

## Artículo de Revisión

**Troponinas cardíacas de alta sensibilidad. Aspectos bioquímicos que debe conocer el cardiólogo clínico para interpretar los resultados.****Cardiac troponins of high sensitivity. Biochemical aspects that the clinical cardiologist must know to interpret the results**

Luis E López, Hugo R Ramos, Walter A Quiroga Castro, César M J Serra

Instituto Modelo de Cardiología, Privado S.R.L. Córdoba, Argentina

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 17 de Mayo de 2018

Aceptado después de revisión

el 31 de Mayo de 2018

[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)Los autores declaran no tener  
conflicto de intereses**Palabras clave:**Troponina alta sensibilidad. Química.  
Síndromes coronarios agudos.**Keywords:**High-sensitivity troponin. Chemistry.  
Acute coronary syndromes.

## RESUMEN

Las troponinas cardíacas de alta sensibilidad han abierto una nueva forma de evaluar los pacientes con probable síndrome coronario agudo, dado que permiten hacer diagnósticos más rápidos y precisos de lesión miocárdica. Sin embargo, una comprensión completa de su cinética y de los aspectos analíticos bioquímicos, permitirá interpretar adecuadamente lo que ocurre en la práctica cotidiana con los valores específicos de cada tipo de troponina. Hoy en día, nuevos conceptos más allá del percentil 99 podrían permitir la toma de decisiones adecuadas basadas en la experiencia clínica del cardiólogo y el aporte del bioquímico.

**Cardiac troponins of high sensitivity.****Biochemical aspects that the clinical cardiologist must know to interpret the results.**

## ABSTRACT

High-sensitivity troponins have paved a new way for the evaluation of acute coronary syndromes allowing fast and accurate diagnosis of myocardial injury. However, a comprehensive understanding of the kinetic and analytic aspects will allow the appropriate interpretation of the results in daily practice, with the changing and specific values of each type of troponin. Nowadays, new concepts beyond the 99th percentile will allow to take appropriate decisions with the clinical experience of the cardiologists and the knowledge of the biochemist.

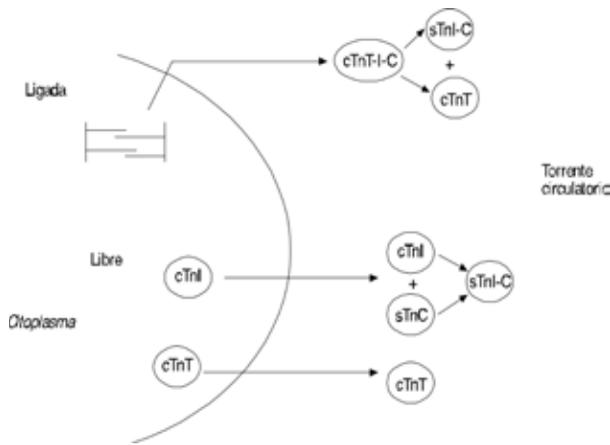
## INTRODUCCIÓN

Las troponinas cardíacas (cTn) forman parte de un complejo heterotrimérico proteico del filamento delgado del sarcómero y regulan la excitación-contracción y acoplamiento del músculo cardíaco. La troponina C (cTnC, 18 kDa) se une al calcio e inicia la activación del filamento fino y la fuerza de contracción, la troponina I (cTnI, 24 kDa) inhibe la actividad ATPasa del complejo actomiosina y la troponina T (cTnT, 37 kDa) regula la unión del complejo ternario de troponinas C, I y T a la tropomiosina<sup>1,2</sup>. Las variantes cardíacas de TnT y de TnI, son productos proteicos de genes específicos que solo se expresan en el miocardio adulto y que difieren en su estructura aminoacídica de las variantes de los músculos esquelético y liso; ésta les confiere una alta especificidad como marcadores de lesión cardíaca<sup>3</sup>. En comparación a la isoenzima MB de la creatin-fosfoquinasa o a otras enzimas cardíacas, las cTn son más abundantes en el tejido miocárdico, característica que en combinación con los nuevos métodos de medición las ha convertido en el

biomarcador de elección para la detección de lesión miocárdica<sup>4-7</sup>.

