

TROPONINA AD ALTA SENSIBILITÀ E SINDROMI CORONARICHE ACUTE. COME E QUANDO IMPIEGARLA?

M. Galvani, C. Cavazza

U.O.C. Cardiologia, Dipartimento dell’Emergenza,
Ospedale G.B. Morgagni di Forlì.

Si definisce infarto miocardico un danno cardiaco, accertato sulla base dell’aumento e/o della riduzione delle concentrazioni ematiche di troponina cardiaca (cTn), che si verifica in un contesto clinico di ischemia miocardica acuta. In pazienti con sintomi di ischemia miocardica acuta, concentrazioni elevate di cTn sono correlate all’estensione della coronaropatia, ad una maggior attività procoagulante e ad una minore perfusione coronarica. Pertanto esse identificano pazienti ad alto rischio di eventi cardiaci nel breve e lungo termine ¹.

Scopo di questo contributo è quello di “rileggere” l’uso clinico della cTn nelle sindromi coronariche acute alla luce dell’attuale disponibilità di metodi di misurazione dotati di maggior sensibilità rispetto a quelli finora impiegati.

Le troponine nelle sindromi coronariche acute

Oltre ad essere divenuta lo standard biochimico di diagnosi dell’infarto miocardico acuto, l’elevazione della troponina è associata in modo indipendente ad una prognosi sfavorevole, a prescindere dai risultati del CKMB ². La maggior parte dell’informazione prognostica è contenuta nella misurazione effettuata all’ingresso o, al massimo, in quella misurata nelle prime ore. L’importanza delle troponine nelle sindromi coronariche acute deriva comunque principalmente dal fatto che già da numerosi anni la loro misurazione è stata ritenuta utile al fine di prendere decisioni sull’intensità del trattamento anti-trombotico e la precocità dell’approccio diagnostico ed interventistico invasivo ^{3,4}. Sebbene i risultati di singoli studi che hanno valutato l’efficacia dell’approccio precocemente invasivo nei pazienti cTn-positivi abbiano portato a risultati contraddittori, il dato di una particolare efficacia della strategia precocemente invasiva nei pazienti che mostrano elevazione della cTn è stato confermato in diverse meta-analisi ^{5,6}.

Negli anni si è comunque delineato il fatto che la cTn non può essere considerata come l'unico elemento utile a definire il rischio del paziente e ad orientare le scelte di trattamento, ma che queste debbano essere decise allorché l'informazione prognostica derivante dal riscontro dell'elevazione della cTn è integrata con altre variabili cliniche ed elettrocardiografiche utili a definire il profilo di rischio complessivo. Questo atteggiamento è stato completamente recepito dalle Linee Guida della ESC del 2011 sulle SCA senza soprallivellamento del tratto ST, in cui si raccomanda un approccio invasivo nei pazienti ad alto rischio definito sulla base di un'integrazione di variabili cliniche, non solo dunque sulla base del riscontro isolato di elevazione della troponina con forza della raccomandazione di Classe I e livello di evidenza A ⁷.

