

Artículo de revisión

Aplicación del algoritmo 0 h/1 h de troponina de alta sensibilidad de la ESC para la toma de decisiones en el servicio de urgencias



Maria Rubini Gimenez^{a,b,*}, Jasper Boeddinghaus^{b,c}, Thomas Nestelberger^b, Luca Koechlin^b, Pedro López-Ayala^b y Christian Müller^b

^a Department of Cardiology and internal Medicine, University Heart Center Leipzig, Leipzig, Alemania

^b Cardiovascular Research Institute of Basel, University Hospital Basel, Basel, Suiza

^c BHF/University Centre for Cardiovascular Science, University of Edinburgh, Edinburgh, Reino Unido

Historia del artículo:

Recibido el 10 de diciembre de 2022

Aceptado el 12 de diciembre de 2022

Palabras clave:

Infarto agudo de miocardio
Troponina cardiaca de alta sensibilidad
Algoritmos rápidos

RESUMEN

El diagnóstico de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCASEST) se basa en 3 pilares fundamentales: la presentación clínica, el electrocardiograma de 12 derivaciones y la medición de la troponina cardiaca. Los avances en el desarrollo de ensayos de troponina cardiaca de alta sensibilidad (hs-cTn) han permitido mejorar sustancialmente la capacidad de detectar daño miocárdico en un periodo de tiempo más breve, por lo que la hs-cTn se ha establecido como el biomarcador de referencia en la evaluación de pacientes con sospecha de SCASEST. Su implementación en la práctica clínica permite una confirmación del diagnóstico más rápida, especialmente entre los pacientes de bajo riesgo, así como un descarte del mismo más seguro y rápido, con sus consecuencias terapéuticas. Las guías actuales para el diagnóstico del SCASEST recomiendan el uso de la hs-cTn aplicada en algoritmos de diagnóstico rápido basados en la toma de muestras seriadas de hs-cTn en las primeras horas. El presente trabajo ofrece una visión general sobre el uso de la hs-cTn para la detección precoz del SCASEST.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Implementation of the ESC 0 h/1 h high-sensitivity troponin algorithm for decision-making in the emergency department

ABSTRACT

Diagnosis of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (NSTEMACS) is based on 3 cornerstones: clinical presentation, 12-lead electrocardiogram, and cardiac troponin measurement. Advances in the development of high-sensitivity cardiac troponin (hs-cTn) assays have substantially improved the detection of cardiomyocyte injury in a shorter time period, and hs-cTn has consequently been established as the gold-standard biomarker for the assessment of patients with suspected NSTEMACS. The implementation of these assays in clinical practice allows a faster “rule-out”, especially among low-risk patients, as well as a safer and more rapid “rule-in”, with its therapeutic consequences. Current guidelines for the diagnosis of NSTEMACS recommend the use of hs-cTn applied in rapid diagnostic algorithms based on serial hs-cTn sampling within the first few hours. The current work provides an overview of the use of hs-cTn for the early detection of NSTEMACS.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Acute myocardial infarction
High-sensitivity cardiac troponin
Rapid algorithms

TROPONINA CARDIACA DE ALTA SENSIBILIDAD PARA EL DIAGNÓSTICO DEL INFARTO DE MIOCARDIO

Cada año en todo el mundo más de 15 millones de pacientes acuden a los servicios de urgencias (SU) con síntomas compatibles con un infarto de miocardio (IM)¹. Un diagnóstico temprano del IM es crucial para iniciar inmediatamente un tratamiento basado en la evidencia y sumamente eficaz.

El término SCASEST incluye el infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) y la angina inestable. A los pacientes con síntomas que indican un síndrome coronario agudo (SCA), se les debe hacer un electrocardiograma en los primeros 10 min. Tras haber descartado la presencia de signos electrocardiográficos de obstrucción aguda de un vaso (IM con elevación del segmento ST), la troponina cardiaca (cTn) permitirá diferenciar el IAMSEST de la angina inestable^{2,3}.

En consecuencia, la evaluación de los pacientes con dolor torácico agudo se basa en estos 3 pilares: cuadro clínico, antecedentes y exploración física, electrocardiograma de 12 derivaciones y cTn T e I^{2,4}.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Maria.Rubini@medizin.uni-leipzig.de (M. Rubini Gimenez).

