

Valor de la troponina T como marcador de cardiopatía isquémica en insuficiencia renal

G. García Erauzkin

Hospital de Cruces. Baracaldo. Bizkaia. España.

RESUMEN

Los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) presentan una alta mortalidad ligada a enfermedad cardiovascular. Las Troponinas cardíacas (Tn) son hoy en día los biomarcadores con mayor especificidad para el daño miocárdico, aunque pueden estar elevadas en situaciones diferentes al Síndrome Coronario Agudo (SCA). Actualmente su elevación es criterio indispensable para el diagnóstico del IAM, aunque debe ir unida a otros factores para dicho diagnóstico. Ante clínica compatible con SCA, cualquier elevación de Tn indica IAM y alto riesgo, por lo que puede condicionar la agresividad del tratamiento. En pacientes con IRC las Tn se encuentran basalmente elevadas en un porcentaje de casos mayor cuanto mayor es el grado de Insuficiencia Renal y cuantos más factores asociados a dicha elevación concurren en un mismo paciente, con una magnitud también variable y por razones no claras. A pesar de ello, se considera que la actuación ante un enfermo con IRC y sospecha clínica de SCA deber ser la misma que en la población general. En caso de duda, la toma seriadas de Tn será útil para sugerir daño miocárdico agudo. Por otro lado, en pacientes asintomáticos con o sin IRC su elevación basal parece representar un marcador independiente de riesgo de mortalidad tanto global como cardíaca. Pese a la mayor probabilidad de elevación basal en pacientes con IRC, su medición «basal» en todo paciente no se recomienda aún ni para compararla con el valor detectado ante una duda diagnóstica de SCA, ya que la variación en tomas seriadas durante el propio cuadro proporciona mejor información, ni para la estratificación del riesgo de mortalidad, porque no hay datos que confirmen el beneficio de una intervención terapéutica o de una prueba diagnóstica agresiva basadas en la elevación crónica de las Tn. Respecto al valor de las distintas Troponinas, en la población con función renal normal se considera que tanto la TnT como la TnI ofrecen información semejante, pero en la IRC la TnT se considera claramente de elección.

Palabras clave: Insuficiencia renal crónica. Enfermedad cardiovascular. Cardiopatía isquémica. Síndrome coronario agudo. Troponina.

INTRODUCCIÓN

La importancia de las troponinas cardíacas (Tn) para un nefrólogo radica en la alta mortalidad ligada a enfermedad cardiovascular, de hasta el 30-50%, a su vez en gran medi-

Correspondencia: Gorka García Erauzkin
Hospital de Cruces
Planta 7ª - Nefrología
Plaza de Cruces, s/n
48903 Baracaldo (Bizkaia). España
gorka.garciaerauzkin@osakidetza.net

SUMMARY

Cardiovascular mortality in patients with Chronic Renal Failure (CRF) is high. Cardiac Troponins (Tn) are today the most specific biomarkers for myocardial damage, although they may be elevated in situations other than the Acute Coronary Syndrome (ACS). Its elevation is mandatory to diagnose AMI, although other simultaneous factors are necessary for the diagnosis. In any patient with a clinical presentation compatible with ACS any increase in Tn indicates AMI and high risk, thus conditioning more aggressive treatment. In CRF cardiac Tn are elevated at baseline in a variable magnitude and in a different percentage of patients according to the degree of renal failure and the number of risk factors which favour such elevation. The reasons for it are not clear. Nevertheless, the clinical interpretation and attitude when there is a suspicion of ACS must be the same in the general population and in patients with CRF. In case of doubt serial samples of Tn may be useful to suggest myocardial damage. On the other side, in asymptomatic patients with or without CRF its elevation at baseline seems to be an independent marker of risk for both global and cardiac mortality. Despite the probability of basal elevation of Tn in patients with CRF, its routine measurement is not recommended neither to compare it with the value obtained in a situation of suspicion of ACS, because the serial samples obtained during the event give more accurate information, nor for stratification of mortality risk, because there is no data to confirm that a therapeutic intervention or an aggressive diagnostic measure based on chronic elevations of Tn are useful. In the general population both TnI and TnT give similar information, but in patients with CRF TnT is clearly preferred.

