



Diagnóstico precoz del síndrome coronario agudo en los servicios de urgencias. Papel de la h-FABP

L. García-Castrillo Riesgo*, H. Alonso Valle, J. Suárez Antelo, W. Soler Pérez, F. Martín Martín, J. Balaguer Martínez, J. Aguirre Herrero, J. Bertós Polo, J. Torres Murillo, M. Santiago Guervos, C. del Arco Galán, A. Molins Otero, C. Mascias Cadavid, A. Arévalo Belasco, J. Povar Marco

*SERVICIO DE URGENCIAS. HOSPITAL "MARQUÉS DE VALDECILLA". SANTANDER.

RESUMEN

Objetivos: Analizar las características epidemiológicas de los pacientes atendidos en urgencias con sospecha de síndrome coronario agudo (SCA), evaluar los diferentes marcadores empleados en el diagnóstico y determinar la utilidad clínica de un test cualitativo que mide los niveles de la proteína transportadora de ácidos grasos específica del miocardio (h-FABP) en sangre para la identificación precoz del SCA.

Métodos: Estudio multicéntrico prospectivo incluyendo pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias con dolor torácico sugestivo de síndrome coronario agudo de menos de 180 minutos de duración. Se analizaron variables epidemiológicas incluyendo edad, sexo, duración de dolor y presencia de factores de riesgo vascular. Se compararon los resultados de h-FABP con los de la troponina T. Se consideran positivos los niveles >7 ng/ml de h-FABP.

Resultados: Los datos fueron obtenidos de 419 pacientes, con diagnóstico final de SCA en 237 (56%). La sensibilidad diagnóstica de la proteína transportadora de ácidos grasos específica del miocardio fue del 47%, significativamente más alta que la de la troponina T (12%; $p<0,05$). La especificidad de la troponina T fue mayor aunque no significativamente. Ninguno de los factores de riesgo vascular analizados excepto la presencia de enfermedad cardiovascular periférica fue significativamente más elevado en el grupo de pacientes con diagnóstico final de SCA.

Conclusiones: La proteína transportadora de ácidos grasos específica del miocardio puede ser útil en la evaluación de pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo en fases precoces.

Palabras clave: Angina inestable. Infarto de miocardio. Diagnóstico. h-FABP. Troponina.

ABSTRACT

Early diagnosis of acute coronary syndrome in the emergency department. The-FABP role

Objetivos: To analyze the epidemiological characteristics of patients presented in the emergency department with chest pain. To evaluate new biological markers of myocardial injury and to assess the clinical value of a novel quality test of the heart-type fatty acid-binding protein (h-FABP) in the early diagnosis of acute coronary syndrome.

Methods: Prospective multicenter study with patients presenting to an emergency room with suspected acute coronary syndrome (ACS) lasting less than 3 hours. We analyze epidemiological factors including age, sex, time of onset and cardiovascular risk factors. We also compare the novel test h-FABP with those of conventional biomarkers. Levels of the protein >7 ng/ml were considered positive results.

Results: Data of 419 patients were analysed. A final diagnosis of acute coronary syndrome was made in 237 (56%). The sensitivity of the heart-type fatty acid-binding protein was 47%, significantly higher than for Troponin T (12%; $P<0,05$). However, the specificity of troponin T was better than for heart-type fatty acid-binding protein but not significantly. Neither of the coronary risk factors studied except by the peripheral vascular disease was significantly higher in the group of patients with acute coronary syndrome.

Conclusions: The heart-type fatty acid-binding protein can be an early diagnostic biochemical marker, particularly within the first 6 h from the onset of chest symptoms, in patients with chest pain presented at an emergency room.

Key Words: Unstable angina. Myocardial Infarction. Diagnosis. h-FABP. Troponin.

Correspondencia: Luis Gerardo García-Castrillo Riesgo. Servicio de Urgencias. Hospital "Marqués de Valdecilla". Avda Valdecilla s/n. 39008 Santander.