@mrubini

Abreviaturas

hs-cTn: troponina cardiaca de alta sensibilidad
 IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
 IM: infarto de miocardio
 SCA: síndrome coronario agudo
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
 SU: servicio de urgencias

En el IM, el miocardio necrótico libera las cTn T e I en forma de proteínas inalteradas y de productos de degradación, por lo que pueden detectarse en la sangre⁵. Las cTn T e I son marcadores de la lesión de los miocardiocitos más sensibles y específicos que otros marcadores como la creatinina, su isoenzima de banda miocárdica y la mioglobina⁶. Los avances técnicos en el análisis de las cTn han llevado al perfeccionamiento de la capacidad clínica de detección y cuantificación de la lesión miocárdica. Estos nuevos métodos de análisis, denominados pruebas de cTn de alta sensibilidad (hs-cTn), son capaces de detectar con exactitud las cTn en concentraciones inferiores que los análisis de generaciones anteriores, lo cual les proporciona una mayor sensibilidad en la detección de un IM de menor tamaño y la capacidad de identificar antes el IM, con lo que el tiempo transcurrido hasta la segunda determinación de la hs-cTn puede reducirse significativamente, con la consiguiente reducción del tiempo transcurrido hasta el diagnóstico y la mejora de la eficiencia en el SU. Por tal motivo, en las guías de práctica clínica vigentes, las determinaciones seriadas de las hs-cTn se han convertido en el biomarcador de elección para la evaluación de los pacientes con dolor torácico agudo^{2,7}.

ALGORITMOS QUE USAN LA TROPONINA CARDIACA DE ALTA SENSIBILIDAD

La ventaja clínica más importante de los nuevos métodos de análisis más sensibles de la cTn es su capacidad de reducir sustancialmente el intervalo inicial «ciego a la troponina» en las primeras horas siguientes al inicio del IM. Esto ha permitido crear y validar ampliamente algoritmos diagnósticos basados en la determinación temprana de la hs-cTn que utilizan análisis seriados de la hs-cTn. Algunos de estos algoritmos son la recomendación actual que se incluye en la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para la evaluación de los pacientes con sospecha de SCA, por lo que está justificado su examen en profundidad.

Algoritmos de hs-cTn de 0 h/3 h de la ESC

La ESC introdujo por primera vez el algoritmo de 0 h/3 h de la ESC en 2011⁸. Con esta estrategia, se puede descartar el IM con un valor predictivo negativo > 98% si las concentraciones de hs-cTn se mantienen dentro del intervalo de valores normal (por debajo del correspondiente centil 99) en las muestras de sangre extraídas en el momento de la presentación clínica inicial y al cabo de 3 h y si el paciente cumple otros 2 requisitos adicionales: ausencia de dolor y riesgo bajo de mortalidad hospitalaria cuantificado mediante una puntuación del *Global Registry of Acute Coronary Events* (escala GRACE) < 140^{2,7}. La guía actual de la ESC recomienda esta estrategia tan solo como alternativa a los algoritmos de hs-cTn de 0 h/1 h y de 0 h/2 h de la ESC, por lo que se le asigna una recomendación de clase IIa².

Algoritmos de hs-cTn de 0 h/1 h de la ESC

El concepto de estas estrategias se basa en la determinación seriada de la hs-cTn en el momento de la presentación clínica inicial (0 h) y al cabo de 1 h. La elaboración de estos algoritmos tenía como objetivo alcanzar una seguridad muy alta predefinida (cuantificada por el valor predictivo negativo y la sensibilidad para el IAMSEST) y una eficacia muy alta (porcentaje de pacientes seleccionados precozmente) para descartar el IAMSEST, así como mejorar el valor predictivo positivo y la especificidad respecto al IAMSEST^{1,2}.

La estrategia de 0 h/1 h utiliza exclusivamente los datos de hs-cTn para el triaje de los pacientes sin el empleo de una puntuación de riesgo clínico concreta, y alcanza con ello un valor predictivo negativo y una sensibilidad comparables para descartar el diagnóstico al tener en cuenta también los cambios absolutos de la concentración en el plazo de 1 h. La ausencia de un cambio absoluto relevante entre el momento de la presentación clínica inicial y 1 h después, junto con el hecho de que ambas concentraciones deban ser normales, evita la necesidad de usar una puntuación predefinida para descartar sin riesgo el IM.

En consecuencia, el uso de estas estrategias es sumamente eficaz y permite un triaje temprano y exacto en aproximadamente el 75% de los pacientes: en un 60% para descartar el IM y en un 15% para establecerlo¹.

