

VALIDACIÓN DE PERCENTIL 99 DE TROPONINA ULTRASENSIBLE OBTENIDO EN LA POBLACIÓN DE UN HOSPITAL GENERAL.

VALIDATION OF A HIGH SENSITIVE TROPONIN 99TH PERCENTILE OBTAINED IN A GENERAL HOSPITAL VALIDAÇÃO DO PERCENTILO 99 DE TROPONINA ULTRASENSÍVEL OBTIDO EM UM HÔSPITAL GERAL

María Laura Martínez^{1,7}, Brunella Bianca Bertazzo², Juan González Grima², Ana Virginia Figueroa³, Mailen Konicoff⁴, Luciana Martina⁴, Victoria Rossa⁴, Marcos Amuchastegui³, Eduardo Javier Brenna³, Oscar Salomone⁵, Adolfo Ferrero Guadagnoli⁶, Alejandro Ernesto Contreras³

La troponina T (TnT) es una proteína que forma parte de las células cardíacas, y se libera al torrente sanguíneo como consecuencia del daño celular. Es por ello que se utiliza para el diagnóstico de Infarto Agudo de Miocardio (IAM), para lo cual su dosaje debe superar un límite de referencia, que se obtiene calculando el percentil 99 de troponina en sangre de población normal. Hasta el momento se utilizó el establecido por el fabricante (99F, 14ng/mL), pero dado que en un estudio previo se encontró un valor de referencia más elevado en la población de esta institución (99L, 23ng/mL), el objetivo de este trabajo fue comparar la eficacia diagnóstica de ambos. Se obtuvo como resultado un mejor rendimiento diagnóstico del punto de corte establecido por el fabricante, sobre todo porque mostró menor porcentaje de falsos negativos (pacientes con infarto y troponina normal). Por esto se sugiere continuar utilizando como valor de corte 14 ng/mL.

Conceptos claves:

El dosaje de troponina ultrasensible es fundamental en el diagnóstico de infarto de miocardio, para lo cual debe utilizarse como punto de corte el percentil 99 (p99) obtenido en una población sana. En la actualidad, se usa el p99 establecido por el fabricante de esta prueba. Se ha obtenido el p99 de la población sana que consulta en nuestra institución, pero se desconoce el rendimiento diagnóstico del mismo.

1-Médica especialista en medicina interna. Residente de cardiología. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Argentina.

2-Médica/o especialista en Cardiología. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Argentina.

3-Médico especialista en medicina interna y cardiología. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Argentina.

4-Residente de cardiología. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Argentina.

5-Médico especialista en Cardiología. Doctor en medicina y cirugía. Jefe del servicio de Cardiología. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Argentina.

6-Médico especialista en Cardiología y Hemodinamia. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Argentina.

7-Email de contacto: lmartinezbruno@gmail.com

Recibido: 2020-01-16 Aceptado: 2020-09-07

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v77.n4.27473>



©Universidad Nacional de Córdoba

Resumen:

El dosaje de troponina ultrasensible (TnT US) se recomienda para el diagnóstico de infarto de miocardio, para lo cual se utiliza como punto de corte el percentil 99 (p99) obtenido por el fabricante (99F) en población sana. El objetivo de este estudio es validar el p99 obtenido en la población de este hospital (99L) frente al 99F, utilizando la cinecoronariografía (CCG) como gold standard.

Materiales y métodos: análisis retrospectivo de TnT US Roche realizada a todos los pacientes que ingresaron por SCA (síndrome coronario agudo) a los que se les realizó CCG entre 2015 y 2018. Se utilizó para el procesamiento estadístico el programa IBM SPSS Statistics 24 y tablas de sensibilidad y especificidad para métodos diagnósticos (EviCardio).

Resultados: se incluyeron 415 pacientes, 118 de sexo femenino, con edad de $64,2 \pm 12,5$ años. La sensibilidad del 99F para diagnóstico de enfermedad coronaria severa (obstrucción $\geq 70\%$) fue de 83,6% y la especificidad, 44,5%. El valor predictivo positivo (VPP) fue de 77% y el negativo (VPN) 55%. La sensibilidad del 99L se calculó en 69,7% y la especificidad, 58,6%. El VPP fue 79% y el VPN 46%. El ABC (área bajo la curva) resultó ser 0,641 para el 99F y 0,641 para el 99L.

