



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**



**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA DE TRABAJO DE TITULACIÓN

“Relación entre Niveles de Troponina T y tasa de mortalidad y complicaciones en pacientes con diagnóstico de Endocarditis Infecciosa hospitalizados en el Servicio de Cardiología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo desde Enero 2012 hasta Enero 2014”

AUTOR

Erick Merchán Benavides

Promoción N°: 53

TUTOR

Dra. Elizabeth Benites Estupiñan

**Guayaquil, Ecuador
2014**

Contenido

Resumen.....	3-5
Introducción	6-7
Materiales, métodos y resultados	7-11
Discusión	12-14
Referencias bibliográficas	15-18

Relación entre Niveles de Troponina T y tasa de mortalidad y complicaciones en pacientes con diagnóstico de Endocarditis Infecciosa hospitalizados en el Servicio de Cardiología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo desde Enero 2012 hasta Enero 2014

RESUMEN

Introducción: A pesar de los importantes avances conseguidos tanto en el diagnóstico como en los procedimientos terapéuticos, esta la endocarditis infecciosa aún acarrea mal pronóstico y elevada mortalidad. En la actualidad, las troponinas son utilizadas en un sin número de patologías, como herramienta predictiva de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, su rol en la endocarditis infecciosa permanece aún sombrío.

Métodos: Se realizó un estudio de cohorte transversal, descriptivo y analítico retrospectivo en el que los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de Endocarditis Infecciosa al egreso, >18 años de edad, niveles de troponina T en primeras 24 horas de ingreso. Los criterios de exclusión fueron mujeres embarazadas, niveles de creatinina > 2.0 mg/dL, pacientes con comorbilidades o procedimientos agregados que alteran los niveles de troponina, sepsis, otros focos de infección, VIH o neutropenia.

Resultados : Se encontraron 45 pacientes que cumplieron con todos los criterios, la muestra total se dividió en tres grupos según los niveles de troponina T ultrasensible: el primer grupo se encontraron 21 (46.7%) pacientes; el segundo grupo 17 (37.8%) pacientes; el tercer grupo 7 (15.5%) pacientes. Los eventos cerebrovasculares (ECV) se presentaron con mayor frecuencia en el Grupo 3 (p 0.002). Los días de hospitalización aumentaron a través de los grupos (p 0.001) y en cuanto a la mortalidad, en el Grupo 3, fallecieron 3 pacientes (42.7%)(p 0.002).

Conclusión: Niveles más altos de troponina T ultrasensible se correlacionan con aumento de presentación de complicaciones, días de hospitalización y muerte.

Palabras clave: endocarditis, troponina, pronóstico

Relation between troponin T levels and mortality and complications in patients with diagnosis of infective endocarditis hospitalized in the Cardiology Service of the Hospital Teodoro Maldonado Carbo January 2012 to January 2014

ABSTRACT

Introduction: Despite the significant progress made in both diagnosis and therapeutic procedures, infective endocarditis still carries a poor prognosis and high mortality. Currently, troponins are used in a number of pathologies, as a predictive tool of morbidity and mortality. However, its role in infectious endocarditis still remains obscure.

Methods: A cross sectional and analytical retrospective cohort in which the inclusion criteria were patients with a diagnosis of infective endocarditis at discharge, > 18 years of age, levels of troponin T in first 24 hours of admission. Exclusion criteria were pregnant women, serum creatinine > 2.0 mg / dL, patients with comorbidities or added procedures that alter the levels of troponin, sepsis, other sources of infection, HIV or neutropenia.

Results: 45 patients who met all criteria were found, the total sample was divided into three groups according to the ultrasensitive troponin T levels: the first group were found 21 (46.7%) patients; the second group 17 (37.8%) patients; the third group 7 (15.5%) patients. Cerebrovascular events (CVD) occurred more frequently in Group 3 (p 0.002). Inpatient days increased across the groups (p 0.001) and in terms of mortality, in Group 3, 3 patients died (42.7%) (p 0.002).

