

Marcadores cardíacos en Terapia Intensiva

Dr. Pedro Amonte Gallo

Cardiólogo, Intensivista, Internista
 Coordinador del Centro de Terapia Intensiva de Hospital Evangélico
 Ex Profesor Adjunto de Cardiología y Terapia Intensiva
 Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.



Resumen: Los niveles en sangre de los marcadores cardíacos se elevan en diversas situaciones clínicas que cursan con injuria cardíaca.

Entre ellos se distinguen marcadores de lesión miocárdica, de sobrecarga cardíaca y marcadores inflamatorios.

En el presente artículo se evalúa su utilidad y pertinencia en pacientes ingresados en centros de terapia intensiva, cuyas características los hacen singulares.

Se analizan las indicaciones con una lógica de relación costo/beneficio, además de los fundamentos teóricos de los mismos.

Palabras clave: Marcadores cardíacos, troponinas, injuria cardíaca, cuidados de terapia intensiva.

Abstract: Cardiac markers rise in various clinical situations with cardiac injury.

Among them there are markers of myocardial injury, cardiac overload and inflammatory markers.

In this article we assess their usefulness and pertinence in patients admitted to intensive care units, whose characteristics make them unique.

Indications are analyzed with a logic cost/benefit relation, besides their theoretical background.

Keywords: Cardiac markers, troponins, cardiac injury, intensive care.

Introducción

La causa más común de injuria cardíaca es la *isquemia* y *el infarto*, pero no son las únicas.

Los enfermos críticos, por razones obvias, son oligosintomáticos y en ellos la complicación o afectación cardíaca por otra patología, condiciona un pronóstico distinto y requiere de tratamiento.

Los marcadores cardíacos de disponibles hoy en día pueden subdividirse en:

- *marcadores de lesión miocárdica*
- *marcadores de sobrecarga cardíaca*
- *marcadores de fibrinólisis*
- *marcadores inflamatorios*

Estos marcadores, muy útiles en el contexto de cuadros cardiológicos puros, deben ser usados e interpretados con cautela cuando se usan para diagnóstico en enfermos con infección o multiinjurados.

En algunos enfermos complejos y graves su uso seriado puede ser útil para monitorear la evolución del tratamiento.

E-mail: lospeches@gmail.com

Marcadores de lesión miocárdica

Troponinas

Como ya hemos dicho en un artículo precedente,⁽²¹⁾ el diagnóstico de *lesión miocárdica* –isquémica o no– se centra en la determinación de las troponinas en sangre,^(1,3) porque poseen la mejor correlación con los datos histológicos.

La lesión miocárdica se diagnostica cuando se comprueba una *concentración de troponina superior al percentil 99*; con excepción de la isquemia post-angioplastia donde se requiere un ascenso de 4 veces el nivel de discriminación.

Si el *contexto* es de una historia de isquemia, el ascenso de las troponinas mostrará la presencia de un infarto o una angina de riesgo; si el contexto es de embolia pulmonar marcará riesgo de compromiso hemodinámico y si se están usando citostáticos para tratamiento antineoplásico, su elevación muestra un efecto cardiotoxico.^(2,3)

Las troponinas son marcadoras de *daño miocárdico*, pero *no de la naturaleza del mismo*.

¿Cómo se establece entonces la naturaleza del daño? es a través de la **historia clínica** que reconocemos si la enfermedad isquémica es aguda o sub aguda.

En la **isquemia**, una vez producido el daño, *los marcadores suben desde las 2 a 4 horas del evento y suelen mantenerse altos entre 7-10 días*, acompañándose la mayoría de las veces de trastornos en el electrocardiograma.^(1, 4)

En la **embolia pulmonar**, como veremos más adelante, hay hipoxia sin edema pulmonar, el ECG muestra sobrecarga derecha, y el ecocardiograma dilatación del ventrículo derecho (VD) y/o compromiso de la motilidad de la pared lateral media del VD.⁽⁵⁾ Las troponinas descienden en 1 o 2 días.

En el caso de la toxicidad por **citostáticos** los marcadores comienzan a subir en sucesivas series sin alcanzar los valores de isquemia; esta situación señala que se debe interrumpir su administración (Ver Tabla 1).

