas pacientes, por lo que más estudios son necesarios para clarificar este importante punto de la cardiopatía isquémica. De todos modos, la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers* (IFCCCLM, TF-CB) 2018¹⁰ y la Cuarta Definición Universal de Infarto de Miocardio,²¹ recomiendan la utilización de un percentil 99 específico de sexo y a los fabricantes reportar dichos valores en sus insertos (Tabla 1). Un solo valor de corte de percentil 99 para ambos sexos podría sobrediagnosticar infarto de miocardio en los hombres y subdiagnosticarlo en las mujeres.^{22,23} Al momento actual, no se puede hacer una recomendación basada en evidencia, respecto a los valores específicos de sexo.

MÉTODO UTILIZADO PARA EVALUAR LAS PUBLICACIONES

Se realizó una búsqueda, análisis y selección de publicaciones en idioma inglés (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) y de trabajos originales realizados en Argentina, sobre troponinas cardíacas en pacientes con dolor torácico agudo en la sala de emergencias. Todos los estudios fueron tabulados y evaluados según la sistemática **GRADE** (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).^{24,25,26,27} Se consideró que un estudio fue positivo o negativo si la hipótesis fue confirmada o no respectivamente, y neutro si no hubo una conclusión relevante. La calidad de cada estudio fue clasificada como alta, moderada, baja o muy baja de acuerdo con el sistema GRADE y las publicaciones

consideradas de muy baja calidad fueron descartadas. Se seleccionaron 111 publicaciones realizadas con troponina estándar o convencional (cTn) y troponina de alta sensibilidad (hs-cTn), de las cuales 92 fueron trabajos originales que incluyeron a 235.430 pacientes, y 19 revisiones sistemáticas y meta-análisis que involucraron a 402.483 pacientes.

CK-MB VERSUS TROPONINA CARDIACA PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL ST

Los nuevos marcadores bioquímicos para la detección de grados menores de necrosis y por tanto más sensibles que la clásica creatinfosfoquinasa (CPK), fueron un hito en la valoración de los pacientes con SCASEST.²⁸ Este hecho está resumido en las nuevas guías para el manejo de los SCA publicadas por la Federación Argentina de Cardiología^{29,30,31} y las Sociedades Europea y Americanas de Cardiología.^{32,33} Numerosos estudios han comparado la precisión diagnóstica para IAM de creatinquinasa MB (CK-MB) versus troponinas, en la evaluación del reinfarto y el pronóstico y se ha demostrado que las troponinas cardíacas son altamente sensibles para el diagnóstico de IAM y más específicas que CK-MB, debido a que el método mide exclusivamente troponina en miocitos cardíacos. CK-MB se ha utilizado durante cuatro décadas en la evaluación de pacientes con dolor torácico agudo y sospecha de SCA pero la aparición de la troponina modificó el panorama. Muchos laboratorios aun realizan ensayos de CK-MB y troponinas solicitados por los médicos, lo que podría considerarse un gasto y un consumo de recursos innecesarios³⁴. La Cuarta Definición Universal de Infarto, recomienda la utilización de troponina convencional o de alta sensibilidad y solo deja un lugar muy apartado para CK-MB masa cuando aquella no está disponible²¹. Cuestiones logísticas y de costos pueden influir en la disponibilidad de la troponina pero se debe tener en cuenta que aún bajo estos escenarios, se debe considerar el costo final de errores de diagnóstico, altas inapropiadas, derivaciones inadecuadas o internaciones y estudios excesivos.

Método de evaluación de los estudios.

Se incluyeron ocho estudios que evaluaron precisión diagnóstica e impacto clínico en 84.930 pacientes que consultaron por dolor torácico agudo y en los que se incluyó al menos una medición de CK-MB y cTn y que reflejaron las evaluaciones clínicas del mundo real. Siete estudios mostraron un resultado positivo, uno fue negativo; un estudio fue considerado de calidad alta y siete de calidad moderada.

Resultados de estudios que evaluaron CK-MB versus Troponina

En un estudio prospectivo, ciego, de una cohorte no seleccionada de 401 pacientes consecutivos, Trevelyan y col³⁵ compararon los criterios diagnósticos clásicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que incluían CPK/

Aspartato amino transferasa (AST) y ECG, con los nuevos criterios usando CK-MB y cTn, y evaluaron el impacto pronóstico con un seguimiento a 6 meses; también consideraron si el manejo fue hecho por cardiólogos o médicos clínicos. Encontraron que 27% de los IAM no fueron diagnosticados usando los criterios usuales de la OMS comparados con cTnT, y que los pacientes evaluados por cardiólogos fue más probable que tuvieran un diagnóstico preciso. En el análisis de regresión logística múltiple CK-MB masa perdió valor predictivo independiente y concluyeron que cTnT es un marcador diagnóstico más preciso que CK-MB masa. Este estudio es importante porque en nuestro país, Ramos y col³⁶ reportaron que 80% de los médicos que asisten pacientes con dolor torácico en la guardia no son cardiólogos sino clínicos y de otras especialidades, lo que podría llevar a errores diagnósticos más fácilmente, que se podrían evitar usando un test más preciso como el de cTn. Storrow y col³⁷ incluyeron más de 8.700 pacientes de un registro retrospectivo con mediciones de CK-MB y cTnT o cTnI y encontraron que los pacientes con cTn positiva (elevada por encima del percentil 99) y CK-MB masa negativa (por debajo del límite superior de referencia), tenían casi 5 veces más probabilidades de tener un IAM (OR 4,79; IC95% 3,4 a 6,76), mientras que si CK-MB masa era positiva y cTn negativa, la probabilidad era de 2 (OR 2,17; IC95% 1,72 a 2,75). Si ambos biomarcadores eran positivos fue altamente probable el diagnóstico de SCA (CKMB+ / cTn+ OR 26,58; IC95% 18,0 a 39,3). El registro **CRUSADE**³⁸ evaluó la frecuencia en la que ocurrió discordancia entre CK-MB y cTn en pacientes con SCASEST de alto riesgo; en 29.357 pacientes encontraron que con cTn elevada la mortalidad hospitalaria aumentó independiente del valor de CK-MB. Entre pacientes con resultados discordantes, cualquier grado de elevación aislada de cTn fue consistentemente asociada con más mortalidad que la elevación aislada de CK-MB. En un registro observacional multicéntrico, Goodman y col³⁹ revisaron 26.267 pacientes y evaluaron el valor diagnóstico y pronóstico de CPK, CK-MB y cTn en pacientes con SCA. El agregado de un resultado de cTn positiva a la evaluación produjo un aumento sustancial en el diagnóstico de IAM. Un resultado con cTn positiva fue predictiva de muerte hospitalaria y a 6 meses de seguimiento. Los resultados fueron similares si se usó cTnI o cTnT y la tasa de muertes hospitalarias estuvo por encima de 2 veces más alta si hubo cTn positiva con CPK o CK-MB negativas. En una revisión retrospectiva de todos los tests con CK-MB y cTnI desde 2007 a 2013, Singh y col⁴⁰ evaluaron la utilidad clínica y de demanda de CK-MB. Se examinaron los números de tests de CK-MB solicitados en ese periodo, mientras progresivamente se desaconsejó su uso. Primero se sacó CK-MB del panel para SCA y luego del menú principal y se observó la demanda del test. Se revisaron las historias clínicas (HC) para evaluar lo apropiado del uso de CK-MB; después de remover CK-MB del panel de SCA, los pedidos cayeron de 12.000/año a casi 150/año. Al revisar las HC de 171 pacientes que tenían medida CK-MB en el período de 28 meses, se vio que contribuyó al diag-

nóstico en solo 1 paciente, aunque no fue esencial. Al sacar CK-MB del menú del Laboratorio se pidieron solamente 2 tests en 4 meses y ninguno agregó valor al diagnóstico final. Así, CK-MB no agrega valor a la información aportada por cTn y puede ser retirada de manera segura del menú de Laboratorio. Safdar y col⁴¹ estudiaron retrospectivamente 2.629 pacientes consecutivos de riesgo bajo/intermedio para SCA que tenían cTnI negativa y ECG no isquémico. Se compararon los valores de CK-MB al ingreso o seriados versus los valores de cTnI (todos los pacientes tenían cTnI normal) y se registraron los eventos adversos a 30 días. Las tasas de eventos adversos no fueron significativamente diferentes entre los pacientes con CK-MB positiva o CK-MB negativa inicial o en el grupo con CK-MB positiva seriada [CK-MB+ inicial o CK-MB+ seriada 7,5% vs CK-MB- inicial o seriada 7,4% (RR 1,0; 0,5 a 1,8)]. En conclusión, en pacientes con dolor torácico agudo en la Unidad de Dolor Torácico con cTnI normal y ECG no isquémico, CK-MB elevada no agrega nada al diagnóstico ni pronóstico a 30 días. En un registro prospectivo de dos centros A y B según la clasificación de la Federación Argentina de Cardiología (FAC), Ramos y col⁴², midieron la actividad de CK-MB versus cTnT o cTnI 6 horas después del inicio del dolor y se registraron los eventos cardiovasculares o tests positivos para isquemia a 6 meses de seguimiento. Solamente el sexo masculino y cTn anormal se asociaron significativamente a eventos cardiovasculares o tests de isquemia positivos, mientras que CK-MB anormal no tuvo una asociación significativa. Este hallazgo es importante, ya que en Argentina, la mayoría de los centros, especialmente los categorizados como B, miden actividad de CK-MB pero no de CK-MB masa, siendo esta última la que generalmente se reporta en los estudios de los países industrializados. Por lo tanto en este estudio, tampoco se observaron ventajas en utilizar actividad de CK-MB sobre la medición de cTn. Baroni y col⁴³ registraron 17.082 pacientes con pedido simultáneo de CK-MB y cTnI por los médicos; de 120 pacientes con cTnI negativa pero CK-MB+ ninguno tuvo SCA, y entre los que tuvieron CKMB+ y cTnI negativa no hubo ningún caso de SCA. Los autores concluyeron que la eliminación de CK-MB reduciría los costos y no resultaría en ningún efecto negativo sobre los pacientes.

CK-MB masa, actividad de CK-MB y troponina.

Hay suficiente evidencia de la superioridad de cTn sobre CK-MB para el diagnóstico y pronóstico de pacientes con posible SCA. Cualquier elevación anormal de cTn por encima del límite superior de referencia, debería ser seguida de una investigación de la causa, ya que si no se trata de un SCA, numerosas etiologías serias pueden originarla (miocarditis, pericarditis, tromboembolismo pulmonar agudo, etc.). En Argentina, en la mayoría de los centros se utiliza actividad de CK-MB, por lo que no deben compararse con los estudios que utilizaron CK-MB masa. Aun así, hay concordancia en los resultados que muestran superioridad de cTn sobre cualquier medición de CK-MB.

CONSIDERACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

- Para evaluar pacientes con dolor torácico agudo de posible etiología isquémica, se recomienda utilizar troponina en lugar de CK-MB
- Si está disponible troponina no se recomienda utilizar medición simultánea de CK-MB, porque no aporta más información, puede crear confusión y aumenta los costos
- Se recomienda que los centros que evalúan pacientes en la guardia o sala de emergencias, dispongan de un sistema de medición de troponina (en laboratorio o Point-of-care)
- La tecnología actual de comunicaciones permite consultar con centros de mayor experiencia ante dudas en la interpretación del cuadro clínico, el ECG o el resultado de las mediciones de troponina

¿LAS TROPONINAS ELEVADAS SON SIEMPRE SINÓNIMO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO?

Las troponinas cardíacas se utilizan especialmente para el diagnóstico de los SCA pero también son marcadores de pronóstico independiente para mortalidad cardiovascular y por todas las causas en la población general, con o sin enfermedad cardiovascular o factores de riesgo cardiovascular (FRCV), y en enfermedades cardíacas y no cardíacas, en cirugías no cardíacas y en procedimientos endovasculares y quirúrgicos cardíacos. Con el uso de las hs-cTn, un número elevado de pacientes que son atendidos por otras patologías no cardíacas, tienen concentraciones por encima del percentil 99 en ausencia de isquemia, y son portadores de injuria miocárdica aguda o crónica de etiología no isquémica.

Método de evaluación de los estudios.

Se seleccionaron 38 estudios para análisis y tabulación; veinticinco publicaciones originales reclutaron 47.846 individuos y hubo 13 meta-análisis que incluyeron 263.362 pacientes. De acuerdo con la sistemática GRADE, 7 estudios (18,4%) fueron considerados de calidad alta, 13 (34,2%) de calidad moderada y 18 (47,3%) de baja calidad. Treinta y cinco estudios (92,1%) tuvieron un resultado positivo, 3 (7,8%) fueron negativos y no hubo estudios con resultado neutro.

Troponina y la población general.