Algoritmo de hs-cTn de 0 h/2 h de la ESC

El concepto del algoritmo de 0 h/2 h de la ESC es idéntico al de 0 h/1 h, pero en este caso la segunda extracción de sangre se hace al cabo de 2 h (en vez de 1 h) y los valores de corte aplicados son diferentes. Este algoritmo se recomienda como estrategia alternativa a la del algoritmo de 0 h/1 h de la ESC y se le asigna también una recomendación de clase I².

Algoritmo de hs-cTn de 0 h/1 h de la ESC para la sospecha de infarto de miocardio

Inicialmente, 4 estudios mostraron que la seguridad y la cronología utilizada en el algoritmo de 0 h/3 h de la ESC podían mejorarse con un algoritmo de hs-cTn de 0 h/1 h^{9,10}. La seguridad y la eficacia de estos nuevos algoritmos de hs-cTn de 0 h/1 h se verificaron en otros 3 estudios de implementación (uno de ellos aleatorizado)^{4,10,11}. En consecuencia, el algoritmo de hs-cTn de 0 h/1 h de la ESC es la estrategia preferida y recomendada en la guía de la ESC (recomendación de clase I, nivel de evidencia A)².

El concepto del algoritmo de 0 h/1 h de la ESC se basa en 2 puntos:

- Las hs-cTn son liberadas por el miocardio necrótico a causa de la interrupción en el aporte de oxígeno. Así pues, cuanto mayores sean las concentraciones de hs-cTn en la sangre, mayor es la probabilidad de un IM.
- El cambio absoluto de las concentraciones de hs-cTn en el plazo de 1 h puede servir como indicador indirecto del cambio absoluto que se produzca a las 3 y las 6 h^{12–14}. Por ejemplo, un cambio absoluto de 6 ng/l en un plazo de 3 h indica un cambio de 4 ng/l tras 2 h o 2 ng/l tras 1 h. Cuanto mayor sea el cambio dinámico al cabo de 1 h (aumento o disminución de las concentraciones), mayor es la probabilidad de un IM.

En función de la concentración de hs-cTn en el momento de la presentación clínica inicial y de su modificación en 1 h, se puede clasificar a los pacientes en 3 grupos diferentes: exclusión, inclusión y zona de observación (figura 1). Los valores de corte

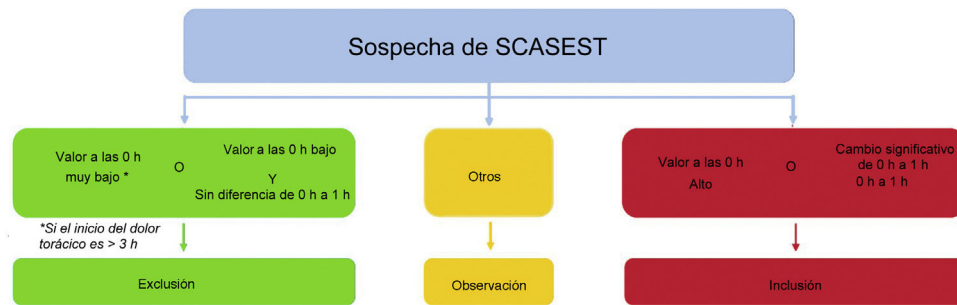


Figura 1. Figura central. Algoritmo de 0 h/1 h para la exclusión o inclusión mediante análisis de hs-cTn en pacientes hemodinámicamente estables que acuden al SU por un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST). El infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) puede descartarse en la presentación inicial si la concentración de troponina cardiaca de alta sensibilidad (hs-cTn) es muy baja. El IAMSEST puede descartarse también mediante la combinación de unos valores iniciales bajos y la ausencia de un aumento relevante en el plazo de 1 h. Los pacientes tienen una alta probabilidad de IAMSEST si la concentración de hs-cTn en el momento de la presentación inicial está al menos moderadamente elevada o las concentraciones de hs-cTn muestran un claro aumento en la primera hora. Los valores de corte son específicos de cada método de análisis (véase la [tabla 1](#)) y se han derivado de manera que cumplan unos criterios predefinidos de sensibilidad y especificidad para el IAMSEST. Adaptado con permiso de Collet et al.².

propuestos ([figura 1](#) y [tabla 1](#)) son específicos de cada análisis y se obtuvieron y validaron en estudios grandes^{12,13,15–36}.

