

Artículo Original

Eficacia de distintos puntos de corte de la troponina T ultrasensible para el diagnóstico de infarto

Effectiveness of different cutoff points of high-sensitivity troponin T to diagnose myocardial infarction

Luciana Nacke, Josefina Blanchet, Gabriela Reyes, Pablo Aguirre, Rodrigo Zoni, Eduardo Roque Perna, Stella Maris Macin

Instituto de Cardiología de Corrientes "Juan F Cabral", Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de marzo de 2014
Aceptado después de revisión el
5 mayo de 2014

Publicado Online el 30 de septiembre
de 2014

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses

Versión Online: www.fac.org.ar/revista

RESÚMEN

Introducción: Con el advenimiento de la troponina T ultrasensible (TnTus) ha mejorado el diagnóstico de infarto de miocardio, aumentando el número de pacientes con este diagnóstico. Sin embargo, existen cada vez más individuos con elevación de este biomarcador fuera del marco del infarto agudo de miocardio (IAM). El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar la utilidad del nivel de TnTus para el diagnóstico de IAM en pacientes hospitalizados en unidad coronaria.

Métodos: estudio prospectivo de 148 pacientes admitidos en el Instituto de Cardiología de Corrientes entre 01/Nov/2012 y 30/Abr/2013, en quienes se solicitó TnTus dentro de las 6hs de admisión y a 3-12hs luego de la primera determinación. Se calculó el delta absoluto (DA) y porcentual (DP) entre ambas determinaciones.

Resultados: la edad media fue de 64 + 12 años. Se diagnosticó infarto en 59,5% (grupo 1) y se descartó en 40,5% (grupo 2). La media de TnTus al ingreso en ambos grupos fue 2113 + 5432 ng/L, y de 63 + 160 ng/L ($p < 0,001$) respectivamente. El área bajo la curva COR de TnTus para el diagnóstico de IAM al ingreso fue 0,84, y un punto de corte de 38ng/L tuvo una sensibilidad de 80% y especificidad de 72%. El DA fue 702 + 3704 y 30+163ng/L ($p = 0,03$), y el DP 1456+873% y 112+ 698 ($p = 0,02$) en ambos grupos respectivamente.

Conclusiones: el presente trabajo muestra que el valor de TnTus a la admisión fue de mayor utilidad que los cambios en sus valores para el diagnóstico de IAM. Debido a su baja especificidad se requieren puntos de corte mayores al percentilo 99 recomendado.

Palabras clave: Troponina T ultrasensible. Infarto de miocardio. Síndrome coronario agudo.

Effectiveness of different cutoff points of high-sensitivity troponin T to diagnose myocardial infarction.

ABSTRACT

Introduction: With the advent of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) has improved the diagnosis of myocardial infarction, increasing the number of patients with this diagnosis. However, there are more and more individuals with biomarker elevation of this outside the context of acute myocardial infarction (AMI). This study aimed to evaluate the usefulness of hs-cTnT level for diagnosis of AMI in patients hospitalized in the coronary care unit.

Methods: Prospective study of 148 patients admitted to the Institute of Cardiology and Corrientes between 30/Apr/2013 and 01/Nov/2012 in hs-cTnT who requested within 6 h admission and 3 – 12 h after the first determination. Absolute (AD) and percentage Delta (PD) between the two

measurements was calculated.

Results: The mean age was 64 ± 12 years. Infarction was diagnosed in 59.5 % (group 1) and excluded in 40.5 % (group 2). hs-cTnT average in admittance in both groups was $2113 + 5432$ ng / L, and $63 + 160$ ng / L ($p < 0.001$) respectively. The area under the ROC curve hs-cTnT for the diagnosis of AMI at admission was 0.84, and a cutoff point of 38 ng / L had a sensitivity of 80% and specificity of 72%. The AD was $702 + 303704 + 163$ ng / L ($p = 0.03$), and $+873$ % to 1456 PD $112 + 698$ ($p = 0.02$) in the two groups respectively.

Conclusions: This study shows that the value of hs-cTnT in admission was more useful than the changes in their values for the diagnosis of AMI. Due to their low specificity, cutoff points greater than the recommended 99 percentile are required.

Keywords: High-sensitivity cardiac TroponinT. Acute myocardial infarction. Acute coronary syndrome.