La detección de troponinas en la población general fue explorada por van der Linden y col⁴⁴ en un meta-análisis que incluyó 11 estudios con individuos entre 30 y 77 años. Se encontró una asociación significativa entre el incremento de troponina y la mortalidad cardiovascular (HR 1,29; IC95% 1,20 a 1,38), así como de mortalidad por todas las

causas (HR 1,18; IC95% 1,11 a 1,26); no hubo diferencias si se midió cTnT o cTnI. Cuando ambas cTn se incluyeron en un modelo de predicción multivariado hubo una modesta pero significativa mejor predicción del riesgo con cTnT. Sze y col⁴⁵, en un meta-análisis de 21 estudios con individuos entre 44 a 77 años, observaron que los sujetos con cTn detectable en un seguimiento similar también se asoció con un aumento significativo, tanto en la mortalidad cardiovascular (CV) como en la mortalidad por todas las causas (HR 3,3; IC95% 1,77 a 6,1 y HR 3,07; IC95% 2,32 a 4,06, respectivamente). Sandoval y col⁴⁶ siguieron durante una mediana de 15 años a 6.749 individuos en los que se midió en lo basal hs-cTnT y a los que se les realizó un score de calcio coronario por tomografía computada; se encontró que los sujetos, hombres o mujeres, con una hs-cTnT por debajo del límite de detección (<3 ng/L), tuvieron significativamente menos enfermedad aterosclerótica CV en el seguimiento que los que tenían valores más altos (15,4 vs. 5,2 por 1.000 personas-años; HR 1,47; IC95% 1,21 a 1,77; P <0,001).

Niveles de troponina estables y mortalidad.

Con el uso de la hs-cTn, una gran proporción de pacientes atendidos en el Departamento de Emergencia sin diagnóstico preciso, tienen concentraciones por encima del percentil 99 en ausencia de un cuadro clínico típico de isquemia miocárdica; estos pacientes pueden tener injuria miocárdica aguda o crónica según el comportamiento de la curva de hs-cTn. Los niveles de hs-cTn con una variación menor del 20% por encima del percentil 99, en ausencia de causas obvias de necrosis miocárdica, indican una injuria miocárdica crónica persistente.²¹ Roos y col⁴⁷ mostraron que pacientes con dolor torácico sin una causa específica y niveles detectables de hs-cTnT entre 5-14 ng/L y >14 ng/L en el seguimiento a 4 años, tuvieron casi el doble de mortalidad que los individuos que tenían niveles no detectables de hs-cTnT (<5 ng/L). Entre los pacientes que tenían injuria miocárdica crónica, definida como >14 ng/L en más de una medición, el 45% falleció (mortalidad por todas las causas) comparado con solo 5% de los que no tenían injuria miocárdica crónica. Notablemente, la muerte CV ocurrió en 54% de quienes tenían injuria miocárdica crónica con niveles de hs-cTnT estables >50 ng/L y en ellos fue la causa principal de muerte.

Troponina y disección aórtica.

En un meta-análisis que incluyó 496 pacientes hospitalizados, Vrsalovic⁴⁸ encontró que el incremento de cTn estuvo significativamente asociado a mortalidad intrahospitalaria (OR 2,57; IC95% 1,66 a 3,96), aunque su implicancia clínica aun es incierta.

Troponinas y cirugía no cardíaca.

El rol pronóstico de las troponinas cardíacas (convencional o de alta sensibilidad) en cirugía no cardíaca fue investigado por Humble y col⁴⁹ para predecir eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y mortalidad por todas

las causas. Este meta-análisis incluyó 20 estudios con pacientes de riesgo intermedio y alto y los eventos se dividieron en los que ocurrieron a corto plazo (<30 días) y largo plazo (>30 días). El incremento de troponina fue predictor de MACE a corto plazo (OR 4,3; IC95% 2,9 a 6,5) y a largo plazo (OR 4,2; IC95% 1,0 a 17,3) y no hubo diferencias en el valor predictivo si se medía cTnT o cTnI. Sin embargo, la performance pronóstica preoperatoria a corto plazo medida por sensibilidad (43%), especificidad (86%) y las curvas ROC (0,68), no permiten sacar una conclusión definitiva.

Tromboembolismo pulmonar agudo.

Los mecanismos fisiopatológicos que producen la liberación de troponina en el tromboembolismo pulmonar agudo (TEPA) son varios y han sido descriptos ampliamente.^{50,51} Se ha observado que, a diferencia del infarto de miocardio, la liberación de troponina provocada por el TEPA es precoz y de corta duración y se origina en la que se encuentra libre en el citosol del miocito.⁵² Los niveles sanguíneos de troponina en TEPA son predictores de MACE, de mortalidad CV y mortalidad por todas las causas, independientemente del riesgo del paciente y de la troponina usada y su nivel de corte.^{53,54,55,56,57,58} En dos trabajos se combinaron troponina con los scores de riesgo de TEPA; uno de ellos combinó hs-cTn con el score de Wells y no mostró tener un rendimiento diagnóstico superior ya que hs-cTn tuvo una sensibilidad y especificidad limitadas cuando fue utilizada sola comparada cuando se combinó con el score de Wells (áreas bajo la curva ROC 0,71 versus 0,79 respectivamente).⁵⁹ En otro estudio se combinó hs-cTnT con el score PESI simplificado (sPESI) para evaluar la predicción del riesgo en TEPA, mostrando que: a) un valor de hs-cTnT <14 ng/L tiene alta sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN) para detectar pacientes en bajo riesgo de muerte dentro de los primeros 30 días; b) la hs-cTnT sola tuvo un valor pronóstico similar aunque levemente inferior al score sPESI; c) la combinando de hs-cTnT con el score sPESI permite una evaluación pronóstica mejor a corto plazo (dentro de los 30 días) y a largo plazo (6 meses).⁶⁰ En conclusión, la medición de troponina convencional o de alta sensibilidad en TEPA permitiría la estratificación de riesgo, planificar la estrategia de manejo, predecir la supervivencia e identificar a pacientes de bajo riesgo, especialmente si se combina con un score como el de Wells o el sPESI.

Troponina e Hipertensión Arterial Pulmonar.

En un meta-análisis de 8 estudios, Xu SL y col⁶¹ demostraron que el aumento de troponina en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar emergió como un predictor independiente de alto riesgo para mortalidad por todas las causas (OR 3,05; IC95% 2,16 a 4,32).

Troponina y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Troponina puede estar aumentada tanto en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) estable como en la exacerbada. Waschki y col⁶² en un estudio longitudinal y

observacional demostraron que la hs-cTnI es detectable por arriba del límite de detección (1,2 ng/L, Abbott Architect) en casi 97% de los pacientes con EPOC estable; además, es un fuerte predictor de mortalidad independientemente del perfil de riesgo cardiovascular, con un punto de corte de 6 ng/L, muy por debajo del límite utilizado para el diagnóstico de infarto de miocardio (percentil 99 para hs-cTnI: 27 ng/L, Abbott Architect). Este mayor riesgo es independiente de la mortalidad establecida para predictores de riesgo convencionales de EPOC. Las concentraciones circulantes de hs-cTnI podrían ayudar a identificar a los pacientes con EPOC de alto riesgo al inicio de la enfermedad. Por otro lado, la elevación de troponina cardíaca al ingreso por descompensación aguda de EPOC se asocia con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas a corto o largo plazo (<6 o >6 meses). En este meta-análisis, cTnT y hs-cTnT fueron más útiles para pronosticar muerte que cTnI.⁶³

Troponina e injuria neurológica.

En un meta-análisis de 15 estudios se reportó que el 18,1% de los pacientes con accidente cerebrovascular (ACV) agudo tenían cTn elevada y esa incidencia aumentó a 60% cuando fueron utilizados los métodos de hs-cTn.⁶⁴ En otro meta-análisis, 20% de los pacientes con cualquier tipo de ACV (isquémico, hemorrágico o ataque isquémico transitorio) tuvieron elevación de cTnI al ingreso; en 40% de los pacientes con cTnI elevada, la misma se mantuvo estable (<30% de elevación) en una segunda medición 3 horas después, pero en 60% se observó una curva de ascenso o disminución del biomarcador.⁶⁵ El segundo patrón se observa en general cuando hay un IAM tipo I asociado, o cuando es debido a una lesión miocárdica secundaria a una hemorragia cerebral, situación que es fundamental dilucidar porque si se trata de un IAM requerirá de una estrategia más agresiva y específica. Para establecer cuál es el tipo de infarto o solo una injuria asociada a la patología neurológica, es necesario tener en cuenta las comorbilidades, antecedentes CV y FRCV. Los cambios agudos en el control autonómico producen una liberación exagerada de catecolaminas que pueden ser la causa no coronaria del aumento de troponina en el ACV.⁶⁶ La hemorragia cerebral tiene mayor mortalidad que el ACV isquémico pero cuando en éste la troponina está elevada, el pronóstico es peor.⁶⁷ En un meta-análisis de ocho estudios, se analizaron las diferencias entre patología traumática y no traumática cerebral y niveles elevados de cTn y hs-cTn y su valor pronóstico. Los niveles sanguíneos elevados de troponina estuvieron asociados con un aumento de mortalidad en patología cerebral traumática y no traumática (OR 3,37; IC95% 2,13-5,36).⁶⁸ La detección precoz de troponina en pacientes con ACV isquémico proporciona una fuerte información pronóstica sobre mortalidad y de su evolución funcional a corto y largo plazo.⁶⁹ Mecanismos subyacentes de la elevación aguda de troponina post-ACV incluyen el IAM tipo 1 o IAM 2 (más probable), pero la injuria miocárdica no isquémica por mecanismos neurogénicos también debe ser considerada. La detección precoz de

troponina en un ACV isquémico de causa indeterminada permite sospechar una etiología cardio-embólica.^{70,71} La medición precoz de hs-cTn y BNP permitirían la detección precoz de cardiomiopatía inducida por estrés en pacientes con hemorragia subaracnoidea,⁷⁰ aunque esto no fue confirmado en otro estudio.⁷² En general el comportamiento de troponina en la patología cerebral es estable, pero su incremento está asociado a mal pronóstico.^{73,74} Cuando se produce una curva de ascenso o descenso es necesario descartar que el paciente esté cursando un IAM tipo I ya que se debe ser más agresivo en el manejo, y cuando una curva de troponina ocurre en el contexto de una hemorragia cerebral, se debería descartar una cardiomiopatía de Takotsubo.

Troponina en enfermedad renal crónica.

El 70% de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tiene troponina elevada en ausencia de isquemia.^{75,76} Los mecanismos fisiopatológicos son cardiacos y no cardiacos, entre ellos la miopatía esquelética urémica, microinfartos, hipertrofia de ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y/o clearance disminuido. La cardiopatía isquémica tiene una fuerte asociación entre el nivel de troponina y la enfermedad de múltiples vasos en pacientes con ERC, aun cuando sean asintomáticos; estos pacientes tienen mayor riesgo de padecer SCA y la presentación del cuadro clínico suele ser atípica. Los pacientes que se presentan con dolor torácico en el Departamento de Emergencia y tienen antecedentes de ERC, tienen dos veces más probabilidad de presentar un infarto que los que no tienen ERC.⁷⁷ La ERC es considerada un FRCV para SCA y mortalidad CV, porque la estenosis coronaria severa está presente en 38 a 63% de los pacientes.⁷⁷ Kraus y col⁷⁸ mostraron que la performance diagnóstica para SCASEST de hs-cTnT y hs-cTnI en pacientes con ERC, mejora utilizando un algoritmo basado en los cambios dinámicos de la concentración basal de troponina y a las 3 horas. A medida que se deteriora la función renal hay mayores niveles de troponina circulante.⁷⁹ Los enfermos con troponina y NT-proBNP elevados tienen mayor riesgo de tener infarto de miocardio y eventos adversos cardiovasculares, por lo que se considera que deberían tener un manejo más agresivo desde el punto de vista cardiovascular. Si el paciente está en diálisis los valores de corte para diagnosticar infarto agudo de miocardio con hs-cTnI varían: en diálisis peritoneal hs-cTnI >144 ng/L y con hemodiálisis hs-cTnI >75 ng/L.⁸⁰ Keller T y col⁸¹ evaluaron pacientes diabéticos en hemodiálisis y vieron que niveles elevados de cTnT se asociaron a muerte por todas las causas a largo plazo y eventos CV (muerte, infarto y ACV); sin embargo, en pacientes con cTnT considerada normal para ese método pero con valores elevados para el test de hs-cTnT, la mortalidad y los eventos se mantuvieron elevados. Ma y col⁸² estudiaron los factores de riesgo para mortalidad cardíaca y por todas las causas en pacientes hemodializados y demostraron que cTn se asoció significativamente a mortalidad por todas las causas (OR 3,57; IC95% 2,24 a 5,69).

Troponina y otras patologías no cardíacas.

Se ha reportado detección o aumento de cTn en patologías no cardíacas como en hipertensión arterial,⁸³ artritis psoriásica,⁸⁴ pacientes internados en unidad de terapia intensiva (UTI),⁸⁵ síncope,⁸⁶ antraciclinas⁸⁷ y miopatías.⁸⁸ Lippi y col⁸⁹ reportaron en un meta-análisis el rol pronóstico de troponina para predecir mortalidad en la población general, en enfermedades cardíacas y enfermedades no cardíacas. La medición de troponina fue útil para estratificar el riesgo de mortalidad en todos los grupos de pacientes analizados. Sin embargo, los autores afirman que aunque esta evidencia tiene notables implicancias clínicas, la relación costo-efectividad del screening poblacional con inmunoensayos de hs-cTn no se ha probado hasta ahora.