Fecha de recepción: 3-11-2004
Fecha de aceptación: 8-11-2004

INTRODUCCIÓN

Es bien conocida la necesidad de un diagnóstico rápido en los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo (SCA); en aquellos que cursan con ST elevado en el ECG para maximizar el beneficio del intervalo terapéutico de la repermeabilización o para iniciar tratamientos que detengan la evolución del proceso que genera la isquemia miocárdica, como en los casos de anginas inestable (AI) o infarto agudo de miocardio (IAM) sin onda Q (IAMNQ). Los pacientes con SCA presentan en su conjunto una elevada tasa de complicaciones y obtienen un beneficio significativo con su manejo hospitalario, de ahí la importancia de su correcta identificación. El error en el diagnóstico y el alta del servicio de urgencias supone una situación de alto riesgo para estos pacientes. Se estima que son dados de alta erróneamente entre el 1 y el 4% de los casos diagnosticados de IAM y del 2% de las AI¹.

El manejo de los pacientes con dolor torácico sugestivo de SCA es tiempo dependiente. Para identificar estos pacientes el clínico se basa en cuatro elementos; síntomas clínicos, factores de riesgo, ECG, y marcadores biológicos de daño miocárdico².

La clínica de los pacientes se centra básicamente en la presencia de dolor torácico típico, que aún siendo el síntoma guía no siempre acompaña al cuadro de SCA. Se refiere en la literatura que hasta un 30% de los casos cuyo diagnóstico final fue un IAM no consultaron por dolor torácico³. Entre las características del dolor torácico, la irradiación del dolor al brazo izquierdo o ambos brazos se han identificado como los mejores predictores clínicos de IAM en los estudios realizados⁴.

Los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria son incluidos frecuentemente en la historia clínica de los pacientes atendidos por dolor torácico. La evidencia actual aporta un escaso valor a los mismos, pues en tres grandes estudios realizados a pacientes con dolor torácico atendidos en los servicios de urgencias ninguno de los mismos mostró ser factor predictor independiente de IAM⁵⁻⁷.

El ECG es una pieza clave en la evaluación de los pacientes con sospecha de SCA y en todas las guías asistenciales se establece que su realización e interpretación debe garantizarse en los primeros diez minutos de su llegada a los servicios de urgencias^{8,9} y basar en su primera lectura el manejo de estos pacientes. Si el ECG muestra ascenso del segmento ST la probabilidad de IAM es elevada (LR 5,7-53,9)⁴ y en estos casos el abordaje diagnóstico es sencillo. De todos modos en los estudios de rentabilidad del primer ECG se comprueba que su sensibilidad no es superior al 70%, existiendo por lo tanto un falso negativo por cada tres pacientes analizados. Esta rentabilidad es superior cuando se utilizan algunas estrategias como son la repetición del ECG, o la monitorización continua del segmento ST¹⁰.

Cuando el electrocardiograma no es diagnóstico la determinación seriada de enzimas cardíacas se utiliza tanto para rea-