Conclusion: Higher levels of ultrasensitive troponin T correlated with increased presentation of complications, days of hospitalization and death.

Keywords: endocarditis, troponin, prognosis

Relación entre Niveles de Troponina T y tasa de mortalidad y complicaciones en pacientes con diagnóstico de Endocarditis Infecciosa hospitalizados en el Servicio de Cardiología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo desde Enero 2012 hasta Enero 2014

Introducción

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad rara ni la incidencia ni la mortalidad de la enfermedad han disminuido en los últimos 30 años⁽¹⁾. A pesar de los importantes avances conseguidos tanto en el diagnóstico como en los procedimientos terapéuticos, esta enfermedad aún acarrea mal pronóstico y elevada mortalidad. El perfil epidemiológico de la EI ha cambiado considerablemente en los últimos años, especialmente en los países industrializados ⁽¹⁾. La EI, que una vez fue una enfermedad que afectaba a los adultos jóvenes con enfermedades valvulares bien identificadas (en su mayoría reumáticas), ahora afecta a pacientes mayores que más a menudo sufren EI como resultado de procedimientos relacionados con la asistencia sanitaria, tanto en pacientes sin enfermedad valvular previa² como en los pacientes con válvulas protésicas ⁽³⁾. La tasa de mortalidad hospitalaria de pacientes con EI oscila entre el 9,6 y el 26% ⁽²⁻⁴⁻⁶⁾, pero difiere de manera considerable de un paciente a otro. La rápida identificación de los pacientes con un mayor riesgo de muerte puede proporcionar la oportunidad de cambiar el curso de la enfermedad y mejorar el diagnóstico. También permitirá la identificación de los pacientes con el peor pronóstico inmediato que se beneficiarán de un seguimiento más estrecho y de una estrategia de tratamiento más agresiva (p. ej., cirugía de urgencia ⁽⁷⁾).

En la actualidad, las troponinas son utilizadas en un sin número de patologías (tromboembolismo pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, taquiarritmias, sepsis y eventos cerebrovasculares). ⁽⁸⁻¹¹⁾,

como herramienta predictiva de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, su rol en la endocarditis infecciosa permanece aún sombrío.

En el hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo IESS, se realizan exámenes de troponina T ultrasensible. Este tipo de troponina T tiene umbrales de detección más bajos que las pruebas estándar, lo que mejora la capacidad de detección de elevaciones en pacientes de riesgo. A partir de esto, el objetivo primario de este estudio es describir la relación entre los niveles de troponina T ultrasensible y la tasa de mortalidad y complicaciones en pacientes con diagnóstico de endocarditis infecciosa.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio de cohorte transversal, descriptivo y analítico retrospectivo en el que se tomaron pacientes con diagnóstico de Endocarditis Infecciosa, hospitalizados en el Servicio de Cardiología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo Enero 2012 – Enero 2014.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes con diagnóstico de Endocarditis Infecciosa al egreso
- >18 años de edad
- Niveles de troponina T en primeras 24 horas de ingreso

Los criterios de exclusión fueron:

- Mujeres Embarazadas
- Niveles de creatinina > 2.0 mg/dL
- Pacientes con comorbilidades o procedimientos agregados que alteran los niveles de troponina (miocarditis, electrocución, cardioversión eléctrica, amiloidosis, anemia severa, disección aortica, cetoacidosis diabética, feocromocitoma, etc)

- Pacientes sépticos, otros focos de infección, VIH o neutropenia

Todos los pacientes considerados para el estudio deben tener muestras de troponina T obtenidas dentro de las primeras 24 horas de su ingreso previo a cualquier instauración de procedimientos terapéuticos o administración de fármacos.

Para este estudio se utilizó la cuantificación de troponina T ultrasensible (TtUs) en plasma (ng/ L), de la casa comercial Roche® para los reactivos utilizados en este examen.