Las dos **Troponinas T e I**, son homólogas en su uso clínico. Su sensibilidad, valor predictivo positivo y negativo para la isquemia es clínicamente superponible. Su detección se hace por ELISA (anticuerpos marcados).

El fabricante del test de Troponina T es único, lo que hace que los valores de referencia sean universales. La Troponina I es producida por varios fabricantes.

Cuando se produce la lesión se libera la proteína íntegra y fracciones. En la circulación la troponina se sigue fraccionando en subproductos. Los anticuerpos de cada fabricante actúan contra diferentes fracciones de proteínas, lo cual hace que los valores discriminatorios para Troponina I sean diferentes según el fabricante. El médico deberá estar en conocimiento de los valores de referencia en su hospital si se usa Troponina I.

Recientemente se ha introducido en el mercado la **Troponina ultrasensible** (HS-Tr), para la detección de ambas Troponinas T e I.⁽⁷⁾ Con esta troponina, el valor discriminador es **40 ng/ml a las 3 h**.

En pacientes con dolor precordial y ECG normal o dudoso, un valor de HS-Tr por debajo de 40 ng/ml a las 3 h, tiene un **valor predictivo negativo** (VPN) para infarto de un 84% y un **valor predictivo positivo** (VPP) de 85,7%, superior al nivel antedicho. Esto significa alta probabilidad que el dolor haya sido por **daño miocárdico isquémico**.

Se ha señalado que **cuando el valor supera los 100 ng/ml** se está frente a un **síndrome coronario agudo (SCA) seguro y de alto riesgo** (por área extensa amenazada).

Riechlin⁽⁸⁾ comunica en su trabajo, realizado en un grupo de 872 pacientes con dolor precordial entre 1 y 12 h previas a la consulta, que HS-Tr T de 12 ng/ml, o que no aumentó más de 3 ng/ml en 1 hora; tiene un VPN para infarto de 99% con una mortalidad por

cualquier causa de 0,2% a 30 días. A estos pacientes se les puede otorgar el alta inmediatamente.

Los pacientes cuya primera determinación era 52 ng/ml, o en quienes la concentración de HS-Tr T sube más de 5 ng/ml en la primera hora, cuentan con un VPP para infarto o angina inestable de 84% y una especificidad de 97%. Su mortalidad a 30 días fue de 4,5 %.

Las personas del grupo con valores entre los consignados (12 ng/ml a 52 ng/ml) deberían ser observadas y valoradas con otras técnicas. Si se confirman estos resultados, las estadías en emergencia, el uso de test de ejercicio o tomografías se reducirían enormemente.

En un paciente en respirador la extensión del edema en la radiología puede tener varias causas, una puede ser el agravio miocárdico con insuficiencia cardíaca. Si las troponinas aumentan, muestran que hay daño miocárdico con lo que el agravamiento del edema será cardiogénico; este compromiso cardíaco no necesariamente es isquémico.

Valor Pronóstico de las Troponinas

En la enfermedad isquémica el ascenso de las troponinas tanto T como I se asocia a **peor pronóstico**, su ascenso es uno de los considerados por el Score TIMI para categorizar el riesgo.

Ambas son de valor clínico comparable, salvo en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) y hemodiálisis donde la Troponina T⁽⁷⁾ puede estar alta sin compromiso isquémico. En centros de terapia intensiva (CTI) esta situación es importante porque con frecuen-

Tabla 1. Cuadros clínicos de pacientes en CTI que pueden elevar los niveles de Troponinas

- Arritmias
- Disección de Aorta
- Insuficiencia Cardíaca Aguda
- Cardiomiopatía (post parto)
- Vasculitis
- Contusión Cardíaca.
- Quimioterapia
- Hipertensión arterial severa
- Miocarditis
- Embolia Pulmonar.
- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)
- Takotsubo
- Insuficiencia renal
- Hipertensión endocraneana (HEC)
- Hipertensión pulmonar severa
- Ablación por radiofrecuencia
- Cardioversión eléctrica (CVE)
- Pericarditis
- Ejercicio extremo

cia se encuentran ingresados pacientes portadores de IRC o con necesidad de diálisis.

No se deben prodigar las determinaciones de troponinas; se deben usar para resolver situaciones donde el diagnóstico de compromiso cardíaco es difícil y donde un tratamiento adecuado cambia el pronóstico.