**cTnT y cTnI ¿Existen diferencias?**

Los fabricantes de los ensayos de diagnóstico utilizan diferentes anticuerpos monoclonales para detectar la molécula de cTn, esto hace que la sensibilidad analítica de los mismos varíe sustancialmente entre sí<sup>8</sup>. Tanto los anticuerpos específicos utilizados en cada método, que detectan diferentes complejos y fragmentos en la molécula de cTn como la calibración de los mismos, son causantes de esta variación<sup>9</sup>. Si bien existe un grado razonable de correlación analítica entre algunos ensayos comerciales, hasta el momento no se dispone de trazabilidad o estandarización entre los diversos ensayos de cTn, lo que dificulta la comparación de los resultados; incluso a menudo se observan diferencias entre métodos de un mismo fabricante<sup>9,10</sup>. En consecuencia, los resultados obtenidos por un método de cTnT no pueden ser comparados directamente con uno de



**FIGURA 1.**

cTnT, cTnI y cTnI-C: como en el texto. cTnI-I-C: complejo ternario de troponina T-I-C. sTnI-C: complejo binario sérico. sTnI-C: troponina C sérica. sTnI: troponina I sérica. Reproducido con permiso de ELSEVIER, publicado en: Santaló Bel M et al.

cTnI; como tampoco extrapolar los resultados arrojados por métodos de cuarta generación con los de quinta generación (o de alta sensibilidad)<sup>9</sup>. Dada la importancia que tienen las mediciones seriadas de cTn para el diagnóstico de lesión miocárdica y las discrepancias analíticas expresadas, las mediciones en un individuo deberían realizarse siempre con el mismo ensayo<sup>8</sup>. Los departamentos de emergencias o los laboratorios a veces utilizan plataformas Point-of-care (POC) para medir cTn con el objetivo de lograr tiempos más rápidos desde la extracción hasta la lectura del resultado (turnaround time [TAT]) y luego realizar el seguimiento por plataformas más sensibles como la de los laboratorios centrales; éste traspaso de método es aceptable siempre y cuando la evaluación del delta o cambio entre las mediciones seriadas no sea extrapolada entre los distintos instrumentos o dispositivos<sup>9</sup>, es decir que la comparación de una medición con otra de seguimiento debe ser realizada con el mismo método porque no son equivalentes.

Tanto la cTnT como la cTnI brindan la misma información clínica; sin embargo resulta necesario conocer algunos detalles bioquímicos de la cinética de las cTn para poder utilizarlas adecuadamente para el diagnóstico de lesión miocárdica, más aun cuando se implementan algoritmos diagnósticos<sup>6,7,11-13</sup>.

En los miocitos, la cTn está distribuida en un pool citosólico (6%) y en un pool estructural (94%) y su liberación hacia el espacio intersticial se produce cuando hay disrupción de la membrana celular<sup>14</sup>. Primariamente se libera de forma rápida el pool citosólico o troponina libre, posteriormente y de forma más lenta, pero por un período de tiempo prolongado, lo hace el pool estructural o de membrana (cTnI por 7-10 días y cTnT por 10 a 14 días, dependiendo del tamaño del infarto)<sup>15</sup>. Lo primero que se libera desde la célula es cTnT y cTnI libres, seguido de complejos terciarios compuestos por TnT-TnI-TnC; la degradación de

estos compuestos produce cTnT y complejos binarios de TnI-TnC (Figura 1)<sup>15</sup>. La cTnI libre y sus complejos pueden sufrir fosforilación, defosforilación o degradación proteolítica originando múltiples formas químicas de cTnI; esto ha sido aprovechado por la industria de diagnóstico para la detección de la molécula de cTnI, y explica por qué distintos métodos tienen valores de referencia diferentes aunque se trata de la misma molécula<sup>9,14,16</sup>.