Finalmente, Eggers y Januzzi resaltan que no debe banalizarse el término "troponinemia" cuando se encuentran niveles elevados de troponina sin una causa inmediatamente aparente, porque en realidad se trata de injuria miocárdica y ésta, independiente de la etiología, se correlaciona con mayor mortalidad y eventos CV a corto o largo plazo.^{90,91}

CONSIDERACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

- La medición de hs-cTn en individuos sin patología CV conocida podría contribuir a la estratificación del riesgo si los valores se encuentran elevados por encima del percentil 99 o por arriba del límite de detección, pero se debe ser cuidadoso en la interpretación porque aún no está claro si esos resultados implicarán un cambio en la estrategia del manejo
- En pacientes con niveles elevados de hs-cTnT >14 ng/L y especialmente >50 ng/L (al menos dos mediciones) sin un SCA evidente están en alto riesgo de muerte CV a largo plazo, por lo que se debería investigar la causa de tales elevaciones
- Aunque en pacientes hospitalizados con disección aórtica una elevación de troponina indicaría mayor riesgo de muerte, no se puede hacer hasta el momento una recomendación específica
- En el preoperatorio de cirugía no cardíaca, la performance pronóstica a corto plazo de troponina no permite en el momento actual hacer una recomendación específica
- En pacientes con TEPA, se recomienda la medición de cTn o hs-cTn para predecir la severidad, especialmente combinado con un score como el de Wells o sPESI
- En Hipertensión Arterial Pulmonar cTn o hs-cTn es un predictor independiente de alto riesgo para mortalidad por todas las causas, por lo que es recomendable su medición en este grupo de pacientes

- En pacientes con EPOC estable de reciente diagnóstico es recomendable una medición de hs-cTn porque contribuye a estratificar la severidad de la enfermedad.
- En pacientes con EPOC descompensado se recomienda la medición de cTn o hs-cTn por su valor pronóstico a corto y a largo plazo
- En ACV agudo se recomienda medir cTn o hs-cTn al ingreso y al menos 3 horas después, ya que una curva con elevación o caída de >30% del valor basal puede indicar la presencia de un SCA concomitante. Una curva estable (sin elevación o caída >30%) pero elevada por encima del límite superior de referencia, indica peor pronóstico
- En pacientes con ERC es recomendable hacer una medición basal de cTn o hs-cTn ya que están en alto riesgo de padecer un SCA o enfermedad CV. Este valor basal, en un momento estable de su enfermedad, puede ser útil para comparación si cambia el estado clínico o si hay síntomas sospechosos de SCA.
- Si se encuentran niveles elevados de cTn o hs-cTn aun en pacientes en quienes se ha descartado un SCA, se recomienda fuertemente no minimizarlos ya que está demostrado que indican la presencia de otra patología grave no coronaria. Se recomienda continuar la investigación de la causa de estas elevaciones anormales.

¿CÓMO UTILIZAR LOS ENSAYOS DE TROPONINA CONVENCIONAL O ESTÁNDAR Y DE ALTA SENSIBILIDAD EN ARGENTINA?

Existen pocos datos publicados acerca del uso rutinario de troponina cardiaca en una población no seleccionada de pacientes admitidos a la unidad de dolor torácico (UDT) o a la UTI en nuestro país. Por ello, el objetivo fue evaluar la utilidad de diferentes estrategias de uso de troponina convencional o estándar y troponina de alta sensibilidad en Argentina, para el diagnóstico de infarto y el pronóstico.

Método de evaluación de los estudios.

Se seleccionaron 10 estudios realizados en centros de Argentina que incluían datos de precisión diagnóstica e impacto clínico en los que todos los pacientes tenían diagnóstico probable o confirmado SCASEST.

Ensayos de troponina convencional y de alta sensibilidad.

En los diez ensayos publicados con troponina se incluyeron 6.812 pacientes; en tres estudios participaron 739 individuos en los que se evaluó solamente cTn, y en siete se evaluó cTn con o sin hs-cTn, en los que se incluyeron 6.043 pacientes. Nueve ensayos fueron positivos, uno fue negativo, y la calidad de los estudios, fue considerada alta en cinco, moderada en dos y baja en tres.

Troponina convencional en la UDT.

En dos estudios se utilizó CK-MB y cTnT; el estudio de Zapata y col⁹² mostró que utilizando un protocolo en el que se midió cTnT después de las 6 horas del inicio de los síntomas, la sensibilidad y el VPN para el punto final combinado de muerte, infarto o revascularización a 35 días de seguimiento fueron de 96% y 99,8% respectivamente. El protocolo para categorizar el riesgo isquémico tuvo una mediana de estadía de los pacientes en la UDT de 6 horas, lo que permitió una adecuada evaluación y alta precoz en los pacientes con resultado negativo. En un registro prospectivo de dos centros, Ramos y col⁴² compararon la performance de CK-MB versus cTnT o cTnI en 254 pacientes que consultaron por dolor torácico agudo, y mostraron que el sexo masculino (OR 2,4; IC95% 1,34 a 4,61; P <0,004) y las elevaciones anormales de cTnT o cTnI después de las 6 horas del inicio de los síntomas se asociaron de manera significativa con eventos cardiovasculares a 6 meses de seguimiento (infarto revascularización o muerte) o tests con imágenes positivos para isquemia [SPECT miocárdico, ecocardiograma de estrés o angiografía coronaria (OR 3,7; IC95% 1,85 a 7,49; P<0,000)]. Por el contrario CK-MB no se asoció a eventos cardiovasculares o tests de isquemia positivos en el mismo período (OR 1,3; IC95% 0,77 a 2,40; P 0,278). Weber y col⁹³ investigaron el valor diagnóstico y pronóstico de cTnT versus hs-cTnT en dos cohortes de 2.506 pacientes. Encontraron una fuerte correlación de cTnT y hs-cTnT con el diagnóstico de infarto, pero en pacientes con cTnT negativa al ingreso, la hs-cTnT fue significativamente más predictiva de infarto en etapas tempranas de la evaluación, con un área bajo la curva ROC de 0,81 (P <0,001). Además, hs-cTnT tuvo un valor pronóstico para mortalidad significativamente mayor que el de cTnT a 6 meses de seguimiento.

Troponina de alta sensibilidad en la UDT.

Conde y col⁹⁴ evaluaron en un estudio secuencial de un solo centro, 600 pacientes con dolor torácico agudo que consultaron a la UDT; los primeros 300 pacientes fueron incluidos para evaluación con cTnT de 4ª generación y posteriormente otros 300 fueron evaluados con hs-cTnT. Se hicieron dos mediciones de cTnT (basal y a las 6 hs) si al momento de la presentación en la UDT los pacientes tenían menos de 6 horas de comienzo del dolor, y una sola medición si tenían más de 6 horas de evolución. La hs-cTnT fue medida 6 horas después del inicio de los síntomas. Se encontró que no hubo diferencias significativas en el punto final primario (muerte, revascularización coronaria, infarto, bloqueo AV, arritmia ventricular que requiera intervención, shock o paro cardiaco) a 30 días de seguimiento entre los grupos de cTnT o hs-cTnT (1,2% vs 1,7% respectivamente, P=NS), con un VPN de 99% para ambos grupos. Sin embargo, el grupo en el que se midió hs-cTnT tuvo un tiempo de permanencia en la UDT significativamente más corto que el grupo de cTnT (hs-cTnT 4,3 + 2,6 hs vs cTnT 10 + 3,4 hs; P <0,001). Estos datos son importantes para considerar la fluidez en el manejo de pacientes en una guardia de emergencias. Cor-

tes y col,⁹⁵ evaluaron 1.464 pacientes con el score HEART, un score clínico que incorpora a la hs-cTnT como biomarcador;⁹⁶ la curva ROC para eventos combinados de muerte, infarto o revascularización a 30 días fue de 0,91 y las curvas de Kaplan-Meier para pacientes de bajo riesgo mostraron un *hazard ratio* de 0,031 (0,01 a 0,053) para MACE. Es decir, esta combinación de un score clínico más hs-cTnT proporcionó una alta performance para identificar pacientes de alto o bajo riesgo en la sala de emergencias. Troponina T de alta sensibilidad también fue utilizada en pacientes con SCASEST para predecir oclusión total (OT) aguda de una arteria coronaria. En el estudio de Baro y col,⁹⁷ hs-cTnT fue medida al ingresar al departamento de emergencias y, en los pacientes con un diagnóstico de infarto sin elevación del ST con OT de una arteria coronaria por angiografía, la mediana fue de 1.472 ng/L (rango intercuartiles 1.234 a 1.977 ng/L) en los que tenían OT versus 15 ng/L (rango intercuartiles 9 a 22 ng/L) en los pacientes sin OT (P <0,001). Además, el área bajo la curva ROC de 0,95 definió un punto de corte de 1.006 ng/L para predecir OT con una sensibilidad de 86%, especificidad 95%, valor predictivo positivo (VPP) 86% y VPN 94%.

Troponinas en la Unidad Coronaria.

Piombo y col⁹⁸, en una cohorte de 30 pacientes con SCA internados en Unidad Coronaria, midieron el impacto de cTnT, CPK y CK-MB sobre la función del ventrículo izquierdo (VI) medida por ecocardiografía y strain; encontraron que los pacientes con cTnT elevada pero con CPK y CK-MB dentro de valores normales, no tenían deterioro de la función ventricular izquierda. El pequeño número de pacientes tiene limitaciones para sacar conclusiones relevantes, aunque esta observación no debería indicar que pacientes con SCA sin elevaciones de CPK y CK-MB y con función de VI normal, puedan ser erróneamente considerados de bajo riesgo, ya que cualquier elevación de troponina aumenta la probabilidad de padecer eventos cardiovasculares a corto o largo plazo.^{90,99} Aguirre y col¹⁰⁰ estudiaron retrospectivamente 99 pacientes ingresados a unidad coronaria (UCO) y compararon las mediciones de hs-cTnT al ingreso y posteriormente los cambios (delta) porcentual y absolutos en el grupo de pacientes con diagnóstico final de infarto (Grupo 1) versus el grupo sin diagnóstico de infarto (Grupo 2), es decir angina inestable u otro diagnóstico. Encontraron que el área bajo la curva ROC fue significativamente mejor para la medición de hs-cTnT al ingreso comparada con las mediciones posteriores dentro de 24 horas después del ingreso (área bajo la curva 0,86 para hs-cTnT al ingreso versus 0,67 para delta de hs-cTnT dentro de las 24 hs); también se observó que un punto de corte de 14 ng/L fue más sensible que un punto de corte de 30 ng/L (93% vs 86%, respectivamente) pero fue más específico (34% vs 71%, respectivamente) para el diagnóstico final de infarto. El agregado de delta porcentual o absoluto en las mediciones posteriores de hs-cTnT no aportó nada significativo al diagnóstico final. En otro estudio similar, Nacke y col¹⁰¹ evaluaron 148 pacientes internados en la UCO y midieron hs-cTnT al ingreso y a

12 horas después; hallaron que hs-cTnT medida al ingreso fue superior a los cambios ocurridos en mediciones posteriores con un área bajo la curva ROC para diagnóstico de infarto de 0,84 con un punto de corte de 38 ng/L, con una sensibilidad de 80% y especificidad de 72%, superior a los delta absolutos o porcentual (P <0,0001). Mauro y col¹⁰², compararon los resultados de evaluar pacientes con un modelo de riesgo clínico solo (score TIMI sin el componente del biomarcador) versus hs-cTnT (punto de corte de 14 ng/L) sin el score clínico para predecir eventos hospitalarios (angina recurrente, infarto o muerte); no hubo diferencias significativas entre las dos estrategias: área bajo la curva ROC para el modelo clínico 0,58 versus 0,54 para hs-cTnT (P=0,92). Esto sugiere que la evaluación debería ser con un score de riesgo clínico más la medición del biomarcador, ya que una evaluación integral es superior a evaluaciones parciales.

CONSIDERACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

1. En Argentina los métodos que miden troponina convencional y de alta sensibilidad son superiores a CK-MB para la evaluación diagnóstica y establecer el pronóstico en pacientes con sospecha de SCA, por lo que se recomienda el uso de troponina y no de CK-MB.
2. Elevaciones de cTn o de hs-cTn tienen buena performance diagnóstica y pronóstica a 30 días y 6 meses, respetando el tiempo para detección en sangre de cada método.
3. El método de alta sensibilidad redujo el tiempo de permanencia en la UDT, por lo que sí está disponible, se recomienda usar hs-cTn para mejorar el flujo de pacientes en la guardia.
4. La evaluación de pacientes con sospecha de SCASEST en la UDT debe incluir un score clínico y mediciones de cTn o hs-cTn; no se recomienda basar la evaluación solo en un score clínico o solo en valores de troponina.
5. En pacientes con diagnóstico de SCASEST un valor de hs-cTnT >1.000 ng/L al ingreso puede indicar oclusión total aguda de una arteria coronaria, por lo que se recomienda una pronta intervención para confirmar o descartar esta presunción.