Analogamente a quanto esposto per le sindromi coronariche acute già accertate, il solo rilievo di elevazione della cTn non deve dettare il percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti con sospetta ischemia miocardica acuta. È infatti opportuno integrare, anche in questo caso, la cTn all'interno di un algoritmo di valutazione del paziente basato sulla valutazione pre-test di probabilità della malattia coronarica. Nei soggetti in cui la cTn è positiva e la probabilità a priori è elevata (in base al sintomo di presentazione, dei fattori di rischio, dell'anamnesi di cardiopatia ischemica, dei rilievi elettrocardiografici, dei risultati dell'ecocardiogramma) è ragionevole iniziare un trattamento anti-trombotico aggressivo e procedere alla coronarografia e ad un'eventuale rivascolarizzazione, la cui esecuzione deve essere rapida, se il rischio globale di eventi ischemici a breve termine è elevato, mentre può essere dilazionata o addirittura cancellata se la probabilità di questi eventi è bassa e l'andamento clinico favorevole. Al contrario, i pazienti con cTn elevata e bassa probabilità pre-test di malattia coronarica non si giovano in linea di principio di una strategia di trattamento aggressiva. Molti di questi pazienti, ad un esame più attento, si rivelano essere affetti da miocardite, pericardite, sepsi, embolia polmonare o scompenso cardiaco. In questi casi la terapia deve essere mirata alla cura del meccanismo responsabile dell'evento. Invece, l'approccio ai pazienti senza elevazione della cTn, ma con alta probabilità pre-test di malattia coronarica, dovrebbe essere rivolto al riconoscimento e alla valorizzazione degli altri indicatori di rischio globale. È giustificato avere un atteggiamento aggressivo nei pazienti che hanno un rischio clinico elevato, mentre per coloro che hanno un basso rischio clinico è ragionevole avere un atteggiamento più prudente e procedere perlopiù all'esecuzione di test provocativi per giungere eventualmente alla diagnosi di malattia coronarica.

Le troponine “ad elevata sensibilità”

Nella Definizione Universale dell'Infarto del Miocardio, ora giunta alla sua terza edizione ⁸, si raccomanda come livello decisionale, un valore del biomarcatore superiore al 99° percentile della distribuzione dei valori di cTnI e cTnT misurati in una popolazione di riferimento costituita da soggetti apparentemente sani esenti da cardiopatia. Inoltre, gli stessi documenti sottolineano che tale livello decisionale deve essere misurato con una imprecisione inferiore od uguale al 10%; ma solo recentemente sono state introdotte alcune metodiche per il dosaggio di cTnI e cTnT caratterizzate da una più elevata sensibilità analitica.

Recentemente, Apple ⁹ ha proposto di classificare la sensibilità dei metodi di ultima generazione in quattro livelli a seconda della percentuale di soggetti apparentemente sani in cui è possibile misurare concentrazioni dell'anali-ta, come riportato nella tabella I. Solo i metodi di dosaggio che misurano le concentrazioni di cTnI e cTnT nella maggior parte dei soggetti sani (> 75%) dovrebbero essere definiti di "ultima generazione a più elevata (alta) sensibilità". Il termine troponina "ultra-sensibile" non dovrebbe essere pertanto più usato.

Il gruppo di studio sui marcatori cardiaci della ESC ⁸ ha recentemente specificato che la popolazione di riferimento dovrebbe essere costituita da almeno 300 soggetti apparentemente in buona salute di entrambi i sessi e distribuiti secondo tutte le classi di età. Inoltre, questi soggetti dovrebbero risultare negativi ad una prova da sforzo massimale e possedere una funzione cardiaca nei limiti della norma valutata con un esame di imaging cardiaco. Purtroppo queste raccomandazioni risultano di difficile applicazione soprattutto a causa della difficoltà di arruolare una così estesa popolazione di riferimento accuratamente selezionata. Le ditte di diagnostici, come anche alcuni recenti articoli scientifici, suggeriscono valori di riferimento calcolati su un adeguato numero di soggetti adulti sani. Tuttavia, è noto che le concentrazioni di cTnI e cTnT sono più elevate nei maschi rispetto alle femmine e che aumentano progressivamente con l'età ¹⁰⁻¹⁴. Ne consegue che il valore calcolato del 99° percentile varia considerevolmente a seconda delle caratteristiche demografiche della popolazione di riferimento presa in considerazione ¹⁵. L'età media delle popolazioni di riferimento su cui è stato calcolato il 99° percentile variava da 37 ¹³ a 59 anni ¹⁴ a seconda degli studi. Per contro, l'età media dei pazienti che si presentano al dipartimento di emergenza con dolore toracico e sospetto di una sindrome coronarica acuta può variare da 52 a 62 anni ¹⁶⁻¹⁸ e, nella pratica clinica, risulta ancora più elevata. Ne consegue che i laboratori ed i clinici dovrebbero essere in grado di valutare accuratamente il valore decisionale del dosaggio della cTnI e cTnT in considerazione della propria popolazione di riferimento, ovvero dell'età media dei pazienti con dolore toracico e fondato sospetto di sindrome coronarica che si presentano al dipartimento di emergenza.