La ventaja de estos algoritmos radica en la posibilidad de descartar un IM en unas pocas horas siguientes al inicio de los síntomas con una seguridad muy alta.

Zona de exclusión

Si el inicio del dolor torácico se ha producido en un plazo > 3 h tras la presentación inicial en el SU y los valores de hs-cTn en el momento de la presentación son muy bajos (indetectable), puede descartarse ya un diagnóstico de IM con una sola muestra de sangre. De modo análogo, también se puede descartar el IM si las concentraciones de hs-cTn en el momento de la presentación inicial son bajas y no hay cambios relevantes durante la primera hora ([figura 1](#)). El valor predictivo negativo de esta vía fue $> 99\%$ en varios estudios de validación^{4,10,11}, sin tener en cuenta el juicio clínico ni los cambios en el electrocardiograma.

En la zona de exclusión, tras haber descartado otros diagnósticos con peligro para la vida (como neumotórax, angina inestable o

disección aórtica), el paciente puede ser candidato a un alta temprana para tratamiento ambulatorio. Incluso después de descartar el IM, pueden ser necesarias otras exploraciones complementarias (tomografía computarizada coronaria o prueba de estrés no invasiva para los pacientes con riesgo bajo a intermedio y coronariografía invasiva para los pacientes con una probabilidad clínica muy alta de angina inestable). Todas estas evaluaciones pueden ser ambulatorias, en función del juicio clínico y el perfil de riesgo del paciente².

Zona de inclusión

En cambio, los pacientes con unas concentraciones de hs-cTn muy altas en el momento de la presentación clínica inicial o con modificaciones relevantes en la primera hora pueden clasificarse en la zona de inclusión.

El valor predictivo positivo para esta zona fue de entre el 70 y el 75% en los distintos estudios. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que en el triaje fueron clasificados en el grupo de inclusión pero no tenían un IM sí presentaron otros trastornos con

Tabla 1

Valores de corte (ng/l) de la concentración específicos para cada método de análisis en los algoritmos de 0 h/1 h y 0 h/2 h

Algoritmo 0 h/1 h	Muy baja	Baja	Sin cambio 1 h	Alta	Muy alta
hs-cTn T (Elecys; Roche) ¹³	< 5	< 12	< 3	≥ 52	≥ 5
hs-cTn I (Architect; Abbott) ¹²	< 4	< 5	< 2	≥ 64	≥ 6
hs-cTn I (Centaur; Siemens) ¹⁸	< 3	< 6	< 3	≥ 120	≥ 12
hs-cTn I (Access; Beckman Coulter) ¹⁵	< 4	< 5	< 4	≥ 50	≥ 15
hs-cTn I (Clarity; Singulex) ¹⁹	< 1	< 2	< 1	≥ 30	≥ 6
hs-cTn I (Vitros; Clinical Diagnostic) ²⁹	< 1	< 2	< 1	≥ 40	≥ 4
hs-cTn I (Pathfast; LSI Medicine) ³⁴	< 3	< 4	< 3	≥ 90	≥ 20
hs-cTn I (Triage True; Quidel) ³⁶	< 4	< 5	< 3	≥ 60	≥ 8
Algoritmo 0 h/2 h	Muy baja	Baja	Sin cambio 2 h	Alta	Muy alta
hs-cTn T (Elecys; Roche) ³⁵	< 5	< 14	< 4	≥ 52	≥ 10
hs-cTn I (Architect; Abbott) ¹⁷	< 4	< 6	< 2	≥ 64	≥ 15
hs-cTn I (Centaur; Siemens) ¹⁸	< 3	< 8	< 7	≥ 120	≥ 20
hs-cTn I (Access; Beckman Coulter) ³⁰	< 4	< 5	< 5	≥ 50	≥ 20
hs-cTn I (Clarity; Singulex) ¹⁹	< 1	PDD	PDD	≥ 30	PDD
hs-cTn I (Vitros; Clinical Diagnostic) ²⁹	< 1	PDD	PDD	≥ 40	PDD
hs-cTn I (Pathfast; LSI Medicine) ³⁴	< 3	PDD	PDD	≥ 90	PDD
hs-cTn I (Triage True; Quidel) ³⁶	< 4	PDD	PDD	≥ 60	PDD

hs-cTn: troponina cardiaca de alta sensibilidad; PDD: pendiente de determinar.

peligro para la vida, como síndrome de *tako-tsubo* y miocarditis, por lo que eran candidatas a una coronariografía invasiva temprana e ingreso en una unidad de cuidados intensivos².