¿EN CENTROS DE MEDIANA Y BAJA COMPLEJIDAD (CENTROS B Y C) SE PODRÍAN UTILIZAR MÉTODOS POINT-OF-CARE PARA MEDIR TROPONINAS?

Evaluación de dispositivos Point-of-care en lugares con recursos limitados.

Un dispositivo Point-of-care (POC) es aquel que permite realizar un test diagnóstico en el lugar donde se encuentra

el paciente o cerca de él, y puede dar el resultado sin que el personal clínico tenga que esperar horas o días, evitando el transporte y procesamiento en el laboratorio.¹⁰³ El desarrollo tecnológico actual, permite disponer de estos dispositivos en los lugares más diversos, especialmente con recursos limitados, ya que son de menor costo y requieren de personal con un mínimo entrenamiento comparado con los equipos de alta complejidad.^{104,105,106} Las métricas principales a evaluar de un sistema POC, según la OMS, son precisión diagnóstica, impacto clínico y costos.¹⁰⁶ En Argentina, en los centros B y C o en centros asistenciales de ciudades o comunidades alejadas de laboratorios de alta complejidad, los POC pueden ser útiles dado que son de pequeño tamaño, fáciles de utilizar y pueden estar disponibles las 24 horas.¹⁰⁷

Método de evaluación de los estudios.

Se seleccionaron 32 trabajos originales y un meta-análisis que reunieron las características de evaluación diagnóstica de POC para escenarios con recursos limitados de la OMS, que incluían precisión diagnóstica, impacto clínico y costos.¹⁰⁴ Se contabilizaron 85.853 pacientes evaluados con POC por posible SCA.

Escena prehospitalaria.

Se analizaron 10 estudios que utilizaron troponina cardiaca convencional o estándar medida por POC en la escena prehospitalaria, que incluyeron 21.578 pacientes. De aquellos 50% fueron positivos, 20% negativos y 30% neutros, pero la calidad de los estudios basados en el sistema GRADE fue considerada alta solo en 20% de los estudios, moderada en 40% y baja en 40%.^{108,109,110,111,112,113,114,115,116,117} La información más relevante que resulta del análisis de estos estudios es que los ensayos POC para cTn no tuvieron la suficiente sensibilidad para descartar un SCA, con problemas en la metodología: estándar de referencia poco claras, pequeño tamaño de la muestra, sesgo de selección, comparación de troponina de diferente generación, sesgo de verificación e inclusión, suspensión precoz del estudio, proceso

de adjudicación de diagnóstico de infarto poco claro; por lo tanto, basado en lo anterior, se considera que al momento actual hay evidencia insuficiente para recomendar el uso de POC en el entorno prehospitalario.¹¹⁸

Evaluación hospitalaria.

El uso de POC para medir troponina en la sala de emergencias ha sido publicado ampliamente y dado que la tecnología fue evolucionando, el análisis de los datos se limitó a 22 estudios originales publicados entre 2010 y 2019, en los que se incluyeron 16.507 pacientes y que contenían datos tabulables, y una revisión sistemática con 47.768 pacientes.^{119,120,121,122,123,124,125,126,127,128,129,130,131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,141} Veinte estudios (87%) fueron positivos, dos negativos (9%) y uno (4%) fue neutro; diez estudios (43%) fueron de alta calidad, 7 (30%) de calidad moderada y 6 (26%) de calidad baja.

Precisión diagnóstica.

En 16/23 estudios (69,5%) había una descripción de la precisión diagnóstica^{119,121,122,124-126,128,130,131-134,136-138,140} y en 19 (82,6%) la medición de cTn tuvo un impacto clínico positivo.^{119-124,128,129,133-141} La sensibilidad tuvo un rango de 53% a 100%, siendo más alta cuando la medición fue realizada a partir de los 90 min después del ingreso y mayor a las 3-6 horas; la especificidad fue de 11% a 99,4%, el VPN fue de 91,4% a 100% y el VPP de 12,9% a 91,9%. Teniendo en cuenta que los dispositivos POC en nuestro país no detectan troponinas con método de alta sensibilidad, el período de tiempo entre el inicio de los síntomas y las mediciones debe ser considerado cuidadosamente por el médico. Se ha demostrado que 50% de los pacientes con un infarto sin elevación del ST tendrán troponina T cardiaca estándar elevada por arriba del límite superior de referencia a las 4 horas del inicio de los síntomas, y casi 100% a las 6 horas.¹⁴² Por este motivo, los protocolos en la UDT deben considerar si la medición se hará con troponina de alta sensibilidad o con troponina estándar, ya que el tiempo de permanencia y el momento de las mediciones dependerán del método utilizado (Tabla 1, Figura 1).

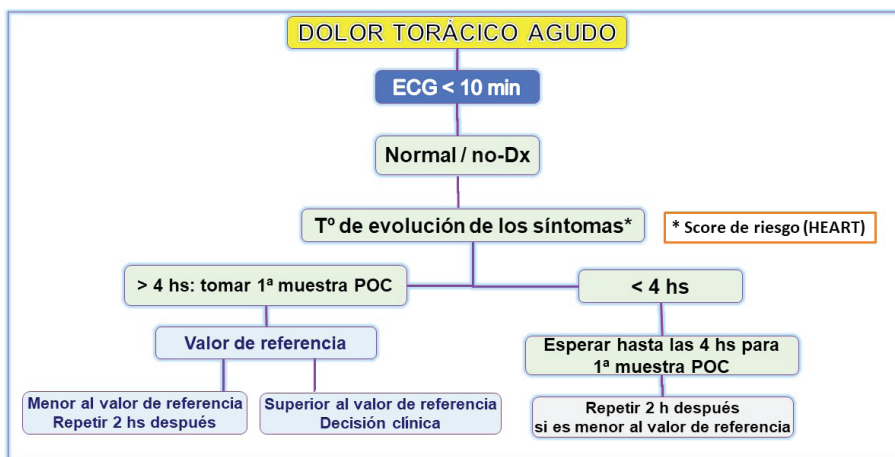


FIGURA 1. Algoritmo para evaluación del dolor torácico agudo con dispositivos Point-of-care con troponina convencional o estándar.

Duración de la estadía hospitalaria.

Dos estudios mostraron reducción de la estadía hospitalaria utilizando POC;^{119,120} uno concluyó que con un protocolo acelerado se podrían dar altas rápidas en pacientes de muy bajo riesgo de padecer MACE,¹²¹ otro midió un porcentaje significativo de altas exitosas comparadas con los pacientes que no fueron evaluados con POC,¹²³ Kemper y col¹³⁵ concluyeron que con POC no se necesita preparación especial de la muestra lo que reduciría los tiempos y los errores de manipulación, y Body y col¹⁴⁰ que se pueden identificar a pacientes de muy bajo riesgo y darles el alta rápidamente y con seguridad aceptable.

Costos.

Tres estudios (13%) tenían el análisis de costos como objetivo principal;^{120,123,127} en uno hubo un aumento de los costos pero asociado con un panel de biomarcadores en los que se incluía cTn con mioglobina y CK-MB;¹²³ en este estudio también se concluyó que usar el panel de biomarcadores con CK-MB y mioglobina no era superior a la evaluación con cTn sola, lo que hipotéticamente reduciría los costos. En dos estudios los costos no cambiaron por el uso de POC.^{123,127} Aunque algunos estudios también mencionaron una reducción de costos, como no fue el objetivo primario sino un hallazgo secundario, no se los consideró para el análisis. En Argentina, para nuestro conocimiento, no hay estudios de costo-efectividad para cTn medida por POC por lo que no se puede aplicar la metodología propuesta por Drummond y col,¹⁴³ y recomendada para las Guías clínicas por Antioch y col.¹⁴⁴

En pacientes con dolor torácico agudo en la UDT, la cTn medida con POC tiene precisión diagnóstica adecuada, tiene impacto clínico y podría ser costo-efectiva en nuestro país, si evita demoras innecesarias en la guardia, internaciones o altas inadecuadas, reducción de estudios innecesarios o derivaciones a otros centros. Debido a los estrictas medidas de bioseguridad necesarias durante la pandemia de COVID-19, las mediciones de cTn con POC podrían disminuir el tiempo de permanencia y evitar aglomeraciones, evitar el traslado de personal del laboratorio central a la guardia para la extracción de muestras y reducir el tránsito de personal por el establecimiento y se puede trasladar el dispositivo POC al lugar en donde se encuentra el paciente (guardia, UTI, quirófano, sala, etc.). Actualmente, existen dispositivos POC para medir hs-cTn, pero aún no hay datos suficientes de su evaluación por lo que no se harán recomendaciones sobre ellos.

CONSIDERACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Basado en los criterios de la OMS adaptados para el diagnóstico de SCA, los siguientes criterios fueron evaluados:¹⁰⁶

- **Accesible (bajo costo por test):** aun no demostrado, pero considerando los costos actuales en centros de mediana o baja complejidad que deban derivar la muestra de sangre o el paciente, es posible que sea costo-efectivo. Teniendo en cuenta que la performance diagnóstica de cTn es superior a la de CK-MB podría reducir estadía en la sala de emergencias e internaciones, estudios innecesarios, derivaciones a otros centros de una misma ciudad o a ciudades alejadas, eventos cardíacos mayores, mortalidad, y eventual retorno a la actividad laboral de individuos en los que se descarte un SCA u otra patología que eleva troponina (embolia pulmonar, miocarditis, etc.).
- **Sensible (pocos falsos negativos):** los equipos POC más recientes tienen una sensibilidad de 59 a 100% y el VPN es de 95 a 100%.
- **Específico (pocos falsos positivos):** los equipos POC más modernos mostraron una especificidad de 91 a 99%.
- **Amigable para los usuarios:** los estudios mostraron un uso simple, en el lugar donde fue necesario, fáciles de manipular con mínimo entrenamiento del personal.
- **Rápido:** el tiempo de espera desde la colocación de la muestra de sangre en el dispositivo POC hasta la lectura del resultado varía entre 12 y 14 minutos según el dispositivo.
- **Equipo independiente:** equipos portátiles, de pequeño tamaño, utilizan energía eléctrica y tienen batería independiente con autonomía de varias horas. Utilizan un solo kit de determinación por paciente con escasa manipulación de la muestra de sangre (extracción de la muestra y colocación en el dispositivo), lo que reduciría el traslado de las muestras y el riesgo de accidentes en el personal.
- **Utilizable por quienes lo necesitan:** pueden ser manejados por médicos, enfermeras, bioquímicos, técnicos u otro personal de salud con entrenamiento adecuado, aunque no requiere adiestramiento de alta complejidad.

CONSIDERACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

- Los protocolos de uso de dispositivos POC deben tener en cuenta la evaluación clínica con un score de riesgo, ya que el biomarcador por sí solo no hace el diagnóstico final (Tabla 2).
- Se puede medir cTn con POC desde las 3 horas desde el comienzo de los síntomas o del ingreso, pero por razones de seguridad en nuestro medio, se recomienda un protocolo con la primera medición a las 4 horas, contando desde el inicio de los síntomas si es posible; si no es posible, contar desde el ingreso (Figura 1).
- Si la primera medición muestra un valor por encima del límite superior de referencia, se puede tomar una decisión clínica ya que cualquier elevación de cTn en un paciente con clínica de un evento agudo se considera de riesgo [internar, demorar en la sala de emergencias para una segunda muestra, iniciar tratamiento, derivar, etc. (Figura 1).
- Si el resultado de la primera muestra está por debajo del límite superior de referencia, se recomienda una segunda muestra al menos 2 horas después (es decir, 6 horas desde el inicio de los síntomas).
- Igualmente, si la primera medición fuera anormal, se recomienda una segunda medición al menos dos horas después para establecer la curva de acuerdo a los criterios de la Definición Universal de Infarto de Miocardio (Figura 1).

¿ES SEGURO HACER UNA SOLA MEDICIÓN DE TROPONINA CUANDO HAY RESTRICCIONES POR LOS COSTOS?

Para la utilización de una sola medición de troponina deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos: costos, tiempos hasta el resultado de la medición, universalidad, puntos de corte y valores predictivos positivos y negativos.

Método de evaluación de los estudios.

Se revisaron 3 estudios originales que incluyeron a 21.309 pacientes y 2 meta-análisis con 18.669 individuos evaluados por dolor torácico agudo con hs-cTn. La calidad de los estudios según la herramienta GRADE fue alta en tres, moderada en uno y baja en uno.

Troponina convencional (hasta 4ª generación).

Las Guías Nacionales de Manejo del Dolor Torácico de la FAC 2011, proponían que con cTn convencional (no de alta sensibilidad, hasta 4ª generación incluida) que, si no se hacen dos mediciones escalonadas, “alternativamente

TABLA 2.
Score HEART^{167,170} (con modificaciones)

Historia (síntomas)	Alta sospecha	2
	Moderada sospecha	1
	Baja sospecha	0
ECG	Depresión/elevación del ST	2
	Bloqueo completo de rama derecha o izquierda, hipertrofia ventricular izquierda, marcapasos	1
	Cambios no específicos	0
EdAd	>65 años	2
	45 a 64 años	1
	<45 años	0
Factores de Riesgo*	>3 factores de riesgo o enfermedad aterosclerótica	2
	1 o 2 factores de riesgo	1
	Sin factores de riesgo	0
Troponina	>3 veces el límite superior de referencia	2
	1-3 veces el límite superior de referencia	1
	≤ al límite superior de referencia	0

* Factores de riesgo: Hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, tabaquismo (actual o en los últimos 3 meses), historia familiar (padres o hermanos con enfermedad cardiovascular antes de los 65 años) y enfermedad aterosclerótica (infarto de miocardio previo, angioplastia coronaria o cirugía de revascularización miocárdica previas, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio previos, arteriopatía periférica).

