

# TROPONINA T DE ALTA SENSIBILIDAD COMPARADA CON SCORES GRACE Y TIMI COMO PREDICTORES DE EVENTOS INTRAHOSPITALARIOS

## HIGH-SENSIVITY TROPONIN T COMPARED WITH GRACE AND TIMI SCORES AS PREDICTORS OF IN-HOSPITAL ADVERSE EVENTS

SANTIAGO ORDÓÑEZ<sup>1</sup>, IVÁN CHILLIK<sup>1</sup>, ÁLVARO ETCHEPARE<sup>1</sup>, VICTORIA GALIZIA BRITO<sup>1</sup>, LUCRECIA M. BURGOS<sup>1</sup>, JUAN F. FURMENTO<sup>2</sup>, JUAN P. COSTABEL<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Hipótesis.** La troponina de alta sensibilidad presenta mejor poder de predicción de eventos adversos cardiovasculares en internación en comparación con los scores de riesgo GRACE y TIMI.

**Introducción.** Desde hace tiempo se han desarrollado numerosos scores para predecir el riesgo en los pacientes que presentan un síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCAEST) siendo los scores GRACE y TIMI los que poseen mejor valor pronóstico. Por otra parte, se ha intentado encontrar algún biomarcador que prediga de manera satisfactoria eventos adversos en este grupo de pacientes. La troponina T de alta sensibilidad (TTAS) aparece como una opción prometedora en ese aspecto. Sin embargo, no está claro cuál es el mejor método para predecir eventos adversos durante la internación.

**Métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo sobre 500 pacientes con SCAEST a los cuales se les había medido valores de TTAS al ingreso y 3 horas posteriores y se les calcularon los scores GRACE y TIMI. Se comparó el valor como predictor de eventos (angina recurrente [AR], infarto agudo de miocardio [IAM], accidente cerebrovascular [ACV] y muerte) durante la internación de TTAS al ingreso, a las 3 horas, el cambio entre troponina T al ingreso y a las 3 horas (delta TTAS) con el score GRACE, el TIMI y con la sumatoria del score GRACE y la troponina T de ingreso (GTTAS).

**Resultados.** La tasa de eventos adversos cardiovasculares combinados (IAM, AR y muerte) intrahospitalarios fue del 9%. La tasa de AR fue de 4,3%, la de IAM fue de 3,8%, la de ACV fue de 0,2%, mientras que la de muerte fue de 1,4%. El área bajo la curva ROC para predecir eventos combinados resultó de 0,52 para el GRACE, 0,54 para el TIMI, 0,83 para TTAS ingreso, 0,80 para TTAS a 3 horas, 0,80 para delta TTAS y 0,79 para GTTAS, mientras que los valores para predecir IAM o muerte fueron de 0,51 para el GRACE, 0,56 para el TIMI, 0,82 para TTAS ingreso, 0,80 para TTAS a 3 horas, 0,81 para delta TTAS y 0,79 para GTTAS.

**Conclusión.** La TTAS tiene alto valor para predecir eventos adversos, AR, IAM, ACV y muerte intrahospitalarios, demostrando amplia superioridad comparada con los scores GRACE y TIMI.

### ABSTRACT

**Hypothesis.** High-sensitivity troponin T has better power to predict adverse cardiovascular events compared with the GRACE and TIMI scores during hospitalization.

**Introduction.** For a very long time many scores have been developed to predict risk in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI). Of them, the GRACE and TIMI scores have the best prognostic value. Furthermore, many studies have been carried out in order to find a biomarker that predicts adverse cardiovascular events satisfactorily in this group of patients. High-sensitivity troponin T seems to be a hopeful option. However, it is still not clear which of them is the best method to predict adverse cardiovascular events.

**Methods.** We carried out a retrospective, single center study on 500 patients admitted with diagnosis of NSTEMI. High sensitivity troponin T (hsTT) was dosed on admission (hsTT adm) and 3 hours later (hsTT 3h), and the GRACE and TIMI scores were calculated. We assessed hsTT adm, hsTT 3h, delta TTS, GRACE and TIMI scores and the addition of GRACE and hsTT adm (GhsTT) in terms of performance in predicting adverse events (recurrent angina [RA], acute myocardial infarction [MI], stroke and death) during hospitalization.