Conclusiones: Debido a la importancia de la sensibilidad en el uso de la TnT US como herramienta diagnóstica ante la sospecha de SCA, debemos seguir utilizando el 99F ya que mostró mayor sensibilidad que 99L (aunque menor a la reportada en estudios previos).

Palabras Clave: Troponina T; infarto de miocardio; estudios de validación.

Abstract:

High sensitivity cardiac Troponin T (hs-cTnT) dosage is recommended for myocardial infarction diagnosis, by applying the 99th percentile obtained from a healthy population by the manufacturer. The objective is to validate the 99th percentile in a population from our hospital (99L), compared with the manufacturer's 99th percentile (99F) by using coronary angiography as gold standard.

Materials and method: Retrospective analysis of every hs-cTnT (Roche) obtained from patients admitted with acute coronary syndromes (ACS) who underwent coronary angiography between 2015 and 2018.

Results: 415 patients were included for analysis (118 females, 64.2 yo). 99F sensitivity (Sn) for significant coronary artery disease (stenosis $>70\%$) was 83.6%, with a specificity (Sp) of 44.5%. Positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were 77% and 55% respectively. 99L Sn was 69.7% and Sp 58.6%. PPV was 79% and NPV 46%. ROC curve was 0.641 for 99F and 0.641 for 99L.

Conclusion: Given the importance of hs-cTnT in ACS diagnosis, the 99F should be the preferred upper reference limit since the sensitivity is better, although lower compared to prior studies.

Key words: Troponin T; myocardial infarction; validation studies.

Resumo

O dosagem da troponina ultrasensível (TnT US) é recomendado para o diagnóstico do infarto do miocárdio, para isso o ponto de corte usado é o percentilo 99 (p99), obtido pelo fabricante (99F) em população saudável. O objetivo de esse estudo é validar o p99 na população desse hospital (99L) frente ao 99F, utilizando a cinecoronariografia (CCG) como gold standard.

Materiais e métodos: se realizou um análise retrospectivo de TnT US Roche realizada a todos os pacientes que ingresaram por SCA (síndrome coronariano agudo) a quem tenham realizado CCG entre 2015 e 2018. Se utilizou para o processamento estatístico o programa IBM SPSS Statistics 24 e tabelas de sensibilidade y especificidade para métodos diagnósticos (EviCardio).

Resultados: se incluíram 415 pacientes, 118 de sexo femenino, em idade de $64,2 \pm 12,5$ anos. A sensibilidade do 99F para diagnóstico de enfermidade coronariana severa (obstrução $\geq 70\%$) foi de 83,6% e a especificidade, 44,5%. O valor preditivo positivo (VPP) foi de 77% e o negativo (VPN) 55%. A sensibilidade do 99L, foi calculada em 69,7% e a especificidade, 58,6%. O VPP foi 79% e o VPN 46%. O ASC (área sob a curva) resultou 0,641 para o 99F e 0,641 para o 99L.

Concluíões: Pela importância da sensibilidade no uso da TnT US como ferramenta diagnóstica ante o suspeito de SCA, resulta preciso continuar utilizando o 99F visto que tem demonstrado ser mais sensível. (Ainda quando é menor à reportada em estudos anteriores).

Palavras chave: Troponina T; Infarto do Miocárdio; Estudos de Validação.

INTRODUCCIÓN

La troponina (Tn) es una proteína globular que participa en el acoplamiento actina- miosina y está compuesta por tres subunidades denominadas TnT, TnI (específicas del tejido cardiaco)¹ y TnC². La Tn soluble se filtra al torrente sanguíneo por cualquier alteración en la membrana del cardiomiocito (ej. isquemia) y rotura del aparato contráctil¹.