Key words: Chronic renal failure. Ischaemic cardiopathy. Acute coronary syndrome. Cardiac troponins.

da condicionada por enfermedad coronaria¹, que se observa en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC). Las Tn, además de emerger en estos últimos años como un pilar básico en el diagnóstico, pronóstico y elección del tratamiento de Síndrome Coronario Agudo (SCA), parecen mostrar un creciente valor como marcador pronóstico de mortalidad global y de causa cardíaca. La observación de que los niveles basales de Tn cardíacas pueden estar elevados en pacientes con IRC en ausencia de clínica sugestiva de isquemia coronaria manifiesta aumenta el interés por el

tema, al resultar esencial conocer cómo deben ser interpretados los valores hallados en un paciente con IRC tanto en el momento en que presenta un SCA, es decir, en un paciente *sintomático*, como en su situación basal, es decir, en el paciente *asintomático*.

BREVE RECUERDO FISIOLÓGICO

Las troponinas forman un complejo proteico unido al aparato contráctil de la célula muscular, y son fundamentales para interacción entre los filamentos de miosina y actina, y por tanto para la contracción muscular. Dicho complejo consta de tres subunidades, tres proteínas diferentes llamadas I, C y T². Entre ellas, sólo las subunidades T e I (TnT y TnI, respectivamente) han mostrado utilidad en la clínica. La mayor proporción se encuentra integrada en la estructura celular, mientras sólo una pequeña cantidad (en torno al 7% para la TnT y el 3,5% para la TnI) se encuentra libre en el citosol celular. Se considera que las Tn cardíacas no se liberan en situaciones fisiológicas sino ante daño miocárdico, incluso de pequeña magnitud, por lo que son altísimamente sensibles para detectarlo. La fracción libre en el citosol sería la primera en liberarse, mientras que si el daño se mantiene posteriormente se liberaría la parte estructural. Por otro lado, las Tn del músculo esquelético y cardíaco difieren en la secuencia de aminoácidos, y las últimas generaciones de ensayos de laboratorio para su detección, basadas en anticuerpos monoclonales contra diferentes epitopos de estas proteínas, diferencian sin errores las Tn cardíacas, lo cual confiere a estas pruebas gran especificidad como biomarcadores de daño miocárdico³. No obstante, se debe tener en cuenta que las células del miocardio no sufren daño únicamente ante isquemia coronaria manifiesta, sino que hay otras situaciones de diversa naturaleza (tabla I) en varias de las cuales hasta un 30-50% de pacientes puede presentar Tn cardíacas elevadas. De ahí que, aunque las Tn muestren alta especificidad para el daño miocárdico, no necesariamente reflejan un evento coronario agudo⁴.

UTILIDAD DE LAS TROPONINAS EN LA POBLACIÓN GENERAL

La relevancia de las Tn cardíacas en la clínica es máxima en el ámbito del SCA, como se define el conjunto de síntomas y signos que se presentan en situaciones de isquemia coronaria aguda⁵. Las diferentes causas que pueden conducir a este síndrome (ruptura de placa de ateroma con trombosis coronaria subsiguiente, obstrucción mecánica progresiva, inflamación, obstrucción dinámica por vasoconstricción, entre otras) dan lugar a diferentes formas de presentación del cuadro que resulta de extrema importancia diferenciar porque tanto el pronóstico como el rendimiento de la actitud terapéutica que se adopte serán muy distintos en uno y otro caso; y es precisamente en esta diferenciación donde resultan determinantes las Tn cardíacas⁶.

