

Artículo Original de Investigación

Primer relevamiento sobre la utilización de troponinas cardíacas en el dolor torácico en la ciudad de Rosario, Argentina

First survey on the use of cardiac troponins in chest pain in Rosario city, Argentina

Fernando Bagnera¹, Mauricio A Priotti¹, Leonardo A Pilon¹, Ferraro Osvaldo², Luis E Keller², Gerardo O Zapata^{2,3}.

1 Comité de Unidad Coronaria y Cardiopatía Isquémica de la Sociedad de Cardiología de Rosario. 2 Sociedad de Cardiología de Rosario. 3 Federación Argentina de Cardiología.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 14 de Enero de 2023

Aceptado después de revisión
el 7 de Febrero de 2023

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses

Palabras clave:

Troponinas Cardíacas,
Unidad de dolor Torácico,
Síndrome Coronario Agudo.

Keywords:

Cardiac Troponins,
Chest Pain Unit,
Acute Coronary Syndrome.

RESUMEN

Objetivos: relevar aspectos relacionados a la utilización de troponinas cardíacas (TnC) en el contexto del dolor torácico (DT) en la ciudad de Rosario, evaluando el escenario en el que se las pone en práctica, los métodos complementarios utilizados y sus resultados, y los eventos hospitalarios con su predicción diagnóstica.

Material y métodos: diseño de corte transversal, multicéntrico, de alcance local (ciudad de Rosario). Se incluyeron consultas por DT a las que se les había solicitado al menos un dosaje de TnC con el fin de descartar un síndrome coronario agudo. Se analizaron las características basales, aspectos relacionados a la solicitud de TnC y otros exámenes complementarios, y el pronóstico intrahospitalario.

Resultados: 734 individuos, el 62% (n=456) de sexo masculino. La mediana de edad fue 57 años (47-65). El 79% (n=581) sin alteraciones en el electrocardiograma y en el 83% (n=608) se siguió algún algoritmo para su evaluación. La mayoría fue evaluado únicamente en la guardia (61% - n=446) y el reactivo TnC T fue el más utilizado (82% - n=603). En el 34% (n=249) se obtuvo una primera determinación superior al percentilo 99 (p99). En este grupo se realizaron más exámenes complementarios (77% vs 31%; p<0,001), se encontró mayor prevalencia de lesiones coronarias significativas (50% vs 6%; p<0,001) y presentó mayores tasas de mortalidad intrahospitalaria (4% vs 0%; p<0,001), y del evento combinado muerte y revascularización (50% vs 5%; p<0,001). El valor predictivo negativo para eventos combinados fue del 95% y para mortalidad del 100%.

Conclusiones: un tercio mostró TnC superiores al p99, grupo sometido a más exámenes complementarios, y con mayor prevalencia de enfermedad obstructiva y eventos intrahospitalarios.

First survey on the use of cardiac troponins in chest pain in Rosario city, Argentina

ABSTRACT

Objectives: To survey aspects related to the use of cardiac troponins (cTn) in the context of chest pain (CP) in the city of Rosario. We determined the situations in which they were put into practice, the auxiliary methods used and their results, and the hospital events with their diagnostic prediction.

Materials and methods: Cross-sectional cohort, multicenter design, local in scope (Rosario city). Consultations for CP were included when at least one cTn measurement had been requested in order to rule out acute coronary syndrome. The baseline characteristics, aspects related to the request for cTn and other auxiliary tests, and the in-hospital prognosis were analyzed.

Results: There were 734 individuals, 62% (n=456) male. The average age was 57 years (47-65); 79% (n=581) did not have alterations in electrocardiogram and 83% (n=608) had some algorithm followed for their evaluation. Most were evaluated only in the emergency room (61% - n=446) and the cTn T reagent was the one most widely used (82% - n=603). In 34% (n=249) a first measurement above the 99th percentile (99p) was obtained. In this group, more auxiliary tests were performed (77% vs 31%; p<0.001); a higher prevalence of significant coronary lesions was found (50% vs 6%; p<0.001) and they showed higher rates of in-hospital mortality (4% vs 0%; p<0.001) and of the

composite event of death and revascularization (50% vs 5%; $p < 0.001$). The negative predictive value for composite events was 95% and for mortality 100%.