Los análisis de TnT de alta sensibilidad (TnT-us) pueden detectar concentraciones hasta 10 veces menores a los ensayos previos, dado que miden en nanogramos por litro^{1,3}(ng/L). De hecho, las sociedades americana y europea de cardiología han estipulado que la injuria bioquímica (representada por la elevación de troponina ultrasensible), en el contexto de isquemia miocárdica, debe ser considerada infarto^{4,5}. Dicho valor se considera positivo cuando supera el percentil 99 de la población de referencia normal^{6,7}, y se considera agudo si presenta elevación o descenso de los valores en muestras sucesivas⁴. Por consenso, esta variación se ha considerado significativa cuando es mayor al 20% o 50% del valor inicial (dependiendo si el mismo es mayor o menor al percentil 99 respectivamente)⁴.

Hasta el momento no se han publicado guías que definan cómo seleccionar a la población de referencia o qué métodos estadísticos utilizar para determinar al percentil 99. En la práctica clínica, se utiliza el valor obtenido en estudios previos realizados en población sana con sospecha de síndrome coronario agudo, de características étnicas y demográficas diferentes a nuestra población real (proveniente del hemisferio norte, con un límite máximo de edad de 71 años)⁸. Se ha publicado previamente el percentil 99 de la población que acude a la guardia central de ésta institución (99L) en una muestra de 962 pacientes de distribución no normal, que supera al sugerido por el fabricante² (99F).

El objetivo de nuestro trabajo fue validar el 99L en contexto de síndrome coronario agudo (SCA) como punto de corte para el diagnóstico de infarto, con cinecoronariografía (CCG) como gold standard y comparar la sensibilidad y especificidad del delta de TnT-us (Δ TnT-us) de 20% y 50% frente a CCG para diagnóstico de enfermedad coronaria.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional en el que participaron en conjunto los servicios de hemodinamia, cardiología y laboratorio de la institución. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que consultan a guardia externa por síndrome coronario agudo sin elevación del ST a los cuales se haya hecho al menos un dosaje de TnT-us y luego CCG entre enero de 2015 y julio de 2018. Fueron excluidos: pacientes menores de 18 años, pacientes con elevación de TnT-us a los cuales no se realizó CCG, pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST y pacientes con evento que explique la elevación de TnT-us como tromboembolismo pulmonar agudo, arritmias (fibrilación auricular de alta respuesta, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular con o sin desfibrilación), enfermedad renal terminal, traumas torácicos, infarto pulmonar, isquemia intestino-mesentérica.

Se recolectó información de los pacientes tal como edad, sexo, valor de TnT-us y filtrado glomerular por MDRD. Las mediciones de TnT-us Roche fueron realizadas en un autoanalizador Cobas e411® mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia de 4ta generación, con los reactivos y calibradores específicos para dicho analizador. En el caso de haberse realizado más de un dosaje, se calculó el porcentaje de variación o Δ TnT-us.

De acuerdo a la especificidad del punto de corte de 14 ng/L (99F)⁹ y a la especificidad esperada de 99L se calculó la muestra necesaria para un intervalo de confianza (IC) de 95% con p menor a 0.05, que resultó en un $n=304$ pacientes. Para evitar pérdida de poder estadístico frente a posibles exclusiones por falta de datos, se propuso como objetivo un $n=350$ pacientes.

La CCG se consideró positiva (CCG+) cuando la estenosis de cualquier arteria coronaria fue mayor al 70% o de tronco de la coronaria izquierda mayor al 50%.

Se calculó el n de pacientes con TnT-us por debajo y por encima del 99F (14 ng/L) y del 99L (23 ng/L) en los grupos CCG+ y CCG-. Se obtuvo sensibilidad y especificidad de ambos puntos de corte de TnT-us, con sus respectivos valores predictivos y área bajo la curva (AUC).

También se comparó la sensibilidad y especificidad del Δ TnT-us de 20% y 50% frente a CCG como gold standard.

Se utilizó para el procesamiento estadístico el programa IBM SPSS Statistics 24 y tablas de sensibilidad y especificidad para métodos diagnósticos (EviCardio).

El Protocolo fue aprobado por el comité de Investigación Institucional (numero 2019/43). No requirió la firma de consentimiento informado para la inclusión de pacientes por ser un trabajo retrospectivo. Se mantuvo la confidencialidad de los datos. Se respetaron las consideraciones de la declaración de Helsinki para estudios observacionales.

No se obtuvo financiación para la realización de éste trabajo. Limitaciones de responsabilidad: la responsabilidad de este trabajo es compartida entre los autores y la institución donde fue realizada la investigación. Fuentes de apoyo: ninguna.

