



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

**RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE TROPONINA T ULTRASENSIBLE, LA
TASA DE MORTALIDAD ESPECÍFICA DE ORIGEN CARDIOVASCULAR Y
SUS COMPLICACIONES EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SEPSIS
HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL
HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO DESDE ENERO 2011 HASTA
ENERO 2013**

FRANCISCO XAVIER ALUME COSTALES

TUTOR: DR. DIEGO VASQUEZ

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

GUAYAQUIL, ECUADOR

2014

Relación entre los niveles de Troponina T ultrasensible, la tasa de mortalidad específica de origen cardiovascular y sus complicaciones en pacientes con diagnóstico de sepsis hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo desde Enero 2011 hasta Enero 2013

RESUMEN

Introducción: Sepsis es la causa más importante de muerte en las unidades de cuidados intensivos.

Concentraciones elevadas de troponina se pueden observar en pacientes con sepsis severa y shock séptico aún en ausencia de síndromes coronarios agudos.

Métodos: Este es un diseño de cohorte transversal cuyo objetivo primario es comprobar si existe relación entre el pronóstico y los niveles de troponina T ultrasensible en sepsis. Los criterios de inclusión fueron la documentación de los niveles de troponina T durante las primeras 48 horas de hospitalización, edad mayor de 16 años y diagnóstico al ingreso de sepsis. Se excluyeron pacientes con niveles de creatinina mayores de 2.0 mg/dl por su posible interacción con las concentraciones de troponina, mujeres embarazadas y pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana, neutropenia, u otras comorbilidades o sometidos a procedimientos que alteran los niveles de troponina, pacientes con datos e historias clínicas incompletas.

Resultados: Según los niveles de troponina T ultrasensible se dividieron los 64 pacientes en 2 grupos. El primer grupo con valores de 0 – 29.99 ng/L y el segundo grupo con valores iguales o mayores que 30 ng/L. Al analizar el número de pacientes que presentaron alguna complicación o que requirieron algún procedimiento invasivo durante su hospitalización, se observó que ambas se presentaron con más frecuencia en el grupo de pacientes con valores de troponina más altos ($p < 0.01$; $p < 0.02$, respectivamente). Así mismo, el número de días de hospitalización de éstos pacientes fue mayor en comparación con los que tenían valores < 30 ng/dL ($p < 0.01$). En cuanto a la mortalidad, no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos.

Conclusión: A pesar de que en este estudio no se mostró una relación entre los niveles de troponina T ultrasensible y mortalidad; si se logró demostrar que los pacientes con niveles elevados conllevan pronósticos más sombríos y hospitalizaciones largas y complicadas.

Palabras clave: troponina T, sepsis, mortalidad

Relationship between ultrasensitive troponin T levels, mortality specific to cardiovascular causes and its complications in patients hospitalized with a diagnosis of sepsis in the intensive care unit of Teodoro Maldonado Carbo Hospital from January 2011 to January 2013

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is the leading cause of death in intensive care units. Elevated troponin levels can be observed in patients with severe sepsis and septic shock even in the absence of acute coronary syndromes.

Methods: This is a cross-sectional study in which the primary objective is to test the correlation between prognosis and ultrasensitive troponin T levels in sepsis. Inclusion criteria were documentation troponin T levels during the first 48 hours of hospitalization, age >16 years and at discharge diagnosis of sepsis. Patients with creatinine levels greater than 2.0 mg / dl were excluded because of their possible interaction with troponin concentrations, pregnant women and patients infected with human immunodeficiency virus , neutropenia, or other comorbidities or undergoing procedures that alter the levels of troponin, patients with incomplete data and medical records.

Results: 64 patients were divided into 2 groups. The first group with values from 0 - 29.99 ng / L and the second group with values equal to or greater than 30 ng / L. When analyzing the number of patients who had complications or required any invasive procedure during hospitalization, it was observed that both occurred more frequently in the group of patients with higher troponin values ($p < 0.01$, $p 0.02$, respectively) . Likewise, the number of days of hospitalization for these patients was higher compared with those with values $< 30\text{ng/dL}$ ($p < 0.01$). As for mortality, one of the primary objectives of this study, no significant differences between groups were found.

Conclusion: Although a relationship between levels of ultrasensitive troponin T and mortality was not shown in this study; it was possible to demonstrate that patients with high levels involve adverse outcomes, long and complicated hospitalizations.