Conclusions: One third of the population showed cTn higher than 99p; a group that underwent more auxiliary tests and with a higher prevalence of obstructive coronary disease and in-hospital events.

INTRODUCCIÓN

El dolor torácico (DT) forma parte uno de los motivos de consulta más frecuentes en las áreas de emergencias. A pesar de que entre el 60 y el 90% de las veces no se relaciona a enfermedad cardiovascular, debido al alto riesgo que esta implica es fundamental descartar la causa coronaria, y el tiempo en el que la evaluación se lleva a cabo es vital^{1,2,3}. Las demoras en confirmar el diagnóstico aumentan el riesgo de complicaciones, y hacerlo de forma equivocada puede tener consecuencias fatales^{4,5}. Por otro lado, la internación innecesaria de un paciente con DT que no la amerite genera riesgos además de costos elevados al sistema de salud.

Para optimizar tiempos y aumentar la eficacia diagnóstica fueron creadas las Unidades de Dolor de Torácico (UDT). Las mismas, siguiendo diferentes algoritmos, intentan descartar con un alto valor predictivo un síndrome coronario agudo (SCA) para un alta segura⁶. A pesar de que, tanto la evaluación clínica como el electrocardiograma (ECG) son herramientas indispensables, muchas veces carecen de la precisión suficiente para realizar el diagnóstico de manera aislada.

Los biomarcadores cardíacos, que reflejan y cuantifican el grado de lesión miocárdica, son por lo tanto, un complemento obligatorio en este escenario. Las troponinas cardíacas (TnC) T e I, proteínas estructurales que se expresan exclusivamente en el corazón, son los biomarcadores de elección. Cuando ocurre necrosis del miocardio, se produce una liberación gradual de las contenidas en las miofibrillas, que puede cuantificarse en sangre de manera rápida y reproducible. Los avances en la tecnología han llevado a un refinamiento de los ensayos que las miden, mejorando la capacidad de detección del grado de lesión y, en el caso de las pruebas de alta sensibilidad (AS), permitiendo la detección de cTn en hasta el 90% de los sujetos sanos^{7,8}. Se tienen a disposición diferentes tipos de reactivos de TnC T e I que, sumados a la realidad heterogénea de sistema de salud argentino, complejizan bastante este escenario. Resulta importante tener accesibilidad a datos locales acerca de la utilización de estos biomarcadores en el contexto del DT.

La Sociedad de Cardiología de Rosario tiene una larga trayectoria en la confección de registros locales y programas educativos, cuyo objetivo final es mejorar la asistencia cardiovascular. El trabajo en red puede permitir además la implementación de iniciativas que resulten en un incremento de la calidad de atención. En este caso, se propuso relevar aspectos relacionados a la utilización de TnC en el contexto de la evaluación del DT en la ciudad de Rosario, evaluando el escenario en el que se las pone

en práctica, los métodos diagnósticos complementarios utilizados y sus resultados, y los eventos hospitalarios con su predicción diagnóstica.

MATERIAL Y MÉTODO:

El diseño del estudio se basa en un corte transversal, prospectivo, multicéntrico, de alcance local (ciudad de Rosario), de una base de datos que incluyó a pacientes mayores de 18 años de edad, que consultaron por DT entre los meses de mayo y septiembre de 2021, a los que se les había solicitado al menos un dosaje de TnC con el fin de descartar un SCA. Se excluyeron los pacientes con supradesnivel del segmento ST en el ECG de presentación y aquellos con elevaciones de TnC atribuidas a otras causas (diferentes al DT de origen isquémico).