lizar el diagnóstico como la estratificación del riesgo de los pacientes. Entre los diferentes marcadores biológicos utilizados la CPK total es muy poco sensible y poco específica, pero mantiene su valor como test de "screening". Las elevaciones de la CPK-MB son consideradas como diagnósticas pero niveles de este enzima son normales en un 25-50% de los pacientes con IAM en el momento de acceder a los servicios de Urgencias. Aunque mantiene una elevada especificidad y las determinaciones rápidas han incrementado su valor diagnóstico en la fase inicial todavía pierden aproximadamente el 10% de los pacientes con diagnóstico final de IAM¹¹. Recientemente se demostró que algunas proteínas cardíacas, especialmente la troponina I, troponina T y en menor grado isoformas de CK-MB^{12,13} eran más específicas de daño miocárdico y, además, muy sensibles, lo que provocó un cambio en la definición de infarto agudo de miocardio¹⁴, propuesta por la *American Heart Association*, el *American College of Cardiology* y la *European Society of Cardiology*, que se basa en la demostración de concentraciones plasmáticas anormales de troponina (I o T) o de CK-MB masa. Son también marcadores de riesgo de eventos isquémicos graves pues valores elevados se asocian a un incremento de 3-8 veces en el riesgo de muerte a corto plazo e identifican a pacientes que obtienen un mayor beneficio con un tratamiento intrahospitalario más agresivo. Por el contrario, valores normales ayudan a identificar a aquellos pacientes con un bajo riesgo de complicaciones (0,5-2%)¹⁵. Por tanto la introducción de las troponinas ha sido revolucionaria permitiendo una evaluación y estratificación de riesgo adecuados². Sin embargo, su utilización para realizar el diagnóstico de IAM presenta varios inconvenientes o limitaciones, por lo que hay que ser cautos en su interpretación. En primer lugar, los valores pueden ser diferentes en distintos laboratorios, dependiendo del método de determinación y de los controles de calidad realizados. En segundo lugar, la elevación de los valores de troponina corresponde a daño miocárdico y no necesariamente a necrosis isquémica. Aumento de troponina por daño miocárdico puede encontrarse en miocarditis, embolia pulmonar, ictus, insuficiencia renal, sepsis, disección de aorta, insuficiencia cardíaca, quimioterapia, después de ejercicio físico extenuante, hipertrofia ventricular¹⁶, por lo que la interpretación de las concentraciones de troponina sólo puede realizarse dentro del contexto clínico general del paciente. Por último, la aplicabilidad de las troponinas en los Servicios de Urgencias está limitada por la falta de elevación durante las 6 primeras horas tras el inicio de los síntomas. La mioglobina, en este sentido aparecía como un marcador prometedor en la fase hiperaguda de la enfermedad, pero parece ser sólo levemente más sensible que la CPK-MB en la fase inicial y menos sensible tras 8 horas o más tras el inicio de los síntomas, pudiendo ser útil como diagnóstico inicial aunque su ventana diagnóstica es estrecha.

Desgraciadamente ningún marcador sérico usado es "ideal" para el diagnóstico precoz de SCA, al carecer de alguna de las



3 características fundamentales: elevada sensibilidad, elevada especificidad y pronta elevación, a ser posible dentro de las 6 primeras horas, que es precisamente la ventana temporal de máximo interés para los médicos de Urgencias para la toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas^{2,17}.

Las limitaciones de todos los procedimientos diagnósticos lleva a la búsqueda de marcadores de daño miocárdico cuya elevación se produzca en fases más tempranas de la isquemia. Se conocía que la proteína transportadora de ácidos grasos específica del miocardio (h-FABP) que se encuentra en citoplasma de la musculatura cardíaca se liberaba al plasma de forma precoz tras el insulto isquémico miocárdico, de forma que la elevación se ha confirmado a partir de los 20 minutos con un pico máximo a las 4 horas, siendo el marcador de elevación más precoz¹⁸, permaneciendo elevada en plasma durante 24 h. Estas características de la h-FABP hace que resulte de interés como marcador precoz de daño miocárdico. Su utilización en los servicios de urgencia puede acelerar el procedimiento diagnóstico del SCA¹⁷.

El objetivo del presente estudio es comparar el rendimiento diagnóstico precoz de la h-FABP con la troponina T y analizar las características epidemiológicas en una población que consulta por dolor torácico no traumático y sospecha de SCA.

MÉTODOS

Para la evaluación de la utilidad de la h-FABP se ha realizado un estudio de seguimiento de una cohorte hasta su diagnóstico final, de carácter multicéntrico, con la participación de veinte servicios de urgencia de los centros reflejados en la Tabla 1.

