

# Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST y troponina ultrasensible. ¿Es el final de la estrategia conservadora?

## *Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes and High-Sensitivity Cardiac Troponin T: Is this the end of the Conservative Strategy?*

VÍCTOR MAURO, ALESSIS RAFAELLI, YANINA B. CASTILLO COSTA, ADRIÁN CHARASK, ENRIQUE FAIRMAN, LIZZI E. ZAPATA MEL, FRANCO BOTTINI, CARLOS BARRERO

### RESUMEN

**Introducción:** Los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST con troponina ultrasensible elevada son considerados de alto riesgo por lo que se recomienda una estrategia invasiva.

**Objetivos:** Evaluar los eventos hospitalarios de los pacientes tratados con una estrategia conservadora; analizar la prevalencia de troponina ultrasensible positiva y su correlación con eventos hospitalarios; y establecer el valor predictivo de la troponina ultrasensible para eventos hospitalarios y compararla con un modelo de riesgo clínico.

**Materiales y métodos:** Estudio observacional y retrospectivo. Fueron incluidos pacientes ingresados a una unidad coronaria de 2 centros con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, tratados con una estrategia conservadora en el período 2012/2017. El modelo de riesgo clínico utilizado se basó en el Score TIMI con las siguientes variables: edad superior a 65 años, 2 o más dolores en la últimas 24 h, cambios electrocardiográficos, factores de riesgo coronario, antecedentes coronarios y aspirina previa, excluida la troponina ultrasensible. Se comparó mediante curva ROC la precisión pronóstica de la troponina ultrasensible y el puntaje del modelo de riesgo clínico para eventos hospitalarios. Eventos hospitalarios combinados: Angina recurrente, infarto de miocardio y muerte. El punto de corte utilizado para considerar la troponina ultrasensible elevada fue igual o mayor de 14 pg/ml.

**Resultados:** Fueron incluidos 245 pacientes. La edad mediana era 65 años (57-76), y el 74% eran hombres. El puntaje del modelo de riesgo clínico fue 3 (1-4) y la troponina ultrasensible positiva se ubicó en el 65%. Eventos hospitalarios: 55/245 pacientes (22,4%): Angina recurrente, 20,4%; infarto tipo, Q 1,6%; muerte, 0,4%. La precisión pronóstica para eventos hospitalarios de la troponina ultrasensible fue 0,56 (0,48-0,65), para el modelo de riesgo clínico 0,58 (0,49-0,67); ( $p = 0,92$ ) y el Score TIMI 0,56 ( $p = 0,16$ ).

**Conclusiones:** En pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ni la troponina ultrasensible ni las variables clínicas al ingreso fueron consistentes para predecir los eventos hospitalarios. Utilizar solo los niveles de troponina ultrasensible para guiar la estrategia terapéutica puede determinar una indicación innecesaria de procedimientos con el consecuente riesgo inherente.

**Palabras claves:** Síndromes coronarios agudos - Troponina - Pronóstico

### ABSTRACT

**Background:** An invasive strategy is recommended in high-risk non-ST segment elevation acute coronary syndromes with elevated high-sensitivity cardiac troponin T levels.

**Objectives:** The aim of this study was to evaluate in-hospital events in patients undergoing a conservative strategy, analyze the prevalence of elevated high-sensitivity cardiac troponin T levels and its correlation with in-hospital events and establish the predictive value of the biomarker for in-hospital events comparing it with a clinical risk model.

**Methods:** We conducted an observational and retrospective study. Patients admitted to a coronary care unit with non-ST segment elevation acute coronary syndrome in two centers and treated with a conservative strategy between 2012 and 2017 were included. The clinical risk model was based on the TIMI risk score using the following variables: age > 65 years, two episodes of angina or greater within the past 24 hours, electrocardiographic changes, coronary risk factors, history of coronary artery disease and previous aspirin, excluding high-sensitivity cardiac troponin T levels. The predictive value of high-sensitivity cardiac troponin was compared with the clinical risk model to predict in-hospital events using ROC curves. Combined in-hospital events: recurrent angina, myocardial infarction and mortality. High-sensitivity cardiac troponin T levels > 14 pg/dL were considered elevated.