Desde el Comité de Unidad Coronaria y Cardiopatía Isquémica de la Sociedad de Cardiología de Rosario se invitó a participar a todos los centros de esta localidad.

Los centros intervinientes fueron los siguientes: Hospital Centenario, Hospital de Emergencias "Dr. Clemente Álvarez", Hospital Español, Hospital Privado de Rosario, Hospital Provincial, Instituto Cardiovascular de Rosario, Sanatorio Americano, Sanatorio Británico y Sanatorio Parque.

Los pacientes fueron ingresados al registro por un médico (investigador) de cada institución. El mismo era de carácter anónimo para preservar la privacidad y confidencialidad de los datos personales.

Se consignaron la edad, el sexo, la cobertura médica, como así también factores de riesgo cardiovasculares y antecedentes cardiológicos previos. Con respecto a la consulta se analizó el ECG de presentación y aspectos de laboratorio relacionados a la utilización de TnC: tipo de reactivo, número de determinaciones y resultado de las mismas. Se registró el sitio en el cual los pacientes eran evaluados (servicio de guardia o unidad coronaria) y si se utilizaban algoritmos para llevar a cabo la UDT. En relación a la solicitud de exámenes complementarios, se definió como "positiva" a aquella prueba funcional que demostrase isquemia durante el apremio, y en los estudios que evaluaron anatomía coronaria se categorizó a la enfermedad como "significativa" a la presencia de estenosis superiores al 70%, excepto en el tronco de la coronaria izquierda (mayor a 50%). Se evaluaron los eventos intrahospitalarios muerte y el combinado de muerte y revascularización.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información obtenida se incorporó a una base de datos que fue analizada con Epi-Info 3.5 y Statistix 7. Las variables continuas con distribución normal se expresaron

TABLA 1.

Característica basal de la población analizada..

Variable	N: 734
Edad, mediana (rangos 25-75)	57 (47-65)
Sexo Masculino, n (%)	456 (62)
Hipertensión arterial, n (%)	400 (54,5)
Diabetes, n (%)	164 (22)
Dislipemias, n (%)	263 (36)
Tabaquismo o ex tabaquismo, n (%)	311 (42)
Infarto o revascularización previa, n (%)	125 (17)
Electrocardiograma, n (%)	
Sin cambios	581 (79)
Infradesnivel del ST	58 (8)
Ondas T negativas	95 (13)
Lugar de evaluación, n (%)	
Sala de guardia	446 (61)
Unidad coronaria	288 (39)
Tipo de reactivo utilizado, n (%)	
Troponina T 5° generación (Roche)	603 (82)
Troponina I 5° generación (Siemens)	131 (18)
Valor de la primera determinación, n (%)	
≤ percentilo 99	484 (66)
> percentilo 99	248 (34)

como media y desviación estándar, y las que no poseían dicha distribución, como mediana con rango intercuartil 25-75%. El análisis estadístico de las variables continuas se realizó con la prueba t de Student o el Wilcoxon rank sum test, según correspondiera. Las variables discretas se expresaron como porcentajes y las comparaciones se realizaron con la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Todas las comparaciones estadísticas fueron a dos colas y se consideraron estadísticamente significativos valores de p menores a 0,05.

RESULTADOS

Participaron 9 centros y se reclutaron 734 individuos. La mayoría de los mismos (62% - n=456) de sexo masculino. La mediana de la edad fue de 57 años (47-65), el 54,5% (n=400) tenía hipertensión arterial, el 42% (n=311) tabaquismo o ex tabaquismo, el 36% (n=263) dislipemia y el 22% (n=164) diabetes mellitus. Un 17% (n=125) refería infarto o revascularización previa, ya sea por cirugía o angioplastia coronaria. El 79% (n=581) se presentó sin cambios en el electrocardiograma, siendo bajo el porcentaje de pacientes con alteraciones compatibles con isquemia aguda (inversión de ondas T 13%, n=95 e infradesnivel del segmento ST 8%, n=58). La mayoría de los pacientes fueron evaluados únicamente en la guardia (61% - n=446). En el 83% (n=608) de los casos se siguió algún algoritmo de UDT, el cual quedó a criterio del centro interviniente (Tabla 1).