Los casos del estudio son pacientes que acudieron a los servicios de urgencias de los centros participantes durante el mes de mayo de 2004, que consultan por dolor torácico sugestivo de cardiopatía isquémica y en los que el tiempo transcurrido desde el inicio de la clínica no había sido superior a los 180 minutos. A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó ECG de doce derivaciones a su llegada, evaluación clínica y extracción de marcadores. Como marcadores de daño miocárdico a todos los pacientes se les determina simultáneamente troponina T y h-FABP a su llegada, y posteriormente se repiten las determinaciones de troponina T en función de la necesidad diagnóstica. La interpretación del primer ECG, de la clínica y de los marcadores fue realizada por los médicos de plantilla de los servicios de urgencias. La interpretación del test de la h-FABP se consideró positivo cuando alcanzó la cifra de 7 ng/ml. El test de la h-FABP utilizado fue el CardioDetect® consiste en un test de química seca, cualitativo basado en la utilización de antígenos monoclonales frente a la FABP cardíaca. En su utilización se siguieron las normas de su distribuidor. Los valores de la troponina T se consideraron positivos cuando superaron 10 veces el nivel basal, de 0,04 ug/ml.

En todos los pacientes cuyo primer ECG de 12 derivacio-

TABLA 1. Centros participantes en el estudio

Hospital Clínico. Santiago
Hospital Nuestra Señora. Sonsoles
Hospital Verge del Toro
Hospital Clinic i Provincial
Hospital Santa Creu i Sant Pau
Hospital Mutua Tarrasa
Hospital Marqués de Valdecilla
Hospital Nuestra Señora Alarcos
Hospital Reina Sofía
Hospital de la Princesa
Fundación Jiménez Díaz
Clínica Puerta de Hierro
Hospital Virgen del Camino
Hospital Do Meixoeiro
Hospital Nuestra Señora Candelaria
Hospital Clínico Universitario Salamanca
Hospital Clínico Universitario Valencia
Hospital de Basurto
Hospital Miguel Servet
Hospital Txagorritxu

nes no fue diagnóstico y la interpretación de los primeros marcadores no resultaron positivos, se utilizó un procedimiento para la aproximación diagnóstica consistente en un período de observación de al menos 12 horas, en el que se repiten los marcadores se monitoriza el paciente y se repite el ECG de 12 derivaciones hasta establecer un diagnóstico o se descarta la posibilidad de SCA.

Para el establecimiento de los diagnósticos correspondientes a procesos coronarios se utilizaron los del alta hospitalaria siguiendo los criterios de las recomendaciones establecidas en los documentos de consenso del 2000³. Estableciéndose las siguientes categorías IAM, angina inestable (AI), angina estable (AE), eventos de muerte súbita, otras patologías cardíacas u otras causas no correspondientes a SCA.

El tamaño muestral se calculó para un error α del 5% y un error β del 10% con una proporción de casos esperada del 30% y con una mejora esperada sobre la capacidad diagnóstica de la troponina del 10%, para un contraste bilateral, dando como número mínimo de pacientes 233.

Análisis: Se utilizó estadística descriptiva con estimadores de tendencia central para describir las características de la serie, para el contraste de proporciones se utilizó el test de la χ^2 . Para los análisis se utilizó el programa estadístico SPSS11,5.

RESULTADOS

El número de casos recogidos fue de 437 pacientes, de los cuales 18 (4,1%) fueron excluidos por falta de datos funda-

mentales o por no estar incluidos en el intervalo de tiempo seleccionado, con lo que finalmente se restringió el análisis a 419 pacientes. Las características de los pacientes excluidos fueron similares a los del resto de la serie en cuanto a edad, sexo y distribución de diagnósticos finales.

La edad media de los pacientes estudiados fue de 65 ± 14 años. La duración media del dolor torácico fue de 74 ± 51 minutos. Se estableció el diagnóstico final de SCA en 237 casos (56%) y ausencia de SCA en 182 (44%). Las características epidemiológicas de la población estudiada se muestran en la tabla 2. Al comparar la distribución por edades en ambos grupos se objetivó una tendencia de pacientes de edad más avanzada en el grupo de pacientes con diagnóstico de SCA, registrándose una diferencia estadísticamente significativa respecto a los pacientes con edad superior a 65 años (61% frente a 44% $p=0,001$). En los factores de riesgo cardiovascular clásicos el 86% de los pacientes con SCA presentaban al menos un factor frente al 80% en los pacientes sin SCA, diferencia con valor estadístico significativo. ($p=0,011$). Los diagnósticos finales tras el alta del Servicio de Urgencias o ingreso hospitalario, se muestran en la tabla 3.