Tabla 1: Características basales de la muestra.

Edad (media, DE)	64,2 \pm 12,5
Sexo femenino (n, %)	118 (28%)
TnT-us ingreso (media, IC 95%)	221 (165-276)
Pacientes con 1 dosaje	282 (133-432)
Pacientes con 2 o más dosajes	204 (146-262)
Antecedente de enfermedad coronaria (n, %)	110 (26)
ATC	77 (18,6)
CRM	19 (4,6)
Ambos	14 (3,4)

RESULTADOS

De los 2901 pacientes comprendidos en la base de datos, se excluyeron 2486 (**gráfico 1**). La edad promedio los 415 pacientes incluidos fue 64,2 \pm 12,5 años; y de ellos, 118 fueron de sexo femenino. El 27% tenía antecedentes de revascularización coronaria (67% angioplastia, 16% cirugía de revascularización miocárdica y 10% ambos). La prevalencia de enfermedad coronaria (definida como lesión superior al 50%) fue de 86%, y de 69% al considerar sólo lesiones superiores al 70%.

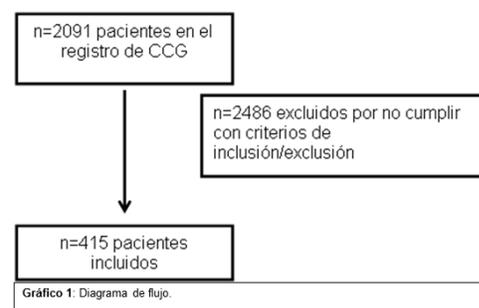


Gráfico 1

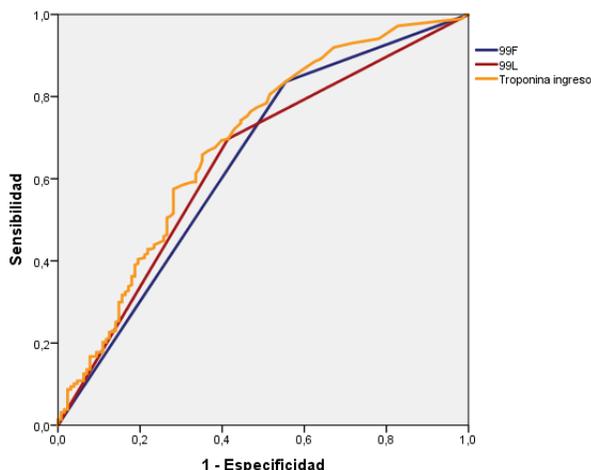
La sensibilidad del 99F para diagnóstico de enfermedad coronaria severa fue de 83,6% (IC 79,3-87,9%) y la especificidad, 44,5% (IC 35,9-53,1%). El valor predictivo positivo (VPP) fue de 77% y el negativo (VPN) 55% (**Tabla 2**).

	Percentil 99 fabricante	Percentil 99 local
Diagnóstico de enfermedad coronaria severa		
Sensibilidad (%) (IC95%)	83,6 (79,3-87,9)	69,7(64,4-75)
Especificidad (%) (IC95%)	44,5 (35,9-53,1)	58,6(50,1-67,1)
VPN (%) (IC95%)	55(45,2-64,4)	46(38,6-54)
VPP (%) (IC95%)	77(72,5-81,8)	79(74-84,1)
Chance post test + (IC95%)	3,38 (2,77-4,12)	3,77 (IC 3,20-4,44)
Chance post test - (IC95%)	0,82 (0,61-1,12).	1,16 (IC 0, 88-1,52)
Diagnóstico de cualquier enfermedad coronaria*		
Sensibilidad (%) (IC95%)	78,3 (74,0-82,6)	63,9(58,9-68,9)
Especificidad (%) (IC95%)	45(32,4-57,6)	56,7(44,1-69,2)
VPN (%) (IC95%)	26(17,5- 34,4)	21 (14,7-27,3)
VPP (%) (IC95%)	89 (86,0-92,8)	90 (86-93,5)
Chance post test + (IC95%)	8,42 (6,33-11,20)	8,7 (6,9-11)
Chance post test - (IC95%)	2,85(2,11- 3,86)	3,7 (2,7- 5,1)

Tabla 2: Valores calculados de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y chance post test de p99F vs p99L para el diagnóstico de enfermedad coronaria severa o cualquier grado de enfermedad coronaria. *Cualquier enfermedad coronaria incluye estenosis leve, moderada y severa.