INTRODUCCIÓN

Las troponinas cardíacas desempeñan un rol fundamental para establecer el diagnóstico y estratificar el riesgo en síndromes coronarios agudos (SCA), y permiten diferenciar entre infarto agudo de miocardio (IAM) y angina inestable¹. Juegan un papel clave en la contracción muscular y como resultado de su liberación ante el daño miocárdico, se han convertido en el principal indicador diagnóstico de daño miocárdico, así como el predictor pronóstico en pacientes con síndromes coronarios agudos²⁻⁵.

En el año 2000, ensayos clínicos con troponinas de alta sensibilidad y especificidad, dieron lugar a un cambio del consenso en la definición de infarto, considerando a las mismas como el nuevo estándar de oro⁶.

En el contexto clínico de un síndrome coronario agudo, la existencia de una prueba con alta capacidad de exclusión (valor predictivo negativo) y diagnóstico exacto (valor predictivo positivo) tiene enorme interés. El valor predictivo negativo para infarto con una única prueba durante el ingreso es $>95\%$. Si se incluye una segunda muestra en las primeras 3h tras la presentación, la sensibilidad para infarto se aproxima al 100% ⁷.

Respecto a los valores elevados de troponina T ultrasensible (TnTus), no hay consenso acerca del punto de corte para diagnóstico de infarto, y se observan un número no despreciable de falsos positivos. Además, la duda razonable de que se trate de un infarto ante un determinado paciente con TnTus positiva genera un aumento del número de angiografías coronarias, algunas de ellas innecesarias^{8,9}.

Para mantener la especificidad en el diagnóstico de infarto, es necesario discriminar una elevación de troponina crónica de una aguda. Por lo tanto, la magnitud del cambio desde el valor inicial gana importancia para diferenciar entre daño miocárdico agudo y crónico. Sigue siendo objeto de debate a qué se debe considerar cambio relevante respecto a la concentración basal. Sobre todo en los casos de concentración cercana al límite, al no ser específicas de enfermedad miocárdica ya que se encuentra elevada en otras patologías sin que necesariamente se trate de un síndrome coronario agudo, el cambio debe exceder la variación biológica natural y tiene que definirse para cada test¹⁰.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la utilidad de distintos niveles de TnTus para el diagnóstico de IAM en pacientes hospitalizados en la unidad coronaria.

MÉTODOS

Población en estudio

Criterios de Inclusión:

Pacientes hospitalizados en el Instituto de Cardiología de Corrientes desde el 1 de noviembre de 2012 al 30 de abril de 2013 con diagnóstico de síndrome coronario agudo, a los que se realizó al menos una medición de TnTus dentro de las 6hs de admisión.

Edad mayor a 18 años.

Que otorguen su consentimiento informado.

Criterios de Exclusión:

Pacientes en quienes no se pudo realizar la medición de TnTus.

Protocolo de estudio

Estudio prospectivo, observacional, unicéntrico.

Se analizó TnTus a la admisión (dentro de las 6hs) y 3-12 hs luego de la primera determinación. Se calculó el delta absoluto y el porcentual entre ambas determinaciones.

Definiciones

El diagnóstico final de infarto se basó en la 3^o definición universal de infarto, necesitándose ascenso o descenso de los valores de biomarcadores cardíacos con al menos un valor por encima del percentilo 99 del límite superior de referencia y con al menos uno de los siguientes: síntomas de isquemia, nuevos cambios significativos del segmento ST-T o nuevo bloqueo de rama izquierda del haz de His, aparición de ondas Q patológicas en el ECG, pruebas por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared, identificación de un trombo intracoronario en la angiografía o la autopsia¹⁰. La troponina ultrasensible fue determinada por el método electro-químico-luminiscencia inmunoensayo y el valor utilizado como límite de referencia fue 14 ng/L.

Se determinó el delta de TnTus como el cambio de valor entre la primera medición y la segunda, tanto en valores porcentuales como en valores absolutos.

Análisis Estadístico

Se realizó una base de datos con el software SPSS 18.0, incluyendo la información de los pacientes (características clínicas, factores de riesgos, complicaciones, datos de laboratorio y estudios complementarios).