Los resultados de las determinaciones de los primeros marcadores realizados se muestran en la figura 1. En los pacientes con SCA la h-FABP fue positiva en un 47% frente a la troponina que lo fue en el 12,2%, diferencias con valor estadístico significativo. En el grupo de pacientes con IAM o IAM no Q la proporción de pacientes con h-FABP positiva es 60,1% de y de troponina positiva de 18,9%, diferencias con valor estadístico significativo. En los pacientes en los que se ha descartado el SCA la h-FABP fue positiva en el 6% y la troponina en 0%, diferencias que no mostraron valor estadístico significativo.

DISCUSIÓN

Los servicios de urgencias constituyen una herramienta básica en la identificación y manejo de los pacientes con sospecha de SCA. Datos del estudio EVICURE, realizado en servicios de urgencia de nuestro país mostraban que los pacientes con cardiopatía isquémica constituyen el 1-2% de la totalidad de pacientes vistos en los servicios de urgencia hospitalaria¹⁹, mientras que el número de los que consultan por dolor puede llegar al 5-10%, con lo que la identificación correcta de aquellos aquejados de SCA cobra una importancia fundamental de cara al manejo terapéutico más adecuado. Nuestro trabajo, a diferencia de la mayor parte de los realizados comparando la h-FABP y los marcadores de necrosis clásicos (creatin kinasa fracción mb, mioglobina, troponina), ha utilizado un entorno "real" de los SCA, los servicios de urgencias. Se trata de una serie que incluye un importante número de centros, con unas características de los casos, en relación con los diagnósticos finales alcanzados similares a otras series publicadas^{19,20}.

La aplicabilidad de las troponinas en los servicios de urgencias está limitada por la necesidad de un intervalo de tiempo para alcanzar valores diagnósticos. Estudios realizados como el Tokio TnT trial revelaron que los resultados debido a la cinética de liberación del enzima sólo se positivizaban a partir de más de 3-4 h, limitando por tanto la sensibilidad en la fase precoz de la enfermedad²¹.

En nuestros resultados, se confirma también las limitaciones en el diagnóstico precoz de la troponina T, con una sensibilidad para el diagnóstico de SCA de tan sólo el 12% en las primeras 3 h, que es precisamente la mejor ventana temporal para la realización de tratamiento de reperfusión coronaria. La h-FABP por el contrario aporta unas mejores cualidades en el

TABLA 2. Características epidemiológicas y factores de riesgo vascular

	SCA N 237/56%	No SCA N 182/44%	p
Edad (años), media ds.	68±13	62±15	NS
Duración dolor (minutos), media ds.	79±49	66±53	NS
	N (%)	N (%)	
Sexo (varón)	174 (74)	123 (65)	NS
Presencia de algún factor de riesgo	204 (86)	146 (80)	NS
Hipertensión arterial	133 (58)	89 (50)	NS
Tabaquismo	84 (37)	52 (29)	NS
Dislipemia	115 (49)	71 (40)	NS
Diabetes mellitus	68 (29)	37 (21)	NS
Cardiopatía isquémica previa	120 (52)	78 (44)	NS
Enfermedad vascular periférica	53 (23)	22 (12)	0,007