**Results.** The rate of adverse combined cardiovascular events (MI, RA, stroke and death) during hospitalization was 9%. The rate of RA was 4.3%, MI 3.8%, stroke 0.2% and death 1.4%. The area under the ROC curve (AUC) for the prediction of combined events incidence was 0.52 for the GRACE score, 0.54 for the TIMI score, 0.83 for hsTT adm, 0.80 for hsTT 3h, 0.80 for delta hsTT and 0.79 for GhsTT. The AUC values for the prediction of MI or death were 0.51 for the GRACE score, and 0.56 for the TIMI score.

**Conclusion.** HsTT has a high predictive value for adverse cardiovascular events such as RA, MI, stroke and death during hospitalization. In our population, hsTT presented a better performance than the GRACE and TIMI scores.

**Keywords:** troponin T; risk assessment; acute coronary syndrome.

**Palabras clave:** troponina T; medición del riesgo; síndrome coronario agudo.

REVISTA CONAREC 2017;33(142):295-299 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

## INTRODUCCIÓN

El síndrome coronario agudo (SCA), una de las principales causas de consulta en los servicios de urgencias, debe ser diagnosticado entre varias causas de dolor torácico lo más rápido posible con el fin de evitar el desarrollo de las complicaciones. Con el objetivo de identificar al grupo de pacientes con mayor riesgo de presentar eventos adversos cardiovasculares como muerte, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y falla renal, se diseñaron distintos scores tales como el PERSUIT, el TIMI y el GRACE. De ellos el que presenta mejor poder de discriminación es el score GRACE, hecho que ha sido demostrado en múltiples publicaciones internacionales<sup>1,2</sup>.

1. Residente de Cardiología.

2. Jefe de Residentes de Cardiología.

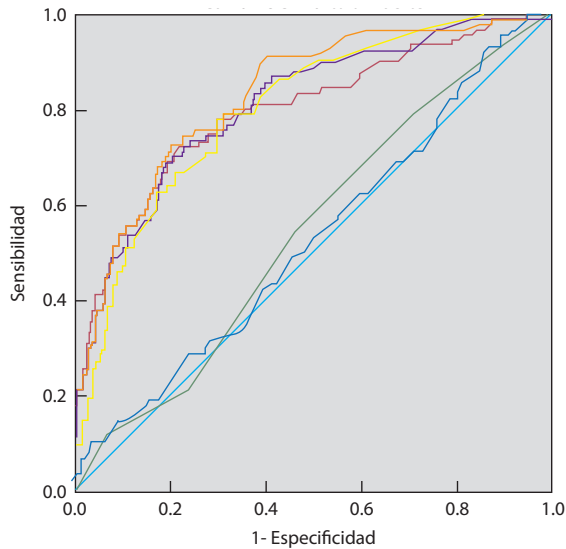
3. Jefe del Servicio de Emergencias.

Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA).

✉ **Correspondencia:** Dr. Santiago Ordóñez. Av. del Libertador 6302 CP 1428. mail: santiagoordonezbussino@gmail.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 23/03/2017 | Aceptado: 19/07/2017

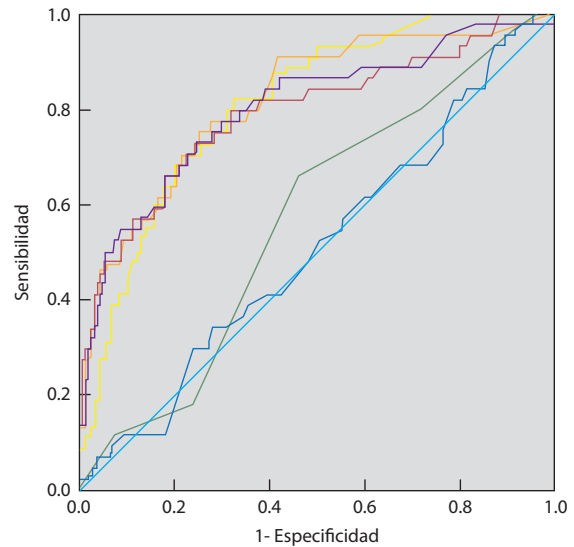


Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Procedencia de la curva

--- Grace --- Timi --- tnt ing --- 2º tnt --- delta tnt --- Grace tnt  
--- Línea de referencia