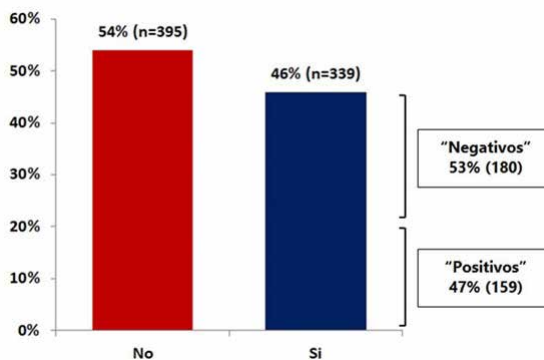


FIGURA 1.

Porcentaje de pacientes evaluados con algún examen complementario y sus resultados.

Se definió como "positivo" a la presencia de isquemia miocárdica o enfermedad obstructiva

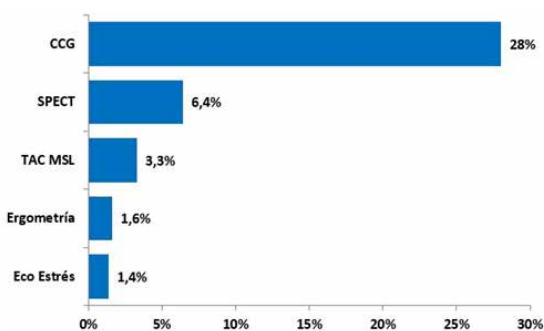


FIGURA 2.

Exámenes complementarios solicitados.

CCG: Cinecoronariografía. SPECT: Cámara gamma. TAC MSL: Tomografía multislice de arterias coronarias.

A casi la mitad de la muestra se le solicitó algún otro estudio con el fin de completar la UDT. Dentro de los exámenes complementarios que fueron realizados, existió un gran predominio de la evaluación de enfermedad coronaria de forma invasiva con cinecoronariografía (28% del total de la muestra n=205), en relación a diferentes métodos no invasivos funcionales (Figuras 1 y 2).

El reactivo TnT de 5° generación fue el más utilizado (82% n=603), realizándose en el 55,7% (n=408) de los casos más de un dosaje. En el 34% (n=249) se obtuvo una primera determinación superior al percentilo 99, grupo de pacientes sometidos a la realización de más exámenes complementarios (77% vs 31%; p<0,001) y con mayor prevalencia de lesiones coronarias significativas (50% vs 6%; p<0,001), y de tests evocadores de isquemia positivos (51% vs 7%; p<0,001) (Figura 3).

Estos últimos presentaron además tasas más altas de mortalidad intrahospitalaria (4% vs 0%; p<0,001) y del evento combinado muerte y revascularización (50% vs 5%; p<0,001). El valor predictivo negativo para eventos combinados fue del 95% y para mortalidad del 100% (Figura 4).

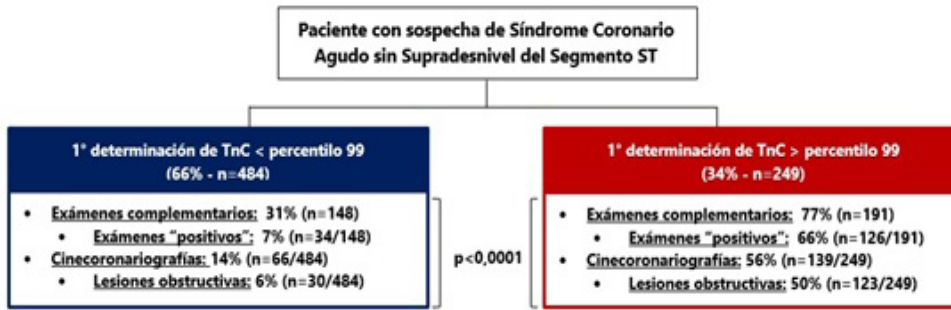


FIGURA 3.