Asimismo, no debemos hacer determinaciones para valorar el pronóstico en enfermos críticos no cardíacos, ya que éste depende en su mayoría de otros factores más que del nivel de troponinas.

Creatinfosfokinasa MB

La Creatinfosfokinasa fracción MB (CPK-MB) comienza a liberarse entre 2-4 h luego del evento isquémico, llega al máximo a las 24 h y se normaliza a las 72 h de la isquemia con lesión. Cumple un rol muy importante en la actualidad para el diagnóstico, sin embargo, la superan las troponinas en sensibilidad y especificidad.

A nuestro entender, como se normaliza en 72 h, la CPK-MB es útil **frente a un nuevo dolor** al tercer, cuarto o quinto día en un paciente reperfundido. En ese momento las troponinas pueden encontrarse elevadas por el episodio inicial y un nuevo aumento de la CPK-MB muestra reclusión.

Novack y cols⁽⁹⁾, en el estudio EVENT, analizaron la incidencia de infarto post-angioplastia mediante la dosificación de Troponinas y CPK-MB; las cuales debían superar 4 veces el límite de discriminación para diagnosticar infarto. Encontraron un 7,2% de pacientes con infarto según la CPK-MB y 24,3% según las troponinas. La mortalidad de los pacientes que tenían la CPK-MB elevada superó ampliamente la de los pacientes con troponinas elevadas; lo cual ejemplifica que la **CPK-MB señala lesiones más extensas**.

Proteína de unión a ácidos grasos

Las proteínas de unión a ácidos grasos (PUAG) son pequeñas proteínas que facilitan el transporte intrace-

lular de los ácidos grasos y otros lípidos. Son liberadas a la circulación tanto por la isquemia como por la necrosis cardíaca.

Hay un tipo cardíaco que aparece en sangre entre 1 y 3 hs, normalizándose entre las 12 y 24 h. Tiene una sensibilidad de 93%, superior a la de Troponina.⁽⁸⁾ No obstante, es prudente esperar más trabajos que confirmen estos hallazgos.

Marcadores de sobrecarga cardíaca

Péptidos Natriuréticos

El **BNA, BNP, tipo c y la urodilatina**; constituyen un sistema basado en una familia de péptidos y receptores específicos en otros tejidos que regulan el metabolismo hidromineral. Se distinguen por su composición y lugar del organismo donde fueron aislados inicialmente. Con criterio práctico, denominaremos a todos BNP.

El BNP se encuentra en varios parénquimas incluido el corazón. Dentro de la célula se encuentra como una pre-hormona de 134 aminoácidos.

Cuando la pared de una cavidad (aurícula o ventrículo) se distiende éste es liberado al torrente sanguíneo. La endoproteasa corina lo divide en BNP y NT-pro BNP. El primero es un mediador que inhibe la endotelina 1, disminuye las resistencias periféricas y promueve la natriuresis. El NT-pro BNP no es biológicamente activo, pero es un marcador en todo igual al BNP, salvo que el BNP se metaboliza en el receptor y el NT pro-BNP se elimina por la orina.

La vida media del BNP es media hora, la del NT pro-BNP 24 h; por lo tanto el BNP es mejor reflejo de un evento agudo. Ambos ascienden cuando hay **distensión** de una cavidad, aun sin síntomas.

Se ha demostrado la utilidad de la determinación de cualquiera de los dos marcadores en emergencia para determinar la causa de disnea en pacientes complejos.⁽⁹⁻¹⁰⁾

La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud



• Actualización médica continua

• Todas las especialidades médicas y quirúrgicas

• Escrita por destacados profesionales



Contactenos: www.farmanuario.com - tendencias@farmanuario.com

Al mismo tiempo, son útiles en el seguimiento intrahospitalario del tratamiento de la insuficiencia cardíaca (que cuando es adecuado debe acompañarse de su descenso) y para el alta ya que si sus valores persisten altos la tasa de re-hospitalización es también muy alta.

La **insuficiencia cardíaca con FEVI baja** muestra valores de **péptidos natriuréticos más altos** que si ésta se encuentra preservada. De todos modos, este resultado no sustituye el uso del ecocardiograma para valorar la función cardíaca.