Bisogna inoltre ricordare che la cTnI è misurata con varie metodiche, distribuite da ditte differenti, e che quindi i valori misurati variano notevolmente (anche più di 20 volte) da metodo a metodo, come anche i valori di riferimento ¹⁹. Per contro, la cTnT, essendo misurata con la stessa procedura analitica, presenta praticamente gli stessi valori e gli stessi limiti di riferimento, an-

Tabella I - Classificazione dei metodi di ultima generazione per la determinazione di cTnI e cTnT in relazione alla sensibilità analitica.

<i>Livello</i>	<i>Percentuale di valori misurabili al di sotto del 99° percentile della popolazione di riferimento</i>
Primo (metodi attuali)	< 50
Secondo (prima generazione HS)	da 50 a <75
Terzo (seconda generazione HS)	da 75 a < 95
Quarto (terza generazione HS)	≥ 95

HS: High-Sensitivity, metodi ad alta sensibilità (modificata dal ref. 9)

che se si utilizzano per la sua determinazione differenti piattaforme automatizzate, tutte però distribuite dalla stessa ditta. Nella tabella II sono riportate alcune caratteristiche analitiche ed il 99° percentile della popolazione di riferimento dei metodi di ultima generazione.

Tabella II - Sensibilità analitica, sensibilità funzionale (10% CV) e 99° percentile di alcuni metodi di ultima generazione per il dosaggio della cTnI e cTnT.

<i>Metodi</i>	<i>DL</i>	<i>10% CV</i>	<i>99° percentile</i>	<i>Rapporto</i>
<i>cTnI</i>				
Singulex Erenna System *	0.09	0.5	2.8	0.2
Abbott ARCHITECT *	1.2	3	16	0.2
Siemens Vista *	0.5	3	9	0.33
Ultra AccuTnI Beckman Coulter*	2-3	8.6	8.6	1.0
<i>cTnT</i>				
Elecsys Roche hs TnT	2-5	13	14	0.9

DL: sensibilità analitica (detection limit); Rapporto: rapporto tra il valore del 10% CV e il valore del 99° percentile.

* Metodi ancora sperimentali e non disponibili per la routine clinica.

L'elevata sensibilità analitica dei metodi di ultima generazione permette anche la valutazione della variabilità biologica dei livelli circolanti di cTnI e cTnT nei soggetti sani²⁰ o nei pazienti con cardiomiopatia²¹. Di conseguenza, è possibile calcolare il cosiddetto "reference change value" (RCV), che è espressione sia della variabilità biologica che di quella analitica. Per molti metodi analitici, i valori di RCV variano in un intervallo compreso tra 40-60% fino a 86%. È molto probabile che in presenza di variazioni minori della concentrazione di cTnI and cTnT (ovvero inferiori al 20% ad una concentrazione minore del livello di riferimento), sia possibile escludere un evento acuto. Nei casi di forte sospetto clinico o di elevata probabilità pre-test di malattia coronarica è opportuno ripetere la misurazione dopo alcune ore⁸.

Quando misurare la troponina?

La maggiore sensibilità del test causa inevitabilmente una minor specificità per il danno ischemico; è quindi sempre più frequente la possibilità di rilevare un'elevazione delle troponine di ultima generazione non necessariamente di origine ischemica; inoltre, la diagnosi differenziale delle cause di elevazione della cTn può basarsi sull'analisi della cinetica di rilascio del marcatore solo nel caso di pazienti che giungono al Pronto Soccorso con dolore toracico suggestivo di infarto miocardico insorto nelle 12 ore precedenti la presentazione²².