En cuanto al análisis estadístico, las variables cualitativas dicótomas se presentaron como frecuencias y porcentajes y para obtener el valor p se utilizó la prueba de chi cuadrado. Las variables cuantitativas continuas se presentaron como promedio y desviación estándar, el valor p se obtuvo mediante el análisis de la varianza (ANOVA); los análisis se realizaron con el uso de Microsoft Excel 7.0 y Epiinfo v.3.5.4.

Resultados

Se encontraron 45 pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión/exclusión en el periodo Enero 2012 a Enero 2014. Las características de la muestra en estudio se encuentran resumidas en la Tabla 1. El promedio de edad fue de 49.9 ± 16.3 años y el 66.6% de los pacientes fueron de sexo masculino. La cardiopatía predisponente más común fue la degenerativa (26.6%), seguida de cardiopatías congénitas (20%), reumáticas (17.8%) y cirugía cardíaca previa (11.1%); sin embargo el 24.5% no presentó ninguna cardiopatía subyacente.

El promedio de presión arterial sistólica al ingreso fue de 125.2 ± 23.7 mmHg; glucosa 133 ± 61.4 mg/dL; colesterol 172.1 ± 58.2 mg/dL; triglicéridos (TG) 151 ± 115.2 mg/dL; LDL 112.4 ± 35 mg/dL; HDL 32.3 ± 8.1 mg/dL y fracción de eyección (FE) $56 \pm 5.8\%$.

Tabla 1. Características Basales de la muestra en estudio

Características	N=45
Edad	49.9 ± 16.3
Sexo M ^a	30 (66.6)
Cardiopatía Predisponente	
Degenerativa	12 (26.6)
Reumática	8 (17.8)
Congénita	9 (20)
Cirugía Cardíaca Previa	5 (11.1)
No Refiere	11 (24.5)
PAS ^b	125.2 ± 23.7
Glucosa	133 ± 61.4
Colesterol	172.1 ± 58.2
TG ^c	151 ± 115.2
LDL ^d	112.4 ± 35
HDL ^e	32.3 ± 8.1
FE(%) ^f	56 ± 5.8

*Valores en paréntesis corresponden a los porcentajes de cada grupo; valores ± corresponden a desviación estándar

^a M= masculino; ^b PAS = Presión Arterial Sistólica; ^c TG = Triglicéridos; ^d LDL = Lipoproteínas de baja densidad (siglas en ingles Low-Density Lipoproteins); ^e HDL = Lipoproteínas de alta densidad (siglas en ingles High-Density Lipoproteins); ^f FE =Fracción de eyección.

A continuación en la se dividió la muestra total en tres grupos según los niveles de troponina T ultrasensible: el primer grupo con valores de 0 – 29.99 ng/L en el que se encontraron 21 (46.7%) pacientes; el segundo grupo con valores de 30 – 59.99 ng/L se encontraron 17 (37.8%) pacientes; el tercer grupo con valores de > 60 ng/L se encontraron 7 (15.5%) pacientes. En la Tabla 2 se compararon sus características basales.

Tabla 2. Características Basales según los grupos divididos de acuerdo a los valores de troponina T ultrasensible