El diagnóstico de la forma más grave de presentación del SCA, el Infarto Agudo de Miocardio (IAM), expresión de marcada necrosis miocárdica, ha descansado desde hace muchos años en una combinación de una forma de presen-

Tabla I. Non-ACS causes of troponin elevation

- Acute conditions.
- Exacerbation of CHF.
- Pulmonary embolism.
- Sepsis.
- Hypertensive emergency.
- Cardiac trauma: cardioversion/cardiopulmonary resuscitation/nonpenetrating trauma¹.
- Myo/pericarditis.
- Chronic conditions.
- Congestive heart failure or LV systolic dysfunction.
- Left ventricular hypertrophy.
- Chronic kidney disease.
- Diabetes mellitus.

Progress in cardiovascular diseases, 2007, vol. 50 (2): 151-165.

tación clínica sugestiva (el llamado «dolor típico»), determinados cambios en el Electrocardiograma (EKG) y la elevación y descenso de uno o varios biomarcadores. Entre éstos, los que muestran mayor especificidad por el daño miocárdico son las troponinas T e I (tabla) presentando además mayor sensibilidad que los demás. Así, son capaces de detectar más eventos coronarios que la mioglobina o la Creatin-Kinasa, y se ha comprobado que en pacientes con SCA y CK normal, aquellos que presentan Tn más elevada presentan mayor mortalidad que aquellos en los que los valores son más bajos⁷.

Por esta razón, mientras que hasta 1999, en la definición de la OMS no era imprescindible detectar un biomarcador elevado para el diagnóstico del IAM, sino que bastaba cualquier combinación de dos de los tres elementos mencionados (Clínica, EKG y biomarcador, que entonces era la fracción MB de la CK), desde 1999 la Asociación Americana de Cardiología y la Sociedad Europea de Cardiología establecieron que la elevación de las Tn cardíacas era criterio indispensable para el diagnóstico del IAM, elevación que debe ir unida a al menos uno de otros factores (clínica, EKG o antecedente de revascularización coronaria)⁸.

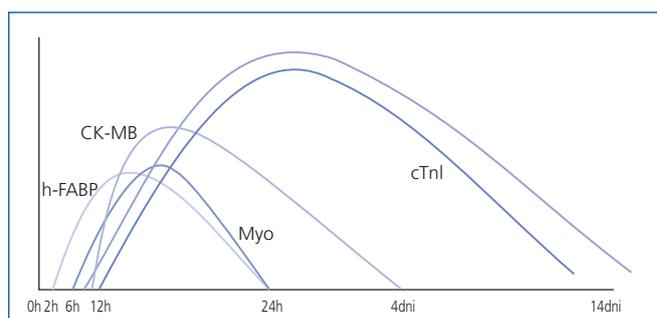


Figura 1.