El nivel discriminatorio depende de la edad y del sexo (es mayor en las mujeres), por lo que recomendamos que se interpreten los valores por la referencia que dé el laboratorio donde son realizados. Como ejemplo: un valor de BNP < 100 pg/ml tiene una sensibilidad de 90% y una especificidad de 75% que permitiría **descartar insuficiencia cardíaca**; si usamos 50 pg/ml como umbral, la sensibilidad pasa a 97% mientras que la especificidad cae a 62%.

Para confirmar Insuficiencia Cardíaca Aguda se aceptan valores de **BNP > 125 pg/ml hasta 75 años; por encima se necesita que supere los 450 pg/ml**.

Lo más importante, cuando se usa BNP para diagnóstico, es que el nivel discriminatorio es distinto para una persona con **insuficiencia cardíaca aguda** del paciente que tiene una insuficiencia cardíaca crónica

-con niveles altos debidos a esta-, que actualmente se agravó.

Se acepta que para la Insuficiencia Cardíaca Aguda un valor de BNP de 125 pg/ml es diagnóstico, mientras que en Insuficiencia Cardíaca Crónica agudizada se requieren valores > 400 pg/ml. Con el NT-pro BNP se debe ajustar según el valor de referencia del laboratorio.

En terapia intensiva estos péptidos pueden estar aumentados por la insuficiencia renal o la sepsis, no siempre por insuficiencia cardíaca; razón por lo cual no los usamos sin orientación clínica. Analizaremos más adelante las situaciones en las que son de utilidad.⁽¹¹⁾

Marcadores de fibrinólisis

La fibrina formada en un trombo sufre lisis por los mecanismos normales de la misma. Como consecuencia de esto se encuentran en sangre fragmentos de fibrina; entre ellos los **dímeros D**.

Los dímeros D se pueden medir mediante técnica de inmunoensayo (ELISA), por test de aglutinación en suero o en sangre total (como point of care). De los tres métodos el más sensible es la técnica de ELISA que tiene una sensibilidad de 98 a 100%; una especificidad entre 35 a 39%; con un VPN de 98 a 100% y un VPP de

3 a 40%⁽²⁰⁾; utilizando 0,5 mg/dl como concentración de referencia.

Basta mirar los números precedentes para darse cuenta que los dímeros D son excelentes para **descartar una trombosis** de significado clínico; si son negativos la mortalidad a 30 días es del 0,4%.

Sin embargo, son poco útiles para afirmarla. Se debe tener en cuenta que se elevan no solo frente a una trombosis **también se elevan en un hematoma post cirugía, en el curso de una infección y durante el embarazo**.

La determinación de dímeros D es de utilidad en diversas situaciones clínicas:

- Para descartar una flebotrombosis venosa profunda, si son negativos no se justifica el uso de ultrasonografía.
- Frente a la posibilidad de tromboembolismo pulmonar (TEP), si son negativos y la gammagrafía es de mediana o baja probabilidad, se descarta también.
- Durante el uso de drogas fibrinolíticas, donde su ascenso confirma efectividad del tratamiento.
- En los pacientes con prótesis valvulares o con fibrilación auricular anticoagulados, cuando se logra el tiempo de protrombina deseado, hay interferencia de la warfarina con la síntesis de las proteínas de la coagulación. Si se quiere medir la eliminación en la formación de trombos, el valor de dímeros D debe encontrarse por debajo de 0,5 mg/dl.
- Cuando se suspende una anticoagulación; p.e. luego de flebotrombosis, hay autores que al mes miden los dímeros D. Si están elevados se indica retomar la anticoagulación.

Marcadores inflamatorios

Se han estudiado varios marcadores inflamatorios en el contexto de la cardiología convencional, sobre todo para la etiopatogenia de la enfermedad coronaria. Dentro de ellos cabe citar PCR, IL18, fibrinógeno.

En el ámbito de la terapia intensiva, existen tantas causas para elevar dichos marcadores, que su uso no se encuentra indicado. El hacerlo, aumenta los costos sin beneficio para el enfermo.

Situaciones clínicas prácticas

Insuficiencia Cardíaca Aguda

En este contexto **las Troponinas** pueden estar aumentadas sin que exista enfermedad coronaria, su nivel elevado agrava el pronóstico.