Zona de observación

A los pacientes que no cumplen los criterios de inclusión y exclusión se les asigna la zona de observación. Este es un grupo ampliamente heterogéneo de pacientes en el que se ha observado gran mortalidad (comparable a la de los pacientes de la zona de inclusión). Es de capital importancia la evaluación individualizada con base en el perfil de riesgo específico del paciente (por ejemplo, con puntuaciones de riesgo). Además, generalmente se necesita una tercera determinación de las cTn a las 3 h y una ecocardiografía como pasos siguientes^{37,38}.

Recientemente se han obtenido y validado valores de corte, específicos para los pacientes asignados a la zona de observación, para el análisis de hs-cTn T (una combinación de concentración de hs-cTn T a las 3 h < 15 ng/l y un cambio absoluto de 0 h/3 h < 4 ng/l), que tienen una seguridad y una eficacia aceptables para la ulterior toma de decisiones³⁸. En la actualidad no se dispone de valores de corte específicos para otros análisis de hs-cTn I en la zona de observación.

Debe considerarse la posible conveniencia de una coronariografía invasiva para los pacientes con alto grado de sospecha clínica de SCASEST (aumento relevante de la troponina cardiaca entre la presentación clínica inicial y las 3 h), mientras que para los pacientes con una probabilidad baja o intermedia de este trastorno según el criterio clínico deben considerarse las técnicas de imagen no invasivas con angiografía por tomografía computarizada coronaria o, cuando no pueda disponerse de ella con facilidad, pruebas de estrés tras el alta del SU para su traslado a planta. No está indicada ninguna prueba diagnóstica adicional cuando se han identificado otros trastornos alternativos, como una respuesta de frecuencia ventricular rápida a la fibrilación auricular, una anemia intensa o una emergencia hipertensiva².

USO CLÍNICO DEL ALGORITMO DE HS-CTN DE 0 H/1 H DE LA ESC

Aunque estas estrategias simplifican considerablemente el triaje de los pacientes en el SU, para su aplicación exitosa en la práctica clínica es de capital importancia una formación adecuada de los clínicos y las enfermeras. Hay varios factores que deben resaltarse cuando se emplea uno de estos algoritmos de diagnóstico rápido para el IAMSEST:

Algoritmos con métodos de análisis específicos

Los puntos de decisión derivados y luego validados son específicos para el método de análisis utilizado (figura 1 y tabla 1). Solamente pueden usarse para los métodos propuestos con que se ha validado el algoritmo. Así pues, el primer paso al utilizar estas estrategias es determinar qué método de análisis se está usando en el centro¹. Generalmente, los colegas del laboratorio de análisis pueden ayudar con esa información. Si no se dispone de ninguno de esos análisis, se debe considerar una estrategia alternativa.

Tener presente el tiempo de obtención de los resultados del análisis

El tiempo transcurrido hasta la decisión se debe al que se tarda en obtener la muestra de sangre y el necesario para el resultado del

análisis. El uso de los algoritmos de 0 h/1 h de la ESC es independiente del tiempo de obtención de los resultados (tiempo transcurrido entre la extracción de la muestra de sangre y la obtención de los resultados del análisis). Los tiempos de 0 h y 1 h hacen referencia al momento en que se obtiene la muestra de sangre. A veces la segunda muestra de sangre tiene que obtenerse incluso antes de disponer de los resultados del análisis de la primera (los resultados suelen estar disponibles en unos 60 min tras la obtención de la muestra), pero esto no afecta a la interpretación de los algoritmos. En muchos centros, el tiempo de obtención de los resultados es con frecuencia > 1 h. La aplicación del algoritmo de 0 h/1 h de la ESC también es posible en esos centros, ya que el plazo de 1 h se refiere únicamente al momento de la segunda muestra de sangre. Para optimizar la eficacia, se debe instruir al equipo de enfermería para la extracción de sangre tras 1 h a todos los pacientes con independencia de cuándo se obtenga el resultado correspondiente a las 0 horas.

El hecho de documentar el tiempo al que corresponde la extracción de sangre a las 0 horas permite la determinación exacta de la ventana temporal (± 10 min) para la extracción correspondiente a 1 h. Si por cualquier motivo la extracción de sangre a la hora 1 (± 10 min) no ha sido posible, deberá extraerse la muestra a las 2 h y se aplicará el algoritmo de 0 h/2 h de la ESC (si se ha validado para el método de análisis utilizado).