Keywords: troponin T, sepsis, mortality

Relación entre los niveles de Troponina T ultrasensible, la tasa de mortalidad específica de origen cardiovascular y sus complicaciones en pacientes con diagnóstico de sepsis hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo desde Enero 2011 hasta Enero 2013

Introducción

Las troponinas cardíacas I y T son proteínas estructurales únicas del corazón. La detección de éstas en sangre periférica indica daño de los cardiomiocitos. Las troponinas son comúnmente utilizadas para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio^{1,2}. Sin embargo, no está resuelto si el daño antes mencionado indicado por las troponinas cardíacas reflejan únicamente muerte celular miocárdica²⁻⁵. La elevación de los niveles de troponina puede también ocurrir en el tromboembolismo pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, taquiarritmias, miocarditis, pericarditis, eventos cerebrovasculares y sepsis (ECV)⁶⁻¹¹. Las elevaciones de troponina en estas condiciones probablemente reflejan el daño miocárdico general y no necesariamente la oclusión arterial coronaria¹².

Sepsis es la causa más importante de muerte en las unidades de cuidados intensivos¹³. La proteína contráctil cardio-específica troponina T ha sido sugerida como un marcador sensible de lesiones celulares miocárdicas menores en inflamación sistémica, sepsis o shock séptico^{14,15}. Concentraciones elevadas de troponina se pueden observar en pacientes con sepsis severa y shock séptico aún en ausencia de síndromes coronarios agudos¹⁵. Esto se puede asociar con disfunción ventricular izquierda¹⁶ y eventos adversos¹⁷. Estudios retrospectivos pequeños han hallado una relación significativa entre los niveles elevados de troponinas y mal pronóstico.

En el hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo IESS, se realizan exámenes de troponina T ultrasensible.

Este tipo de troponina T tiene umbrales de detección más bajos que las pruebas estándar, lo que mejora la capacidad de detección de elevaciones en pacientes de riesgo. Este hecho, podría ser ventajoso para el análisis de los pacientes con sepsis, su estratificación de riesgo y óptimo tratamiento. El objetivo primario de este estudio es comprobar en un grupo de pacientes con las características de nuestra población, si existe relación entre el pronóstico y los niveles de troponina T ultrasensible en sepsis.

Materiales y Métodos

Este es un estudio de diseño cohorte transversal que registra los episodios de hospitalización de cada paciente desde su ingreso hasta el alta médica o egreso, momento en el cual hayan sido diagnosticados con Sepsis. Revisamos 64 expedientes de pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, desde enero del 2011 hasta enero 2013.

Los criterios de inclusión fueron:

- La documentación de los niveles de troponina T durante las primeras 48 horas de hospitalización
- Edad mayor de 16 años
- Diagnóstico al egreso de sepsis

Se excluyeron:

- Pacientes con niveles de creatinina mayores de 2.0 mg/dl por su posible interacción con las concentraciones de troponina
- Mujeres embarazadas
- Pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana, neutropenia (definida como conteo menor de 1000 neutrófilos/uL), u otras comorbilidades o sometidos a procedimientos que

alteran los niveles de troponina (miocarditis, electrocución, endocarditis, cardioversión eléctrica, amiloidosis, anemia severa, disección aortica, cetoacidosis diabética, feocromocitoma)

- Pacientes con datos e historias clínicas incompletas.

El método de muestreo fue no aleatorio, se tomaron para el estudio todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión/exclusión. La muestra total de pacientes fue dividida en dos grupos según los valores de troponina T ultrasensible obtenidos, para el posterior análisis de las variables recolectadas (Tabla 1).

Tabla 1. Variables a recolectar de la población en estudio

Variable	Medición	Comentario
Edad	Años	
Sexo	Masculino o Femenino	
Número de días de hospitalización	Días	Número de días desde ingreso hospitalario
Complicaciones	Si/No	Cualquier complicación medica registrada posterior al diagnostico de sepsis
Procedimientos	Si/No	Cualquier procedimiento invasivo al que haya sido sometido el paciente
Mortalidad	Si/No	

Para este estudio se utilizó la cuantificación de troponina T ultrasensible (TtUs) en plasma (ng/ L), examen que se realiza de emergencia en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo el mismo que utiliza la casa comercial Roche® para los reactivos utilizados en este examen.

La muestra del examen, en todos los pacientes, fue tomada previa a cualquier procedimiento o inicio de tratamiento que pudiera afectar sus valores durante las primeras 48 horas de admisión hospitalaria.

El objetivo primario de este estudio es relacionar los niveles de troponina T ultrasensible (TtUs) con la mortalidad intrahospitalaria de cualquier causa, las complicaciones y procedimientos documentados en estos pacientes.