Características	Grupo 1 N=21	Grupo 2 N=17	Grupo 3 N=7	Valor p
Edad	47.9 ±15	49.5 ±15.5	57 ±22	0.45
Sexo M ^a	12 (57.1)	13 (76.4)	5 (71.4)	0.43
Cardiopatía				
Predisponente				
Degenerativa	5 (28.6)	5 (29.5)	3 (42.8)	0.62
Reumática	4 (19)	3 (17.6)	1 (14.3)	0.95
Congénita	4 (19)	4 (23.5)	1 (14.3)	0.86
Cirugía	2 (9.5)	1 (5.9)	1 (14.3)	0.79
Cardiaca Previa				
No Refiere	5 (23.9)	4 (23.5)	1 (14.3)	0.85
PAS ^b	122.3 ± 22.7	130.5 ± 24.6	120.7 ± 25.5	0.50
Creatinina	0.98 ± 0.38	1.2 ± 0.4	1.06 ± 0.25	0.24
Glucosa	117.6 ± 30.9	150.9 ± 81.4	135.7 ± 70.5	0.25
Colesterol	179.7 ± 60.8	169.2 ± 53.8	156.4 ± 148.1	0.64
TG ^c	154 ± 121.7	144 ± 98.3	159.1 ± 148.1	0.95
LDL ^d	116.1 ± 37.7	106.5 ± 31.6	117.3 ± 39	0.66
HDL ^e	34.9 ± 9.8	30.3 ± 7	31.5 ± 5.4	0.24
FE(%) ^f	56.6 ± 5.6	58.1 ± 4.8	49.2 ± 3.9	0.001

*Valores en paréntesis corresponden a los porcentajes de cada grupo; valores ± corresponden a desviación estándar

^a M= masculino; ^b PAS = Presión Arterial Sistólica; ^c TG = Triglicéridos; ^d LDL = Lipoproteínas de baja densidad (siglas en ingles Low-Density Lipoproteins); ^e HDL = Lipoproteínas de alta densidad (siglas en ingles High-Density Lipoproteins); ^f FE =Fracción de eyección

De las variables comparadas entre los grupos, la fracción de eyección mostro una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos; siendo menor en el grupo de pacientes con niveles de troponina T ultrasensible >90 ng/dL (Grupo 3).

En cuanto a los resultados de este estudio (Tabla 3), se observa dentro de las complicaciones que individualmente solo los eventos cerebrovasculares (ECV) se presentaron con mayor frecuencia a través de los tres grupos ($p < 0.002$) (Figura 1). Sin embargo, el conjunto de complicaciones si es significativamente mayor en el Grupo 3 ($p < 0.002$) (Figura 2). De los hallazgos ecocardiográficos, ni individual o colectivamente se mostraron diferencias entre los grupos; a pesar de esto, se observa una tendencia a la disminución de hallazgos encontrados hacia el Grupo 1 y un aumento de los mismos hacia el Grupo 3.

Por último, se incluyó en el análisis el número de días que los pacientes requirieron hospitalización y la mortalidad de cada grupo. Los días de hospitalización aumentaron a través de los grupos (5.3 ± 1.4 ; 12.2 ± 9.5 ; 15.1 ± 7.7 , respectivamente; $p < 0.001$) y en cuanto a la mortalidad, en el Grupo 1 no falleció ningún paciente, en el Grupo 2 solo uno (5.9%) y en el Grupo 3, fallecieron 3 pacientes (42.7%) ($p < 0.002$).

Tabla 3. Resultados de morbilidad y mortalidad intrahospitalaria de la muestra en estudio dividida por grupos.

	Grupo 1 N=21	Grupo 2 N=17	Grupo 3 N=7	Valor p
Complicaciones				
IRA^a	5 (23.8)	4 (23.5)	3 (42.7)	0.17
Embolia arterial	0 (0)	2 (11.8)	0 (0)	0.57
Insuficiencia Cardíaca	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	0.45
TEP^b	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	0.06
ECV^c	0 (0)	1 (5.9)	3 (42.7)	0.002
Ninguna	16 (76.2)	9 (52.9)	0 (0)	0.002
Hallazgos				
Ecocardiográficos				
Absceso	0 (0)	2 (11.8)	2 (28.7)	0.06
Vegetaciones	8 (38.1)	7 (41.2)	4 (57)	0.67
Dehiscencia valvular	2 (9.5)	0 (0)	0 (0)	0.3
Ninguna	11 (52.4)	8 (47)	1 (14.3)	0.2
No. Días Hospitalización	5.3 ± 1.4	12.2 ± 9.5	15.1 ± 7.7	0.001
Mortalidad (No. Pacientes)	0 (0)	1 (5.9)	3 (42.7)	0.002

*Valores en paréntesis corresponden a los porcentajes de cada grupo; valores \pm corresponden a desviación estándar

^a IRA = Insuficiencia Renal Aguda; ^b TEP = Tromboembolismo de Pulmón; ^c ECV = Evento Cerebro Vascular.