**Figura 1.** Curva ROC para eventos combinados (infarto, muerte, angina recurrente y accidente cerebrovascular). **tnt ing:** troponina T al ingreso. **2º tnt:** segundo juego de troponina. **delta tnt:** diferencia entre ambos valores de troponina. **Grace TNT:** sumatoria del score GRACE y la troponina al ingreso.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Procedencia de la curva

--- Grace --- Timi --- tnt ing --- 2º tnt --- delta tnt --- Grace tnt  
--- Línea de referencia

**Figura 2.** Curva ROC para eventos de infarto y muerte. **tnt ing:** troponina T al ingreso. **2º tnt:** segundo juego de troponina. **delta tnt:** diferencia entre ambos valores de troponina. **Grace TNT:** sumatoria del score GRACE y la troponina T al ingreso.

La troponina T de alta sensibilidad (TTAS) es un método que ha permitido realizar el diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM) de una manera más precoz, presentando una gran precisión al momento de definir un valor<sup>3</sup>. Numerosos trabajos han demostrado su capacidad para predecir eventos adversos cardiovasculares y comportarse como marcador de riesgo individual, teniendo sus valores una relación directa con la aparición de eventos isquémicos y muerte tanto a corto como a largo plazo<sup>4-10</sup>.

Si bien el score GRACE utiliza como variable a la troponina T, lo hace como variable dicotómica e inicialmente fue diseñado usando la troponina de cuarta generación y no la de alta sensibilidad<sup>11</sup>.

En este trabajo nos proponemos evaluar la capacidad de la TTAS para predecir eventos intrahospitalarios y compararla con los scores GRACE y TIMI. Por otro lado buscaremos evaluar el comportamiento del score GRACE cuando se usa la TTAS como variable continua y no dicotómica.

## MATERIALES Y MÉTODO

### OBJETIVO PRIMARIO

- Identificar el valor de la TTAS como predictor del punto final combinado de AR, IAM, ACV y muerte intrahospitalaria.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Comparar el valor absoluto de la TTAS con los scores GRACE y TIMI como predictores de eventos adversos intrahospitalarios.
- Comparar el valor absoluto de troponina de alta sensibilidad obtenida al ingreso con la obtenida a las 3 horas (hs) y con la variación en los dos valores de troponina como predictores de eventos adversos intrahospitalarios.

- Evaluar el comportamiento del score GRACE si se le suma el valor absoluto de troponina de alta sensibilidad.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico que se llevó a cabo en el Servicio de Cardiología del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA). Se incluyeron pacientes mayores de 18 años ingresados con diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) entre diciembre de 2013 y febrero de 2016, a los cuales se les había estudiado la anatomía coronaria mediante cinecoronariografía. Se excluyeron los pacientes con supradesnivel del segmento ST, con *clearance* de creatinina menor a 30 ml/min y con taquiarritmias o paro cardiorrespiratorio al momento de la presentación. Listado completo de definiciones, criterios de inclusión y exclusión en **material suplementario online**.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado al ingreso para participar del estudio, el cual respetó los principios de la declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de Docencia e Investigación y Ética de nuestra institución.

Se registraron las características clínicas de los pacientes, incluyendo factores de riesgo cardiovasculares, antecedentes cardiovasculares, medicación previa, datos del examen físico, así como la forma clínica de presentación y la evolución intrahospitalaria.

El score de GRACE se calculó usando el *software* disponible en la *web* [www.gracescore.org](http://www.gracescore.org). El score TIMI se calculó usando el *software* disponible en la *web* [www.timi.org](http://www.timi.org).