Para obtener el valor p de las variables cualitativas dicótomas se utilizó la prueba de chi cuadrado, y la prueba de T student para las variables cuantitativas continuas; los análisis se realizaron con el uso de Microsoft Excel 7.0 y Epiinfo v.3.5.4.

Resultados

Tabla 2. Características basales de la población en estudio*

Características	N=64
Edad	57.5 ± 16.2
Sexo M	44 (68.7)
Diagnóstico Principal	
Abdomen Agudo	27 (42.2)
Neumonía	16 (25)
Urosepsis ^a	10 (15.6)
Cáncer	3 (4.7)
ECV ^b	3 (4.7)
Pancreatitis	3 (4.7)
Meningitis	2 (3.1)
Tipo de Patógeno	
Gram Negativo	28 (43.8)
Gram Positivo	20 (31.2)
Infección Fúngica	5 (7.8)
Cultivo Negativo	11 (17.2)

*Valores en paréntesis corresponden a los porcentajes de cada grupo; valores ± corresponden a desviación estándar

^aUrosepsis: infección que inicia en cualquier parte del tracto urinario y se disemina al torrente sanguíneo

^bECV: evento cerebrovascular

La muestra total de 64 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de ellos, 44 pacientes (68.8%) fueron de sexo masculino y el promedio de edad fue de 57.5 años. Según los niveles de troponina T ultrasensible se dividieron los 64 pacientes en 2 grupos. El primer grupo con valores de 0 – 29.99 ng/L en el que se encontraron 20 (31.2%) pacientes y el segundo grupo con valores iguales o mayores que 30 ng/L se encontraron 44 (68.8%) pacientes. Las características basales de la muestra total se encuentran resumidas en la Tabla 2.

Tabla 3. Resultados de las variables analizadas según los valores de troponina T ultrasensible*

Variables	Troponina < 30 ng/dL N=24	Troponina ≥30 ng/dL N=40	Valor p
Edad	53±15.6	60.3±16.1	0.08
Sexo M	15 (62.5)	29 (72.5)	0.40
No. Días de Hospitalización	7.3 ± 4.4	14.4 ± 9	<0.01
Complicaciones^a	5 (20.8)	27 (67.5)	<0.01
Procedimientos invasivos^b	0 (0)	7 (11)	0.02
Mortalidad	0 (0)	3 (4.7)	0.16

*Valores en paréntesis corresponden a los porcentajes de cada grupo; valores ± corresponden a desviación estándar

^aComplicaciones: coagulopatía intravascular diseminada, fallo renal, síndrome de distrés respiratorio, embolismo

^bProcedimientos invasivos: ventilación mecánica, toracocentesis, cardioversión eléctrica

A continuación se presentan los resultados de este estudio (Tabla 2). No existen diferencias significativas en edad y sexo entre ambos grupos. Al analizar el número de pacientes que presentaron alguna complicación o que requirieron algún procedimiento invasivo durante su hospitalización, se observó que ambas se presentaron con más frecuencia en el grupo de pacientes con valores de troponina más altos (p <0.01; p 0.02, respectivamente). Así mismo, el número de días de hospitalización de estos pacientes fue mayor en comparación con los que tenían valores <30ng/dL (p<0.01).

En cuanto a la mortalidad, uno de los objetivos primarios de este estudio, no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, es importante recalcar que en el grupo de valores mayores de 30 ng/dL hubo 3 fallecimientos mientras que en el otro grupo no se presentó ninguno.

Discusión

La enfermedad arterial coronaria (EAC) pre-existente y la isquemia por demanda puede justificar la liberación de troponinas en sepsis. Sin embargo, se ha demostrado que también puede ocurrir en pacientes en quienes la EAC ha sido descartada con métodos sensibles⁸. Muchos estudios han planteado el cuestionamiento del inesperado alto porcentaje de pacientes con niveles de troponina elevados sin evidencia de síndromes coronarios en las unidades de cuidados intensivos^{13,18}. Ammann et al demostró que de 20 pacientes con sepsis, shock séptico y respuesta inflamatoria sistémica sin evidencia de síndromes coronarios agudos, el 85% tenían troponina I por encima de los valores normales ($p < 0.0001$)¹⁵. En otro estudio prospectivo, Arlati et al observó que 11 de 19 pacientes con sepsis tenían la troponina I elevada¹⁹.

En el presente estudio se observó que, de manera significativa, pacientes con valores más altos de troponina T ultrasensible presentaron con mayor frecuencia complicaciones, necesidad de procedimientos invasivos y por ende, un mayor número de días de hospitalización. Otros estudios pequeños, demostraron que los pacientes sépticos con niveles elevados de troponinas tenían puntuaciones APACHE II altos y por lo tanto una mortalidad elevada²⁰⁻²². John et al en un estudio más grande ($n=598$) reportaron una asociación entre troponina I elevada y tasas de mortalidad más alta²³.