Valores de troponinas y exámenes complementarios. Los pacientes con determinaciones superiores al percentilo 99 fueron sometidos a más exámenes complementarios, en los que se observó mayor prevalencia de lesiones coronarias significativas y de tests evocadores de isquemia positivos.

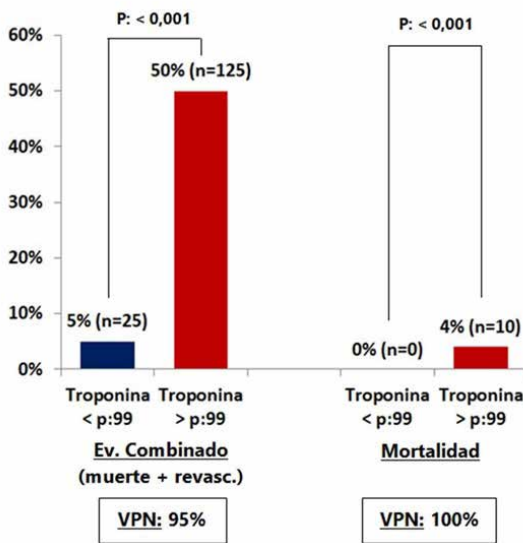


FIGURA 4.

Valores de troponinas y exámenes complementarios.

Ev. Combinado: Muerte y revascularización coronaria. VP: Valor predictivo negativo.

DISCUSIÓN

La principal fortaleza de este trabajo es la de poner de manifiesto la importancia del conocimiento de datos locales en cuanto al manejo de pacientes con DT sometidos a dosajes de TnC. Además, el mismo permite tener una noción sobre las características que tiene esta población en este medio y de qué forma se aborda, en cuanto a cómo se organiza en diferentes centros (con la heterogeneidad que esto implica) la UDT. Alrededor del 60% de los pacientes fueron evaluados únicamente por la guardia (sin requerir ocupaciones en áreas críticas), siguiéndose en más del 80% algún algoritmo de evaluación preestablecido, confirmando que la UDT constituye un área funcional más que un espacio físico. Las características de la muestra no difieren a la evaluada por otras cohortes internacionales, con una edad cercana a los 60 años, en la que predomina el sexo masculino, y con una distribución muy similar también en cuanto a factores de riesgo y antecedentes cardiovasculares^{9,10}.

El ECG es una de las herramientas principales ante la sospecha de SCA, y su rápida y adecuada interpretación es fundamental para el diagnóstico y la toma de decisiones. A pesar de esto, hasta un tercio de los SCA pueden debutar con un ECG sin alteraciones. A este último grupo podríamos sumar los cambios inespecíficos o las alteraciones difusas, los desvíos del eje del QRS, las secuelas de infarto previo, las zonas mudas y los cambios dinámicos del ST¹¹. Estas son algunas de las razones que podrían justificar que casi el 80% de los trazados de nuestro trabajo hayan sido descriptos como “normales”, por lo que la baja sensibilidad del método obliga a la necesidad de adquirir múltiples ECG e incorporar información adicional de la evaluación clínica, siguiendo clásicamente el “teorema de Bayes” (condicionando la postprueba a la preprueba) y escalonando el algoritmo diagnóstico.