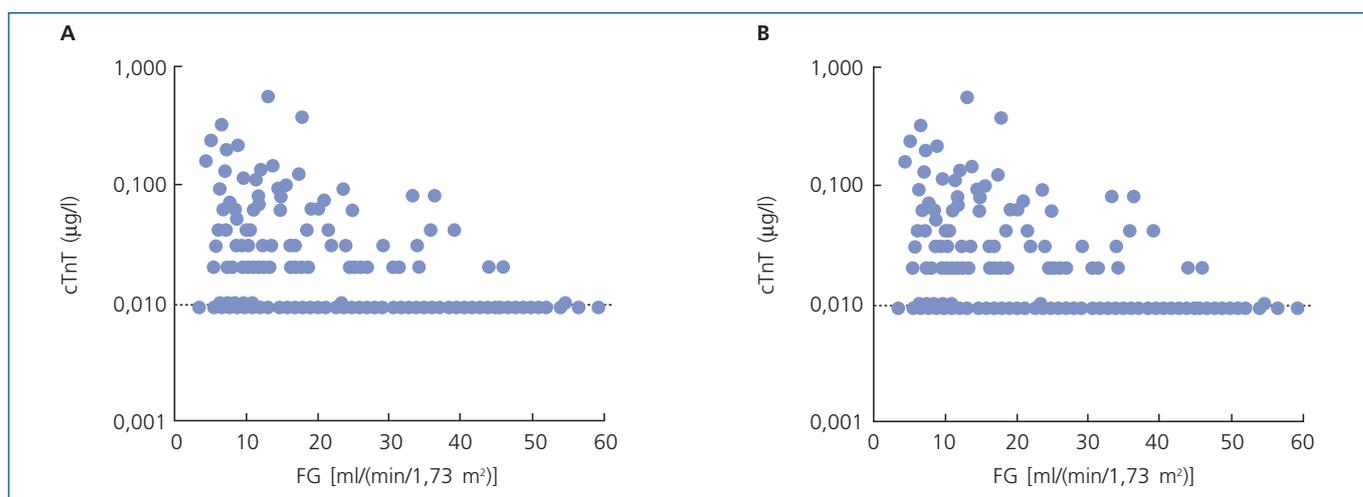


Figura 2. Relación entre las concentraciones séricas de cTnT (izquierda) y CTnI (derecha) y la FG en pacientes con NC. Nasir A. Abbas. *Clinical Chemistry* 2005; 51: 2059-2066.

Dado que la detección de una elevación de las Tn puede tardar hasta dos o tres horas (fig. 1), y dada la importancia de no demorar la actuación terapéutica en un SCA, ante una clínica sugestiva del mismo se emplea el EKG como marcador inicial para la categorización del SCA, dado el alto valor predictivo de la asociación entre clínica y la elevación del segmento ST para el diagnóstico de IAM⁹. Así, ante una presentación clínica sugestiva de isquemia coronaria, y a la espera del resultado de los niveles de Tn, una elevación del segmento ST definiría un Síndrome Coronario Agudo Con Elevación del ST (SCACEST), cuadro clínico que se corresponde con un IAM, en general con obstrucción coronaria completa y en el que está indicada la reperfusión inmediata, mientras que la no elevación del segmento ST hará diagnosticar un Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del ST (SCASEST), en general ligado a obstrucción coronaria parcial, presentación que supone una incógnita por cuanto puede corresponder a una angina inestable o bien a un IAM sin elevación del ST, cuadro éste en el que se produce daño miocárdico irreversible y que presenta un pronóstico mucho peor que el de la angina inestable en ausencia de tratamiento. Pues bien, así como en el caso del SCACEST el valor de la elevación de las Tn es tan sólo confirmar el diagnóstico de IAM, en el caso del SCASEST resulta fundamental para diferenciar la necrosis miocárdica de la angina inestable⁸. Está demostrada la diferencia en la probabilidad de IAM o muerte entre pacientes con o sin elevación de Tn, mucho mayor en los primeros¹⁰. Por otro lado, este mayor riesgo no aparece únicamente a partir de un determinado grado de elevación de las Tn, sino que desde los menores grados de elevación ya se observa un incremento del riesgo, tanto de IAM como de muerte¹¹. De ahí que en pacientes con presentación clínica compatible con SCA, cualquier elevación de Tn debería considerarse como indicativa de IAM y de alto riesgo⁴. Además de constituir un importante elemento pronóstico, la elevación de las Tn puede ser de gran valor en la decisión de la actitud a tomar; así, el tratamiento agresivo (tanto la terapia antitrombótica

enérgica como el cateterismo con revascularización precoz) puede resultar en una reducción del riesgo de eventos cardíacos graves sólo en pacientes con Tn elevada, y no en pacientes sin elevación de este biomarcador. Es importante precisar que aunque se considera valorable cualquier elevación por encima del percentil 99 de la población sana (en el caso de la TnT 0,01 ng/ml), a efectos diagnósticos debe emplearse el valor más bajo «fiable», que es aquél cuyo nivel de «imprecisión» en la medida sea menor del 10%, y que en la TnT corresponde a 0,04 ng/ml. Cuando el valor detectado se encuentra entre ambos (percentil-99 e imprecisión del 10%) es útil la toma seriada de muestras^{3,6,12}.