Per evitarne un uso eccessivo sarebbe importante che la cTn venisse misurata solo in quei pazienti con dolore toracico che hanno una probabilità pre-test intermedia o alta di sindrome coronarica acuta. Per la stima di probabilità

sono stati proposti algoritmi basati sull'età, il genere e le caratteristiche del sintomo²³ che tuttavia risultano attualmente di difficile applicazione principalmente a causa del fatto che sono stati elaborati su popolazioni con distribuzioni di fasce d'età molto più giovani di quelle attualmente valutate per il sospetto di infarto miocardico acuto.

Infatti, molti pazienti si presentano con sintomi diversi dal dolore toracico (dispnea, palpitazioni, astenia improvvisa, nausea/vomito, diaforesi, stato confusionale e sincope)^{24,25}. È pertanto appropriato richiedere la misurazione della cTn non solo nei pazienti che si presentano in PS per dolore toracico in atto o pregresso (indipendentemente dalla probabilità "a priori" di malattia coronarica) ma anche in coloro che riferiscono sintomi atipici in presenza delle caratteristiche di alto rischio prima ricordate (associate o meno ad alterazioni elettrocardiografiche).

Conferma biochimica della diagnosi di infarto miocardico (Rule-in)

Le cTn ad elevata sensibilità consentono la diagnosi di infarto miocardico a breve distanza dall'inizio dei sintomi. Infatti l'aumentata sensibilità analitica rende possibile la misurazione accurata di concentrazioni di proteina da decine a centinaia di volte inferiori a quelle misurabili con i metodi di generazione precedente. Di conseguenza, in una percentuale elevata di pazienti, la concentrazione di cTn al momento della presentazione in Pronto Soccorso potrà già essere suggestiva di infarto miocardico e sarà possibile evidenziare variazioni di concentrazione ad intervalli di tempo ravvicinati^{26,27}.

Tuttavia, come già ricordato, esistono numerose condizioni cliniche, non necessariamente ischemiche (tab. III), che possono essere associate ad un incremento delle concentrazioni di troponina, il che rende opportuna una diagnosi differenziale biochimica mediante la valutazione delle cinetiche di rilascio e/o delle entità di incremento. Tali considerazioni sono valide, però, particolarmente per pazienti in cui il sintomo di presentazione è il dolore toracico suggestivo di ischemia miocardica acuta quando questo è insorto entro 12 ore dalla presentazione del paziente. Negli altri casi (sintomi atipici, presentazione tardiva) è opportuno applicare gli stessi criteri, tenendo conto però che si è ancora in attesa di una loro validazione.

Sulla base della concentrazione di troponina al momento del ricovero si possono distinguere due diverse situazioni⁸:

1. *Troponina al momento della presentazione (T0) inferiore al 99° percentile*: è indicato effettuare prelievi seriali dopo 3 ore (T1) ed eventualmente dopo 6 ore (T2) (il prelievo alla 6^a ora può essere ritenuto opzionale per i metodi di misura "ad alta sensibilità"). Può essere ritenuta suggestiva per necrosi miocardica acuta una cinetica di rilascio caratterizzata da un incremento delle concentrazioni nel prelievo effettuato dopo 3 ore (T1) uguale o superiore al 99° percentile con un incremento pari al 50% o più rispetto al valore basale (T0).
2. *Troponina al momento della presentazione (T0) uguale o superiore al 99° percentile*: è indicato effettuare prelievi seriali dopo 3 ore (T1) ed eventualmente dopo 6 ore (T2) (il prelievo alla 6^a ora può essere ritenuto opzionale per i metodi di misura "ad alta sensibilità").

Può essere ritenuta suggestiva per necrosi miocardica acuta una cinetica

Tabella III - Cause di danno miocardico segnalate dall'elevazione della cTn (modificata da ref. ³⁰).