<3 puntos bajo riesgo clínico; >4 puntos alto riesgo clínico

puede emplearse al menos una medición a las 8 horas del inicio del dolor de pecho”, utilizado como punto de corte el percentil 99 para el laboratorio local.¹⁴⁵ Sin embargo, esta recomendación ha sido superada por las hs-cTn.

Troponinas de alta sensibilidad.

La característica principal que distingue a las hs-cTn con respecto a las generaciones anteriores es su mayor capacidad de detección a niveles sanguíneos más bajos, que se hace aparente en valores cercanos al percentil 99. Esto genera un área bajo la curva ROC de sensibilidad mayor, pudiendo detectar más individuos con un SCA que antes no eran diagnosticados por los métodos de troponina convencional. Al tener una mayor capacidad de detección, puede descubrir eficazmente áreas de daño miocárdico en sus fases iniciales, reduciendo los periodos de ventana.

UTILIZACIÓN DE UNA SOLA DETERMINACIÓN DE HS-CTN PARA DESCARTAR UN SCA

En una cohorte de 703 pacientes, se analizó una única determinación de hs-cTnT en pacientes con dolor torácico agudo para descartar infarto de miocardio. La media de tiempo de inicio de los síntomas a la medición de troponina fue de 3 horas y media. Se analizaron 3 puntos de corte: <3 ng/L, entre 3 y 14 ng/L y >14 ng/L. La población con un punto de corte <3 ng/L no presentó infarto de miocardio a 6 meses de seguimiento, lo que representa una sensibilidad de 100% para excluir este evento.¹⁴⁶ Un estudio multicéntrico evaluó mediante una sola determinación de hs-cTnT (Roche) o hs-cTnI (Siemens, Beckman Coulter y Abbott) la capacidad para detectar o excluir un infarto agudo de miocardio en pacientes con dolor torácico luego de las 2 horas del comienzo de los síntomas. Valores indetectables de hs-TnT al ingreso permitieron estratificar al 26,5% de los pacientes como de muy bajo riesgo con un VPN muy alto (98,6%) y así planificar el alta en forma rápida y segura. Con los ensayos de hs-cTnI se estratificó como de muy bajo riesgo entre 11% a 14% de los pacientes, según la marca utilizada. Esta estratificación fue aplicable a muchos más pacientes con hs-TnT que con hs-cTnI.¹⁴⁷ El estudio de Bandstein y col¹⁴⁸ analizó un registro de ingresos consecutivos de más de 14.600 pacientes durante 2 años al departamento de emergencia; se evaluaron los resultados en pacientes con un ECG sin signos de isquemia y una sola determinación de hs-cTnT con un punto de corte <5 ng/L. Con este enfoque, 61% de los pacientes tuvieron hs-cTnT <5 ng/L al ingreso y el VPN para excluir un infarto agudo de miocardio a 30 días fue de 99,8% y el VPN para muerte fue de 100%; esto sugiere fuertemente que se puede dar de alta con mínimo riesgo de infarto o muerte a 30 días, a pacientes con un ECG no isquémico y una medición al ingreso de hs-cTnT por debajo del límite de detección (<5 ng/L). Una revisión sistemática y meta-análisis de 23 estudios, evaluó resultados de una sola determinación para descartar un infarto de miocardio en la sala de emergencias. El modelo incluyó 3 valores de hs-cTnT: límite de blanco (3 ng/L) y límite de detección (5 ng/L) en 4 publicaciones respectivamente, y el percentil 99 (14 ng/L) en 20 publicaciones. En la población evaluada con puntos de corte entre 3 y 5 ng/L se observó una sensibilidad de 97,4% y para el percentil 99 de 89,5%. Se demostró que, si se utiliza una sola medición de hs-cTnT a partir de las 3 horas del comienzo de los síntomas con un punto de corte en 14 ng/L se perderán de diagnosticar 2 o 3 pacientes con infarto de miocardio, pero menos de uno si se utiliza el límite de blanco (3 ng/L) o el límite de detección (5 ng/L).¹⁴⁹

Un meta-análisis colaborativo sobre 11 estudios en pacientes que acudieron a la sala de emergencias con dolor torácico y un ECG no diagnóstico, que incluyó a 9.241 pacientes de bajo riesgo, mostró que en casi un tercio de la población un valor por debajo del límite de detección para hs-cTnT (5 ng/L) permitió un alta segura descartando un

infarto de miocardio con una sensibilidad de 98,7% y un VPN de 99,3%. Además, mostró una alta sensibilidad para MACE a 30 días. Si bien esta estrategia disminuye tiempos y costos, debe ser utilizada en pacientes con bajo riesgo o baja sospecha clínica de un SCA y con un comienzo de los síntomas mayor a las 2 horas.¹⁵⁰ Otros estudios proponen diferentes valores de corte para hs-cTnT, ya sea para detectar un SCA (3 ng/L), infarto de miocardio (5 ng/L) o muerte (14 ng/L).¹⁵¹ El análisis de estos resultados sugiere que si se utilizan valores de corte bajos para troponinas de alta sensibilidad (el límite de blanco o el límite de detección) después de 2 o 3 horas del inicio de los síntomas, podría ser suficiente una sola medición para descartar un infarto agudo de miocardio (*Figura 2*). Sin embargo, esta estrategia debe implementarse cuidadosamente debido a la alta imprecisión del ensayo y al mayor efecto de la variación de los distintos lotes de reactivos a bajas concentraciones de hs-cTn. En la práctica clínica diaria, el percentil 99 del ensayo índice, utilizando muestras tomadas al ingreso del paciente, podría ser capaz de excluir el infarto agudo de miocardio con suficiente precisión cuando se combina con los resultados de la historia, el examen clínico y el electrocardiograma inicial (*Figura 2*).

CONSIDERACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

- En pacientes con sospecha de un SCA es necesario realizar una evaluación del riesgo inicial utilizando un score clínico o un modelo matemático para determinar el riesgo estimado en el paciente individual.
- En los subgrupos de bajo riesgo se puede realizar una única determinación utilizando troponinas de alta sensibilidad (hs-cTnT o hs-cTnI)
- La medición de hs-cTn debe realizarse después de dos o tres horas desde el inicio de los síntomas
- Se pueden utilizar valores de corte bajos, como el límite de blanco o el límite de detección, tanto para la hs-cTnT como para hs-cTnI
- Los resultados deben ser interpretados según la probabilidad pretest del paciente individual, los hallazgos del examen físico y del ECG.

ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS CON TROPONINA DE ALTA SENSIBILIDAD EN LA UNIDAD DE DOLOR TORÁCICO

El dolor torácico agudo representa aproximadamente 3 a 10% de las consultas no traumáticas.^{36,152,153,154,155,156,157,158} De los pacientes hospitalizados por este síntoma, aproximadamente 1 de cada 3 o 4 tendrá el diagnóstico de SCA.^{36,155-158} y aproximadamente 2% o más serán dados de alta errónea-

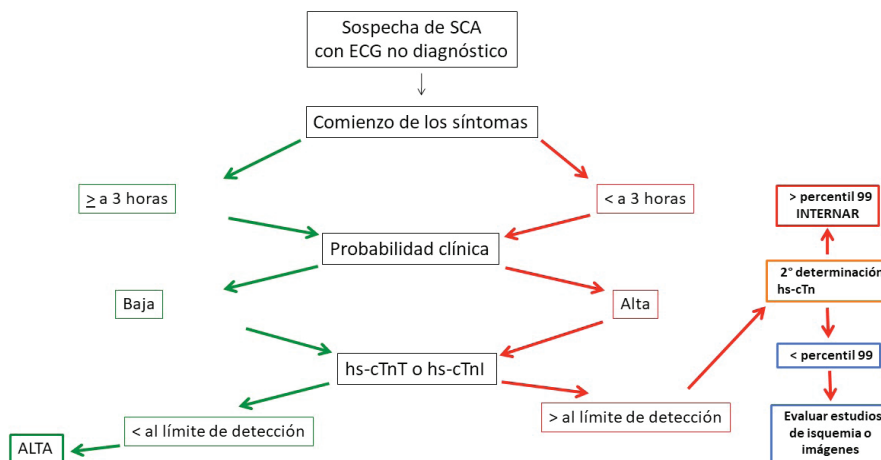
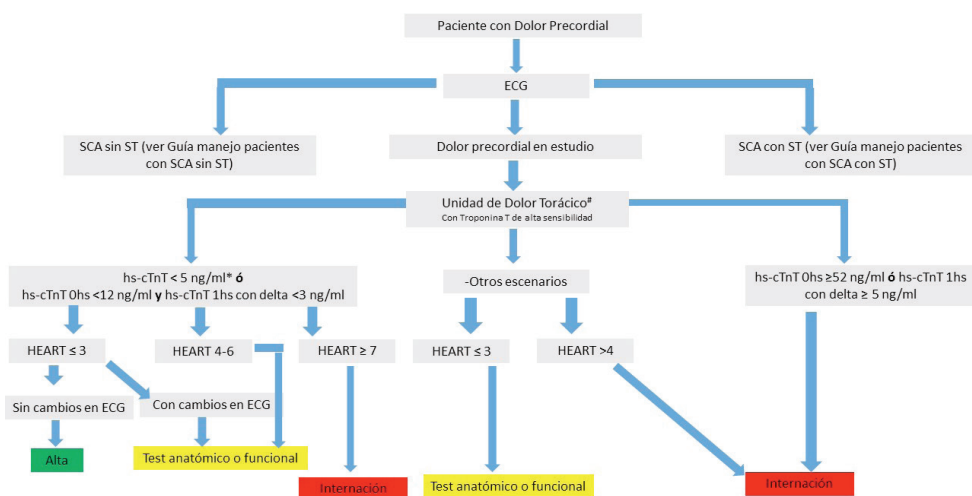
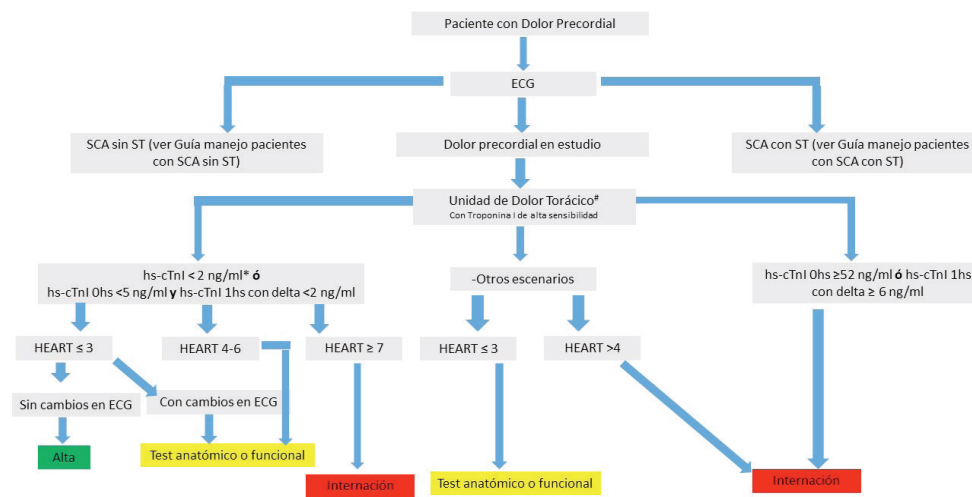


FIGURA 2. Algoritmo para evaluación del dolor torácico agudo con una sola medición de hs-cTn.



*En todos los escenarios se debe excluir concomitantemente otras causas de dolor precordial según sospecha clínica *Paciente que consulta con más de 3hs desde el inicio del dolor (puede estar o no con dolor actualmente)

FIGURA 3. Algoritmo para evaluación del dolor torácico agudo con mediciones de hs-cTnT (Roche, Elecsys)



*En todos los escenarios se debe excluir concomitantemente otras causas de dolor precordial según sospecha clínica *Paciente que consulta con más de 3hs desde el inicio del dolor (puede estar o no con dolor actualmente)

FIGURA 34 Algoritmo para evaluación del dolor torácico agudo con mediciones de hs-cTnI (Abbott, Architect)

mente con otro diagnóstico lo cual incrementa dos veces la morbimortalidad a los 30 días.¹⁵⁸ Sumado al desafío diagnóstico que representa esta entidad, existe el reto de realizar un diagnóstico rápido para confirmar o descartar un SCA con el fin iniciar precozmente el tratamiento en caso de que lo fuera, o dar de alta al paciente en forma precoz y segura.^{32,36,159,160} Es por ello que existen múltiples scores de riesgo cuando la entidad clínica no termina de encuadrar en un SCA, pero genera la sospecha.