Algoritmos de triaje

Estos son algoritmos de triaje y no de alta/ingreso. Aun en el caso de que se haya descartado el IM, sigue siendo necesario esclarecer el diagnóstico. Además, en los pacientes con un patrón claro de angina en aumento o inestable, deben hacerse otras exploraciones diagnósticas adicionales.

Por otra parte, hay que emplear los algoritmos solo en conjunto con una evaluación clínica completa, que incluirá una evaluación detallada de las características del dolor torácico y el electrocardiograma y deberá aplicarse solamente tras haber descartado un IM con elevación del segmento ST u otros trastornos con peligro para la vida (p. ej., disección de aorta).

De igual modo, los algoritmos rápidos basados en la hs-cTn solo deben aplicarse a pacientes que acuden al SU con sospecha de infarto agudo de miocardio y no se deben aplicar a una población no seleccionada atendida en el SU (pacientes con ictus o sepsis)^{2,3,39}.

FINANCIACIÓN

No se dispuso de ninguna financiación para el presente trabajo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores redactaron la versión inicial y revisaron el manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

M. Rubini Gimenez declara haber recibido subvenciones para investigación de la Swiss Heart Foundation y la Swiss National Foundation (P400PM_180828) y honorarios por conferencias de Roche, Ortho Clinical Diagnostics, Quidel y Siemens. J. Boeddinghaus ha recibido subvenciones de investigación de la Universidad de Basilea y la División de Medicina Interna, Swiss Academy of Medical Sciences, la Gottfried and Julia Bangerter-Rhyner-Foundation, y honorarios por conferencias de Siemens, Roche Diagnos-