Danno causato da ischemia miocardica primaria

Rottura di placca
Trombo intra-coronarico

Danno causato da ischemia miocardica secondaria a squilibrio tra domanda ed offerta di ossigeno al miocardio

Bradi/Tachi-aritmie
Valvulopatia aortica grave e dissezione aortica
Cardiomiopatia ipertrofica
Shock di qualsiasi natura (cardiogeno, ipovolemico, settico)
Insufficienza respiratoria grave
Anemia grave
Ipertensione grave (soprattutto con ipertrofia ventricolare sinistra)
Spasmo coronarico
Embolia o vasculite coronarica
Disfunzione endoteliale coronarica senza stenosi significative dei vasi epicardici

Danno non causato da ischemia miocardica

Contusione cardiaca, chirurgia, ablazione, pacing o shock del defibrillatore
Rabdomiolisi con interessamento cardiaco
Miocardite/pericardite
Rigetto di trapianto cardiaco
Farmaci cardi tossici, soprattutto antracicline o herceptin

Danno da causa non determinabile o multifattoriale

Insufficienza cardiaca congestizia
Cardiomiopatia da stress (takotsubo)
Embolia polmonare estesa o grave ipertensione polmonare
Sepsi o stati di malattia molto gravi (cachessia, ustioni generalizzate)
Insufficienza renale acuta o cronica
Ictus cerebrale, emorragia subaracnoidea ed altre sindromi acute di tipo neurologico
Ipotiroidismo
Malattie infiltranti il tessuto cardiaco (amiloidosi, sarcoidosi, emocromatosi, sclerodermia)

di rilascio caratterizzata da un'incremento delle concentrazioni nel prelievo effettuato dopo 3 ore (T1) uguale o superiore al 20% rispetto al valore basale (T0).

In presenza di necrosi miocardica acuta ed evidenza oggettiva di ischemia miocardica (sulla base dei sintomi e/o presenza o comparsa di alterazioni ischemiche dell'ECG e/o di alterazioni della cinetica o della perfusione miocardica evidenziate con tecniche di imaging), la diagnosi è di infarto miocardico. Il contesto clinico ed il risultato di ulteriori indagini strumentali consentirà di accertare se il meccanismo responsabile dell'infarto è primariamente coronarico (Tipo 1), o secondario a condizioni di alterato rapporto tra domanda ed offerta di ossigeno al miocardico (Tipo 2).

Le entità di incremento percentuale sopra raccomandate tengono conto delle prestazioni analitiche dei metodi ancora presenti in commercio non di ultima generazione, che misurano la cTn a concentrazioni uguali o superiori al 99° percentile con un'imprecisione inferiore al 20%, e del fatto che i pazienti a presentazione tardiva hanno per definizione concentrazioni elevate le cui variazioni temporali non sono state finora caratterizzate. L'utilizzo della variazione percentuale significativa sulla base del Reference Change Value calcola-

to dagli studi di variabilità biologica, necessita infatti di ulteriori conferme, poiché i dati presenti in letteratura sono disomogenei e validati solo per alcuni metodi^{20,21,28}.

Diagnosi biochimica di esclusione di infarto miocardico (Rule-out)

Soprattutto per il medico d'urgenza è fondamentale escludere l'infarto miocardico in atto e dimettere il paziente con ragionevole sicurezza nel caso questi si sia presentato con dolore toracico ed ECG non diagnostico. Come per il rule-in, è fondamentale acquisire misurazioni seriate. In caso di livelli di troponina persistentemente inferiori al 99° percentile negli intervalli di tempo stabiliti, il paziente può essere dimesso con ragionevole tranquillità nel caso in cui la probabilità di malattia non sia elevata ed il rischio clinico non sia alto.