Las guías actuales recomiendan la medición de una de las isoformas cardíacas específicas del complejo de cTn<sup>5-7</sup>. El desarrollo de métodos de alta sensibilidad para las mediciones de las concentraciones de cTnT y cTnI ha permitido dilucidar las diferencias fisiopatológicas y analíticas entre ambas; por ejemplo, la cTnT a diferencia de la cTnI muestra un patrón diurno<sup>17</sup>, la cTnI podría liberarse más precozmente y por lesiones menos intensas que la cTnT<sup>18</sup> y la disfunción renal parece afectar más al clearance de cTnT que al de cTnI<sup>19</sup>. Artificios de laboratorio como la hemólisis producida por una punción traumática (ligadura prolongada del brazo o antebrazo) producen efectos opuestos en ambas cTn, aumentan las concentraciones de cTnI y disminuyen las de cTnT<sup>20</sup>. Se han reportado interferencias analíticas en la medición de ambas cTn a causa de la presencia de macrocomplejos (inmunoglobulinas unidas a cTn) que originan resultados falsamente elevados, así como el efecto de algunas drogas tales como la heparina<sup>21</sup>. La re-expresión de cTnT embrionaria del músculo esquelético de pacientes con trastornos neuromusculares pueden generar resultados falsos positivos para cTnT; la presencia de anticuerpos heterófilos genera este mismo sesgo para cTnI<sup>22</sup>. Se estima que los problemas analíticos ocurren en menos del 1% de los pacientes<sup>9</sup>. La combinación de la medición conjunta de ambas moléculas de cTn podría superar algunas de estas limitaciones fisiopatológicas y analíticas individuales, mejorando la exactitud diagnóstica del IAM<sup>17,23,24</sup>. Van der Linden et al, mostraron que la combinación de la medición de cTnT y cTnI de alta sensibilidad aumenta significativamente el rule-out para IAM, pero no mejora el rule-in. Hasta el momento es el único estudio que combinó las dos metodologías más precisas en el diagnóstico de IAM<sup>25</sup>.

### El percentil 99

La tercera definición universal de IAM establece como punto de decisión clínico para todos los ensayos de cTn de alta sensibilidad (hs-cTn) el valor del percentil 99 (99th) de una población de referencia<sup>5,26,27</sup>. El uso de métodos de alta sensibilidad ha permitido determinar un valor del 99th para una población sana y mostrar que los valores en los hombres son mayores que en las mujeres<sup>8</sup>. Las Guías 2018 de Química Clínica reconocidas internacionalmente, recomiendan establecer el 99th en sujetos "aparentemente sanos", 300 de cada sexo, de >20 años de edad y excluir patologías silentes midiendo los siguientes biomarcadores: NT-proBNP, HbA1c y filtrado glomerular estimado por MDRD. No se especifican diferencias por etnia o raza y recomiendan utilizar un análisis estadístico con métodos no

paramétricos<sup>9</sup>. La gran mayoría de los valores de percentil 99th publicados en los insertos de los fabricantes y/o literatura, no lo especifican o derivan de estudios con poblaciones poco definidas<sup>28,29</sup>. Esta situación conjuntamente a la no estandarización en los ensayos de hs-cTn casi descarta la posibilidad de que exista una tabla de conversión que correlacione los resultados obtenidos por un ensayo en otro<sup>30</sup>.

### Métodos de alta sensibilidad

Al igual que otras determinaciones de laboratorio, los ensayos de cTn han sido sometidos a mejoras significativas. Las nuevas generaciones denominadas de alta sensibilidad (quinta generación), se diferencian de las contemporáneas (cuarta generación) por poseer una sensibilidad analítica mayor, es decir, pueden medir menores concentraciones de cTn circulante<sup>7-14</sup>. Para aclarar conceptos, es necesario comprender que un método de alta sensibilidad hace referencia a la característica propia de un método y no a diferentes isoformas de cTnT o cTnI<sup>31</sup>. Hasta la fecha ni la Food and Drug Administration (FDA) ni el Comité Europeo de estandarización han establecido un criterio uniforme para definir a un ensayo como “de alta sensibilidad” (high-sensitivity).

### Conceptos y definiciones importantes: límite de detección, límite de blanco y límite de cuantificación

Las Guías de la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Task Force of Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers (IFCCLM, TF-CB), respaldada en criterios analíticos, estableció que un ensayo de hs-cTn debe medir concentraciones iguales o superiores al *Límite de detección* (LoD [Limit of detection]) en el 50% de una población de hombres y mujeres presuntamente sana, y poseer una imprecisión analítica con un *Coefficiente de variación* igual o menor al 10% (CV<10%) en el 99th. En caso contrario, el método de medición de cTn será denominado contemporáneo y no de alta sensibilidad<sup>9,32</sup>. El LoD es la concentración de cTn más baja detectable con una confiabilidad analítica distinguible del *límite de blanco* (LoB [Limit of Blank]) en una muestra que contiene cTn, y será siempre mayor que el LoB<sup>33,34</sup>. A pesar de las diferencias que existen entre los distintos fabricantes para el establecimiento del LoD (sensibilidad analítica de un ensayo), la falta de consenso en criterios clínicos basados en diagnóstico o estratificación de riesgo para el IAM, lo convierte en la herramienta de elección para definir a un método como de alta sensibilidad<sup>9</sup>. Un punto de discusión radica en si el LoB