Se realizó dosaje de TTAS a través del método de la empresa Roche, con el analizador Elecsys al ingreso y a las 3 hs. Se definió como positivo un valor de TTAS >14 ng/l.

**Tabla 1.** Características basales de la población.

Variable	Valor
Edad (años)	67,3±13,18
Infarto (%)	52
Sexo masculino (%)	75
Diabetes (%)	23
Tabaquismo (%)	17
Extabaquismo (%)	40
Hipertensión (%)	74
Dislipemia (%)	59
Enfermedad vascular periférica (%)	14
Enfermedad coronaria (%)	26
CRM (%)	9

CRM: cirugía de revascularización miocárdica.

Se calculó el score GRACE con TTAS al ingreso sumada en lo que denominamos score GTTAS.

## SEGUIMIENTO

Se realizó un seguimiento intrahospitalario de los pacientes incluidos en el estudio en búsqueda de los siguientes eventos: IAM, angina recurrente, ACV y muerte.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas fueron presentadas como porcentajes y las continuas como medias o medianas con su correspondiente desvío estándar o intervalo intercuartilo, según correspondiera. Para su comparación se utilizó el test de Chi-cuadrado o Mann-Whitney, respectivamente. Mediante el análisis de la característica operativa del receptor (curva ROC) se averiguó la sensibilidad y la especificidad de los diferentes valores de scores y TTAS para predecir los eventos cardiovasculares.

Todas las hipótesis fueron testeadas a 2 colas y se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

El análisis de datos fue realizado mediante SPSS para Windows 20.0 (SPSS Inc, Chicago, Ill).

## RESULTADOS

Se incluyeron 500 pacientes consecutivamente: 260 se presentaron como IAM sin elevación del segmento ST (52%) y 240 como angina inestable (48%).

La edad promedio de los pacientes fue de 67,3±13,18 años y 75% eran de sexo masculino. El análisis de los factores de riesgo mostró que 23% eran diabéticos, 57% tabaquistas o extabaquistas, 74% hipertensos y 59% dislipémicos. El 26% de los pacientes tenía antecedentes de enfermedad coronaria y de ellos 9% habían sido revascularizados mediante cirugía de revascularización miocárdica. Las características basales de los pacientes se muestran en la **Tabla 1**.

La mediana de la TTAS al ingreso fue de 19 ng/l (11-78,25), la de TTAS a las 3 hs 23 ng/l (11-172), con un delta TTAS de 9 ng/l (1-59,25). El score GRACE fue de 119 (105-131), el score TIMI 3 (2-4) y GTTAS de 147 (124-201) (**Tabla 2**).

El tiempo medio de internación de los pacientes fue de 4 (3-5,3) días y el 9% de los individuos requirió cirugía de revascularización miocár-

**Tabla 2.** Valores de los scores y de la troponina T de alta sensibilidad.

Variable	Mediana (intervalo intercuartilo)
TTAS ingreso (ng/l)	19 (11-78,25)
TTAS 3 hs (ng/l)	23 (11-172)
Delta TTAS (ng/l)	9 (1-59,25)
TIMI (puntaje)	3 (2-4)
GRACE (puntaje)	119 (105-131)
GTTAS (puntaje)	147 (124-201)

TTAS: troponina T de alta sensibilidad. Delta TTAS: diferencia entre troponina T de alta sensibilidad al ingreso y a las 3 horas. GTTAS: sumatoria del score GRACE y la troponina T de ingreso. hs: horas.

**Tabla 3.** Eventos intrahospitalarios.

Variable	Valor
Angina recurrente (%)	4,3
Infarto (%)	3,8
Accidente cerebrovascular (%)	0,2
Muerte (%)	1,4
Sangrado (%)	6,3
Insuficiencia renal aguda (%)	4,4
Arritmia (%)	2
Combinado (angina - infarto - muerte) (%)	9
Infarto o muerte (%)	4,6

dica durante su transcurso. La tasa de angina recurrente fue de 4,3%, la de IAM de 3,8% y la de ACV fue de 0,2%; mientras que la de mortalidad resultó del 1,4% (**Tabla 3**). La tasa de eventos adversos cardiovasculares combinados (IAM, angina recurrente, ACV y muerte) intrahospitalarios fue de 9%.