**Results:** A total of 245 patients were included. Median age was 65 years (57-76) and 74% were men. Median clinical risk score was 3 (1-4) and 65% of the patients had elevated high-sensitivity cardiac troponin levels. In-hospital events: 55/245 patients (22.4%): recurrent angina, 20.4%; Q-wave myocardial infarction, 1.6%; mortality, 0.4%. The prognostic accuracy of high-sensitivity cardiac troponin T to predict in-hospital events was 0.56 (0.48-0.65) compared with the clinical risk model [0.58 (0.49-0.67);  $p = 0.92$ ] and the TIMI risk score (0.56;  $p = 0.16$ ).

**Conclusions:** In patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome, neither high-sensitivity cardiac troponin T levels nor clinical variables were consistent to predict in-hospital events. High-sensitivity cardiac troponin T levels used to guide the therapeutic strategy could lead to an unnecessary indication of procedures with the associated inherent risk.

**Key words:** Acute Coronary Syndrome - Troponin - Prognosis

Rev Argent Cardiol 2018;86:352-357. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v86.i5.13097>

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO 2018;86:321-323 <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v86.i5.14044>

Recibido: 03/05/2018 - Aceptado: 29/07/2018

Dirección para separatas: Víctor Mauro - Juncaal 3002 7° - (1425) Buenos Aires - E-mail: victormauro@sinectis.com.ar

## Abreviaturas

<b>SCASEST</b>	Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST	<b>EC</b>	Estrategia conservadora
<b>Tus-T</b>	Troponina ultrasensible	<b>MRC</b>	Modelo de riesgo clínico
<b>EI</b>	Estrategia invasiva	<b>SCA</b>	Síndrome coronario agudo
<b>EH</b>	Eventos hospitalarios	<b>Tn</b>	Troponina

## INTRODUCCIÓN

Los síndromes coronarios agudos (SCA) son una de las principales causas de muerte en el mundo. En los EE. UU. son el motivo de internación de alrededor de 780 000 pacientes por año, de los cuales tres de cada cuatro se presentan como un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST). (1) En nuestro país no contamos con un registro continuo de datos que nos permita conocer con exactitud la incidencia de dicha patología coronaria aguda, pero la proporción de pacientes internados con cada tipo de síndrome coronario agudo es similar. (2) Es relevante establecer el riesgo clínico inicial de los SCASEST, ya que la mayoría de los eventos (muerte e infarto) ocurrirán dentro de los primeros días de internación; (3) las troponinas (Tn) son en la actualidad el marcador más utilizado para su predicción. La incorporación de las Tn ultrasensibles (Tus) ha requerido la necesidad de hallar nuevos valores umbrales para el diagnóstico de infarto habida cuenta de que la mayoría de los estudios han sido efectuados con las Tn de cuarta generación. (4-7) Asimismo, las guías consensúan que su sola elevación define también un alto riesgo clínico para eventos clínicos hospitalarios (independientemente del puntaje de riesgo evaluado mediante índices como el *Score* TIMI o el GRACE) y sugieren por ello efectuar una estrategia invasiva temprana. (8-10) Ello es contradictorio con la evidencia disponible, ya que esta conducta no demostró reducir los eventos hospitalarios (EH) ni al año al compararla con una estrategia conservadora inicial (EC). (11, 12) Los objetivos de nuestro estudio fueron evaluar los eventos hospitalarios (EH) de los pacientes con SCASEST tratados con una estrategia conservadora (EC); analizar la prevalencia de Tus positiva y su correlación con EH; establecer el valor predictivo de la Tus para EH y comparar su precisión pronóstica con un modelo de riesgo clínico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo que incluyó a pacientes con SCASEST ingresados consecutivamente a la unidad coronaria de dos centros asistenciales en el período de enero 2012 / abril 2017 y que fueran manejados con una estrategia conservadora inicial. Un SCASEST fue definido por angor dentro de las últimas 72 horas asociado con, al menos, una de las siguientes características: infradesnivel del ST  $\geq 0,05$  mV o una nueva inversión de la onda T en "2 o más" derivaciones contiguas en el ECG; elevación o descenso de la troponina ultrasensible T (Tus-T) por encima del percentilo 99; o antecedentes de enfermedad coronaria: infarto de miocardio, revascularización coronaria o cinecoro-