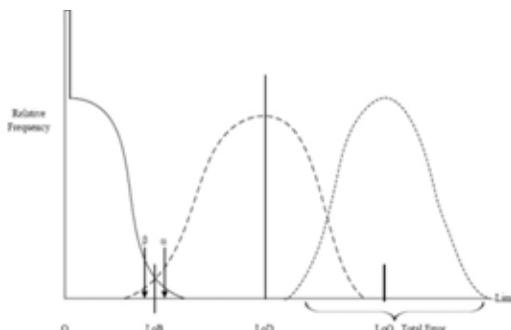


FIGURA 2.

LoB (Límite de blanco, línea sólida): muestra la distribución de resultados para una muestra blanca; “ $\alpha$ ” excluye una proporción pequeña de resultados blanco. LoD (Límite de detección, línea a rayas): representa la dispersión de resultados para una muestra de baja concentración (imprecisión); se muestra que una pequeña proporción (“ $\beta$ ”) cae por debajo del LoB. LoQ (Límite de cuantificación, línea de puntos): representa la distribución de resultados de una muestra de baja concentración que contiene el error total, es decir imprecisión y sesgo. Reproducido con permiso de Clinical and Laboratory Standards Institute from: CLSI. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures, 2nd ed. CLSI document EP17. Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA; 2012.

es el que debería definir a un ensayo de alta sensibilidad y no el LoD<sup>32,33</sup>. El LoB es la medida de concentración de cTn aparente más alta que se espera, cuando se miden varias réplicas de una muestra que no contiene cTn, a menudo no reportable clínicamente<sup>34</sup>. Tanto el LoB y el LoD son parámetros analíticos utilizados para describir las mínimas concentraciones que pueden ser medidas con confiabilidad<sup>34</sup>.

El *Límite de cuantificación* (LoQ [Limit of quantitation]) es la concentración más baja a la que el analito no sólo puede detectarse con fiabilidad, sino en la que se cumplen algunos objetivos predefinidos de sesgo e imprecisión analítica, es decir, la mínima concentración detectable con una precisión y veracidad aceptables, por ejemplo <10%. El LoQ puede ser equivalente al LoD o podría estar a una concentración mucho más alta<sup>34</sup> (Figura 2).

En la *Tabla* se presentan las hs-cTn disponibles en nuestro país<sup>35-38</sup>. Comprender esta terminología se relaciona de forma directa con la evidencia clínica, ya que a niveles indetectables, mediciones de hs-cTn menores al LoB y al LoD pueden excluir al infarto con una sola medición y con un muy alto valor predictivo negativo (VPN)<sup>39,40,41</sup>.

TABLA 1.  
Troponinas de alta sensibilidad disponibles en Argentina.

Marca	Plataforma	99th - ng/L	LoB - ng/L	LoD - ng/L	LoQ - ng/L	CV10% - %
hs-cTnT Roche <sup>35</sup>	Elecsys/Cobas	14	3	5	13	9
hs-cTnI Siemens <sup>36</sup>	ADVIA Centaur	47	0,9	2,21	2,5	9
hs-cTnI Abbott <sup>37</sup>	ARCHITECT	26	0,7 – 1,3	1,1 – 1,9	4,7	4
hs-TnI Beckman Coulter <sup>38</sup>	Access Accu TnI+3	40	3	8	40	10

El aumento en la sensibilidad de los métodos ha mejorado el VPN y la sensibilidad para el diagnóstico de exclusión del IAM, incluso esta mejora analítica permitiría descartar lesión miocárdica con una sola medición de hs-cTnT por debajo del LoD, si se acompaña de un electrocardiograma (ECG) normal<sup>5,9,40</sup>. Body et al en un análisis posterior de la cohorte del estudio TRAPID-AMI, mostraron un VPN de 99,6% para descartar IAM cuando la hs-cTnT era menor de 5ng/L y el ECG no evidenciaba alteraciones<sup>39</sup>. Diversas situaciones clínicas que producen aumentos de hs-cTn fueron evidenciadas a causa del bajo LoD de los nuevos métodos; como consecuencia de ello aumentó el número de resultados positivos por encima del límite superior de referencia, siendo relevante recurrir a algoritmos diagnósticos basados en la cinética del biomarcador para aumentar la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el rule-in para IAM<sup>40-42</sup>. Las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología 2015 establecen recomendaciones de clase I para algoritmos rápidos de rule-in y rule-out para hs-cTn basados en tiempos de 0h a 1h, 0h a 2h y 0h a 3h<sup>43</sup>.