Se dividió a la población en 2 grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de IAM, y se compararon los valores de TnTus obtenidos en ambos grupos, tanto en la primera como en la segunda medición.

Las variables cualitativas fueron expresadas en porcentaje, y se compararon a través del test del chi cuadrado.

Las variables cuantitativas se expresaron en medias con sus desvíos estándar, y analizadas mediante el test T, o con el test no paramétrico según corresponda.

Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas cuando la $p < 0.05$. Los datos obtenidos se analizaron mediante el software SPSS 18.0.

RESULTADOS

Características basales

Se incluyeron 148 pacientes, la edad media fue de 64 ± 12 años. El 68% eran de sexo masculino, 27% eran diabéticos y 28% tenían fallo renal. Se diagnosticó IAM en 59,5% (grupo 1), y los restantes constituyeron el grupo 2. Las características poblacionales se detallan en la **Tabla 1**.

TABLA 1.

Características basales en ambos grupos.

Variable	Con IAM	Sin IAM	p
Edad	$63,1 \pm 12$	$65,8 \pm 14$	0.33
Sexo masculino	68.9%	67.1%	0.81
Hipertensión arterial	81%	78.9%	0.74
Insuficiencia Cardíaca	20.2%	39.5%	0.01
Diabetes	22.9%	31.5%	0.23
Fallo renal	22.9%	30.2%	0.31

IAM: infarto agudo de miocardio.

Niveles de TnTus de admisión y sus modificaciones

Los pacientes del grupo 1 (con IAM) tuvieron valores medios de TnTus mayores al ingreso, media de 2113 ± 5432 ng/L, y mediana de 362 ng/L (intervalo intercuartilo 25-75 de 60-1069 ng/L) frente a 63 ± 160 ng/L, y 21 ng/L (intervalo intercuartilo 25-75 de 8-50 ng/L) del grupo 2 (sin IAM) ($p < 0,001$). Los valores de la segunda medición de TnTus también fueron mayores en el grupo 1 (2354 ± 4058 ng/L comparado con 108 ± 230 ng/L) ($p < 0,001$).

El área bajo la curva COR de la TnTus al ingreso para el diagnóstico de IAM fue de 0,84; y el mejor punto de corte fue 38 ng/L, con una sensibilidad de 80% y una especificidad de 72%. El delta absoluto fue de 702 ± 3704 ng/L en pacientes del grupo 1 y de 30 ± 163 ng/L ($p 0,03$) en el grupo 2.

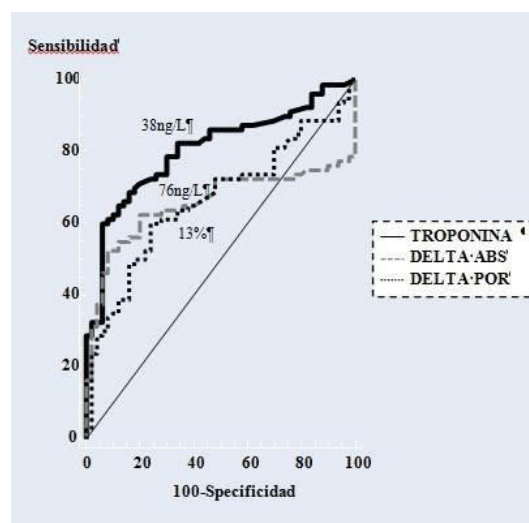


FIGURA 1.

Áreas bajo la curva COR de las diferentes mediciones de Troponina T ultrasensible (TnTus) para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio. **TROPONINA:** valor de TnTus al ingreso; **DELTA ABS:** delta absoluto de TnTus; **DELTA POR:** delta porcentual de TnTus.

El delta porcentual fue de $1456 \pm 873\%$ comparado con $112 \pm 698\%$ en ambos grupos respectivamente ($p=0,02$).

El área bajo la curva COR para el delta absoluto fue de 0,66 y para el delta porcentual fue de 0,67, con un punto de corte de 76 ng/L y 13% respectivamente. La utilidad diagnóstica de las diferentes mediciones se detalla en la **Tabla 2**.

TABLA 2.

Mediciones de TnTus y su utilidad para el diagnóstico de infarto.