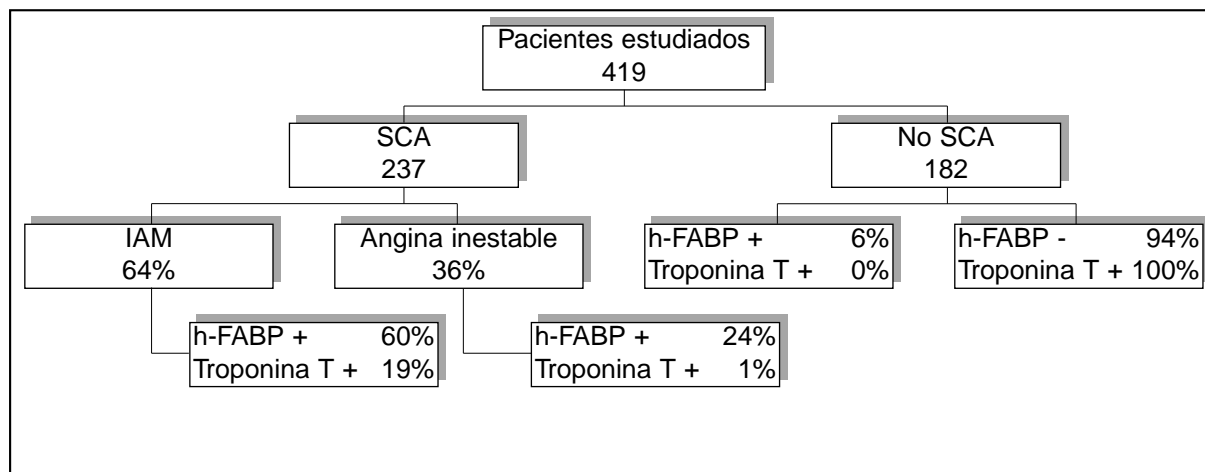


Figura 1. Resultados de los marcadores en los distintos grupos diagnósticos.

diagnóstico precoz del daño miocárdico. Esto se basa en sus características específicas: 1. La presencia de esta proteína en el miocardio en altas concentraciones. 2. El pequeño tamaño de la molécula y por tanto su difusibilidad. 3. La relativa especificidad respecto al tejido, con una distribución relativa de la h-FABP fuera del corazón semejante a la CK-MB4. Una liberación precoz en plasma y orina, identificándose niveles diagnósticos antes de las tres horas, lo que se refleja en una mejor sensibilidad (proporción de casos positivos entre los que presentan SCA) en la fase precoz respecto a la troponina^{17,21}.

En este estudio se confirma una buena sensibilidad de la h-FABP en las tres primeras horas, con unas cifras del 47% para el diagnóstico global del SCA y del 60% en el diagnóstico de IAM, cifras comparables a las de otros trabajos publicados²², aunque algo inferiores, probablemente debido en parte al diseño metodológico, ya que en nuestro trabajo, al tratarse de un método de detección cualitativo basado en la lectura del resultado del test por el observador, se incrementó probable-

mente el número de falsos negativos al intentar asegurar la fiabilidad de la lectura.

Cuando se comparaba con la mioglobina, el otro marcador precoz biológico usado en la clínica, la proteína h-FABP presenta una mayor cardioespecificidad, alcanzando concentraciones 2 a 10 veces mayores en el corazón que en la musculatura esquelética, lo que ha permitido desplazarla como marcador en el diagnóstico precoz de IAM²³.

La edad que ha sido un factor clásicamente asociado al diagnóstico de cardiopatía isquémica, se confirma en estos casos por una mayor proporción de pacientes mayores de 65 años en el grupo de pacientes con SCA. En una revisión sistemática de la literatura realizada por Chun y colaboradores²⁴ los marcadores predictores de enfermedad coronaria a la "cabecera del paciente" fueron: la edad >70 años [LR]=2,6], la presencia de síntomas típicos de angina [LR]=5,8; niveles de colesterol >300 mg/dl [LR]=4,0], y la historia previa de IAM [LR]=3,8]. En el estudio se ha registrado una mayor frecuencia, pero sin alcanzar significación estadística, de factores de riesgo asociados a pacientes con diagnóstico de SCA, excepto la presencia de enfermedad vascular periférica, pero hay que tener en cuenta que se trata de una muestra seleccionada de pacientes con dolor torácico sugestivo de SCA.

La interpretación de los niveles elevados de h-FABP en los casos cuyo diagnóstico final no fue un IAM requiere mayor análisis para evaluar su utilidad para establecer riesgo de evento isquémico grave.

La información disponible de la h-FABP lo sitúa como un arma con rentabilidad diagnóstica en estas primeras horas superior a la de los test existentes en la actualidad, troponina y mioglobina. Por todas estas circunstancias se trata de un procedimiento diagnóstico que aportará mejoras en el manejo de los SCA.