Método de evaluación de los estudios.

Para evaluar los scores y los protocolos acelerados de diagnóstico se seleccionaron 14 estudios que involucraron a 36.702 pacientes y 3 meta-análisis que incluyeron 72.684 individuos, adaptables a la práctica clínica de Argentina.

Dentro de las puntuaciones de riesgo están el score GRA-CE (*Global Registry of Acute Coronary Events*), TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) y HEART (*History, ECG, Age, Risk Factors, and Troponin*).^{161,162,163,164,165,166,167,168,169,170} Este último tiene la particularidad de haber sido diseñado específicamente para esta población de pacientes, en el que se combinan datos clínicos, electrocardiográficos y la medición de troponina, lo que le otorga una puntuación sencilla de recordar y lo ha convertido en una herramienta útil y simple.¹⁶⁷⁻¹⁷⁰ Pero, como todas las puntuaciones de riesgo, tiene sus falencias principalmente cuando el paciente presenta solamente elevación de troponina o cambios electrocardiográficos que pueden arrojar una puntuación baja subestimando el riesgo.¹⁶⁸ Una de las principales utilidades de la medición de hs-cTn es en el algoritmo de 0/1hs ó 0/2hs para los pacientes en la UDT con sospecha de SCA.^{32,171,172,173,174,175,176} Pero esto no invalida realizar mediciones con menos de una hora de diferencia (45 minutos) o incluso con más de 2 horas de diferencia entre las tomas de las muestras de hs-cTn, como fue demostrado en el estudio COMPASS-MI, el cual brinda además una plataforma donde se pueden cargar los hallazgos de la medición de hs-cTn y calcular el riesgo (www.compass-mi.com).¹⁷³ Si bien la diferencia en valores absolutos ha demostrado ser más útil que la diferencia en valores relativos, también la evidencia avala el uso de la medición cualitativa de hs-cTn.^{175,177,178,179} También, la combinación de una medición de troponina con los hallazgos electrocardiográficos y/o con una puntuación de riesgo, incrementan el VPN para descartar infarto agudo de miocardio.^{22,179} En base a lo analizado, la mejor estratificación para el diagnóstico y pronóstico de los pacientes que ingresan a la UDT surgiría de la combinación de una puntuación de riesgo y la utilización del algoritmo de 0/1h ó 0/2hs para los centros que disponen de hs-cTn y en caso de no contar con esta, se propone derivar al paciente a un centro que lo pueda realizar o hacer más mediciones de troponina convencional. La elección de una puntuación de riesgo en particular dependerá de cada centro pero este Comité sugiere la combinación del score HEART con medición de hs-cTn (*Tabla 2; Figuras 3 y 4*).

REFLEXIONES FINALES

Actualmente el mundo está viviendo una crisis sanitaria y económica que tiene precedentes históricos hace 102 años durante la llamada "gripe española" ocurrida entre 1.918 y 1.920 que afectó a todo el globo.^{180,181} La pandemia de COVID-19 también afecta a nuestro país y en momentos de cambios bruscos, la evaluación de pacientes se puede ver seriamente afectada como ya ocurrió en el periodo 1999-2002, llamado periodo de crisis, comparado con el periodo post-crisis (2003-2004).^{182,183} En aquel periodo de crisis, Gurfinkel y col¹⁸³ observaron una tendencia a mayor mortalidad en quienes padecieron un SCA, con mayor elevación de biomarcadores en los hospitalizados pero una significativa menor utilización de recursos como coronariografía, uso de angioplastia coronaria y drogas como heparina de bajo peso molecular, beta bloqueantes, estatinas e inhibidores de la enzima convertidora. La iniciativa *Stent-Safe a Life! Argentina* ha registrado al comienzo de la pandemia una reducción del número de infartos hospitalizados comparado con igual periodo de 2019 y, aunque hubo un aumento de casos hospitalizados en los meses de mayo a julio, nuevamente hubo una caída en agosto, probablemente debido a la mayor circulación comunitaria de SARS-CoV-2 y una posible disminución de las consultas por dolor torácico agudo.¹⁸⁴ Sin dudas, estos datos deben estimular a los médicos y a las asociaciones científicas a no promover en el público el temor sino el cuidado, usando las medidas preventivas conocidas y a estimular la consulta ante la presencia de síntomas sospechosos de SCA. El trabajo pionero de Gurfinkel y col^{185,186,187,188} con la vacuna para la gripe posterior a un SCA, también debe ser remarcado como uno de los hitos históricos de la cardiología mundial para la prevención secundaria de nuevos eventos isquémicos, ya que SARS-CoV-2 es capaz de provocar severos eventos trombóticos y cardiovasculares, también será controlado a través de la vacunación. Finalmente, en estos momentos difíciles no debe decaer la calidad de la atención de emergencia y el trabajo del médico de guardia debe ser valorado, ya que con su esfuerzo cotidiano contribuye a reducir la mortalidad de la enfermedad cardiovascular.

In memoriam. El Dr. Gerardo Fernández Cid, miembro del Comité de Cardiopatía Isquémica y ex Jefe de Terapia Intensiva del Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú, de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, falleció recientemente y a él dedicamos este Consenso.

BIBLIOGRAFIA

- Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* **1992**; 327:146-150.
- White HD. Will new higher-precision troponins lead to clarity or confusion? *Curr Opin Cardiol* **2008**; 23:292-295.
- Cheng Y, Regnier M. Cardiac troponin structure-function and the influence of hypertrophic cardiomyopathy associated mutations on modulation of contractility. *Arch Biochem Biophys* **2016**; 601: 11-21.
- Gordon AM, Homsher E, Regnier M. Regulation of contraction in striated muscle. *Physiol Rev* **2000**; 80: 853-924.

5. Thygesen J, Mair J, Giannitsis E, et al. How to use high-sensitive cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* **2012**; 33: 2252-2257.
6. López LE, Ramos HR, Quiroga Castro WA, et al. Troponinas cardíacas de alta sensibilidad. Aspectos bioquímicos que debe conocer el cardiólogo clínico para interpretar los resultados. *Rev Fed Arg Cardiol* **2018**; 47: 57-61.
7. Jaffe AS, Vasile VC, Milone M. Diseased skeletal muscle: a noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* **2011**; 58: 1819-1824.
8. Clerico A, Fortunato A, Ripoli A, et al. Distribution of plasma cardiac troponin I values in healthy subjects: pathophysiological considerations. *Clin Chem Lab Med* **2008**; 46: 804-848.
9. Santaló Bel M, Guindo J, Ordoñez Llanos J. Marcadores biológicos de necrosis miocárdica. *Rev Esp Cardiol* **2003**; 56: 703-720.
10. Wu AHB, Christenson RH, Greene DN, et al. Clinical Laboratory Practice Recommendations for the Use of Cardiac Troponin in Acute Coronary Syndrome: Expert Opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem* **2018**; 64: 645-655.
11. Katrukha AG, Bereznikova AV, Esakova TV, et al. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clin Chem* **1997**; 43: 1379-1385.
12. Armbruster DA, Pry T. Limit of blank, limit of detection and limit of quantitation. *Clin Biochem Rev* **2008**; 29 (Suppl 1): S49-S52.
13. Molina DK, DiMaio VJ. Normal organ weights in men: part I-the heart. *Am J Forensic Med Pathol* **2012**; 33: 362e367.
14. Molina DK, DiMaio VJ. Normal organ weights in women: part I-the heart. *Am J Forensic Med Pathol* **2015**; 36: 276e281.
15. Cain PA, Ahl R, Hedstrom E, et al. Age and gender specific normal values of left ventricular mass, volume and function for gradient echo magnetic resonance imaging: a cross sectional study. *BMC Med Imaging* **2009**; 9: 2.
16. Dickerson JA, Nagaraja HN, Raman SV. Gender-related differences in coronary artery dimensions: a volumetric analysis. *Clin Cardiol* **2010**; 33: E44eE49.
17. Cauty JM. Coronary blood flow and myocardial ischemia. Braunwald's Heart Disease. Ninth edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; **2012**: 1049e1110, chapter 52.
18. Eggers KM, Lindahl B. Impact of sex on cardiac troponin concentrations - A critical appraisal. *Clin Chem* **2017**; 63: 9.
19. Smilowitz NR, Sampson BA, Abrecht CR, et al. Women have less severe an extensive coronary atherosclerosis in fatal cases of ischemic heart disease: an autopsy study. *Am Heart J* **2011**; 161: 681e688.
20. Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem* **2012**; 58: 1574e1581.
21. Thygesen J, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* **2019**; 40: 237-269.
22. Ramos HR, López LE, Castro WQ, et al. High-sensitivity cardiac troponins: sex-specific values in clinical practice. Precision or confusion? *Hellenic J Cardiol* **2019**; 60:171-177.
23. Romiti GF, Cangemi R, Toriello F, et al. Sex-Specific Cut-Offs for High-Sensitivity Cardiac Troponin: Is Less More? *Cardiovasc Ther* **2019**; 2019: 9546931.
24. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* **2004**; 328: 1490.
25. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: Critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res* **2004**; 4: 38.
26. Mercuri M, Baigrie B, Upshur REG. Going from evidence to recommendations: Can GRADE get us there? *J Eval Clin Pract* **2018**; 24: 1232-1239.
27. Ramos HR. La utilidad de las Guías de Práctica Clínica depende de su calidad. El instrumento AGREE II para la evaluación de Guías y el sistema GRADE para calificar la evidencia la evidencia y la fortaleza de las recomendaciones. *Rev Fed Arg Cardiol* **2020**; 49: 28-35.
28. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol* **2011**; 40: 139-146.
29. Paolasso E, Bono J, Castro R, et al. Guías Síndrome coronario agudos con elevación del segmento ST. *Rev Fed Arg Cardiol* **2012**; 41: 218.
30. Bono J, Caruso O, Castellanos R, et al. Guías Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. *Rev Fed Arg Cardiol* **2014**; 43: 38.
31. Muntaner J, Paterlini G, Bono J, et al. Guía de Síndromes Coronarios Agudos sin elevación del ST. Suplemento *Rev Fed Arg Cardiol* 2018. Actualización Octubre **2018**. Disponible en: www.revistafac.org.ar Consultado el 24 de agosto de 2020.
32. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267-315.
33. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* **2014**; 130: 2354-2394.
34. Singh G, Baweja P. Creatine kinase-MB: the journey to obsolescence. *Am J Clin Pathol* **2014**; 141: 415-419.
35. Trevelyan J, Needham EW, Smith SC, et al. Sources of diagnostic inaccuracy of conventional versus new diagnostic criteria for myocardial infarction in an unselected UK population with suspected cardiac chest pain, and investigation of independent prognostic variables. *Heart* **2003**; 89: 1406-1410.
36. Ramos HR, Bono JO, Quiroga W, et al. Encuesta Nacional de manejo del dolor torácico. *Rev Fed Arg Cardiol* **2006**; 35: 157-163.
37. Storrow AB, Lindsell CJ, Han JH, et al. Discordant cardiac biomarkers: frequency and outcomes in emergency department patients with chest pain. *Ann Emerg Med* **2006**; 48: 660-665.
38. Newby LK, Roe MT, Chen AY, et al. Frequency and clinical implications of discordant creatine kinase-MB and troponin measurements in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* **2006**; 47: 312-318.
39. Goodman SG, Steg PG, Eagle KA, et al. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* **2006**; 151: 654-660.
40. Singh G, Baweja PS. Creatine kinase-MB: the journey to obsolescence. *Am J Clin Pathol* **2014**; 141: 415-419.
41. Safdar B, Bezek SK, Sinusas AJ, et al. Elevated CK-MB with a normal troponin does not predict 30-day adverse cardiac events in emergency department chest pain observation unit patients. *Crit Pathw Cardiol* **2014**; 13: 14-19.
42. Ramos H, Escudero M, Vargas E, et al. Estudio comparativo de CKMB y Troponinas cardíacas en pacientes con posible síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Comparative study of CKMB and cardiac troponin in patients with suspected acute coronary syndrome without st elevation. *Rev Fed Arg Cardiol* **2014**; 43: 192-196.
43. Baroni S, Gabrielli M, Ferrigno F, et al. Lack of utility of CK-MB in combination with troponin I for the diagnosis of acute coronary syndrome. *Intern Emerg Med* **2020**; 10.1007/s11739-020-02399-9. doi:10.1007/s11739-020-02399-9
44. van der Linden N, Klinkenberg N, Bekers O, et al. Prognostic value of basal high-sensitive cardiac troponin levels on mortality in the general population: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* **2016**; 95: e 5703
45. Sze J, Mooney J, Barzi F, et al. Cardiac Troponin and its Relationship to Cardiovascular Outcomes in Community Populations - A Systematic Review and Meta-analysis. *Heart Lung Circ* **2016**; 25: 217-228.
46. Sandoval Y, Bielinski SJ, Lori BD, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risk stratification based on measurements of troponin and coronary artery calcium. *J Am Coll Cardiol* **2020**; 76: 357-370.
47. Roos A, Kadesjö E, Sartipy U, et al. Causes of death in relation to stable troponin levels including chronic myocardial injury. *Int J Cardiol* **2020**; 306: 133-139.
48. Vrsalovic M. Prognostic effect of cardiac troponin elevation in acute aortic dissection: A meta-analysis. *Int J Cardiol* **2016**; 214: 277-2278.