nariografía con lesiones mayores del 70%. Debían efectuarse al menos 2 dosajes de Tus-T en las primeras 24 h. El riesgo clínico fue categorizado por el *score* TIMI. (7, 13) Se excluyeron SCASEST con estrategia invasiva inicial (EI), de causa secundaria, disfunción ventricular izquierda (Fey < 40%), revascularización coronaria dentro de los últimos 6 meses e insuficiencia renal crónica. La Tus-T se midió con el kit de ROCHE (Troponin THS-STAT, NR) mediante la técnica de electroquimioluminiscencia por inmunoensayo. Presenta un límite de detección de 5 ng/L (pg/mL), un coeficiente de variación (CV) del 10% hasta 13 ng/L (pg/ml) y el punto de corte utilizado para considerarla elevada fue igual o mayor de 14 pg/ml. (14) Un aumento o descenso del 20% o mayor fue considerado significativo.

El modelo de riesgo clínico fue diseñado sobre la base del *Score* de riesgo TIMI, con sus variables, excluida la Tus-T: edad superior a 65 años, 2 o más dolores en la últimas 24 h al ingreso, cambios ECG al ingreso, presencia de factores de riesgo coronario, antecedentes de enfermedad coronaria y empleo de aspirina previa. Se definió EH a la combinación de angina recurrente, infarto agudo de miocardio y muerte de cualquier causa.

Angina recurrente fue definida como nuevo episodio anginoso espontáneo asociado con cambios isquémicos en el ECG o reelevación de los marcadores séricos (CPK  $\geq 50\%$  con respecto al basal o Tus-T mayor de un 20%). Infarto agudo de miocardio como angor asociado con, al menos, 2 de las siguientes características: elevación del segmento ST  $\geq 0,1$  mV; duplicación de la CPK basal; y nuevas ondas Q evolutivas en 2 o más derivaciones contiguas en el ECG a las 24 h. Muerte total como de cualquier causa.

## Análisis estadístico

Las variables continuas fueron analizadas como mediana de acuerdo con el método Mann-Whitney/Wilcoxon y las diferencias entre las variables categóricas expresadas como porcentajes fueron analizadas con la prueba de  $\chi^2$  de Pearson o Fischer si fuera necesario. Se realizó análisis univariado a fin de establecer las variables predictoras de EH y los resultados se expresaron como *odds ratio* (OR) con su intervalo de confianza (IC) del 95%. Se estableció como diferencia significativa a una  $p < 0,05$ . El análisis estadístico fue realizado con EPI info y SPSS statistics 22. Se realizó una curva ROC para analizar el área bajo la curva y definir con la mejor sensibilidad y especificidad el valor de la Tus-T que tuviera mejor capacidad predictiva de EH, así como también del puntaje del modelo de riesgo clínico. Un área bajo la curva mayor de 0,70 fue considerada como de buena capacidad predictiva. Se efectuó la comparación de

ambas curvas ROC y fue significativa la diferencia del área bajo la curva entre ambas de  $p < 0,05$ . Asimismo, se estableció la capacidad pronóstica del *Score* TIMI con similar método.

### Consideraciones éticas

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética y el Comité Científico de las instituciones participantes.

## RESULTADOS

De los 480 pacientes registrados con SCASEST, 235 fueron excluidos: 82 pacientes por aplicar una estrategia invasiva por decisión del médico de cabecera, 54 pacientes por disfunción ventricular izquierda ( $Fey < 40\%$ ), 50 pacientes de causa secundaria (22 pacientes con insuficiencia renal crónica y sometidos a diálisis, 16 pacientes con sepsis, 12 pacientes por hemorragia digestiva), 15 pacientes por decisión propia, 22 pacientes por falta de cobertura y derivación y 12 pacientes por insuficiencia cardíaca clínica. Finalmente, 245 pacientes recibieron una EC y fueron analizados. Las características principales de esta población se detallan en la Tabla 1.