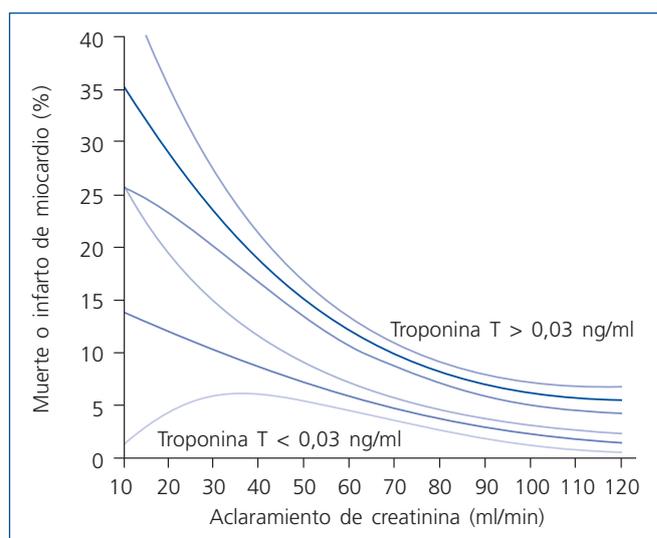


Figura 3. Incidencia del criterio de valoración principal de muerte o infarto de miocardio, según la concentración basal de troponina T y el aclaramiento de creatinina. La tasa de mortalidad o infarto de miocardio fue significativamente mayor entre los pacientes con una concentración basal de troponina T de 0,03 ng/ml o superior a lo largo de todo el espectro de aclaramientos de creatinina, según un análisis no ajustado. Las líneas discontinuas indican los intervalos de confianza del 95%. Avilés RJ. *N Eng J Med* 2002; 346: 2047-52.

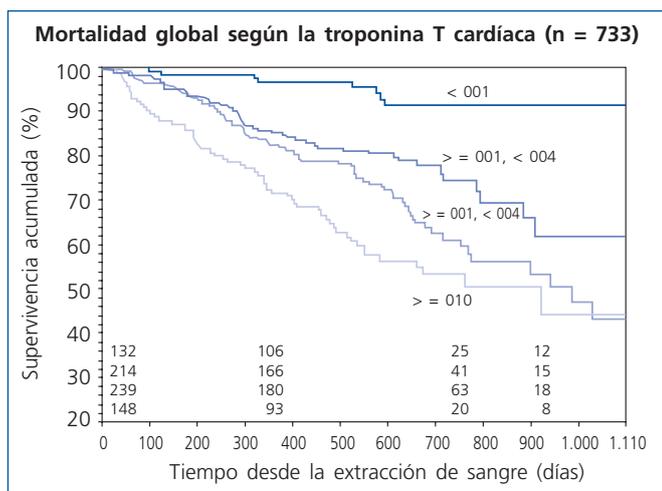


Figura 4. Apple FS. Valor predictivo de la troponina cardíaca I y T con respecto a un fallecimiento posterior en la nefropatía terminal. *Circulation* 2002; 106: 2941-2945.

Finalmente, además de su valor en el diagnóstico y pronóstico del SCA, recientemente se ha sugerido que mínimas elevaciones de la TnT en la población general pueden suponer un biomarcador de enfermedad cardiovascular prevalente, de alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular¹³ y de mortalidad global¹⁴.

UTILIDAD DE LAS TROPONINAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

El aspecto diferencial más llamativo respecto a las Tn en pacientes con IRC es el hecho de que en ellos se encuentran elevadas en un porcentaje de casos variable según la población estudiada, y que oscila entre el 30 y el 70% en el caso de la TnT y entre un 5 y un 20% en el de la TnI¹⁵ (fig. 2). La magnitud de la elevación también es variable, aunque parece que en el mayor porcentaje de pacientes los niveles de TnT están entre 0,01 y 0,1 ng/ml. El porcentaje de pacientes con Tn elevada parece ser mayor cuanto mayor es el grado de Insuficiencia Renal y la probabilidad de que la Tn esté elevada es a su vez mayor cuantos más factores asociados a dicha elevación (Hipertrofia Ventricular, Insuficiencia Cardíaca, Diabetes Mellitus, etc.) concurren en un mismo paciente¹⁵.