Discusión

En este estudio se utilizó la troponina T ultrasensible para su evaluación como marcador o herramienta pronóstica. A pesar de que no hay consenso de cuando los términos sensible o ultra-sensible deben ser utilizados en la descripción de las pruebas de troponina, es importante saber que si existen diferencias analíticas sustanciales entre ambos exámenes. Unos permiten la detección de troponina en aproximadamente el 50% de la población referencial normal, mientras que otros hasta el 90% de la misma población. Para estos últimos, es razonable utilizar el término ultra-sensible ⁽¹²⁻¹³⁾. Los niveles de troponina T ultrasensible por encima de los niveles de detección están asociados con estructura y función cardíaca alterada, predictiva de insuficiencia cardíaca, muerte cardiovascular y mortalidad por cualquier causa ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Dentro de las características basales analizadas entre los grupos, no se presentaron diferencias entre ellos a excepción del promedio de fracción de eyección de cada grupo. En el Grupo 1 y 2 se mantienen valores relativamente similares, mientras que en el Grupo 3 si hay una disminución significativa lo que se traduce en un gasto cardíaco y circulación deficiente en estos pacientes, que puede ser consecuencia del mayor número de hallazgos ecocardiográficos en el corazón y a su vez, desencadenar muchas de las complicaciones expuestas en este grupo. La fracción de eyección baja con un gasto cardíaco reducido, puede por sí sola causar un aumento de los niveles de troponina T por un aporte sanguíneo insuficiente al miocardio.

Posteriormente se observa que el número total de complicaciones aumenta junto con los niveles de troponina T ultrasensible; se encontró relación únicamente con los episodios de ECV. Así mismo, los hallazgos ecocardiográficos tanto colectivo como individualmente aumentaron a través de los grupos, presentándose con más frecuencia en el Grupo 3, pero sin demostrar diferencias significativas. Otros estudios han mostrado resultados similares como Stancoven et al¹⁶ quienes encontraron que la troponina T cardíaca con el ensayo ultrasensible fue detectable en 39 (93%) de 42 pacientes con EI; y con la prueba

estándar 25 (56%) de 42 ($p < 0.05$). Con el ensayo ultrasensible, la media de troponina T fue mayor en los pacientes que experimentaron el objetivo primario de este estudio (muerte, evento cerebrovascular, absceso cardiaco) (0.12 vs 0.02 ng/ml, $p < 0.05$).

Como lo menciona el estudio anteriormente citado, los niveles más altos de troponina T se relacionan con un mayor índice de fallecimientos. La mortalidad en este estudio, fue mayor en el grupo de pacientes con niveles de troponina T ultrasensible > 90 ng/dL ($p 0.002$) y junto con el mayor número de complicaciones y presentaciones de hallazgos ecocardiográficos, un número significativamente mayor de días de hospitalización a medida de que los valores de troponina T ultrasensibles aumentan ($p 0.001$).