TABLA 3. Diagnósticos finales

Diagnóstico final	Número (%)
Infarto agudo de miocardio (IAM)	110 (26,3)
IAM no Q	38 (9,1)
Angina inestable	86 (20,5)
Angina estable	39 (9,3)
No síndrome coronario	107 (25,5)
Muerte súbita	3 (0,7)
Otras enfermedades cardíacas	36 (8,6)
Totales	419

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000;342:1163-70.
- 2- Santaló M, Guindo J, Ordoñez J. Marcadores biológicos de necrosis cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:703-20.
- 3- Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA* 2000;283:3223-9.
- 4- Panju AA, Hemmelgarn BR, Guyatt GH, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient having a myocardial infarction? *JAMA* 1998;280:1256-63.
- 5- Pozen MW, D'Agostino RB, Selker HP, Sytkowski PA, Hood WB Jr. A predictive instrument to improve coronary-care-unit admission practices in acute ischemic heart disease. A prospective multicenter clinical trial. *N Engl J Med* 1984;310:1273-8.
- 6- Tierney WM, Roth BJ, Psaty B, McHenry R, Fitzgerald J, Stump DL, et al. Predictors of myocardial infarction in emergency room patients. *Crit Care Med* 1985;13:526-31.
- 7- Goldman L, Cook EF, Brand DA, Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, et al. A computer protocol to predict myocardial infarction in emergency department patients with chest pain. *N Engl J Med* 1988;318:797-803.
- 8- Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM. 1999 update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations *Circulation* 1999;100:1016-30.
- 9- López Bescos L, Aros Borau F, Lidon Corbi RM. Actualización (2002) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:631-42.
- 10- Norgaard BL, Andersen K, Thygesen K, Ravkilde J, Abrahamsson P, Grip L, et al. Long term risk stratification of patients with acute coronary syndromes: characteristics of troponin T testing and continuous ST segment monitoring. *Heart* 2004;90:739-44.
- 11- Karras DJ, Kane DL. Serum markers in the emergency department diagnosis of acute myocardial infarction. *Emerg Med Clin North Am* 2001;19:321-37.
- 12- Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CC, Smalling R, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1671-7.
- 13- Puleo PR, Meyer D, Wathen C, Tawa CB, Wheeler S, Hamburg RJ, et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;331:561-6.
- 14- 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.
- 15- Kemp M, Donovan J, Higham H, Hooper J. Biochemical markers of myocardial injury. *Br J Anaesth* 2004;93:63-73.
- 16- Jaffe AS. Testing the Wrong Hypothesis: The Failure to Recognize the Limitations of Troponin Assays. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:999-1001.
- 17- Alhadi HA, Fox KAA. Do we need additional markers of myocyte necrosis: the potential value of heart fatty-acid-binding protein Q *J Med* 2004;97:187-98.
- 18- Kleine AH, Glatz JF, Van Nieuwenhoven FA, Van der Vusse GJ. Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. *Mol Cell Biochem* 1992;116:155-62.
- 19- García-Castrillo Riesgo L, Loma-Osorio A, Recuerda Martínez E, Muñoz Cacho P. La cardiopatía isquémica en los servicios de urgencia hospitalarios. El estudio EVICURE. *Emergencias* 2000;12:183-90.
- 20- Sayre MR, Kaufmann KH, Chen IW, Sperling M, Sidman RD, Diercks DB, et al. Measurement of cardiac troponin T is an effective method for predicting complications among emergency department patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 1998;31:539-49.
- 21- Seino Y, Nejima J, Takayama M, Takano T, Ohbayashi K. Evaluation of whole blood rapid troponin T assay: cooperative study of general practitioners and office cardiologists in Tokyo. *J Cardiol* 1998;31:281-7.
- 22- Nakata T, Hashimoto A, Hase M, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. *Cardiology* 2003;99:96-104.
- 23- Ishii J, Wang JH, Naruse H. Serum concentration of myoglobin vs human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1997;43:1372-8.
- 24- Chun AA, McGee SR. Bedside diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. *Am J Med* 2004;117:334-43.