Variable	AUC	Punto de corte	S	E
1° TnTus	0,84	38 ng/L	80%	72%
Delta absoluto	0,66	76ng/L	46%	30%
Delta porcentual	0,67	13%	60%	76%

AUC: área bajo la curva, **S:** sensibilidad, **E:** especificidad, **TnTus:** troponina T ultrasensible.

El área bajo la curva COR de la primer TnTus fue estadísticamente superior al delta absoluto ($p < 0,0001$) y al delta porcentual ($p < 0,0001$) (Figura 1).

DISCUSIÓN

El presente trabajo muestra que el valor de TnTus al ingreso fue de mayor utilidad que los cambios en sus valores para el diagnóstico de IAM. Debido a su baja especificidad se requieren puntos de corte mayores al percentilo 99 recomendado. A pesar de los nuevos avances en las troponinas ultrasensi-

bles para la detección de infarto, existe controversia sobre los valores absolutos, de ascenso y descenso de la TnTus que se deben considerar para su diagnóstico¹¹⁻¹³. Los ensayos con TnTus aumentaron la sensibilidad diagnóstica (reclasificando un 25% de las anginas inestables en infartos) pero llevando a una menor especificidad diagnóstica^{14,15}, ya que no son específicas de enfermedad coronaria y se han identificado en pacientes con diversas enfermedades asociadas a lesión miocárdica, como insuficiencia cardíaca, fallo renal crónico, enfermedad coronaria crónica, hipotensión, sepsis, miocarditis, toxicidad por antraciclinas, accidente cerebrovascular, tromboembolismo de pulmón, edema agudo de pulmón, entre otras¹⁶⁻²². Estas elevaciones de troponina en pacientes con enfermedades distintas del SCA indican la presencia de lesión cardíaca, de causa isquémica o no, y también predicen una evolución adversa en estos pacientes²³.

Puntos de corte de troponina para el diagnóstico y exclusión de infarto

Nuestro trabajo mostró que los valores de TnTus al ingreso tuvieron mayor exactitud diagnóstica en comparación con los cambios relativos y absolutos obtenidos con la segunda medición; sin embargo, debido a su baja especificidad se requieren puntos de corte mayores al percentilo 99 recomendado.

Al determinar el área bajo la curva COR de TnTus al ingreso para el diagnóstico de infarto, el mejor punto de corte fue de 38 ng/L, con una sensibilidad de 80% y una especificidad de 72%.

Este punto de corte fue mayor al recomendado en las guías de definición universal de infarto¹⁰, por lo que creemos que se debería rever el mismo para mejorar la utilidad de estas nuevas herramientas en la práctica clínica, y así excluir las demás causas de elevación de este biomarcador. Es decir, cuanto mayor es el nivel de TnTus en la presentación, mayor será el valor predictivo positivo para su diagnóstico.

Reiter y col²⁴ mostraron que la TnTus también tiene una alta precisión diagnóstica en pacientes con enfermedad coronaria crónica. Es común encontrar mínimas elevaciones en estos pacientes, y los niveles óptimos de corte para diagnóstico de infarto en ellos tienden a ser más altos.

Por otra parte, aunque hubieron diferencias estadísticamente significativas en los valores de TnTus al ingreso y en sus cambios entre los paciente con y sin infarto, únicamente el primer valor detectado se consideró útil en el diagnóstico final de infarto. Este hallazgo sugiere que la liberación de TnTus puede ser lineal en la fase temprana del infarto agudo²⁵.

Delta de troponina para el diagnóstico de infarto.

MacRae y col²⁶ mostraron en una cohorte de 258 pacientes con sospecha de SCA la utilidad de un delta del 20%. Fabregat Andrés y col²⁷ en un estudio de 78 pacientes obtuvieron hallazgos similares. Estudios recientes sugieren que este punto de corte para el delta de troponina debería ser mayor^{28,29}. Un estudio de Keller T. y col. mostraron que un cambio relativamente elevado (250%) parecía proporcionar más especificidad³⁰. Por otro lado, Apple y col²⁸ evaluaron

la utilidad de un delta $\geq 10\%$, ≥ 20 y $\geq 30\%$ y observaron que el delta $\geq 30\%$ mejoró la especificidad y la evaluación de riesgo cardiovascular. Giannitsis y col²⁹ compararon los cambios en la concentración de TnTus dentro de las 3 horas del ingreso entre pacientes sin diagnóstico de infarto y aquellos con diagnóstico de angina inestable que se presentaron inicialmente con troponina negativa, evidenciándose que un delta $\geq 117\%$ aumentó la especificidad clínica para el diagnóstico de infarto.