tics y Ortho Clinical Diagnostics, sin relación con el trabajo presentado. T. Nestelberger ha recibido ayuda para investigación de la Swiss National Science Foundation (P400PM_191037/1), la Swiss Heart Foundation (FF20079), la Prof. Dr. Max Cloëtta Foundation, la Margarete und Walter Lichtenstein-Stiftung (3MS1038), la Universidad de Basilea y el Hospital Universitario de Basilea, así como honorarios por conferencias/honorarios por consultoría de Siemens, Beckman Coulter, Bayer, Ortho Clinical Diagnostics y Orion Pharma, todas ellas sin relación con el trabajo presentado. I. Koechlin ha recibido una subvención de investigación de la Swiss Heart Foundation, la Universidad de Basilea, la Swiss Academy of Medical Sciences y la Gottfried and Julia Bangerter-Rhyner Foundation, así como la Freiwillige Akademische Gesellschaft Basel y honorarios por conferencias de Roche Diagnostics, Siemens y Abbott sin relación con el trabajo presentado. P. López-Ayala ha recibido subvenciones de investigación de la Swiss Heart Foundation (FF20079 y FF21103) y honorarios por conferencias de Quidel, pagados al centro, sin relación con el trabajo presentado. C. Mueller ha recibido ayuda para investigación de la Swiss National Science Foundation, la Swiss Heart Foundation, la KTI, la Unión Europea, la Universidad de Basilea, Hospital Universitario de Basilea, Abbott, Beckman Coulter, Biomerieux, Idorsia, Ortho Clinical Diagnostics, Quidel, Roche, Siemens, Singulex y Spingotec, así como honorarios por conferencias/honorarios por consultoría de Acon, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, BMS, Idorsia, Novartis, Osler, Roche y Sanofi, sin relación con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Clinical Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients With Suspected Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:996–1012.
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42:1289–1367.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138:e618–e651.
4. Twerenbold R, Costabel JP, Nestelberger T, et al. Outcome of Applying the ESC 0/1-hour Algorithm in Patients With Suspected Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:483–494.
5. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, et al. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2014;35:2303–2311.
6. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009;361:858–867.
7. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267–315.
8. Hamm CW, Bassand JP, 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.
9. Chapman AR, Anand A, Boeddinghaus J, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Early Rule-Out Pathways for Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2017;135:1586–1596.
10. Chew DP, Lambrakis K, Blyth A, et al. A Randomized Trial of a 1-Hour Troponin T Protocol in Suspected Acute Coronary Syndromes: The Rapid Assessment of Possible Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department With High-Sensitivity Troponin T Study (RAPID-TnT). *Circulation*. 2019;140:1543–1556.
11. Stoyanov KM, Hund H, Biener M, et al. RAPID-CPU: a prospective study on implementation of the ESC 0/1-hour algorithm and safety of discharge after rule-out of myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9:39–51.
12. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C, et al. One-hour Rule-in and Rule-out of Acute Myocardial Infarction Using High-sensitivity Cardiac Troponin I. *Am J Med*. 2015;128:861–870e4.
13. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Archives Intern Med*. 2012;172:1211–1218.
14. Rubini Gimenez M, Wildi K, Wussler D, et al. Early kinetics of cardiac troponin in suspected acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:502–509.
15. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2019;65:893–904.
16. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, et al. Impact of age on the performance of the ESC 0/1h-algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018;39:3780–3794.
17. Boeddinghaus J, Reichlin T, Cullen L, et al. Two-Hour Algorithm for Triage toward Rule-Out and Rule-In of Acute Myocardial Infarction by Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *Clin Chem*. 2016;62:494–504.
18. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, et al. Clinical Validation of a Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2018;64:1347–1360.
19. Neumann JT, Sorensen NA, Rubsamen N, et al. Evaluation of a new ultra-sensitivity troponin I assay in patients with suspected myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2019;283:35–40.
20. Neumann JT, Sorensen NA, Schwemer T, et al. Diagnosis of Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Troponin I 1-Hour Algorithm. *JAMA Cardiol*. 2016;1:397–404.
21. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124:136–145.
22. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, et al. 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation*. 2018;137:436–451.
23. Twerenbold R, Neumann JT, Sorensen NA, et al. Prospective Validation of the 0/1-h Algorithm for Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:620–632.
24. Chapman AR, Lee KK, McAllister DA, et al. Association of High-Sensitivity Cardiac Troponin I Concentration With Cardiac Outcomes in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *JAMA*. 2017;318:1913–1924.
25. Greenslade J, Cho E, Van Hise C, et al. Evaluating Rapid Rule-out of Acute Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay at Presentation. *Clin Chem*. 2018;64:820–829.
26. Pickering JW, Than MP, Cullen L, et al. Rapid Rule-out of Acute Myocardial Infarction With a Single High-Sensitivity Cardiac Troponin T Measurement Below the Limit of Detection: A Collaborative Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;166:715–724.
27. Shah AS, Anand A, Sandoval Y, et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet*. 2015;386:2481–2488.
28. Wildi K, Cullen L, Twerenbold R, et al. Direct Comparison of 2 Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction: 2-h Accelerated Diagnostic Protocol vs 2-h Algorithm. *Clin Chem*. 2017;63:1227–1236.
29. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, et al. Clinical Use of a New High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay in Patients with Suspected Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2019;65:1426–1436.
30. Nestelberger T, Boeddinghaus J, Greenslade J, et al. Two-Hour Algorithm for Rapid Triage of Suspected Acute Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay. *Clin Chem*. 2019;65:1437–1447.
31. Koechlin L, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Performance of the ESC 0/2h-Algorithm using High-Sensitivity Cardiac Troponin I in the Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *Am Heart J*. 2021;242:132–137.
32. Boeddinghaus J, Lopez-Ayala P, Nestelberger T, et al. Prospective Validation of the ESC 0/1h-Algorithm Using High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *Am J Cardiol*. 2021;158:152–153.
33. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Lopez-Ayala P, et al. Diagnostic Performance of the European Society of Cardiology 0/1-h Algorithms in Late Presenters. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1264–1267.
34. Sorensen NA, Neumann JT, Ojeda F, et al. Diagnostic Evaluation of a High-Sensitivity Troponin I Point-of-Care Assay. *Clin Chem*. 2019;65:1592–1601.
35. Reichlin T, Cullen L, Parsonage WA, et al. Two-hour algorithm for triage toward rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Am J Med*. 2015;128:369–379e4.
36. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Koechlin L, et al. Early Diagnosis of Myocardial Infarction With Point-of-Care High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1111–1124.
37. Nestelberger T, Wildi K, Boeddinghaus J, et al. Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0h/1h-algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2016;207:238–245.
38. Lopez-Ayala P, Nestelberger T, Boeddinghaus J, et al. Novel Criteria for the Observe-Zone of the ESC 0/1h-hs-cTnT Algorithm. *Circulation*. 2021;144:773–787.
39. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119–177.