La edad (mediana) fue de 65 años y el 74% fueron de género masculino. Se observaron cambios ECG en 110/245 pacientes (46%) y la Tus-T elevada se registró en el 65% de los pacientes. El índice de riesgo clínico TIMI fue 3. (2-4) Se efectuó cinecoronariografía en el 39% (96/245 pacientes) a los (mediana) 4 días (RIC 3-5); fue revascularizado el 80% de ellos (64,5% mediante angioplastia y 15,5% cirugía de revascularización miocárdica). Los motivos principales fueron angina recurrente espontánea 20,4% (50 pacientes), prueba funcional positiva 17,5% (43 pacientes) e infarto 1,2% (3 pacientes). El punto final primario se produjo en un 22,4% (55/245 pacientes): angina recurrente, 20,4% (50 pacientes); infarto tipo Q, 4 pacientes (1,6%); y muerte total, 1 paciente (0,4%). En el análisis univariado, los pacientes con EH tuvieron mayor frecuencia de cambios en el ECG, Tus-T positiva y un puntaje del modelo de riesgo clínico  $>2$  (Tabla 2).

Por curva ROC, se halló que el mejor punto de corte de la Tus-T fue de 14 pg/ml para predecir EH con un

**Tabla 1.** Características de la población

	n: 245 (%)
Edad*	65 (53-77)
Hombres	74
Hipertensión arterial	72,7
Dislipemia	54
Diabetes	26
Tabaquismo	26
Antecedentes de enfermedad coronaria	42
Cambios ECGs	46
Infradesnivel ST	21
T negativas	25
Tus-T $>14$ pg/ml	65
Fracción de eyección (Fey) $>50\%$	79
Score riesgo TIMI (mediana)	3 (2-4)
Bajo	68 (28)
Moderado	160 (64,5)
Alto	18 (7,5)

Aclaraciones: \*Edad años (mediana, RIC 25%-75%). Antecedentes de enfermedad coronaria: incluye infarto y procedimientos de revascularización previos (angioplastia o cirugía coronaria); Tus-T: troponina T ultrasensible; Fey: Fracción de eyección medido por ecocardiografía al ingreso. Score TIMI bajo: 0-1; mediano: 2-5; alto: 6-7. Valores expresados en porcentajes.

área bajo la curva (ABC) de 0,56 (IC 95%: 0,48-0,65;  $p: 0,14$ ), con una sensibilidad del 76% y especificidad del 41%. Se realizó también curva ROC para el modelo de riesgo clínico, cuyo mejor punto de corte fue de 2, con un ABC de 0,58 (IC 95%: 0,49-0,67;  $p: 0,06$ ), con una sensibilidad de 62% y especificidad de 54%. Al comparar ambas curvas no se observaron diferencias entre ellas con una  $p: 0,92$ . Asimismo, la curva ROC para el *Score* TIMI con el punto de corte de 2, el ABC fue de 0,56 (IC95% 0,48-0,65),  $p: 0,16$ , con sensibilidad del 62% y especificidad del 46%. En definitiva, en nuestra población, tanto la Tus-T en forma aislada como la variables clínicas reunidas en nuestro modelo de riesgo clínico

	Sin EH 190 (%)	Con EH 55 (%)	OR (IC 95%)	p
Edad*	66 (58-75)	61 (53-79)	–	0,50
Hipertensión arterial	140 (73,7)	38 (69)	0,80 (0,4-1,5)	0,30
Diabetes	54 (28,4)	10 (18,2)	0,56 (0,3-1,2)	0,08
Antecedentes de enfermedad coronaria	78 (41)	24 (43,6)	1,11 (0,6-2)	0,42
Cambios ECG	56 (29,5)	29 (52,7)	2,67 (1,4-4,9)	0,001
Tus-T $> 14$ pg/ml	116 (61)	42 (76,4)	2,06 (1,0-4,1)	0,02
Modelo clínico $> 2$	87 (45,8)	34 (61,8)	1,91 (1,03-3,5)	0,02

\*Expresada en mediana y rango intercuartilo (25%-75%).