Aunque son pocas las series que han estudiado la mencionada relación entre troponinas y el pronóstico de la endocarditis infecciosa los resultados se han presentado de manera consistente. Además de Stancoven et al⁽¹⁶⁾, Watkin et al⁽¹⁷⁾ demostraron niveles elevados de troponina en 11 de 15 pacientes diagnosticados con EI, quienes concluyeron que la elevación de troponina I es un reflejo de la implicación miocárdica. Purcell et al¹⁸ concluyeron que la elevación de la troponina I estaba asociada a un compuesto de muerte, absceso y eventos cerebrovasculares ($p < 0.001$). En una serie más grande, Tsenovoy et al¹⁹ encontraron que los niveles de troponina I estuvieron aumentados en 35 de 62 pacientes (57%). La mortalidad intrahospitalaria o reemplazo valvular ocurrió en 18 de 35 pacientes (51%) con aumento de troponina I vs. 4 de 27 pacientes (15%) con niveles de troponina I normales ($p < 0.005$). Los mecanismos fisiopatológicos para la elevación de las troponinas es aún desconocido, es posible que la liberación de troponina en el torrente sanguíneo es indicación de la implicación miocárdica de la infección¹⁷. Sin embargo, no está resuelto dicha implicación antes mencionada siempre reflejan muerte celular miocárdica (20-22).

Los niveles de troponina han sido correlacionados con eventos adversos en múltiples procesos patológicos, incluyendo la insuficiencia cardiaca congestiva, síndromes coronarios agudos, sepsis y, en

unas pocas series pequeñas incluyendo este estudio, la endocarditis infecciosa¹⁶. El pronóstico en la EI, en la literatura actual, está descrito y se ve influido por cuatro factores principales: las características del paciente, la presencia o ausencia de complicaciones cardíacas y no cardíacas, el organismo infeccioso y los resultados ecocardiográficos⁷. Debería considerarse incluir los valores de troponina en la lista mencionada anteriormente, puesto que en este y otros estudios se demuestra una relación entre los niveles elevados de la misma y una mayor frecuencia de complicaciones, estancia y mortalidad intrahospitalaria.

Por lo tanto la troponina T ultrasensible, puede ser utilizada como una herramienta pronóstica y de estratificación de riesgo para la optimización de utilización de recursos, disponibilidad de áreas de cuidados intensivos y personal médico especializado.

Existen ciertas limitaciones en este estudio. La muestra recolectada de pacientes es pequeña y los resultados pudieran variar en series más grandes. El método de muestreo fue no aleatorio por lo que se pudo haber introducido un sesgo. No se documentó el microorganismo causal de la EI, que como se mencionó anteriormente influye en el pronóstico del paciente. Por último, solo se documentó la mortalidad intrahospitalaria lo que puede ser una subrepresentación del número de pacientes que fallecen a largo plazo (23-25).

Bibliografía

1. Moreillon P, Que YA.(2004). Infective endocarditis. *Lancet* 363:139-49.
2. Hoen, B., Alla, F., Selton-Suty, C., Béguinot, I., Bouvet, A., Briançon, S., ... & Vandenesch, F. (2002). Changing profile of infective endocarditis. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 288(1), 75-81.
3. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans WE.(2007). Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J.*, 28:196-203.
4. Thuny, F., Disalvo, G., Belliard, O., Avierinos, J. F., Pergola, V., Rosenberg, V., ... & Habib, G. (2005). Risk of Embolism and Death in Infective Endocarditis: Prognostic Value of Echocardiography A Prospective Multicenter Study. *Circulation*, 112(1), 69-75.
5. San Román, J. A., López, J., Vilacosta, I., Luaces, M., Sarriá, C., Revilla, A., ... & Fernández-Avilés, F. (2007). Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *The American journal of medicine*, 120(4), 369-e1.
6. Delahaye, F., Alla, F., Béguinot, I., Bruneval, P., Doco-Lecompte, T., Lacassin, F., ... & Hoen, B. (2007). In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 39(10), 849-857.
7. Habib, G., Hoen, B., Tornos, P., Thuny, F., Prendergast, B., Vilacosta, I., ... & Rosenhek, R. (2009). Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009) The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 30(19), 2369-2413.