La creatinquinasa se ha utilizado durante cuatro décadas en la evaluación de pacientes con DT y sospecha de SCA, pero la aparición de la TnC modificó el panorama, y la cuarta definición universal recomienda su utilización de forma ineludible para la realización de diagnóstico de IAM¹². La característica clave que distingue a las TnC de AS de las TnC de cuarta generación es justamente su mayor capacidad de detección y cuantificación con precisión del nivel de TnC en la mayoría de los individuos de la población sana, y por lo tanto permitir un cálculo más preciso del percentil 99 del límite superior de referencia. Se tienen a disposición diferentes tipos de reactivos de TnC T e I que dificultan su comparación, y además, existen pocos datos publicados acerca del uso rutinario de TnC en una población no seleccionada de pacientes en la Argentina. En el presente relevamiento, se observó un gran predominio en la utilización de TnC T Roche (82% n=603), realizándose en el 55,7% (n=408) de los casos más de un dosaje.

La tendencia actual es la de acortar tiempos de estadía en salas de observación realizando solamente un único dosaje de TnC, aprovechando la mayor capacidad de detección de los reactivos de AS, los cuales son capaces de descubrir eficazmente áreas de daño miocárdico en sus fases iniciales, reduciendo así los periodos de ventana¹³. Esto ha modificado la estructura de la UDT, ya que valores por debajo del percentil 99 discriminan una población de riesgo muy bajo

con un alto valor predictivo negativo, apoyando un “rule-out” seguro sin la realización de alguna prueba funcional complementaria. En este estudio, al 44% de los pacientes se les realizó una única medición, mientras que la mayoría fue sometida a más de un dosaje, muchas veces necesarios para demostrar variaciones en sus valores que confirmen “injuria aguda”. Esto constituye un pilar en el diagnóstico del IAM, además de discriminar un grupo poblacional de mayor riesgo de eventos adversos. En esta cohorte se pudo observar que en 1 de cada 3 pacientes se obtuvo una primera determinación superior al percentilo 99. En estos casos se realizaron más exámenes complementarios, lo que constituye algo lógico, aunque también se observó mayor prevalencia de enfermedad coronaria obstructiva y de pruebas funcionales que demostraron isquemia miocárdica.

La bibliografía internacional muestra que la introducción de las determinaciones de TnC AS resultó en un aumento de la detección del IAM (4% absoluto y 20% relativo), con una disminución recíproca en el diagnóstico de angina inestable. Comparados con los pacientes con IAM sin elevación del segmento ST, los pacientes con angina inestable no presentan daño o necrosis de cardiomiocitos, lo que conlleva a un riesgo de muerte sustancialmente menor^{14,15,16,17,18}. En un registro sueco que incluyó más de 48.000 pacientes que consultaron por guardia, y de los cuales en el 20% se hallaron valores elevados de TnC por encima del percentilo 99, al dividirlos en tercios de acuerdo a su concentración, se observó un gradiente de mayor incidencia de riesgo ajustado de eventos cardiovasculares en el seguimiento a 4 años, aun excluyendo a los pacientes con más comorbilidades e independiente del método utilizado para medir la TnC¹⁹. En este trabajo, reconociendo las limitaciones que presenta, se pudieron evidenciar resultados similares, observándose mayores tasas de mortalidad intrahospitalaria y otros eventos combinados en el grupo de pacientes con TnC elevada.

Implicancias clínicas

El pronóstico de un paciente con IAM depende de la aplicación de estrategias de manejo muy tempranas, y comienza en la optimización del diagnóstico. En los servicios de emergencias, el primer paso es seleccionar a la mayoría de estos casos, por lo que una estrategia de alta sensibilidad es la más adecuada. Por otro lado, la internación innecesaria de un paciente con DT que no lo amerite genera costos elevados al sistema de salud.

Las TnC es una de las herramientas que permite identificar aquel grupo de pacientes que se asocian a un mayor riesgo de eventos. A través de este registro organizado por la Sociedad de Cardiología de Rosario se puede tomar dimensión del alcance real que tiene su utilización a nivel local, y qué resultados se obtienen cuando se evalúa a los pacientes con DT basándose en esta estrategia.