El análisis de la curva ROC para predecir eventos combinados fue de 0,52 para el GRACE, 0,54 para el TIMI, 0,83 para TTAS de ingreso, 0,80 para TTAS 3 hs, 0,80 para delta TTAS y 0,79 para GTTAS (sumatoria del score GRACE y la troponina T de ingreso). En tanto, los valores para predecir IAM o muerte fueron de 0,51 para el GRACE, 0,56 para el TIMI, 0,82 para TTAS ingreso, 0,80 para TTAS 3 hs, 0,81 para delta TTAS y 0,79 para GTTAS (**Tablas 4 y 5; Figuras 1 y 2**).

## DISCUSIÓN

Nuestro trabajo mostró que la TTAS como variable continua tiene mejor capacidad para predecir eventos adversos cardiovasculares durante la internación luego de un SCASEST, comparada con los scores GRACE o TIMI. Por otro lado, el agregado del valor continuo de la TTAS al score GRACE mejoró la capacidad de predicción de este pero no resultó superior a la TTAS aislada.

Desde hace tiempo la necesidad de contar con predictores de eventos cardiovasculares ha llevado a desarrollar numerosos scores de riesgo tales como el TIMI o el GRACE. Por otra parte, se han probado biomarcadores que sean capaces de discriminar entre pacientes que sean más susceptibles de padecer eventos adversos cardiovasculares. En este último contexto la TTAS ha tenido buenos resultados<sup>1,5,7-9</sup>.

En nuestro trabajo el score GRACE presentó peor comportamiento que el publicado en la literatura, donde se reportan valores de curva ROC entre 0,74 y 0,83 como predictor de eventos adversos cardio-

**Tabla 4.** Valores de curva ROC para eventos combinados (AR-IAM-ACV-muerte) con valores de corte para las diferentes variables.

Variable	Valor curva ROC	Valor elegido	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
GRACE	0,526	140 puntos	14,4	90
TIMI	0,543	5 puntos	15	92
TTAS	0,831	255 ng/l	54	90
TTAS 3 hs	0,808	418 ng/l	51	90
Delta TTAS	0,801	153 ng/l	51	90
GTTAS	0,797	354 puntos	52	90

AR: angina recurrente. IAM: infarto agudo de miocardio. ACV: accidente cerebrovascular. TTAS: troponina T de alta sensibilidad. GTTAS: sumatoria del score GRACE y la troponina T de ingreso. TTAS 3 hs: troponina T de alta sensibilidad a las 3 horas del ingreso. Delta TTAS: diferencia entre troponina T de alta sensibilidad al ingreso y a las 3 horas.

vasculares en internación y a 6 meses<sup>1,10,12</sup>. Esta discrepancia tal vez se deba a diferencias en las poblaciones estudiadas. La población original en la que se desarrolló el score GRACE tenía un promedio de edad similar a la nuestra (66 vs. 67 años), comparable porcentaje de diabéticos (23%), tabaquistas (57%) y enfermedad vascular periférica, mientras el número de dislipémicos e hipertensos impresiona menor (43 vs. 59% y 59 vs. 74%, respectivamente) y presentaba mayor número de pacientes con antecedentes coronarios (33 vs. 26%). Asimismo, el registro original mostró mayor proporción de mujeres (33 vs. 25%) que, según reportes, presentan peor evolución tras un SCASEST que los hombres<sup>13</sup>.

Por otra parte, en el registro GRACE se incluyó un 7,2% de pacientes con falla renal previa, un factor de riesgo cardiovascular bien documentado, mientras que en nuestro estudio dichos pacientes fueron excluidos<sup>11</sup>. Otro punto a tener en cuenta es que para el desarrollo del score GRACE se incorporaron pacientes con IAM con elevación del segmento ST (33%), pacientes descartados de nuestro estudio, que representaron el 55% de las muertes intrahospitalarias. Asimismo, el 1,5% de los pacientes del registro GRACE se presentó como paro cardiorrespiratorio, representando el 10% de las muertes<sup>11</sup>. Nuestro trabajo no incluyó pacientes con estas características.