Los ensayos contemporáneos de cTn, requieren un muestreo en serie más prolongado originando inconvenientes de flujo de pacientes, admisiones innecesarias e incremento de costos en la sala de emergencias. Estas situaciones son minimizadas por los métodos de alta sensibilidad que mantienen el foco en la cinética del biomarcador pero permiten mediciones seriadas en cortos períodos de tiempo; esto aumenta notablemente la especificidad, el VPP y, en consecuencia, el diagnóstico precoz del IAM<sup>44</sup>. Estudios con ensayos de alta sensibilidad han demostrado que la variabilidad biológica intraindividual es muy baja. Esto contribuye a que las mediciones seriadas proporcionen un mejor medio diagnóstico que el uso solamente del límite superior de referencia basado en un intervalo poblacional "normal"<sup>45</sup>. Un cambio absoluto establecido como significativo de las concentraciones de hs-cTn en muestras recolectadas en forma secuencial es la herramienta propuesta para elevar la exactitud diagnóstica y el rule-in en el IAM<sup>9</sup>. Para diagnóstico, pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo (SCA), las hs-cTn deberían, con algunas excepciones, ser medidas en forma seriada e interpretarse como una variable continua en lugar de una variable dicotómica<sup>28</sup>.

### ¿Qué nos dicen los valores de los ensayos de alta sensibilidad?

Diversos estudios evidenciaron el alto valor predictivo de las concentraciones indetectables de hs-cTn (menores al LoB o al LoD). Todos demuestran que se podría descartar por completo de lesión miocárdica con un alto VPN<sup>33,40</sup>. Body et al<sup>39</sup>, mostraron un VPN de 99,4% para la exclusión del IAM y Rubini Giménez et al<sup>46</sup> 98,4%, pero las limitaciones de estos estudios fueron que centraron su VPN sólo en el IAM y no en la totalidad del espectro de los SCA<sup>33</sup>. Thelin et al<sup>47</sup> para la totalidad del espectro del SCA, con hs-cTnT obtuvo un VPN 94% (incluyendo angina inestable) y 100% para IAM sin elevación del ST. Esta información evidencia cómo el juicio

clínico y la probabilidad pre-test son críticas para estas situaciones clínicas, independientemente del valor de hs-cTn o de cambios isquémicos en el ECG<sup>33</sup>. Bandstein et al, asociaron el VPN de los valores de hs-cTnT menores al LoB y al LoD a la probabilidad de desarrollar IAM y a la tasa de mortalidad asociada en dos cohortes de seguimiento a 30 días y a 1 año; demostraron un VPN de 99,8% y 99,4% a 30 días, y de 100% y 99,6% a 1 año respectivamente<sup>48</sup>.

A pesar de los datos reportados, existe una brecha respecto al uso de valores indetectables de hs-cTn como única herramienta para descartar el IAM. Interrogantes clínicos plantean la duda si esta estrategia basada en una sola medición debería utilizarse con todo individuo que llega al departamento de emergencias o sólo en aquellos que presentan ECG sin signos evidentes de isquemia. También se cuestiona si el alto VPN para descartar IAM con una sola medición es independiente del tiempo de comienzo de los síntomas y por último, la tasa de error aceptable para eventos cardíacos adversos relacionados a concentraciones de hs-cTn menores al LoB y al LoD; esto aún no está definido por consenso<sup>33</sup>.