Consideramos que el objetivo final de la confección de registros locales debe ser mejorar la asistencia cardiovascular. El trabajo en red puede permitir además la imple-

mentación de iniciativas que resulten en un incremento de la calidad de atención.

Limitaciones:

Entre las limitaciones se debe considerar el tamaño de la muestra, aunque es relevante dada la escasa información similar en la Argentina. La falta de seguimiento puede infraestimar la tasa de eventos.

CONCLUSIONES:

El presente estudio pone de manifiesto la importancia del conocimiento de datos locales en el manejo del paciente con DT y la utilización de TnC. Un tercio de la muestra se presentó con TnC de ingreso superiores al percentilo 99, grupo sometido a más exámenes complementarios y con mayor prevalencia de enfermedad coronaria obstructiva y eventos intrahospitalarios. Se encontró un elevado valor predictivo negativo tanto para eventos combinados intrahospitalarios como para mortalidad.

Agradecimiento especial a los centros participantes y los investigadores:

Dr. Balaña Mariano (Hospital Provincial); Dra. Kahla Paula (Hospital Privado de Rosario); Dr. Mendiburu José (Sanatorio Americano); Dr. Nicita Leandro (Hospital Centenario); Dr. Olmos Damián (Hospital de Emergencias “Clemente Álvarez”); Dra. Pompa Marina (Hospital Español); Dra. Romanutti. Valentina (Sanatorio Parque); Dra. Soto Victoria (Sanatorio Británico); Dr Tomatis Lucas (Instituto Cardiovascular de Rosario).

BIBLIOGRAFIA

1. Cayley WE Jr. Diagnosing the cause of chest pain. *Am Fam Physic* **2005**; 72: 2012 - 2021.
2. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* **2021**; 144: 368 - 454.
3. Buntinx F, Knockaert D, Bruyninckx R, et al. Chest pain in general practice or in the hospital emergency department: Is it the same? *Fam Pract* **2001**; 18: 586 - 589.
4. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* **2011**; 32: 2999-3054.
5. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* **2000**; 342: 1163 - 1170.
6. Bayón Fernández J, Alegría Ezquerro E, Bosch Genover X, et al. Unidades de dolor torácico. Organización y protocolo para el diagnóstico de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol* **2002**; 55: 143- 5 14.
7. Zhivko Z, Hyde C, Youngman E, et al. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **2015**; 350: h15.
8. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbol R. Direct Comparison of 4 Very Early Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *Circulation* **2017**; 135: 1597 - 1611.
9. Than M, Cullen L, Reid C, et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a

- prospective observational validation study. *Lancet* **2011**; 377: 1077 - 1084.
10. Than M, Cullen L, Aldous S. 2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol* **2012**; 59: 2091 - 2098.
 11. Duronto E, Navarro Estrada JL, Bengier J, Constantin I, et al. Consenso para el manejo de pacientes con dolor precordial. *Rev Argent Cardiol* **2016**; 84: 378 - 401.
 12. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* **2019**; 40: 237 - 269.
 13. Ramos H, Bono J, Macin S. Documento de consenso sobre el uso de Troponinas cardíacas en pacientes con dolor torácico agudo del Comité de Cardiopatía Isquémica de la Federación Argentina de Cardiología. *Revista Federación Argentina de Cardiología* **2020**; 49 (Suplemento Consenso Troponinas): 4 - 23.
 14. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation* **2013**; 127: 2452 - 2457.
 15. Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, et al. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitivity troponin assays. *Am Heart J* **2013**; 165: 371e-378e
 16. Shah A, Anand A, Strachan F, et al. High sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* **2018**; 392: 919 - 928.
 17. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* **2014**; 35: 552 - 556.
 18. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med* **2012**; 125: 1205e - 1213e.
 19. Eggers K, Jernberg T, Lindahl B. Cardiac Troponin Elevation in Patients without a Specific Diagnosis. *J Am Coll Cardiol* **2019**; 73: 1 - 9