El valor de **BNP alto** confirma el diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda y deberá observarse su descenso con el tratamiento. Esto es importante sobre todo cuando se usan fármacos, a veces imprescindibles

en el manejo agudo, que han demostrado aumentar la mortalidad como los inotrópicos o vasoconstrictores (noradrenalina). La continuación de su uso hasta la mejoría de los parámetros hemodinámicos requiere la constatación de una mejoría de la saturación venosa mixta, lactacidemia y descenso del BNP.

Hay evidencia en la literatura científica de mejoría clínica sin descenso del BNP, sin embargo, estos pacientes no evolucionan favorablemente más adelante.

Insuficiencia Renal Crónica

Es muy frecuente que enfermos en diálisis tengan ingreso a los CTI por razones diversas, en general infecciosas.

El enfermo en diálisis al ingreso en terapia intensiva presenta en general HTA, insuficiencia cardíaca, probablemente enfermedad coronaria, alto gasto por la fistula y eventualmente infección. Suele ser difícil el diagnóstico de insuficiencia cardíaca.

En estas situaciones los marcadores deben ser utilizados con una orientación diagnóstica clara.

La Troponina T puede estar aumentada, sin presentar isquemia miocárdica, en insuficiencia renal crónica (IRC) y sobre todo en pacientes dializados. Pero como estos enfermos tienen una prevalencia de enfermedad coronaria grave se debe siempre, ante concentraciones de troponinas elevadas, descartar isquemia miocárdica. Para hacer diagnóstico de evento coronario agudo se requiere un ascenso del 20% de la concentración que tenía el enfermo entre 4 y 9 hs luego del evento clínico guía.

El no descenso del BNP o NT-pro BNP, así como la presencia de troponinas aumentadas, agrava el pronóstico.

Embolia pulmonar

Si la embolia ocluye por uno o varios trombos un área significativa del árbol pulmonar, existe sobrecarga cardíaca con **ascenso de las troponinas y BNP**. Cuando esto sucede, automáticamente el paciente deja de ser de bajo riesgo para pasar a ser de riesgo intermedio.

Si además se comprueba dilatación del VD, trastornos de la motilidad de la pared lateral media, con ascenso de uno o dos marcadores, se convierte en un paciente con pronóstico grave con una mortalidad superior al 15%; aun sin compromiso hemodinámico actual.

En esta situación se debe considerar el uso de trombolíticos.⁽¹³⁻¹⁴⁾

Neumopatía aguda

En nuestra experiencia observamos diariamente que una neumopatía aguda luego de su inicio muestra deterioro del intercambio gaseoso y aparecen en la otra base pulmonar elementos de edema. Entonces nos preguntamos si estamos frente a la progresión de la

La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud



- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

Secciones

- Puestas al día
- Opinión de experto
- Estudios clínicos
- Encares terapéuticos
- Actualizaciones diagnósticas
- Actualidad terapéutica

Contáctenos: www.farmanuario.com
tendencias@farmanuario.com

infección pulmonar o si el paciente ha presentado una insuficiencia cardíaca como complicación.

Un metanálisis reciente publicado en la literatura inglesa (diciembre del 2011), encontró que la frecuencia de las complicaciones cardíacas de la neumonía adquirida en la comunidad era:

- Insuficiencia Cardíaca: 17,7%
- Síndrome Coronario Agudo: 14,1%
- Arritmias: 5,3%

El ascenso de las troponinas o BNP -no el valor inicial, sino la curva- es a nuestro criterio útil, porque el tratamiento cambia radicalmente según sea el agravamiento respiratorio, infeccioso o cardíaco.

Los eventos coronarios post-neumopatía aguda pueden ser por complicación de placa provocada por mediadores inflamatorios, y aunque raramente, puede provocar el síndrome de Takotsubo o miocardiopatía inducida post-stress.

Sepsis

Entre el 12 y 80% de los pacientes con sepsis tiene las **troponinas aumentadas**; estos pacientes son de mal pronóstico.⁽¹⁵⁾

El **aumento del BNP** muestra, con una especificidad del 70%, depresión miocárdica en la sepsis. Se debe tener presente en la interpretación que en un 30% puede no deberse a compromiso cardíaco.⁽¹⁶⁾

La determinación de las Troponinas o BNP **no está justificada**, con excepción de una indicación por compromiso del gasto cardíaco de origen dudoso, cambios en el electrocardiograma o edema pulmonar.