49. Humble CA, Huang S, Jammer JB et al. Prognostic performance of preoperative cardiac troponin and perioperative changes in cardiac troponin for the prediction of major adverse cardiac event and mortality in non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **2019**; 14:e0215094.
50. Vaz HU, Guimaraes RB, Dutra O. Challenges in high-sensitive troponin assay interpretation for intensive therapy. *Rev Bras Ter Intensiva* **2019**; 31: 93-105.
51. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez Onsurbe P, et al. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* **1988**; 9: 534-540.
52. Müller-Bardorff M, Weidtmann B, Giannitsis E, et al. Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. *Clin Chem* **2002**; 48: 673-675.
53. El-Menyar A, Asim M, Nabir S, et al. Implications of elevated cardiac troponin in patients presenting with acute pulmonary embolism: an observational study. *J Thorac Dis* **2019**; 11: 3302-3314.
54. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, et al. Highly sensitive troponin assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* **2010**; 31: 1836-1844.
55. Kaeberich A, Seeber V, Jiménez D, et al. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* **2015**; 45: 1323-1331.
56. Faller N, Limacher A, Méan M, et al. Predictors and Causes of Long-Term Mortality in Elderly Patients with Acute Venous Thromboembolism: A Prospective Cohort Study. *Am J Med* **2017**; 130: 198-206.
57. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* **2019**; 40: 902-910.
58. El-Menyar A, Sathian B, Al-Thani H. Elevated serum cardiac troponin and mortality in acute pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *Respir Med* **2019**; 157: 26-35.
59. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* **2011**; 124: 2716-2724.
60. Hogg K, Haslam S, Hinchliffe E, et al. Does high-sensitivity troponin measurement aid in the diagnosis of pulmonary embolism? *J Thromb Haemost* **2011**; 9: 410-412.
61. Xu SL, Yang J, Zhang CF, et al. Serum cardiac troponin elevation predicts mortality in patients with pulmonary hypertension: A meta-analysis of eight cohort studies. *Clin Respir J* **2019**; 13: 82-91.
62. Waschki B, Alter P, Zeller T, et al. High-sensitivity troponin I and all-cause mortality in patients with stable COPD: an analysis of the COSYCONET study. *Eur Respir J* **2020**; 55: 1901314.
63. Pavasini R, d'Ascenzo F, Campo G, et al. Cardiac troponin elevation predicts all-cause mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* **2015**; 191: 187-193.
64. Kerr G, Ray G, Wu O, et al. Elevated troponin after stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* **2009**; 28: 220-226.
65. Anders B, Alonso A, Artemis D, et al. What does elevated high-sensitive troponin I in stroke patients mean: concomitant acute myocardial infarction or a marker for high-risk patients? *Cerebrovasc Dis* **2013**; 36: 211-217.
66. Jespersen CM, Fischer Hansen J. Myocardial stress in patients with acute cerebrovascular events. *Cardiology* **2008**; 110: 123-128.
67. Sandhu R, Aronow WS, Rajdev A, et al. Relation of cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol* **2008**; 102: 632-634.
68. El-Menyar A, Sathian B, Wahlen BM, Al-Thani H. Serum cardiac troponins as prognostic markers in patients with traumatic and non-traumatic brain injuries: A meta-analysis. *Am J Emerg Med* **2019**; 37: 133-142.
69. Scheitz JF, Mochmann HC, Erdur H, et al. Prognostic relevance of cardiac troponin T levels and their dynamic changes measured with a high-sensitivity assay in acute ischaemic stroke: analyses from the TRELAS cohort. *Int J Cardiol* **2014**; 177: 886-893.
70. Oras J, Grivans C, Dalla k et al. High-Sensitive Troponin T and N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide for Early Detection of Stress-Induced Cardiomyopathy in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* **2015**; 23: 233-242.
71. Yoghi, S, Chang AD, Ricci BA et al. Early Elevated Troponin Levels After Ischemic Stroke Suggests a Cardioembolic Source. *Stroke* **2018**; 49: 121-126.
72. El-Menyar A, Sathian B, Wahlen BM, et al. Serum cardiac troponins as prognostic markers in patients with traumatic and non-traumatic brain injuries: A meta-analysis. *Am J Emerg Med* **2019**; 37: 133-142.
73. Scheitz JF, Mochmann HC, Erdur H, et al. Prognostic relevance of cardiac troponin T levels and their dynamic changes measured with a high-sensitivity assay in acute ischaemic stroke: analyses from the TRELAS cohort. *Int J Cardiol* **2014**; 177:886-893.
74. Yoghi, S, Chang AD, Ricci BA et al. Early Elevated Troponin Levels After Ischemic Stroke Suggests a Cardioembolic Source. *Stroke* **2018**; 49: 121-126.
75. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization [published correction appears in *N Engl J Med* **2004**; 351: 1296-1305].
76. Manske CL, Thomas W, Wang Y, et al. Screening diabetic transplant candidates for coronary artery disease: identification of a low risk subgroup. *Kidney Int* **1993**; 44: 617-621.
77. Michos ED, Wilson LM, Yeh HC, et al. Prognostic value of cardiac troponin in patients with chronic kidney disease without suspected acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* **2014**; 161: 491-501.
78. Kraus D, von Jeinsen B, Tzikas S, et al. Cardiac Troponins for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc* **2018**; 7: e008032.
79. Vinnakota S, Scott CG, Rodeheffer RJ, Chen HH. Estimated Glomerular Filtration Rate, Activation of Cardiac Biomarkers and Long-Term Cardiovascular Outcomes: A Population-Based Cohort. *Mayo Clin Proc* **2019**; 94: 2189-2198.
80. Lim E, Lee MJ. Optimal cut-off value of high-sensitivity troponin I in diagnosing myocardial infarction in patients with end-stage renal disease. *Medicine (Baltimore)*. **2020**; 99: e18580.
81. Keller T, Wanner C, Krane V, et al. Prognostic Value of High-Sensitivity Versus Conventional Cardiac Troponin T Assays Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* **2018**; 71: 822-830.
82. Ma L, Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* **2017**; 238: 151-158.
83. Tehrani DM, Fan W, Nambi V, et al. Trends in Blood Pressure and High-Sensitivity Cardiac Troponin-T With Cardiovascular Disease: The Cardiovascular Health Study. *Am J Hypertens* **2019**; 32: 1013-1020.
84. Furer V, Shenhar-Tsarfaty S, Berliner S, et al. Prevalence of high-sensitivity cardiac troponin T in real-life cohorts of psoriatic arthritis and general population: a cross-sectional study. *Rheumatol Int* **2020**; 40: 437-444.
85. Lim W, Qushmaq I, Devereaux PJ, et al. Elevated cardiac troponin measurements in critically ill patients. *Arch Intern Med* **2006**; 166: 2446-2454.
86. Gibson TA, Weiss RE, Sun BC. Predictors of Short-Term Outcomes after Syncope: A Systematic Review and Meta-Analysis. *West J Emerg Med* **2018**; 19: 517-523.
87. Tzolos E, Adamson PD, Hall PS, et al. Dynamic Changes in High-Sensitivity Cardiac Troponin I in Response to Anthracycline-Based Chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **2020**; 32: 292-297.
88. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, et al. Elevated Cardiac Troponin T in Patients With Skeletal Myopathies *J Am Coll Cardiol* **2018**; 71: 1541-1549.
89. Lippi G, Cervellin G, Sanchis-Gomar F. Predicting mortality with cardiac troponins: recent insights from meta-analyses. *Diagnosis (Berl)* **2019**; doi:10.1515/dx-2019-0061
90. Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B et al. Cardiac Troponin Elevation in Patients Without a Specific Diagnosis. *J Am Coll Cardiol* **2019**; 73: 1-9.
91. Januzzi JL Jr, McCarthy CP. Trivializing an Elevated Troponin: Adding Insult to Injury? *J Am Coll Cardiol* **2019**; 73:10-12.

92. Zapata G, Sala G, Mendo D y col. Utilidad de un algoritmo en pacientes con dolor precordial sin cambios en el electrocardiograma en la unidad del dolor de pecho. *Anuario Fundación Dr. J. R. Villavicencio* **2005**, XIII, 133-136. Disponible en: <http://www.villavicencio.org.ar/PORTAL/index.php?si s=2&ubq=4&sc=11&men=34&anu=2005> Accedido el 31 de julio de 2020.
93. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* **2011**; 162: 81-88.
94. Conde D, Costabel JP, Lambardi F. Algorithm for probable acute coronary syndrome using high-sensitivity troponin T assay vs fourth-generation troponin T assay. *Am J Emerg Med* **2013**; 31: 1226-1229.
95. Cortes MM, Lambardi F, Ariznavarreta P, et al. Utilidad del score HEART con troponina de alta sensibilidad para la evaluación de pacientes con dolor torácico. *Rev Argent Cardiol* **2018**; 86: 333-337.
96. McCord J, Cabrera R, Lindahl B, et al. Prognostic Utility of a Modified HEART Score in Chest Pain Patients in the Emergency Department. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* **2017**; 10: e003101.
97. Baro R, Haseeb S, Ordoñez S, et al. High-sensitivity cardiac troponin T as a predictor of acute Total occlusion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Cardiol* **2019**; 42: 222-226.
98. Piombo A, Lax J, Cianciulli T, et al. Repercusión de la elevación de troponina T con valores normales de creatinina sobre la función ventricular en los síndromes coronarios agudos. *Rev Argent Cardiol* **2012**; 80: 145-150.
99. Lipinski MJ, Baker NC, Escárcaga RO, et al. Comparison of conventional and high-sensitivity troponin in patients with chest pain: a collaborative meta-analysis. *Am Heart J* **2015**; 169: 6-16.
100. Aguirre P, Reyes G, Blanche JT, et al. Valor en la práctica diaria de la troponina T ultrasensible para el diagnóstico de infarto de miocardio. *Insuf Card* **2014**; 9: 2-7.
101. Nacke L, Blanchet J, Reyes G, et al. Eficacia de distintos puntos de corte de la troponina T ultrasensible para el diagnóstico de infarto. *Rev Fed Arg Cardiol* **2014**; 43: 141-145.
102. Mauro V, Rafaelli A, Castillo Costa YB, et al. Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST y troponina ultrasensible. ¿Es el final de la estrategia conservadora? *Rev Argent Cardiol* **2018**; 86: 352-357.
103. Kost, GJ. Principles and practice of point-of-care testing. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; **2002**.
104. Urdea M, Penny LA, Olmsted SS, et al. Requirements for high impact diagnostics in the developing world. *Nature* **2006**; 444 (Suppl 1): 73-79.
105. Apple FS, Chung AY, Kogut ME, et al. Decreased patient charges following implementation of point-of-care cardiac troponin monitoring in acute coronary syndrome patients in a community hospital cardiology unit. *Clin Chim Acta* **2006**; 370: 191-195.
106. Drain PK, Hyle EP, Noubary F, et al. Diagnostic point-of-care tests in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* **2014**; 14: 239-249.
107. Regan B, O'Kennedy R, Collins D. Point-of-Care Compatibility of Ultra-Sensitive Detection Techniques for the Cardiac Biomarker Troponin I-Challenges and Potential Value. *Biosensors (Basel)* **2018**; 8: 114.
108. Roth A, Malov N, Golovner M, et al. The "SHAHAL" experience in Israel for improving diagnosis of acute coronary syndromes in the prehospital setting. *Am J Cardiol* **2001**; 88: 608-610.
109. Svensson L, Axelsson C, Nordlander R, et al. Elevation of biochemical markers for myocardial damage prior to hospital admission in patients with acute chest pain or other symptoms raising suspicion of acute coronary syndrome. *J Intern Med* **2003**; 253: 311-319.
110. Di Serio F, Lovero R, Leone M, et al. Integration between the tele-cardiology unit and the central laboratory: methodological and clinical evaluation of point-of-care testing cardiac marker in the ambulance. *Clin Chem Lab Med* **2006**; 44: 768-773.
111. Ecollan P, Collet JP, Boon G, et al. Pre-hospital detection of acute myocardial infarction with ultra-rapid human fatty acid-binding protein (H-FABP) immunoassay. *Int J Cardiol* **2007**; 119: 349-354.
112. Sørensen JT, Terkelsen CJ, Steengaard C, et al. Prehospital troponin T testing in the diagnosis and triage of patients with suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* **2011**; 107: 1436-1440.
113. Stengaard C, Sørensen JT, Ladefoged SA, et al. Quantitative point-of-care troponin T measurement for diagnosis and prognosis in patients with a suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* **2013**; 112: 1361-1366.
114. Ezekowitz JA, Welsh RC, Gubbels C, et al. Providing Rapid Out of Hospital Acute Cardiovascular Treatment 3 (PROACT-3). *Can J Cardiol* **2014**; 30: 1208-1215.
115. Ezekowitz JA, Welsh RC, Weiss D, et al. Providing rapid out of hospital acute cardiovascular treatment 4 (PROACT-4). *J Am Heart Assoc* **2015**; 4: e002859.
116. Rasmussen MB, Stengaard C, Sørensen JT, et al. Predictive value of routine point-of-care cardiac troponin T measurement for prehospital diagnosis and risk-stratification in patients with suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* **2017**; 2048872617745893.
117. van Dongen DN, Fokkert MJ, Tolsma RT, et al. Value of Prehospital Troponin Assessment in Suspected Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* **2018**; 122: 1610-1616.
118. Alghamdi A, Body R. Prehospital cardiac Troponin testing to "rule out" acute coronary syndromes using point of care assays. *Emerg Med J* **2018**; 35: 572-574.
119. Loten C, Attia J, Hullick C, et al. Point of care troponin decreases time in the emergency department for patients with possible acute coronary syndrome: a randomised controlled trial. *Emerg Med J* **2010**; 27:194-198.
120. Goodacre S, Bradburn M, Fitzgerald P, et al. The RATPAC (Randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac markers) trial: a randomised controlled trial of point-of-care cardiac markers in the emergency department. *Health Technol Assess* **2011**; 15: iii-xi, 1-102.
121. Than M, Cullen L, Reid CM, et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet* **2011**; 377: 1077-1084.
122. Collinson P, Goodacre S, Gaze D, et al, on behalf of the RATPAC Research Team. Very early diagnosis of chest pain by point-of-care testing: comparison of the diagnostic efficiency of a panel of cardiac biomarkers compared with troponin measurement alone in the RATPAC trial. *Heart* **2012**; 98: 312e318.
123. Bradburn M, Goodacre SW, Fitzgerald, et al. Interhospital variation in the RATPAC Trial (Randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac markers). On behalf of the RATPAC Research Team. *Emerg Med J* **2012**; 29: 233e238.
124. Schneider HG, Ablitt P, Taylor J. Improved sensitivity of point of care troponin I values using reporting to below the 99 th percentile of normals. *Clin Biochem* **2013**; 46: 979-982.
125. Palamalai V, Murakami MM, Apple FS. Diagnostic performance of four point of care cardiac troponin I assays to rule in and rule out acute myocardial infarction. *Clin Biochem* **2013**; 46: 1631-1635.
126. Nilsson S, Andersson PO, Borgquist L, et al. Point-of-Care Troponin T Testing in the Management of Patients with Chest Pain in the Swedish Primary Care. *Int J Family Med* **2013**; 2013: 532093.
127. Nilsson S, Andersson A, Janzon M, et al. Cost consequences of point-of-care troponin T testing in a Swedish primary health care setting. *Scand J Prim Health Care* **2014**; 32: 241-247.
128. Aldous S, Richards MA, George PM, et al. Comparison of new point-of-care troponin assay with high sensitivity troponin in diagnosing myocardial infarction. *Int J Cardiol* **2014**; 177: 182-186.
129. Asha SE, Cooke A, Walter E, et al. Three-month outcome of patients with suspected acute coronary syndrome using point-of-care cardiac troponin-T testing compared with laboratory-based cardiac troponin-T testing: a randomised trial. *Emerg Med J* **2015**; 32: 601-607.
130. Sardi AR, Lamoureux JA, Cohn TM, et al. Point-of-Care Testing of Troponin Levels Compared With Automated Laboratory Evaluation: A Reliability Study. *Crit Care Nurs Q* **2016**; 39:345-351.
131. Ter Avest E, Visser A, Reitsma B, et al. Point-of-care troponin T is inferior to high-sensitivity troponin T for ruling out acute myocardial infarction in the emergency department. *Eur J Emerg Med* **2016**; 23: 95-101.
132. Venge P, van Lippen L, Blaschke S, et al. Equal clinical performance of a novel point-of-care cardiac troponin I (cTnI) assay with a commonly used high-sensitivity cTnI assay. *Clin Chim Acta* **2017**; 469: 119-125.
133. Wilke P, Masuch A, Fahren O, et al. Diagnostic performance of point-of-care and central laboratory cardiac troponin assays in an emergency department. *PLoS ONE* **2017**; 12: e0188706.