Por lo tanto, es un punto crítico la información diagnóstica que se obtiene a partir de los niveles de TnTus encontrados en los pacientes con dolor torácico agudo en el servicio de emergencias^{31,32}, debiendo optimizarse los valores de referencia para evitar falsos positivos.

Es importante diferenciar entre elevaciones persistentes en enfermedades cardiovasculares que cursan con degeneración miocítica subclínica continua, con la liberación típica con curva de ascenso y descenso que se produce en el síndrome coronario agudo³³.

En este trabajo, a pesar de que el cambio porcentual entre las mediciones tuvo baja sensibilidad y especificidad, los resultados fueron mejores respecto a los obtenidos con el cambio absoluto. Un cambio porcentual del 13% tuvo una sensibilidad del 60% y una especificidad del 76%, mientras que con un delta absoluto de 76 ng/L, se obtuvo una sensibilidad del 46% y especificidad del 30%.

Implicaciones clínicas

Como el infarto no es la única causa de daño miocárdico, es importante considerar el nivel absoluto, así como los cambios posteriores de TnTus para el diagnóstico diferencial en la etiología del daño miocárdico²⁶.

El presente trabajo mostró que con el uso de biomarcadores de última generación, la sensibilidad diagnóstica aumenta a expensas de un descenso en la especificidad. En pacientes con niveles elevados de TnTus es importante valorar el contexto clínico y las posibles causas de elevación de este biomarcador distintas al infarto, para evitar la admisión innecesaria de pacientes³⁴. Es importante realizar la valoración pretest de enfermedad coronaria antes de obtener los valores de TnTus, y luego integrar los valores obtenidos a la evaluación clínica. Muchos de ellos no tienen un patrón dinámico (presentan elevación persistente de TnTus) y podrían evaluarse en forma ambulatoria. Aquellos con un patrón dinámico en el laboratorio, requieren la admisión a la unidad de cuidados intensivos³⁵. Diferentes patologías prevalentes pueden cursar con elevación de TnTus, como insuficiencia cardíaca, fallo renal crónico, enfermedad coronaria crónica, hipotensión, sepsis, embolia de pulmón, insuficiencia respiratoria aguda, miocarditis, entre otras causas³⁶, y muchas veces pacientes con estas entidades denotan un aumento importante de TnTus por lo que hay que considerar el diagnóstico diferencial cada escenario clínico.

Usar el delta de troponina es útil en pacientes con valores poco elevados, ya que la elevación en el tiempo suele ser grande en eventos agudos, y los cambios mínimos (<20%) resultan poco

útiles³⁷. Si la elevación es del 50-60%, es posible que se trate de un evento agudo³⁰. Si el delta es menor, uno debe basarse en el criterio médico. Si el valor basal de troponina es elevado, un delta mayor al 20% se considerará representativo. Y, finalmente, se debe considerar la variación biológica normal y argumentar que un delta significativo debe exceder este valor.

Limitaciones

La principal limitación del estudio fue el número reducido de pacientes ingresados y el hecho de haber sido realizado en un único centro.

CONCLUSIONES

Con el uso de biomarcadores de última generación, la sensibilidad diagnóstica del infarto aumenta a expensas de un descenso en la especificidad. En este trabajo el valor de Tn-Tus al ingreso fue de mayor utilidad que los cambios en sus valores para el diagnóstico de infarto, pero debido a su baja especificidad se requieren puntos de corte mayores al percentilo 99 recomendado.