Edema de pulmón no cardiogénico

Se ha reportado que un BNP < 250 pg/ml apoya fuertemente el diagnóstico de edema pulmonar no cardiogénico, sobre todo cuando se usa en enfermos sin insuficiencia renal.⁽¹⁴⁾

BNP para la extubación

Se ha comunicado que si los pacientes tienen un BNP superior a 270 pg/ml o 1359 pg/ml de NT-pro-BNP la extubación muy probablemente fracasará por la insuficiencia cardíaca subyacente.

Nosotros indicamos el intento por los parámetros clásicos, cuando un intento fracasa recién ahí determinamos los valores de BNP.

Conclusión

Los marcadores cardíacos son un avance indudable. A pesar de esto, no son la panacea.

Tienen un alto costo y su uso indiscriminado aumentaría los gastos sin beneficio para el enfermo y con sangría económica de los servicios.

Su uso con un adecuado razonamiento clínico, aporta datos que pueden mejorar el pronóstico de los enfermos, y también disminuir costos al diagnosticar complicaciones oligosintomáticas que permiten instaurar los tratamientos específicos adecuados.

Artículo recibido: 08/2012

Aprobado para publicar: 02/2013

Bibliografía

1. Thygesen K et al. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task force for redefinition of myocardial infarction. *Eu Heart J* 2007; 28:2525-2538.
2. Ooi D et al. Correlation of antemortem serum creatinine kinase, Mb, Troponin I and Troponin T with cardiac pathology. *Clin Chem* 2000; Volumen 46:338-344.
3. European Heart Journal. Universal definition of myocardial infarction. *Eu Heart J* 2007; 28:2525-2538.
4. Pantheguini M. Acute myocardial syndrome. Biochemical strategies in the troponin era. *Chest* 2002; 122:1428-1435.
5. Kucher N, et al: Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with pulmonary embolus. *Circulation* 2003, 108:2191-2194
6. Keller t, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361:867-868.
7. Donoghue et al. Prognostic utility of heart type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114:550-557.
8. Maisel A, et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduce or preserve ejection fraction Result of the breathing not properly Multinational study. *J Am Coll* ; 41:2010-2017.
9. Januzzi JJ, et al. N terminal Pro BNP Investigation dyspnoea in the Emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; Volumen 95:948-954.
10. Mclean A, et al. The confounding effects of age, gender, serum creatinine and electrolyte concentration on plasma B type natriuretic peptides: concentrations in the critically ill. *Crit Care Med* 2003; 31:2711-2718.
11. Khan N, et al. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease a metanalysis. *Circulation* 2005; 112:3008-3095.
12. Rosjo H, et al. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution associated factors, and relations to outcomes. *Intensive Care Med* 2011; 37:77-85.
13. Lankeit M et al. Mortality risk assessment and the role of thrombolysis in pulmonary embolus. *Clin Chest Med*. 2010; 28:224-229.
14. Turner A et al: Myocardial cell injury in septic shock. *Crit. Care Med* 1999, 27:1775-1780.
15. Post F et al. B-natriuretic peptide as marker for sepsis induced myocardial depression in intensive care patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3030-3037.
16. Christenson R et al. What is the value of B-type natriuretic peptide testing for diagnosis, prognosis, or monitoring of the critically ill adult patients in intensive care?. *Clin Lab Med* 2008; 46:1524-1532.
17. Reichlin et al. One hour rule out and rule in of acute myocardial infarction using high sensitivity cardiac troponin T. *Arc Intern Med* 2012; 13. (e-pub ahead of print)
18. Novack V et al. Troponin criteria for Myocardial infarction after percutaneous coronary procedures. *Arch Int. Med* 2012; 172(6):502-508.
19. Wells J et al. Evaluation of D Dimer in the Diagnosis of suspected Deep Vein Thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349:1227-1235.
20. Amonte P. Marcadores Cardíacos de Lesión. *Tendencias en Medicina* 2008; 33(2):38-46.