Cuando se evalúan las variables que componen el score GRACE y su valor como predictor vemos que el que presenta mayor *odds ratio* es la presencia de paro cardiorrespiratorio (4,3; IC95%: 2,8-6,7) seguido de supradesnivel del segmento ST (2,4; IC95%: 1,9-3), variables que, como se comentó, estaban presentes en más del 60% de las muertes del registro original y no fueron tenidas en cuenta en nuestro estudio<sup>11</sup>. Es posible que al tratarse de una población de menor riesgo la capacidad de discriminación del score no haya sido la esperada. Nuestro estudio mostró un muy buen comportamiento de la TTAS como variable continua para la predicción de eventos, similar al hallado por algunos autores como Grinstein et al. y Sheng et al.<sup>9,14</sup>. Widera et al.<sup>5</sup> encontró un valor de estadístico C para la TTAS como predictor de eventos en internación de 0,68 contra 0,83 de nuestro estudio. Evaluando la población de dicho trabajo, encontramos que en aquella solo un 30% de la población presentó elevación de TTAS lo que le puede haber influenciado el comportamiento como predictor de eventos. Por otro lado Aldous et al.<sup>8</sup> encontró un estadístico C para TTAS de 0,78 como predictor de muerte al año. La población de dicho estudio era similar a la nuestra y todos los pacientes presentaban valores medidos de TTAS. La TTAS es un ex-

**Tabla 5.** Valores de curva ROC para el evento IAM-muerte con valores de corte para las diferentes variables.

Variable	Valor curva ROC	Valor elegido	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
GRACE	0,509	140 puntos	12	90
TIMI	0,568	5 puntos	12	92
TTAS	0,821	284 ng/l	55	90
TTAS 3hs	0,800	456 ng/l	55	90
Delta TTAS	0,810	207 ng/l	46	90
GTTAS	0,793	416 puntos	53	90

IAM: infarto agudo de miocardio. TTAS: troponina T de alta sensibilidad. TTAS 3 hs: troponina T de alta sensibilidad a las 3 horas del ingreso. GTTAS: sumatoria del score GRACE y la troponina T de ingreso. Delta TTAS: diferencia entre troponina T de alta sensibilidad al ingreso y a las 3 horas.

celente marcador de daño miocárdico, pero su elevación no solo está condicionada por las fibras musculares necróticas sino también por el proceso inflamatorio desencadenado. Esto podría justificar el buen comportamiento como predictor de eventos a corto plazo, que se hallan fuertemente vinculados a la actividad inflamatoria<sup>4,14,15</sup>. A su vez, la troponina se ha relacionado con disfunción ventricular y, por consiguiente, mayor probabilidad de presentar eventos adversos<sup>16</sup>.

Al sumar el valor absoluto de TTAS al score GRACE pretendimos aumentar el valor predictivo de eventos adversos intrahospitalarios de dicho score. En el estudio de Widera et al.<sup>5</sup> se logró un cambio en el valor del área bajo la curva ROC del score GRACE de 0,74 a 0,76 al agregar el valor absoluto de TTAS. Por otro lado Meune et al.<sup>17</sup> no mejoraron el valor predictivo del score GRACE al sumarle el valor de TTAS. En nuestro estudio se logró un aumento sustancial, de 0,54 a 0,79, probablemente vinculado al alto valor predictivo de la TTAS y el bajo valor encontrado para el score GRACE.

Consideramos que serían necesarios nuevos estudios que evalúen el comportamiento del valor absoluto de TTAS como predictor de eventos a largo plazo en una población como la de nuestro estudio.