La sensibilidad del 99L se calculó en 69,7% (IC 64,4-75%). La especificidad, 58,6% (IC 50,1-67,1%). El VPP fue 79% y el VPN 46%. Se calculó el AUC de ambos puntos de corte, que resultó ser 0,641 para el 99F y 0,641 para el 99L. Como referencia, el AUC del dosaje de Tn para el diagnóstico de enfermedad coronaria severa obtenido en esta muestra fue 0,686. (Gráfico 2)

Gráfico 2: Curva ROC para 99F y 99L

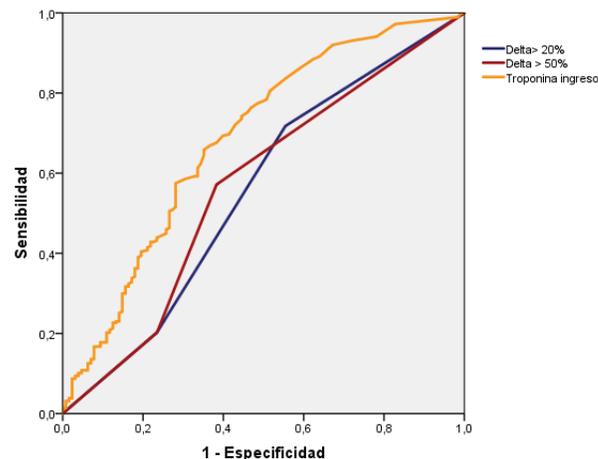


Al evaluar la eficacia del 99F para el diagnóstico de cualquier enfermedad coronaria, se obtuvo la sensibilidad de 78,3% y especificidad de 45%. En cambio, para el 99L, la sensibilidad fue 63,9% y la especificidad 56,7%.

El 53% de los pacientes con test negativo (99L) y 45% (99F) tuvieron enfermedad coronaria severa (falsos negativos). Por otro lado, el porcentaje de falsos positivos fue de 20% (99L) y 22% (99F).

Se obtuvo el Δ de TnT en 330 pacientes (en el resto no hubo segundo dosaje de enzimas previo a la realización de CCG). Se calculó la eficacia diagnóstica del Δ TnT de 50% para enfermedad coronaria severa: sensibilidad 46,3% (IC 95% 39,8- 52,7), especificidad 80,6% (IC 95% 72,8-88,4), VPN 39% (IC 95% 32,4-45,8) y VPP 85% (IC 95% 78,5-91,1) y el Δ TnT de 20%: sensibilidad de 64,6% (IC 58,4-70,8) y especificidad de 58,2% (IC 48,4-67,9), VPN 41% (IC 95% 33,1-49,5) y VPP 78 (IC 95% 72,4-84,2). El AUC del Δ TnT de 20% es 0,553 y el del 50%, 0,566. (Gráfico 3)

Gráfico 3: Curva ROC para Δ TnT de 20 y 50%



Del total de pacientes con más de un dosaje de TnT us, aquellos que en el primero se encontraban por debajo del 99F, presentaron Δ TnT \geq 20% en el 45% de los casos. De los que presentaron primer dosaje por debajo de 99L, 47% mostró Δ TnT \geq 20%.

DISCUSIÓN

Se han sugerido varias causas para la liberación de proteínas estructurales del miocardio, entre ellas el recambio normal de cardiomiocitos, liberación celular de productos de degradación de Tn, aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática, formación y liberación de vesículas membranosas y necrosis⁶. Es a partir de este concepto que se estableció el uso de TnT-us como detector de injuria miocárdica de múltiples causas, cobrando valor particularmente en la detección temprana de infarto de miocardio, en el caso de superar el punto de corte establecido en el percentil 99 de la población sana. Luego del hallazgo de un valor de percentil 99 en la población local (presumiblemente sana) superior (23ng/dL) al establecido por el fabricante², surgió la necesidad de estudiar si dicho valor representaba de forma fidedigna la presencia de infarto agudo de miocardio (IAM) en nuestra población, con lo cual se podría reducir el valor de falsos positivos que se diagnostican con la utilización del 99F, y con ello la realización de estudios ulteriores en población sana, con el riesgo y gasto que ello conlleva.