BIBLIOGRAFÍA

- Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, et al. Grupo de Trabajo para el manejo del síndrome coronario agudo (SCA) en pacientes sin elevación persistente del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65 (2): 173. e1-e55.
- Haider KH, Stimson WH. Cardiac troponin-I: a biochemical marker for cardiac cell necrosis. *Dis Markers* 1993; 11: 205-15.
- Wu AHB, Abbas SA, Green S, et al. Prognostic value of cardiac troponin T in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 76: 970-2.
- Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1333-41.
- Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, et al. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997; 337: 1648-53.
- Newby LK, Goldmann BU, Ohman EM. Troponin: An Important prognostic marker and risk-stratification tool in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 31S-36S.
- Weber M, Bazzino O, Estrada JJN, et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011; 162: 81-8.
- Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. Chan and Ng. *BMC Medicine* 2010; 8: 34.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012; 126: 2020-35.
- Thygesen K, Mair J, Katus H, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010; 31: 2197-204.
- Kavsak PA, MacRae AR. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2012; 125: e358-e359.
- Mueller M, Biener M, Vafaie M, et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2012; 58: 209-18.
- Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, et al. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J* 2011; 32: 404-11.
- Januzzi JL, Zakroynsky P, Truong Q, et al. Performance of two sensitive Troponin I assays for the evaluation of suspected ACS: Results from the Multicenter Rule Out Myocardial Infarction Using Computer Assisted Tomography (ROMICA T) II Biomarker Sub-Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (10): e229.
- Jiménez Candil J, Díaz Castro O, Barrabés JA, et al. Actualización en cardiopatía isquémica y cuidados críticos cardiológicos. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66: 198-204.
- Del Carlo CH, Pereira-Barretto AC, Cassaro-Strunz L, et al. Serial measure of cardiac Troponin T levels for prediction of clinical events in decompensated heart failure. *J Cardiac Fail* 2004; 10 (1): 43-8.
- Januzzi JL, Filippatos G, Nieminen M, et al. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third universal definition of myocardial infarction global Task Force: Heart Failure Section. *Eur Heart J* 2012; 33: 2265-71.
- End C, Seliger SL, de Filippi CR. Interpreting cardiac troponin results from highly sensitive assays in patients with chronic kidney disease: acute coronary syndromes and beyond. *Coron Artery Dis* 2013; 24 (8): 720-3.
- Lauer B, Niederau C, Kuhl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1354-9.
- Missov E, Calzolari C, Davy JM, et al. Cardiac troponin I in patients with hematologic malignancies. *Coron Artery Dis* 1997; 8: 537-41.
- James P, Ellis CJ, Whitlock RM, et al. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: Observational study. *BMJ* 2000; 320: 1502-4.
- Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-7.
- Barrabés JA, Bodí V, Jiménez-Candil J. Actualización en cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64 (Supl.1): 50-8.
- Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with pre-existing coronary artery disease using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2012; 33: 988-97.
- Irfan A, Reichlin T, Twerenbold R, et al. Early diagnosis of myocardial infarction using absolute and relative changes in cardiac Troponin concentrations. *Am J Med* 2013; 126: 781-8.
- Macrae AR, Kavsak PA, Lustig V, et al. Assessing the requirement for the 6-hour interval between specimens in the American Heart Association Classification of Myocardial Infarction in Epidemiology and Clinical Research Studies. *Clin Chem* 2006; 52: 812-8.
- Fabregat Andrés O, Valle Muñoz A, Corbí Pascual M, et al. Implicación diagnóstica de la variación porcentual de Troponina I en rango de normalidad en pacientes con sospecha de angina inestable. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65: 674-6.
- Apple FS, Pearce LA, Smith SW, et al. 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: 930-7.
- Giannitsis E, Becker M, Kurz K, et al. High-sensitivity cardiac Troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative Troponin results on admission. *Clin Chem* 2010; 56: 642-50.
- Keller T, Zeller T, Ojeda F, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA* 2011; 306: 2684-93.
- Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac Troponin T. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1211-8.
- Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012; 33: 2252-7.
- Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T, et al. High-sensitive Troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J* 2012; 33: 579-86.
- Perna ER, Macín SM, Cimbaro Canella JP, et al. Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: Value of cardiac Troponin T monitoring for high-risk patient identification. *Circulation* 2004; 110: 2376-82.
- Jaffe AS. The 10 commandments of troponin, with special reference to high sensitivity assays. *Heart* 2011; 97: e940-e946.
- Wu AHB, Jaffe AS, Apple FS, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: use of cardiac troponin and B-type natriuretic peptide or N-terminal proB-type natriuretic peptide for etiologies other than acute coronary syndromes and heart failure. *Clin Chem* 2007; 53: e2086-e2096.
- Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry practice guidelines: clinical characteristics and utilization of biomarkers in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007; 53: e552-e574.