Aunque esta elevación suscitó inicialmente dudas respecto al valor de las Tn en el diagnóstico del SCA en pacientes con IRC, hoy se considera que, al igual que en la población general, en dichos pacientes el riesgo de muerte o IAM asociado a una elevación de Tn se observa desde pequeñas elevaciones de la misma (fig. 3), por lo que la actuación ante un enfermo con IRC y sospecha clínica de SCA, es decir, un paciente *sintomático*, no debe diferir de la que se tomaría ante un paciente con función renal normal^{3,16}. En caso de duda en la presentación del cuadro, la toma seriadas de Tn (aproximadamente a las 6 y 12 horas tras la presentación) será útil para comprobar si se está elevando su valor, sugiriendo daño miocárdico agudo.

Además de su valor en el diagnóstico del SCA en pacientes *sintomáticos*, en pacientes *asintomáticos* con IRC

representa un marcador de riesgo de mortalidad. Aunque algunos estudios iniciales pusieron en duda esta utilidad de las Tn, son ya varios los trabajos que apoyan esta teoría¹⁷⁻²¹ (fig. 4). Un reciente meta-análisis encuentra una clara asociación entre la elevación de TnT y el riesgo de mortalidad, tanto global como cardíaca, independientemente de otros factores de riesgo como la Diabetes...²². Este valor pronóstico parece ser similar en pacientes en Hemodiálisis y en pacientes en Diálisis Peritoneal²³. Por otro lado, parece que los pacientes con IRC y Tn elevada presentan un umbral de aparición de Insuficiencia Cardíaca manifiesta menor que el de los pacientes con Tn indetectable, lo cual parece corroborar un reciente estudio en el que se observa mayor supervivencia libre de episodios de insuficiencia cardíaca en los pacientes con Tn más baja, independientemente de la masa de ventrículo izquierdo medida por Ecocardiografía²⁴.

Las razones de la elevación de las Tn en la IRC no están claras. En cualquier caso no parece que juegue un papel el progresivo descenso del filtrado glomerular porque las Tn (de pesos moleculares entre 23.500 para la TnI y 37.500 para la TnT) presentan aclaramiento extrarrenal²⁵. Aunque la TnI pueda dividirse en fragmentos más pequeños que sí se filtran en el glomérulo y cuya concentración sí podría elevarse en la IRC, no aparece que esta causa sea ponderalmente importante ya que dicha fragmentación no ocurre en el caso de la TnT²⁶ y ésta no sólo se encuentra también elevada en la IRC sino que lo está en mayor porcentaje de pacientes que la TnI. Se ha invocado una serie de posibles causas de elevación, que incluyen la alta prevalencia de Hipertrofia Ventricular Izquierda, la Miocardiopatía Urémica o la Enfermedad Coronaria silente²⁷, en general relativas a «micro-estreses» del miocardio ante la acumulación de factores de riesgo en pacientes con IRC asociados a elevación de Tn (tabla I). Respecto al posible papel de la sesión de hemodiálisis en estos pequeños episodios de daño miocárdico, varios estudios que emplean Electrocardiograma, MIBI o Ecocardiograma sugieren que durante dichas sesiones se produce isquemia coronaria²⁸. Más controvertida es la variación que la propia sesión de hemodiálisis induce en los niveles sanguíneos de Tn, ya que mientras algunos estudios han encontrado elevación de Tn post-diálisis, otros no la han encontrado o bien la diferencia ha perdido significación estadística una vez corregida para la hemoconcentración producida durante la sesión. Por otro lado, apenas existen datos sobre la variación potencial de los niveles de Tn unas 6 horas tras la sesión, que es cuando sería más probable detectar una elevación en las Tn en caso de estar produciéndose, más que en muestras tomadas inmediatamente post-hemodiálisis⁶. Finalmente, son conocidas tanto la tendencia al descenso de la tensión arterial como el potencial arritmogénico de la hemodiálisis, ambas potenciales causas de daño miocárdico²⁸.