Aclaración: Cambios ECG: incluye infradesnivel del ST u ondas T negativas. Modelo de riesgo clínico  $>2$ : incluye a los pacientes de moderado y alto riesgo clínico.

**Tabla 2.** Características diferenciales entre los pacientes con eventos hospitalarios (EH) y sin estos.

tuvieron una mala capacidad predictora para eventos como así también para su combinación incluidas en el *Score* TIMI.

## DISCUSIÓN

Los pacientes con un SCASEST representan una población heterogénea que, si bien comparten una fisiopatología común, variables demográficas, electrocardiográficas, humorales y clínicas determinan subgrupos con un riesgo clínico diferente. En nuestra población, tanto la Tus-T en forma aislada como las variables clínicas reunidas en nuestro modelo de riesgo clínico tuvieron una mala capacidad predictora para eventos como así también para su combinación incluidas en el *Score* TIMI.

En primer lugar, la visión simplista basada en fundamentar el pronóstico por la sola elevación de la troponina en forma dicotómica ha determinado una sobreindicación de procedimientos que no lograron mejorar el pronóstico en el corto ni mediano plazo e, incluso, fueron perjudiciales al compararlo con una estrategia conservadora. (15-17) En nuestro estudio, observamos que la sola elevación de Tus-T  $> 14$  pg/ml no demostró otorgar una mayor precisión pronóstica que las variables clínicas clásicas reunidas en nuestro modelo de riesgo clínico. En efecto, la mayoría de nuestra población presentó un moderado a alto riesgo por el *Score* TIMI al ingreso y, sin embargo, no observamos diferencias en la predicción de los eventos hospitalarios entre la Tus-T y el modelo de riesgo clínico, con una regular a mala capacidad discriminativa de ambos. Es de destacar que casi la mitad de ellos presentaban antecedentes de enfermedad coronaria y una elevada densidad de factores de riesgo cardiovasculares, lo cual traduce una alta posibilidad de presentar enfermedad coronaria extensa. Incluso, el valor pronóstico del *Score* TIMI clásico en nuestros pacientes fue pobre y de una magnitud bastante similar al trabajo original de Antman y cols. (ABC: 0,63). (12)

Steg y cols. observaron en la población incluida en el registro GRACE que si superponían los resultados de la troponina en cada una de las categorías de riesgo del *Score* Grace divididos en decilos (0 a 240), la proporción en la distribución de pacientes con troponina positiva y riesgo clínico bajo o intermedio ( $< 140$ ) o negativa y riesgo clínico alto ( $\geq 140$ ) era similar. Ello implicó que aquellos con troponina positiva tuvieran una mortalidad hospitalaria entre el 0% al 15% y con resultado negativo del 0,1% al 12,7%. (18) Indudablemente, las alteraciones de las variables hemodinámicas incluidas en su construcción, tales como frecuencia cardíaca, presión arterial y clase Killip-Kimball determinan subgrupos de elevado riesgo de muerte y en quienes el valor adicional de la troponina proporcionalmente no influencia el mensaje fisiopatológico que traduce la disfunción ventricular isquémica. (19) En los estu-