## LIMITACIONES

Nuestro estudio fue retrospectivo con la posibilidad de presentar los sesgos que eso implica. En ese sentido se incluyeron solo pacientes a los cuales se les había estudiado la anatomía coronaria con la posibilidad de perder pacientes que, tanto por decisión médica, por presentar bajo riesgo, por presentar otras comorbilidades o porque la situación clínica no lo permitió, no se les había realizado cinecoronariografía. Por otro lado, fue un estudio unicéntrico, en una institución monovalente con alto flujo de pacientes con SCASEST, lo que puede repercutir en la tasa de eventos encontrada.

## CONCLUSIÓN

La TTAS presentó un alto valor predictivo de eventos adversos, angina recurrente, infarto agudo de miocardio, ACV y muerte intrahospitalarios. Dicho valor resultó superior al del score GRACE o TIMI. Al sumar al score GRACE el valor de TTAS, se aumentó considerablemente el valor de este score como predictor pronóstico pero sin superar al de la TTAS aislada.

## BIBLIOGRAFÍA

- Backus BE, Six AJ, Kelder JH, Gibler WB, Moll FL, Doevendans PA. Risk scores for patients with chest pain: evaluation in the emergency department. *Curr Cardiol Rev.* 2011;7(1):2–8.
- Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med.* 2000;342(16):1187–95.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2551–67.
- Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of Myocardial Damage and Inflammation in Relation to Long-Term Mortality in Unstable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2000;343(16):1139–47.
- Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation Between Troponin T and the Risk of Subsequent Cardiac Events in Unstable Coronary Artery Disease. *Circulation.* 1996;93(9):1651–7.
- Correia LC, Sodré FL, Lima JC, Sabino M, Brito M, Garcia G, et al. Prognostic value of high-sensitivity troponin I versus troponin T in acute coronary syndromes. *Arq Bras Cardiol* 2012;98(5):406–12.
- Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Zellweger C, et al. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *Eur Heart J.* 2014;35(6):365–75.
- Aldous SJ, Richards M, Cullen L, Troughton R, Than M. Diagnostic and prognostic utility of early measurement with high-sensitivity troponin T assay in patients presenting with chest pain. *CMAJ.* 2012;184(5):E260–8.
- Sheng SC, Lu XM, Kang Y, Du YP, Wang GX. High-sensitivity cardiac troponin T is a predictor of recurrent acute coronary syndrome in patients with acute myocardial infarction. 2014;13(2):3819–25.
- Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, et al. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2014;35(34):2303–11.
- Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003;163(19):2345–53.
- Widera C, Pencina MJ, Bobadilla M, Reimann I, Guba-Quint A, Marquardt I, et al. Incremental prognostic value of biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score and high-sensitivity cardiac troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2013;59(10):1497–505.
- Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(3):S21–9.
- Grinstein J, Bonaca MP, Jarolim P, Conrad MJ, Bohula-May E, Deenadayalu N, et al. Prognostic implications of low level cardiac troponin elevation using high-sensitivity cardiac troponin T. *Clin Cardiol.* 2015;38(4):230–5.
- Petrie CJ, Weir RA, Anwar MS, Ali MA, Kerr M, Abed JA. High sensitivity troponin T in acute medicine; more questions than answers? *QJM.* 2014;107(3):193–200.
- Rao AC, Collinson PO, Canepa-Anson R, Joseph SP. Troponin T measurement after myocardial infarction can identify left ventricular ejection of less than 40%. *Heart.* 1998;80(3):223–5.
- Meune C, Drexler B, Haaf P, Reichlin T, Reiter M, Meissner J, et al. The GRACE score's performance in predicting in-hospital and 1-year outcome in the era of high-sensitivity cardiac troponin assays and B-type natriuretic peptide. *Heart.* 2011;97(18):1479–83.
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Van Es GA, et al. Clinical End Points in Coronary Stent Trials A Case for Standardized Definitions. *Circulation.* 2007;115(17):2344–51.
- Hicks KA, Hung HMJ, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Stockbridge NL, et al. Standardized Definitions for Cardiovascular and Stroke End Point Events in Clinical Trials. *Food Drug Admin* 2012, Capítulo 7, 16–17. Disponible en: [www.cdisc.org/standards/therapeutic-areas/cardiovascular](http://www.cdisc.org/standards/therapeutic-areas/cardiovascular)