8. Mahajan, N., Mehta, Y., Rose, M., Shani, J., & Lichstein, E. (2006). Elevated troponin level is not synonymous with myocardial infarction. *International journal of cardiology*, 111(3), 442-449.
9. Becattini, C., Vedovati, M. C., & Agnelli, G. (2007). Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism a meta-analysis. *Circulation*, 116(4), 427-433.
10. Jensen, J. K., Kristensen, S. R., Bak, S., Atar, D., Høilund-Carlsen, P. F., & Mickle, H. (2007). Frequency and significance of troponin T elevation in acute ischemic stroke. *The American journal of cardiology*, 99(1), 108-112.
11. Filusch, A., Giannitsis, E., Katus, H., & Meyer, F. (2010). High-sensitive troponin T: a novel biomarker for prognosis and disease severity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clinical Science*, 119, 207-213.
12. Apple, F. S. (2009). A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clinical chemistry*, 55(7), 1303-1306.
13. Reichlin, T., Hochholzer, W., Bassetti, S., Steuer, S., Stelzig, C., Hartwiger, S., ... & Mueller, C. (2009). Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *New England Journal of Medicine*, 361(9), 858-867.
14. de Lemos, J. A., Drazner, M. H., Omland, T., Ayers, C. R., Khera, A., Rohatgi, A., ... & McGuire, D. K. (2010). Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 304(22), 2503-2512.
15. Saunders, J. T., Nambi, V., de Lemos, J. A., Chambless, L. E., Virani, S. S., Boerwinkle, E., ... & Ballantyne, C. M. (2011). Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*, 123(13), 1367-1376.

16. Stancoven, A. B., Shiue, A. B., Khera, A., Pinkston, K., Hashim, I. A., Wang, A., ... & Peterson, G. E. (2011). Association of Troponin T, detected with highly sensitive assay, and outcomes in infective endocarditis. *The American journal of cardiology*, 108(3), 416-420.
17. Watkin, R. W., Lang, S., Smith, J. M., Elliott, T. S., & Littler, W. A. (2004). Role of troponin I in active infective endocarditis. *The American journal of cardiology*, 94(9), 1198-1199.
18. Purcell, J. B., Patel, M., Khera, A., de Lemos, J. A., Forbess, L. W., Baker, S., ... & Peterson, G. E. (2008). Relation of troponin elevation to outcome in patients with infective endocarditis. *The American journal of cardiology*, 101(10), 1479-1481.
19. Tsenovoy, P., Aronow, W. S., Joseph, J., & Kopacz, M. S. (2008). Patients with infective endocarditis and increased cardiac troponin I levels have a higher incidence of in-hospital mortality and valve replacement than those with normal cardiac troponin I levels. *Cardiology*, 112(3), 202-204.
20. Twerenbold, R., Jaffe, A., Reichlin, T., Reiter, M., & Mueller, C. (2012). High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges?. *European heart journal*, 33(5), 579-586.
21. Thygesen, K., Mair, J., Katus, H., Plebani, M., Venge, P., Collinson, P., ... & Jaffe, A. S. (2010). Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *European heart journal*, 31(18), 2197-2204.
22. Hessel, M. H. M., Michielsen, E. C. H. J., Atsma, D. E., Schalij, M. J., van der Valk, E. J. M., Bax, W. H., ... & van der Laarse, A. (2008). Release kinetics of intact and degraded troponin I and T after irreversible cell damage. *Experimental and molecular pathology*, 85(2), 90-95.
23. Sy RW, Kritharides L. (2010). Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J*, 31:1890-1897

24. Selton-Suty, C., Célard, M., Le Moing, V., Doco-Lecompte, T., Chirouze, C., lung, B., ... & Hoen, B. (2012). Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clinical infectious diseases*, 54(9), 1230-1239.
25. Bannay, A., Hoen, B., Duval, X., Obadia, J. F., Selton-Suty, C., Le Moing, V., ... & Bes, M. (2011). The impact of valve surgery on short-and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results?. *European heart journal*, 32(16), 2003-2015.