dios en los que se compararon los resultados de una intervención temprana (dentro de las 24 h) o retrasada ( $> 36$  h del ingreso) se observó que el mayor beneficio en la reducción de muerte/IAM/ACV se produjo solo en el subgrupo de alto riesgo (*Score* Grace  $> 140$ ) en quienes se aplicó una estrategia invasiva temprana. (20-22) Además, la presencia de disfunción ventricular, aún de leve magnitud, identificó una población de mayor riesgo relacionado probablemente con un accidente vascular más grave o enfermedad coronaria más extensa. (23-24) Asimismo, también se ha observado que la incorporación de las Tus-T no han demostrado mejorar en forma significativa la capacidad predictiva para muerte total / infarto no fatal del *Score* GRACE ni del TIMI en la etapa hospitalaria ni en el seguimiento al mes o 6 meses. (25-28) La evidencia que fundamenta el valor aislado de la Tn en definir el riesgo clínico en los SCASEST y, por lo tanto, la estrategia terapéutica a adoptar está fundamentada solamente en tres estudios, de pobre calidad, pero que las guías citan para otorgarle un nivel de recomendación clase I. (29-31) Dos de ellos, publicados por Apple y cols., en los que analiza en una población pequeña (370 pacientes en cada uno, en forma no ciega ni ajustada a las variables clínicas habituales de riesgo) cuál es el valor predictivo de un cambio porcentual de la Tn I entre el ingreso, 6 y 24 h. Se observó una mayor incidencia de muerte, infarto y requerimiento de procedimientos de revascularización cuando el marcador aumentó entre un 30% y un 100% comparado con el basal. En el tercero, Younger y cols. (93 pacientes) observaron una buena correlación entre un único valor de Tn-I a las 72 h comparado con las mediciones seriadas de CPK en la estimación del tamaño del infarto por resonancia magnética, pero destacaron que el 80% eran infartos con elevación del ST al ingreso.

El *Score* TIMI fue diseñado para predecir un triple punto final combinado (muerte, infarto y angina recurrente que requiera revascularización), de tal manera que los factores de riesgo, el antecedente de enfermedad coronaria, el uso previo de aspirina o la forma de presentación medidos por el número de episodios anginosos en las últimas 72 h juegan un papel preponderante en la identificación de pacientes cuyo evento más frecuente en la evolución será la recurrencia de síntomas anginosos; se limita de esta manera también la significancia pronóstica de la Tn.

Finalmente, en nuestra población, la adopción de una estrategia conservadora fue segura, ya que el evento más prevalente fue la recurrencia anginosa espontánea o inducida mediante una prueba funcional prealta con una muy baja incidencia de infarto y muerte. La evolución durante la internación permitió seleccionar a aquellos pacientes más graves y que requirieron un procedimiento invasivo, lo que mejora de esta manera nuestra capacidad de determinar el pronóstico mediante el empleo de una estrategia más integral.

### Limitaciones

Nuestro estudio no fue aleatorizado, por lo que ello puede determinar una selección de la población. Asimismo uno de cada tres pacientes excluidos lo fueron por decisión del médico de cabecera, quienes, a su criterio, prefirieron la adopción de una estrategia invasiva, lo cual también podría significar la selección una población de menor riesgo. De todas maneras, creemos que los pacientes con SCASEST incluidos son representativos de esta entidad, ya que el 72% eran de moderado/alto riesgo de acuerdo con el puntaje TIMI. Además, el 62% tuvieron troponina positiva (>14 pg/ml), por lo que, de acuerdo con las guías actuales (y definidos como de alto riesgo) deberían haber sido coronariografiados. Sin embargo, solo uno de cada tres pacientes fue intervenido, fundamentalmente por presentar recurrencia anginosa, con una muy baja tasa de infarto y muerte en su seguimiento hospitalario. Es de destacar también, que el estudio ICTUS (32) aleatorizó pacientes de alto riesgo clínico basado en la presencia de Tn positiva al ingreso; no demostró que una estrategia invasiva fuera superior a la conservadora. En relación con la definición de infarto como complicación hospitalaria decidimos tomar la definición clásica a fin de mejorar la especificidad del evento. En virtud de tratarse de un estudio retrospectivo no pudimos categorizar a nuestra población de acuerdo con el *Score* Grace, aunque debido al tamaño de nuestra población y la baja frecuencia de IAM/muerte, probablemente, no hubiera aportado información pronóstica adicional.