134. Juliano M, Wason C. Comparison of Point-of-Care versus Laboratory Troponin Testing in an Emergency Department Setting. *Mil Med* **2017**; 182: e1938–e1940.
135. Kemper DW, Semjonov V, de Theije F, et al. Analytical evaluation of a new point of care system for measuring cardiac Troponin I. *Clin Biochem* **2017**; 50: 174–180.
136. Christ M, Geier F, Blaschke S, et al. Clinical performance of a new point-of-care cardiac troponin I test. *Clin Chem Lab Med* **2018**; 56: 1336–1344.
137. Pickering JW, Young JM, George PM, et al. Validity of a Novel Point-of-Care Troponin Assay for Single-Test Rule-Out of Acute Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol* **2018**; 3: 1108–1112.
138. Suzuki K, Komukai K, Nakata K, et al. The Usefulness and Limitations of Point-of-care Cardiac Troponin Measurement in the Emergency Department. *Internal Medicine* **2018**; 57: 1673–1680.
139. Suh D, Keller DI, Hof D, et al. Rule-out of non-ST elevation myocardial infarction by five point of care cardiac troponin assays according to the 0 h/3 h algorithm of the European Society of Cardiology. *Clin Chem Lab Med* **2018**; 56: 649–657.
140. Body R, Almashali M, Morris N, et al. Diagnostic accuracy of the T-MACS decision aid with a contemporary point-of-care troponin assay. *Heart* **2019**; 105: 768–774.
141. Pecoraro V, Banfi G, Germagnoli L, et al. A systematic evaluation of immunoassay point-of-care testing to define impact on patients' outcomes. *Ann Clin Biochem* **2017**; 54: 420–431.
142. Mueller M, Vafaei M, Biener M, et al. Cardiac Troponin T. *Circ J* **2013**; 77: 1653–1661.
143. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press; **2005**.
144. Antioch KM, Drummond MF, Niessen LW, Vondeling H. International lessons in new methods for grading and integrating cost effectiveness evidence into clinical practice guidelines. *Cost Eff Resour Alloc* **2017**; 15: 1.
145. Ramos HR, Allende G, Bono J O, et al. Diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios agudos. Unidad de Dolor Torácico. *Rev Fed Arg Cardiol* **2011**. Disponible en <https://www.fac.org.ar/404.php> Acceso 20 de Septiembre de 2020.
146. 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: 1332–1339.
147. Rubini Giménez M, Hoeller R, Reichlin T, et al. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *Int J Cardiol* **2013**; 168: 3896–3901.
148. Bandstein N, Ljung R, Johansson M, et al. Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **2014**; 63: 2569–2578.
149. 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.
150. Pickering JW, Than MP, Cullen L, et al. Rapid Rule-out of Acute Myocardial Infarction With a Single High-Sensitivity Cardiac Troponin T Measurement Below the Limit of Detection: A Collaborative Meta-analysis. *Ann Intern Med* **2017**; 166: 715–724.
151. Costabel JP, Garmendia CM, Campos R, et al. Utilidad de una única determinación de Troponina T de alta sensibilidad para descartar infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo o muerte por cualquier causa en pacientes que ingresan por dolor torácico. *Rev Fed Arg de Cardiol* **2018**; 47: 97–101.
152. Goodacre S, Cross E, Arnold J, et al. The health care burden of acute chest pain. *Heart* **2005**; 91: 229–230.
153. Martínez-Sellés M, Bueno H, Sacristán A, et al. Chest pain in the emergency department: incidence, clinical characteristics, and risk stratification. *Rev Esp Cardiol (English edn)* **2008**; 61: 953–959.
154. Bhuiya F, Pitts S and McCaig L. Emergency department visits for chest pain and abdominal pain: United States, 1999–2008. *NCHS Data Brief* **2010**; 43: 1–8.
155. Möckel M, Searle J, Muller R, et al. Chief complaints in medical emergencies: do they relate to underlying disease and outcome? The Charité Emergency Medicine Study (CHARITEM). *Eur J Emerg Med* **2013**; 20: 103–108.
156. Ekelund U, Akbarzadeh M, Khoshnood A, et al. Likelihood of acute coronary syndrome in emergency department chest pain patients varies with time of presentation. *BMC Research Notes* **2012**; 5: 420.
157. Bjørnsen LP, Naess-Pleyem LE, Dale J, et al. Description of chest pain patients in a Norwegian emergency department. *Scand Cardiovasc J* **2019**; 53: 28–34.
158. Pope JH, Auferheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* **2000**; 342: 1163–1170.
159. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Clinical use of high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **2017**; 70: 996–1012.
160. Januzzi, JR J, Mahler S, Christenson R, et al. Recommendations for Institutions Transitioning to High-Sensitivity Troponin Testing. JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* **2019**; 73: 1059–1077.
161. Stracke S, Dörr O, Heidt MC, et al. GRACE risk score as predictor of in-hospital mortality in patients with chest pain. *Clin Res Cardiol* **2010**; 99: 627–631.
162. Poldervaart JM, Langedijk M, Backus BE, et al. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol* **2017**; 227: 656–661.
163. Hess EP, Agarwal D, Chandra S, et al. Diagnostic accuracy of the TIMI risk score in patients with chest pain in the emergency department: a meta-analysis. *CMAJ* **2010**; 182: 1039–1044.
164. Greenslade JH, Chung K, Parsonage WA, et al. Modification of the Thrombolysis in Myocardial Infarction risk score for patients presenting with chest pain to the emergency department. *Emerg Med Australas* **2018**; 30: 47–54.
165. Reaney PDW, Elliott HI, Noman A, et al. Risk stratifying chest pain patients in the emergency department using HEART, GRACE and TIMI scores, with a single contemporary troponin result, to predict major adverse cardiac events. *Emerg Med J* **2018**; 35: 420–427.
166. Fernando SM, Tran A, Cheng W, et al. Prognostic Accuracy of the HEART Score for Prediction of Major Adverse Cardiac Events in Patients Presenting With Chest Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med* **2019**; 26: 140–151.
167. Six AJ, Backus BE, Kelder JC. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Neth Heart J* **2008**; 16: 191–196.
168. Van Den Berg P and Body R. The HEART score for early rule out of acute coronary syndromes in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* **2018**; 7: 111–119.
169. Frisoli TM, Nowak R, Evans KL, et al. Henry Ford HEART Score Randomized Trial: Rapid Discharge of Patients Evaluated for Possible Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* **2017**; 10: e003617.
170. McCord J, Cabrera R, Lindahl B, et al. Prognostic Utility of a Modified HEART Score in Chest Pain Patients in the Emergency Department. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* **2017**; 10: e003101.
171. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* **2012**; 172: 1211–1218.
172. Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, et al. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ* **2015**; 187: E243–E252.
173. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, et al. 0/1-Hour triage algorithm for myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation* **2018**; 137: 436–451.
174. Stepinska J, Lettino M, Ahrens I et al. Diagnosis and Risk Stratification of Chest Pain Patients in the Emergency Department: Focus on Acute Coronary Syndromes. A Position Paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* **2020**; 9: 76–89.
175. Twerenbold R, Costabel J, Nestelberger T, et al. Outcome of Applying the ESC 0/1-hour Algorithm in Patients With Suspected Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* **2019**; 74: 483–494.

176. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* **2020**; ehaa575. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
177. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Koechlin L, et al. Early Diagnosis of Myocardial Infarction With Point-of-Care High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *J Am Coll Cardiol* **2020**; 75: 1111–1124.
178. Mueller M, Biener M, Vafaie M, et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin Chem* **2012**; 58: 209–218.
179. Neumann JT, Twerenbold R, Ojeda F et al. Application of High-Sensitivity Troponin in Suspected Myocardial Infarction. *N Engl J Med* **2019**; 380: 2529–2540.
180. Keegan JJ. The prevailing pandemic of influenza. *J Am Med Assoc* **1918**; 71: 1051–1055.
181. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918–1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med* **2002**; 76: 105–115.
182. Ramos HR. View from Argentina: chest pain centers progress. *Crit Pathw Cardiol* **2005**; 187–192.
183. Gurfinkel EP, Bozovich GE, Dabbous O, et al. Socio economic crisis and mortality. Epidemiological testimony of the financial collapse of Argentina. *Thromb J* **2005**; 3: 22.
184. Stent-Save a Life Argentina. Reporte Stent-Safe a Life Argentina COVID-19 Agosto **2020**. Disponible en: <http://stentsavealife.com.ar/newsletter/> - Accedido el 23 de septiembre de 2020.
185. Gurfinkel E, Leon de la Fuente RL, Mendiz O et al. Influenza vaccine pilot study in acute myocardial infarction and planned percutaneous coronary intervention. The Flu Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study Group. *Circulation* **2002**; 105: 2143–2148.
186. Leon de la Fuente R, Gurfinkel E, Toledo D et al. Influenza vaccine pilot study in Acute Myocardial Infarction and Planned Percutaneous Coronary Interventions. The FLUVACS Study. Subgroup analysis. *Rev Esp Cardiol* **2003**; 56: 949–954.
187. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, et al. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* **2004**; 25: 25–31.
188. Gurfinkel EP, de la Fuente RL. Two-year follow-up of the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Registry. *Tex Heart Inst J* **2004**; 31: 28–32.