El hecho de que las Tn se encuentren crónicamente elevadas en un porcentaje de pacientes en diálisis podría apoyar la propuesta de medir la Tn «basal» en todo paciente con IRC para poder compararla con el valor detectado ante una duda diagnóstica de SCA, pero al no estar claramente establecida la variabilidad intra o interdiálisis (en pacien-

tes en Hemodiálisis) aún no se recomienda su utilización con este fin. Así, incluso en pacientes en Diálisis Peritoneal, en los que no debería existir dicha variabilidad, se considera que la variación en tomas seriadas durante el propio cuadro de SCA proporciona mejor información que una toma única y su comparación con el valor «basal» del paciente.

Respecto a su medición para la estratificación del riesgo de mortalidad, las guías K/DOQI, aún reconociendo su potencial valor, no la recomiendan de forma rutinaria²⁹ ante la ausencia de datos que confirmen el beneficio de una intervención terapéutica basada en la elevación crónica de las Tn, o de datos suficientes que siquiera muestren el beneficio de una prueba diagnóstica agresiva.

DIFERENCIAS ENTRE LAS TROPONINAS

Aunque en la población con función renal normal se considera que tanto la TnT como la TnI ofrecen información semejante³⁰, ambas presentan entre sí varias diferencias a tener en cuenta, destacando el hecho de que, a diferencia de la TnT, la TnI es una proteína inestable, ya que puede sufrir proteólisis (y por tanto dividirse en fragmentos más pequeños), además de estar sometida a cambios bioquímicos como oxidación, reducción y fosforilación. Por otro lado, la prueba de detección de la TnT es única en todo el mundo, al estar producida por un mismo fabricante, lo cual hace comparables los resultados de diferentes centros y estudios, mientras que para la TnI existen más de 15 kits diferentes de detección³¹ que van dirigidos contra zonas diferentes de la misma y que dan resultados muy distintos (con la misma muestra de sangre se puede obtener en un determinado laboratorio un valor 20 veces mayor que el obtenido en otro); algunos de ellos presentan alto nivel de imprecisión en los rangos bajos de los valores de TnI³². Quizá por estas razones la TnI está elevada en menor número de pacientes con IRC que la TnT, siendo al parecer menos sensible que ésta en dicho colectivo de enfermos^{17,18} y no parece mostrar el mismo valor pronóstico de mortalidad que la TnT, como se observó en el meta-análisis antes mencionado²². Por todo ello, la TnT se considera claramente de elección en pacientes con IRC.

CONCLUSIONES

Las Tn son una pieza clave en el diagnóstico, pronóstico y toma de decisiones en el SCA, tanto en pacientes con función renal normal como en pacientes con IRC, en los que su sensibilidad y especificidad puede aumentar con la toma de muestras seriadas. En pacientes con IRC la TnT (no así la TnI) se muestra como un importante marcador de mortalidad cardíaca y por todas las causas. Su medición rutinaria no está aún recomendada por ausencia de estudios que demuestren su valor en términos de reducción de dicha mortalidad ante una determinada intervención, sea diagnóstica mediante procedimientos agresivos, sea terapéutica.