### CONCLUSIONES

En los SCASEST, la categorización del riesgo al ingreso por los índices clínicos continúa siendo de gran importancia. Las variables clínicas y humorales de riesgo habituales, a pesar de sus limitaciones, son herramientas que en la práctica cotidiana nos permiten la evaluación de los pacientes al ingreso a la unidad coronaria y establecer categorías de riesgo para predecir los EH. La Tn, como única herramienta de decisión para determinar el pronóstico y, por ende, una estrategia terapéutica, es insuficiente, ya que puede conducir a la realización de procedimientos intervencionistas innecesarios, con el consiguiente riesgo inherente a estos. Tampoco las variables clínicas o aun su combinación nos permite generalizar la aplicación de una conducta terapéutica en una población mayoritariamente de riesgo moderado. La evolución durante la internación permitió seleccionar a aquellos pacientes más graves y que requirieron de un procedimiento invasivo, lo que mejora de esta manera nuestra capacidad de determinar el pronóstico mediante el empleo de una estrategia más integral.

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de interés de los autores en la web / Material suplementario).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WD, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2013 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:e6-e245. <http://doi.org/cqm5>
2. Gagliardi J, Abreu M, Mariani J, Silberstein M, Sagastizabal D, Salzberg S, y cols. Motivos de ingreso, procedimientos, evolución y terapéuticas al alta de 54.000 pacientes ingresados a unidades de cuidados intensivos cardiovasculares en la Argentina. Seis años del Registro Epi-Cardio. *Rev Argent Cardiol* 2012;80:446-54.
3. Fox KA, Anderson FA Jr, Goodman SG, Steg PG, Pieper K, Quill A, et al. for the GRACE Investigators. Time course of events in acute coronary syndromes: implications for clinical practice from the GRACE registry. *Nature Clin Pract* 2008;5:580-9.
4. Hammerer-Lercher A, Ploner T, Neururer S, Schratzberger P, Griesmacher A, Pachinger O, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T Compared With Standard Troponin T Testing on Emergency Department Admission: How Much Does It Add in Everyday Clinical Practice? *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000204. <http://doi.org/cttx>
5. Piombo A, Lax J, Cianciulli T, Gagliardi JA, Ulmete E, Gadea F. 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;80:145-50.
6. Christenson E, Christenson R. The Role of Cardiac Biomarkers in the Diagnosis and Management of Patients Presenting with Suspected Acute Coronary Syndrome. *Ann Lab Med* 2013;33:309-18. <http://doi.org/gcb3t6>
7. Mueller M, Vafaie M, Biener M, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac Troponin T - From Diagnosis of Myocardial Infarction to Cardiovascular Risk Prediction *Circ J* 2013;77:1653-61.
8. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, 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. <http://doi.org/f3pwc3>
9. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso para el manejo de pacientes con síndrome coronario agudo sin supradesnivel del segmento st (angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del ST). *Rev Argent Cardiol* 2014; 82(Supl. 1): 5-37.
10. Amsterdam EA, Wenger NE, Brindis RE, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes D Jr et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130:e344-e426. <http://doi.org/b4tk>
11. Fanning JP, Nyong J, Scott IA, Aroney CN, Walters DL. Routine invasive strategies versus selective invasive strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(5):CD004815
12. Tajer CD, Charask A, Mauro V. Síndrome coronario agudo sin ST elevado persistente. Angina inestable e infarto sin ST. En: Evidencias en Cardiología/ Hernán Doval, Carlos Tajer, ed. 8a ed. 2016; pp:287-377.
13. Antman EM, Cohen M, Bernink P, Mc Cabe CH, Horacek T, Pappachis G, et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI. A Method for Prognostication and Therapeutic Decision Making. *JAMA* 2000;284:835-42. <http://doi.org/fngdg5>
14. Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Blanc MC, Cynober L, Jaffray P, Lefevre G. Analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay and its clinical assessment in acute coronary syndrome. *Ann Clin Biochem* 2011;48:452-8. <http://doi.org/bs5j9b>
15. Fox KAA, Anderson FA Jr, Dabbous OH, Steg PG, Lopez Sendon JL, Van de Werf F, et al on behalf of the GRACE. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2007;93:177-82. <http://doi.org/csfjzs>