El principal hallazgo de nuestro trabajo, sin embargo, fue que el 99F fue más eficiente que el 99L para el manejo diario de los pacientes con sospecha de SCA, ya que precisamente su objetivo final es poseer una alta sensibilidad a costo de una modesta especificidad¹⁰. En el mismo sentido, el delta de 20% cumple con la premisa de asegurar sensibilidad. Nuestro percentil sacrifica sensibilidad en mayor porcentaje que la ganancia en especificidad, (aumento de 8% en falsos negativos y una reducción de 2% en falsos positivos) y aun así tiene la misma área bajo la curva.

Llama la atención la diferencia entre la sensibilidad de la TnT-us observada en este estudio respecto a la reportada en estudio previos^{9,11}. En este trabajo, inclusive con la utilización del 99F, la sensibilidad es de sólo 83,6%. Este hallazgo podría explicarse por el desempeño de éste ensayo en esta población particular. De hecho, en el estudio anterior realizado en esta institución, la TnT-us fue dosable en sólo el 6,52% de los pacientes sanos², cuando lo recomendado es que sea detectable en al menos el 50% de la población sana⁹. Estudios previos demostraron que si la selección de los sujetos sanos es realizada por antecedentes, filtrado glomerular, electrocardiograma, ecocardiograma, y péptidos natriuréticos, el porcentaje de positivos disminuye considerablemente, llegando a valores similares a los encontrados en el presente estudio¹². La explicación posible para este hallazgo es que no está claramente establecido un consenso acerca de los criterios específicos para definir el percentil 99⁴, y de hecho el valor del mismo puede variar hasta en un 60% según el test estadístico utilizado¹³. Sandoval y Apple han publicado una revisión que establece

los criterios que deberían tenerse en cuenta para la elección de la población "normal": historia clínica, edad, sexo, diversidad de etnia y presencia de diabetes, enfermedad cardiovascular, y enfermedad renal¹⁴. Dichos autores también publicaron la validación del percentil 99 obtenido en el banco de muestras de la sociedad americana de bioquímicos, que mostró mayor sensibilidad diagnóstica que el sugerido por el fabricante, particularmente en el sexo femenino¹⁵.

A pesar que el delta de 50% ha sido considerado inicialmente para el diagnóstico de isquemia, y sobre todo en pacientes cuyo primer valor se encontraba por debajo del punto de corte⁴, en el presente estudio se observó mejor desempeño del delta de 20%. Y es por esta razón que se evaluó la variabilidad en los pacientes cuyo primer dosaje de troponina los podría haber excluido del posible diagnóstico de infarto: de los que tenían un primer dosaje por debajo del 99F, 45% presentó un delta mayor al 20%; y de los que superaban 99L, 47%. Este hallazgo cobra relevancia porque esta variación le da el carácter de aguda a la injuria miocárdica⁴ (y se recomienda como herramienta diagnóstica más importante que el valor aislado). De todas maneras, este análisis puede tener un sesgo de selección, ya que los pacientes con dosajes más altos pueden haber sido derivados directamente a cinecoronariografía (la media de primer dosaje de troponina fue mayor en este grupo que en el que tenía 2 dosajes registrados, como se puede ver en la **tabla 1**).

El trabajo tiene limitaciones principalmente debido a su carácter retrospectivo por lo cual no poseemos información acerca de los tiempos entre el inicio de los síntomas y el primer dosaje de troponina, así como del tiempo transcurrido entre sucesivos dosajes, lo que puede alterar la sensibilidad y especificidad del delta. La caracterización clínica de la presentación de los pacientes al ingreso a guardia también estuvo limitada por el carácter retrospectivo del estudio.