Las mediciones seriadas utilizando métodos de alta sensibilidad tienen recomendación clase I para el diagnóstico de IAM<sup>7</sup>. Los criterios basados en cambios absolutos entre la primera y segunda medición ayudan a la estratificación de riesgo de los pacientes con sospecha de IAM; los resultados de la medición de las hs-cTn dividen a la población con sospecha de SCA en tres categorías: IAM descartado (rule-out), zona observacional y grupo con IAM (rule-in). Para quienes se encuentran en la zona de observación, debe ser utilizado un enfoque clínico individualizado ya que la prevalencia del IAM en este grupo de pacientes varía entre 8 y 16%<sup>33,49-52</sup>. La decisión clínica basada en el cambio de valores absolutos ha demostrado tener una mayor precisión diagnóstica, mayor especificidad y por ende eleva la exactitud diagnóstica de IAM<sup>53,54</sup>.

Uno de los cuestionamientos frecuentes sobre los ensayos de alta sensibilidad es si su aplicación clínica tendría un impacto en la morbilidad y la mortalidad. Mills et al<sup>55</sup>, han demostrado que reducir el umbral diagnóstico para el IAM, disminuye la mortalidad y el IAM recurrente de 39 a 21%<sup>33,55</sup>. Las múltiples ventajas que proporcionan los ensayos de alta sensibilidad, basados en la mejora de tiempos de rule-out como de rule-in, la menor estadía en observación, internación y costos del departamento de emergencias asociado a menores eventos adversos, y la mejora analítica, tiene un impacto considerable en la confiabilidad de la toma de decisiones médicas y ha convertido a las hs-cTn en una herramienta valiosa para el diagnóstico de los SCA en todo su espectro<sup>33</sup>.

Sin embargo, se debe recordar que un paciente con sospecha de SCA y mediciones de hs-cTn "negativas", los estratifica como de bajo riesgo, pero eso no significa ausencia total de riesgo. Un pequeño porcentaje (aproximadamente 1%) puede tener eventos dentro de los 30 días<sup>40</sup>, por lo que debe primar como en todas las cosas en medicina, el crite-

rio clínico y un seguimiento apropiado de los pacientes que visitan el departamento de emergencias.

## CONCLUSIONES

La implementación de los ensayos de hs-cTn en la práctica clínica presenta múltiples ventajas respecto a los ensayos contemporáneos, basada en una mayor exactitud diagnóstica. La comprensión de la fisiología del biomarcador y de aspectos analíticos relacionados con los diferentes métodos comerciales existentes, es necesaria para poder adoptar estrategias diagnósticas y toma de decisiones clínicas adecuadas.