Conflicto de intereses

Ninguno a declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. United States Renal Data System (2006). USRDS 2006 Annual Data report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney diseases, Bethesda, MD).
2. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart* 2006; 92 (7): 987-993.
3. Panteghini M. The new new definition of myocardial infarction and the impact of troponin determination on clinical practice. *International Journal of Cardiology* 2006; 106 (3): 298-306.
4. Gupta S, De Lemos JA. Use and misuse of cardiac troponins in clinical practice. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2007; 50 (2): 151-165.
5. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E y cols. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1406-32.
6. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Raukilde J, Storrow AB y cols. NACB Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2007; 115 (13): e365-e375.
7. Morrow DA, Antman EM, Tanasijesic M, Rifai N, De Lemos JA, McCabe CH y cols. Cardiac troponin I for stratifications of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI 11 B substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1812-7.
8. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Myocardial infarction redefined. A consensus document of the Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-69.
9. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hills LD, Hirazza LF y cols. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practical Guidelines (Committee on management of acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 890-911.
10. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman J y cols. J ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Am Coll Cardiol* 2000; 36: 970-1062.
11. Kontos MC, Shah R, Fritz LM, Anderson FP, Tatum JL, Oronto JP y cols. Implication of different cardiac troponin I levels for clinical outcomes and prognosis of acute chest pain patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 958-65.
12. Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wo AHB, Christenson RH y cols. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for standardization of markers of cardiac damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007; 115 (13): e352-e355.
13. Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH y cols. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation* 2006; 113: 1958-1965.
14. Waxman DA, Hecht S, Schappert J y cols. A model for troponin I as a quantitative predictor of in-hospital mortality. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1755-1762.
15. Abbas NA, Jonh RI, Webb MC y cols. Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Chem* 2005; 51: 2059-2066.
16. Aviles Rj, Askari AT, Lindahl B y cols. Troponin levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Eng J Med* 2002; 346: 2047-2052.
17. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, Ferrini D, Pozzati A, Di Pasquale G, Jaffe AS. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000; 140: 917-927.
18. Ooi DS, Isotalo PA, Vinot JP. Correlation of antemortem serum creatin kinase, creatin kinase-MB, troponin I and troponin T with cardiac pathology. *Clin Chem* 2000; 46: 338-344.

19. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 2941-2945.
20. Ooi DS, Veinot JP, Wells GA, House AA. Increased mortality in hemodialyzed patients with elevated serum troponin T: a one-year outcome study. *Clin Biochem* 1999; 32: 647-652.
21. Needham DM, Shufelt KA, Tomlinson G, Scholey JW, Newton GE. Troponin T and I levels in renal failure patients without acute coronary syndrome: a systematic review of the literature. *Can J Cardiol* 2004; 20: 1212-1218.
22. Kahn NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M y cols. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 112: 3080-3096.
23. Wang AYM, Lan LWK, Wang M, Chan HIS y cols. Prognostic value of cardiac troponin T is independent of inflammation, residual renal function and cardiac hypertrophy and dysfunction in peritoneal dialysis patients. *Clin Chem* 2007; 53 (5): 882-9.
24. Wang AYM, Lan LWK, Yu CM y cols. Troponin T, left ventricular mass and function are excellent predictors of cardiovascular congestion in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2006; 70: 444-452.
25. Kanderian AS, Franc GS. Cardiac troponins and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69 (7): 1112-1114.
26. Fahie-Wilson MN, Carmichael DJ, Delaney MP y cols. Fragments of cardiac troponin T are not responsible for the elevated serum concentrations observed in patients with renal failure. *Clin Chem* 2006; 52: 414-420.
27. De Filippi C, Wasserman S, Rosario S y cols. cardiac troponin T and C-reactive protein for prediction prognosis, coronary atherosclerosis and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA* 2003; 290: 353-359.
28. Selby NM, McIntyre CW. The acute cardiac effects of dialysis. *Seminars in Dialysis* 2007; 20 (3): 220-228.
29. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kid Dis* 2005; 45 (Supl. 3): S1-S154.
30. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 478-85.
31. Antman EM. Decision making with cardiac troponin tests. *N Eng J Med* 2002; 346: 2079-2082.
32. Pantheghini M, Pagani F, Yeo KT y cols. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem* 2004; 50: 327-332.