A pesar de estas limitaciones la importancia de nuestro trabajo es que valida la utilidad de la TnT-us en nuestra población, como es recomendado por las guías clínicas y comparado con el método estándar de oro para la evaluación de la enfermedad coronaria. Además, complementa nuestra experiencia previa y aunque los valores de corte en nuestra población sean posiblemente mayores, nos enseña que en la evaluación del SCA, el punto de corte sugerido por el fabricante sigue siendo el que debemos utilizar.

CONCLUSIONES

Debido a la utilidad de TnT US en la evaluación de un paciente con dolor precordial y sospecha de SCA y a pesar de haber encontrado en estudio previo un punto de corte más elevado del sugerido, debemos seguir utilizando el establecido por el fabricante con el objeto de mantener sensibilidad elevada. En el mismo sentido, el delta que deberíamos usar es 20%. A pesar de estas limitaciones la importancia de nuestro trabajo es que valida la utilidad de la TnT-us en nuestra población y/o comunidad.

Limitaciones de responsabilidad

La responsabilidad del trabajo es exclusivamente de los autores.

Conflictos de interés

Ninguno

Fuentes de apoyo

No posee.

Originalidad del trabajo

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos

Los participantes de este trabajo ceden el derecho de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

Participación de los autores

Todos los autores han participado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.

Bibliografía

1. Segraves JM, Frishman WH. Highly sensitive cardiac troponin assays: A comprehensive review of their clinical utility. *Cardiol Rev.* 2015;23(6):282-289. doi:10.1097/CRD.0000000000000087
2. Franco T, Guadagnoli AF, Contreras AE, Forzinetti G. Valores de corte de troponina T ultrasensible en una población con sospecha de

síndrome coronario agudo Valores de corte de troponina T ultrasensible en una población con sospecha de síndrome coronario agudo. *2017;34(January 2016):44-48.*

3. Sandoval Y, Nowak R, deFilippi CR, et al. Myocardial Infarction Risk Stratification With a Single Measurement of High-Sensitivity Troponin I. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(3):271-282. doi:10.1016/j.jacc.2019.05.058
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Russ J Cardiol.* 2019;24(3):107-138. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-107-138
5. Shah AS V, Sandoval Y, Noaman A, et al. Patient selection for high sensitivity cardiac troponin testing and diagnosis of myocardial infarction: prospective cohort study. *Bmj.* 2017;4788:j4788. doi:10.1136/bmj.j4788
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(16):1581-1598. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.001
7. Hachey BJ, Kontos MC, Newby LK, et al. Trends in Use of Biomarker Protocols for the Evaluation of Possible Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(9):e005852. doi:10.1161/JAHA.117.005852
8. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem.* 2010;56(2):254-261. doi:10.1373/clinchem.2009.132654
9. Body R, Carlton E. Understanding cardiac troponin part 1: avoiding troponininitis. *Emerg Med J.* 2017;emermed-2017-206812. doi:10.1136/emermed-2017-206812
10. Bagai A, Alexander KP, Berger JS, et al. Use of troponin assay 99th percentile as the decision level for myocardial infarction diagnosis. *Am Heart J.* 2017;190:135-139. doi:10.1016/j.ahj.2017.04.016
11. McKie PM, Heublein DM, Scott CG, et al. Defining high-sensitivity cardiac troponin concentrations in the community. *Clin Chem.* 2013;59(7):1099-1107. doi:10.1373/clinchem.2012.198614
12. Collinson PO, Heung YM, Gaze D, et al. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays. *Clin Chem.* 2012;58(1):219-225. doi:10.1373/clinchem.2011.171082
13. Eggers KM, Apple FS, Lind L, Lindahl B. The applied statistical approach highly influences the 99th percentile of cardiac troponin I. *Clin Biochem.* 2016;49(15). doi:10.1016/j.clinbiochem.2016.08.012
14. Sandoval Y, Apple FS. The global need to define normality: The 99th percentile value of cardiac troponin. *Clin Chem.* 2014;60(3):455-462. doi:10.1373/clinchem.2013.211706
15. Sandoval Y, Smith S, Sexter A, Schulz K, Apple F. Diagnostic Performance of a High-Sensitivity Cardiac Troponin I for Acute Myocardial Infarction Using Sex-Specific 99Th Percentiles Derived From the American Association of Clinical Chemistry Universal Sample Bank. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(11):A237. doi:10.1016/s0735-1097(18)30778-2