## BIBLIOGRAFIA

- Cheng Y, Regnier M. Cardiac troponin structure-function and the influence of hypertrophic cardiomyopathy associated mutations on modulation of contractility. *Arch Biochem Biophys* **2016**; 601: 11-21.
- Gordon AM, Homsher E, Regnier M. Regulation of contraction in striated muscle. *Physiol Rev* **2000**; 80: 853-924.
- Thygesen J, Mair J, Giannitsis E, et al. How to use high-sensitive cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* **2012**; 33: 2252-7.
- Cullen LA, Mills NL, Mahler S, Body R. Early rule-out and rule-in strategies for myocardial infarction. *Clin Chem* **2017**; 63:129-39.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* **2012**; 126: 2020-35.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* **2014**; 130: 2354-94.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* **2016**; 37: 267-315.
- Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* **2010**; 56: 254-61.
- Wu AHB, Christenson RH, Greene DN, et al. Clinical Laboratory Practice Recommendations for the Use of Cardiac Troponin in Acute Coronary Syndrome: Expert Opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem* **2018**; 64: 645-55.
- Panteghini M. Standardization of cardiac troponin I measurements: the way forward? *Clin Chem* **2005**; 51: 1594-7.
- Kimenai DM, Henry RM, van der Kallen CJ, et al. Direct comparison of clinical decision limits for cardiac troponin T and I. *Heart* **2016**; 102: 610-6.
- Gunsouls IL, Jaffe AS, Sexter A, et al. Sex-specific 99th percentiles derived from the AACC Universal Sample Bank for the Roche Gen 5 cTnT assay: Comorbidities and statistical methods influence derivation of reference limits. *Clin Biochem* **2017**; 50: 1073-77.
- Peacock WF, Baumann BM, Bruton D, et al. Efficacy of High-Sensitivity Troponin T in Identifying Very-Low-Risk Patients With Possible Acute Coronary Syndrome. *JAMA Cardiol* **2018**; 3: 104-11.
- Clerico A, Fortunato A, Ripoli A, et al. Distribution of plasma cardiac troponin I values in healthy subjects: pathophysiological considerations. *Clin Chem Lab Med* **2008**; 46: 804-8.
- Santaló Bel M, Guindo J, Ordóñez Llanos J. Marcadores biológicos de necrosis miocárdica. *Rev Esp Cardiol* **2003**; 56: 703-20.
- Katruxha AG, Bereznikova AV, Esakova TV, et al. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clin Chem* **1997**; 43:1 379-85.
- Klinkenberg LJJ, Wildi K, van der Linden N, et al. Diurnal rhythm of cardiac troponin: consequences for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* **2016**; 62: 1602-11.
- Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, et al. Direct Comparison of High-sensitivity Cardiac Troponin I versus T for the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Eur Heart J* **2014**; 35: 2303-11.
- Artunc F, Mueller C, Breidthardt T, et al. Sensitive Troponins – Which Suits Better for Hemodialysis Patients? Associated Factors and Prediction of Mortality. *PLoS One* **2012**; 7: e47610.
- Bais R. The effect of sample hemolysis on cardiac troponin I and T assays. *Clin Chem* **2010**; 56: 1357-9.
- Ungerer JP, Marquart L, O'Rourke PK, et al. Concordance, variance, and outliers in 4 contemporary cardiac troponin assays: implications for harmonization. *Clin Chem* **2012**; 58: 274-83.
- Lippi G, Aloe R, Meschi T, et al. Interference from heterophilic antibodies in troponin testing. Case report and systematic review of the literature. *Clin Chim Acta* **2013**; 426: 79-84.
- Van der Linden N, Cornelis T, Klinkenberg LJJ, et al. Strong diurnal rhythm of troponin T, but not troponin I, in a patient with renal dysfunction. *Intl J Cardiol* **2016**; 221: 287-8.
- Van der Linden N, Klinkenberg LJJ, Bekers O, et al. Prognostic value of basal high-sensitive cardiac troponin levels on mortality in the general population. *Med* **2016**; 95: e5703.
- Van der Linden N, Wildi K, Twerenbold R, et al. Combining high sensitivity cardiac troponin I and cardiac troponin T in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* **2018**; 137. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032003.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al: Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **2012**; 60: 1581-98.
- 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: 552-74.
- Apple FS, Collinson PO, IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* **2012**; 58: 54-61.
- Collinson PO, Hwung YM, Gaze D, et al. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays. *Clin Chem* **2012**; 58 :219-25.
- Apple FS, Len R, Murakami MAM. Determination of 19 Cardiac Troponin I and T Assay 99th Percentile Values from a Common Presumably Healthy Population. *Clin Chem* **2012**; 58: 1574-81.
- Pierson-Perry JF, Vaks JE, Durham AP, et al. Evaluation of detection capability for clinical laboratory measurement procedures; approved guideline, second edition. Clinical and Laboratory Standards Institute document EP17-A2, Wayne, PA: **2012**.
- Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, et al on behalf of the International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Biochem* **2015**; 48: 201-3.
- Sandoval Y, Smith SW, Apple FS. Present and future of high sensitivity cardiac troponin in clinical practice: a paradigm shift to high sensitivity assays. *Am J Med* **2016**; 129: 354-65.
- Armbruster DA, Pry T. Limit of blank, limit of detection and limit of quantitation. *Clin Biochem Rev* **2008**; 29 (Suppl 1): S49-52.
- Roche diagnostics. disponible en [https://dialog1.roche.com/ar/es\\_AR/elabdoc](https://dialog1.roche.com/ar/es_AR/elabdoc). Accedido el 22/05/2018
- Siemens Argentina. Inserto disponible en [www.healthcare.siemens.com.ar](http://www.healthcare.siemens.com.ar).
- Abbott diagnostics. Inserto disponible en [www.corelaboratory.abbott](http://www.corelaboratory.abbott).
- Beckman Coulter diagnostics. Inserto disponible en [www.beckmancoulter.com](http://www.beckmancoulter.com).
- Body R, Carley S, McDowell G, et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol* **2011**; 58: 1332-9.
- Carlton EW, Pickering JW, Greenslade J, et al. Assessment of the 2016 National Institute for Health and Care Excellence high-sensitivity troponin rule-out strategy. *Heart* **2018**; 8: 665-72.