Definiciones recientes reconocen la importancia de la depresión miocárdica e incluyen un índice cardiaco bajo o evidencia ecográfica de disfunción cardiaca como uno de los criterios para el diagnóstico de sepsis severa²⁴. La disfunción miocárdica es una complicación común en los pacientes con sepsis severa, y su

reconocimiento temprano y las terapias de soporte agresivas son mandatorias porque la mortalidad en pacientes con shock séptico permanece alta²⁵.

Una teoría para la liberación aumentada de troponinas radica en el sistema de coagulación que es activado en pacientes críticos y la coagulación intravascular diseminada que con frecuencia ocurre. Un estado procoagulante que resulta en trombos microvasculares puede promover la disfunción orgánica en sepsis. Existe amplia evidencia de la literatura que las propiedades plaquetarias como la reactividad y la densidad del receptor están asociadas con un riesgo aumentado de liberación de troponinas con perfusión coronaria reducida. Se podría especular entonces que los pacientes sépticos con concentraciones aumentadas de troponina tienen reactividad plaquetaria aumentada; y de hecho, está demostrado que los pacientes sépticos presentan interacciones plaquetas-leucocitos incrementadas, misma interacción que se encuentra en el infarto agudo de miocardio temprano²⁶⁻²⁹.

Sin embargo, la utilidad de la troponina en los pacientes sépticos se ve limitada por otras condiciones también observadas con frecuencia en las unidades de cuidados intensivos como los síndromes coronarios agudos, lesión renal aguda y el embolismo pulmonar en las que las troponinas se elevan también³⁰. A pesar de esto, un nivel elevado de troponina en pacientes críticos está asociado con un pronóstico sombrío sin importar la causa de base⁸.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Primero, se tomaron todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión sin utilizar ningún método aleatorio de muestreo lo que pudo haber introducido un sesgo. Segundo, debido a que se realizó un estudio retrospectivo, los pacientes fueron evaluados por distintos médicos, los signos vitales tomados por diferente personal de enfermería, esfigmomanómetros manuales y electrónicos. Por último, este estudio sólo registro eventos durante la hospitalización, no la

morbilidad ni la mortalidad después del alta médica. En consecuencia, los datos pueden ser una subrepresentación de las complicaciones, los índices de mortalidad y el pronóstico de estos pacientes.

Conclusión

A pesar de que en este estudio no se mostró una relación entre los niveles de troponina T ultrasensible y mortalidad, probablemente por el tamaño limitado de la muestra, sin embargo se logró demostrar que los pacientes con niveles elevados conllevan pronósticos más sombríos y hospitalizaciones largas y complicadas. Por esto, aquellos pacientes con estas características deben ser monitorizados de cerca y contar con personal y equipo médico necesario.

Bibliografía

1. Antman, E., Bassand, J. P., Klein, W., Ohman, M., Sendon, J. L. L., Rydén, L., ... & Tendera, M. (2000). Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Journal of the American College of Cardiology*, 36(3), 959-969.
2. Twerenbold, R., Jaffe, A., Reichlin, T., Reiter, M., & Mueller, C. (2012). High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges?. *European heart journal*, 33(5), 579-586.
3. Thygesen, K., Mair, J., Katus, H., Plebani, M., Venge, P., Collinson, P., ... & Jaffe, A. S. (2010). Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *European heart journal*, 31(18), 2197-2204.