In caso di elevazione della troponina e in presenza di condizioni che possono essere causa di danno miocardico cronico (es. insufficienza renale) è necessario verificare che la cinetica di rilascio sia al di sotto della variazione temporale riferibile a necrosi miocardica acuta. Le attuali linee-guida suggeriscono un'osservazione di almeno 6 ore²⁹. Utilizzando le troponine di ultima generazione, ma non ad alta sensibilità, è consigliabile effettuare la misurazione all'arrivo in Pronto Soccorso e dopo 6 ore, mentre nel caso delle troponine ad elevata sensibilità la tempistica può essere abbreviata a 3 ore.

In caso di pazienti a bassa o intermedia probabilità di malattia coronarica:

1. *Troponina al momento della presentazione (T0) inferiore al 99° percentile:* è indicato effettuare prelievi seriali dopo 3 ore (T1) ed eventualmente dopo 6 ore (T2) (il prelievo alla 6^a ora può essere ritenuto opzionale per i metodi di misura "ad alta sensibilità"). Necrosi miocardica acuta può essere ragionevolmente esclusa in presenza di una cinetica di rilascio caratterizzata da valori a T0 e T1 (o T2) inferiori al 99° percentile o con un incremento inferiore al 50% (T1 o T2) rispetto al valore basale (T0).
2. *Troponina al momento della presentazione (T0) uguale o superiore al 99° percentile:* è indicato effettuare prelievi seriali dopo 3 ore (T1) ed eventualmente dopo 6 ore (T2) (il prelievo alla 6^a ora può essere ritenuto opzionale per i metodi di misura "ad alta sensibilità").

La presenza di necrosi miocardica acuta può essere ragionevolmente esclusa in presenza di una cinetica di rilascio caratterizzata da valori a T0 e T1 (o T2) con un incremento inferiore al 20% (T1 o T2) rispetto al valore basale (T0), soprattutto se i valori basali non sono già marcatamente elevati (superiori almeno 10 volte il limite di riferimento). Nei pazienti con probabilità elevata di malattia coronarica, l'esclusione di necrosi miocardica acuta secondo i criteri sopra riportati non consente da sola di prendere decisioni cliniche sul paziente, dal momento che può comunque trattarsi di angina instabile, la cui diagnosi (o il sospetto diagnostico) viene posta in base ad una valutazione completa dei dati disponibili.

Conclusioni

La misurazione della cTn di ultima generazione ad alta sensibilità permette di riconoscere la presenza di un danno miocardico in un ampio spettro

di pazienti con malattia cardio-vascolare nota (sia acuta che cronica) o fino a quel momento misconosciuta. L'occhio del medico è così provvisto di una lente d'ingrandimento in grado di individuare il danno prima che questo porti a conseguenze funzionali importanti, aprendo nuove possibilità di diagnosi e prevenzione delle malattie cardio-vascolari che meritano di essere esplorate nell'immediato futuro. Tra le numerose ragioni di elevazione della cTn, la probabilità che ne sia causa l'infarto miocardico dipende criticamente dal contesto clinico di presentazione e dalla probabilità di malattia. La possibilità di distinguere i danni miocardici acuti da quelli cronici e l'eziologia ischemica da quella non ischemica sulla base dell'entità dell'elevazione e delle variazioni temporali delle concentrazioni è probabilmente fuorviante dal momento che, ad eccezione dei pazienti che si presentano con infarto miocardico in atto, nella maggior parte dei casi l'inizio della necrosi miocardica non è databile con precisione. Inoltre, quando la probabilità di malattia è elevata, l'assenza di danno miocardico in atto non consente di escludere la sindrome coronarica acuta.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Ottani F, Galvani M, et al.* Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000; 140:917-927
- 2) *Rao SV, Ohman EM, et al.* Prognostic value of isolated troponin elevation across the spectrum of chest pain syndromes. *Am J Cardiol* 2003; 91:936-940
- 3) *Heeschen C, Hamm C, et al.* Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *Lancet* 1999; 354:1757-62
- 4) *Lindahl B, Diderholm E, et al.* Mechanisms behind the prognostic value of troponin t in unstable coronary artery disease: A frisc II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:979-986
- 5) *Mehta SR, Cannon CP, et al.* Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: A collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293:2908-17
- 6) *O'Donoghue M, Boden WE, et al.* Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-st-segment elevation myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:71-80
- 7) *Hamm CW, Bassand J-P, 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 Dec; 32:2999-3054
- 8) *Thygesen K, Mair J, et al.* How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012; 33:2252-57
- 9) *Apple FS.* A new season for cardiac troponin assays: It's time to keep a scorecard. *Clin Chem* 2009; 55:1303-06
- 10) *Clerico A, Fortunato A, et al.* Distribution of plasma cardiac troponin i values in healthy subjects: Pathophysiological considerations. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46:804-808
- 11) *Giannitsis E, Kurz K, et al.* Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin t assay. *Clin Chem* 2010; 56:254-261