16. Jędrzkiewicz S, Goodman S, Shan R, Welsh R, Kornder J, DeYoung P, et al. Temporal trends in the use of invasive cardiac procedures for non ST segment elevation acute coronary syndromes according to initial risk stratification. *Can J Cardiol* 2009;25:e370-6. <http://doi.org/fnc8xd>
17. André R, Bongard V, Elosua R, Kirchberger I, Farmakis D, Häkinen U, et al. International differences in acute coronary syndrome patients' baseline characteristics, clinical management and outcomes in Western Europe: the EURHOBOP study. *Heart* 2014;100:1201-7. <http://doi.org/f5825s>
18. Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in Non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: troponin alone is not enough. *Am J Med* 2009;122:107-8. <http://doi.org/bbzdtg>
19. Grace Investigators. A Validated Prediction Model for All Forms of Acute Coronary Syndrome Estimating the Risk of 6-Month Postdischarge Death in an International Registry. *JAMA* 2004;291:2727-33. <http://doi.org/fd47hm>
20. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Ståhle E, Swahn E, Wallentin L; The Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC-II) Investigators. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006;368:998-1004. <http://doi.org/dth955>
21. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N et al; TACTICS-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87. <http://doi.org/fp5t4x>
22. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al. for the TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165-75. <http://doi.org/fbqn3r>
23. Mehta S, Eikelboom JW, Deemers C, Maggioni AP, Commerford PJ, Yusuf S. Congestive heart failure complicating non ST segment elevation acute coronary syndrome: incidence, predictors and clinical outcomes. *Cann J Physiol Pharmacol* 2005;83:98-103. <http://doi.org/cvmhch>
24. Palau P, Núñez J, Sanchis J, Bodí V, Rumiz E, Núñez E y cols. Impacto pronóstico de una estrategia invasiva en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST según la presencia o no de disfunción sistólica. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:915-24. <http://doi.org/ck4b8q>
25. Widera C, Pencina MJ, Bobadilla M, Reimann I, Guba-Quint A, Marquardt I, et al. Incremental Prognostic Value of Biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Score and High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Clin Chem* 2013;59:1497-505. <http://doi.org/f5c2pq>
26. Meune C, Drexler B, Haaf P, Reichlin T, Reiter M, Meissner J, et al. The GRACE score's performance in predicting in-hospital and 1-year outcome in the era of high-sensitivity cardiac troponin assays and B-type natriuretic peptide. *Heart* 2011;97:1479-83. <http://doi.org/bcnf5n>
27. Sta BE, Yonekawa K, Altwegg LA, Wyss C, Hof D, Fischbacher P, et al. Clinical Criteria Replenish High-Sensitive Troponin and Inflammatory Markers in the Stratification of Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome. *PLOS ONE* 2014;9:1-13. <http://doi.org/f3gxsd>
28. Alnasser SM, Huang W, Gore JM, Steg PG, Eagle KA, Anderson FA Jr, et al. Late Consequences of Acute Coronary Syndromes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Follow-up. *Am J Med* 2015;128:766-75.
29. Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami MA. Role of Monitoring Changes in Sensitive Cardiac Troponin I Assay Results for Early Diagnosis of Myocardial Infarction and Prediction of Risk of Adverse Events. *Clin Chem* 2009; 55:5 930-7
30. Younger JF, Plein S, Barth J, Ridgway JP, Ball SG, Greenwood JP. Troponin-I concentration 72 h after myocardial infarction correlates with infarct size and presence of microvascular obstruction. *Heart* 2007;93:1547-51. <http://doi.org/fjztkk>
31. Apple FS, Smith SW, Pearce LA, Murakami MA. Delta changes of optimizing clinical specificity and 60 day risk of adverse events in patients suggestive of acute coronary syndrome utilizing the ADVIA Centaur TnI-Ultra assay. *Clin Biochem* 2012;45:711-3. <http://doi.org/f33z5h>
32. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE; for the Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Investigators.