4. Feng, J., Schaus, B. J., Fallavollita, J. A., Lee, T. C., & Canty, J. M. (2001). Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation*, *103*(16), 2035-2037.
5. Hessel, M. H. M., Michielsen, E. C. H. J., Atsma, D. E., Schalij, M. J., van der Valk, E. J. M., Bax, W. H., ... & van der Laarse, A. (2008). Release kinetics of intact and degraded troponin I and T after irreversible cell damage. *Experimental and molecular pathology*, *85*(2), 90-95.
6. Mahajan, N., Mehta, Y., Rose, M., Shani, J., & Lichstein, E. (2006). Elevated troponin level is not synonymous with myocardial infarction. *International journal of cardiology*, *111*(3), 442-449.
7. Becattini, C., Vedovati, M. C., & Agnelli, G. (2007). Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism a meta-analysis. *Circulation*, *116*(4), 427-433.
8. Ammann, P., Maggiorini, M., Bertel, O., Haenseler, E., Joller-Jemelka, H. I., Oechslin, E., ... & Fehr, T. (2003). Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*, *41*(11), 2004-2009.
9. Jensen, J. K., Kristensen, S. R., Bak, S., Atar, D., Høilund-Carlsen, P. F., & Micklely, H. (2007). Frequency and significance of troponin T elevation in acute ischemic stroke. *The American journal of cardiology*, *99*(1), 108-112.
10. Perna, E. R., Macin, S. M., Canella, J. P. C., Augier, N., Stival, J. L. R., Cialzeta, J. R., ... & Barbagelata, A. (2004). Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. *Circulation*, *110*(16), 2376-2382.
11. Filusch, A., Giannitsis, E., Katus, H., & Meyer, F. (2010). High-sensitive troponin T: a novel biomarker for prognosis and disease severity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clinical Science*, *119*, 207-213.
12. White, H. D. (2011). Pathobiology of Troponin Elevations □ Do Elevations Occur With Myocardial Ischemia as Well as Necrosis?. *Journal of the American College of Cardiology*, *57*(24), 2406-2408.

13. Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., & Pinsky, M. R. (2001). Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine*, 29(7), 1303-1310.
14. Turner, A., Tsamitros, M., & Bellomo, R. (1999). Myocardial cell injury in septic shock. *Critical care medicine*, 27(9), 1775-1780.
15. Ammann, P., Fehr, T., Minder, E., Günter, C., & Bertel, O. (2001). Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive care medicine*, 27(6), 965-969.
16. ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, et al. (2000) Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 46: 650–657.
17. Wu AH (2001) Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med* 27: 959–961.
18. Guest, T. M., Ramanathan, A. V., Tuteur, P. G., Schechtman, K. B., Ladenson, J. H., & Jaffe, A. S. (1995). Myocardial injury in critically ill patients: a frequently unrecognized complication. *Jama*, 273(24), 1945-1949.
19. Arlati, S., Brenna, S., Prencipe, L., Marocchi, A., Casella, G. P., Lanzani, M., & Gandini, C. (2000). Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive care medicine*, 26(1), 31-37.
20. John, J., Awab, A., Norman, D., Dernaika, T., & Kinasewitz, G. T. (2007). Activated protein C improves survival in severe sepsis patients with elevated troponin. *Intensive care medicine*, 33(12), 2122-2128.
21. Mannam, P., Devarakonda, V. S., Wittbrodt, E. T., Sherman, M., & Ramachandran, S. K. (2004). Association of troponin I concentrations with outcomes in sepsis. *CHEST Journal*, 126(4_MeetingAbstracts), 865S-865S.

22. Maeder, M., Fehr, T., Rickli, H., & Ammann, P. (2006). Sepsis-Associated Myocardial Dysfunction Diagnostic and Prognostic Impact of Cardiac Troponins and Natriuretic Peptides. *CHEST Journal*, 129(5), 1349-1366.
23. John, J., Woodward, D. B., Wang, Y., Yan, S. B., Fisher, D., Kinasewitz, G. T., & Heiselman, D. (2010). Troponin-I as a prognosticator of mortality in severe sepsis patients. *Journal of critical care*, 25(2), 270-275.
24. Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., ... & Ramsay, G. (2003). 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. *Intensive care medicine*, 29(4), 530-538.
25. Annane, D., Bellissant, E., & Cavaillon, J. M. (2005). Septic shock. *The Lancet*, 365(9453), 63-78.
26. Rinder, C. S., Mathew, J. P., Rinder, H. M., Howe, J. G., Fontes, M., Crouch, J., ... & Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. (2002). Platelet PIA2 polymorphism and platelet activation are associated with increased troponin I release after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 97(5), 1118-1122.
27. Cuisset, T., Frere, C., Quilici, J., Barbou, F., Morange, P. E., Hovasse, T., ... & ALESSI, M. C. (2006). High post-treatment platelet reactivity identified low-responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4(3), 542-549.
28. Russwurm, S., Vickers, J., Meier-Hellmann, A., Spangenberg, P., Bredle, D., Reinhart, K., & Lösche, W. (2002). Platelet and leukocyte activation correlate with the severity of septic organ dysfunction. *Shock*, 17(4), 263-268.
29. Furman, M. I., Barnard, M. R., Krueger, L. A., Fox, M. L., Shilale, E. A., Lessard, D. M., ... & Michelson, A. D. (2001). Circulating monocyte-platelet aggregates are an early marker of acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 38(4), 1002-1006.

30. Wong, C. K., & White, H. D. (2005). Implications of the new definition of myocardial infarction.

Postgraduate medical journal, 81(959), 552-55.