- 12) *Prontera C, Fortunato A, et al.* Evaluation of analytical performance of the siemens advia tni ultra immunoassay. *Clin Chem* 2007; 53:1722-23
- 13) *Saenger AK, Beyrau R, et al.* Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin t assay. *Clin Chim Acta* 2011; 412:748-754
- 14) *Venge P, Johnston N, et al.* Normal plasma levels of cardiac troponin i measured by the high-sensitivity cardiac troponin i access prototype assay and the impact on the diagnosis of myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1165-72
- 15) *Clerico A, Giannoni A, et al.* High-sensitivity troponin: A new tool for pathophysiological investigation and clinical practice. *Adv Clin Chem* 2009; 49:1-30
- 16) *Chandra A, Lindsell CJ, et al.* Emergency physician high pretest probability for acute coronary syndrome correlates with adverse cardiovascular outcomes. *Acad Emerg Med* 2009; 16:740-748
- 17) *Chang AM, Mumma B, et al.* Gender bias in cardiovascular testing persists after adjustment for presenting characteristics and cardiac risk. *Acad Emerg Med* 2007; 14:599-605
- 18) *Yates RB, Hiestand BC.* Effects of age, race, and sex on door-to-electrocardiogram time in emergency department non-st elevation acute coronary syndrome patients. *J Emerg Med* 2011; 40:123-127
- 19) *Panteghini M, Pagani F, et al.* Committee on standardization of markers of cardiac damage of the ifcc. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem* 2004; 50:327-332
- 20) *Wu AH, Lu QA, et al.* Short- and long-term biological variation in cardiac troponin i measured with a high-sensitivity assay: Implications for clinical practice. *Clin Chem* 2009; 55:52-58
- 21) *Frankenstein L, Wu AH, et al.* Biological variation and reference change value of high-sensitivity troponin t in healthy individuals during short and intermediate follow-up periods. *Clin Chem* 2011; 57:1068-71
- 22) *Newby LK, Jesse RL, et al.* Accf 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the american college of cardiology foundation task force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol* 60:2427-63
- 23) *Diamond GA, Forrester JS.* Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979; 300:1350-58
- 24) *Brieger D, Eagle KA, et al.* Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: Insights from the global registry of acute coronary events. *Chest* 2004; 126:461-469
- 25) *Stern S.* Symptoms other than chest pain may be important in the diagnosis of "silent ischemia," or "the sounds of silence". *Circulation* 2005; 111:e435-437
- 26) *Keller T, Zeller T, et al.* Sensitive troponin i assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361:868-877
- 27) *Reichlin T, Hochholzer W, et al.* Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361:858-867
- 28) *Vasile VC, Saenger AK, et al.* Biologic variation of a novel cardiac troponin i assay. *Clin Chem* 2011; 57:1080-81
- 29) *Hamm CW, Bassand JP, 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
- 30) *Thygesen K, Alpert JS, et al.* Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33:2551-67