

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina 3139



TESIS DOCTORAL

HISTORIA CLÍNICA Y NIVELES INDETECTABLES DE
TROPONINA DE ALTA SENSIBILIDAD EN LA
EVALUACIÓN DEL RIESGO DE PACIENTES CON DOLOR
TORÁCICO AGUDO Y PRIMERA DETERMINACIÓN DE
TROPONINA NORMAL

Presentada por

Ernesto Valero Picher

Dirigida por

Prof. D. Juan Sanchis Forés

Prof. D. Julio Núñez Villota

Valencia, Octubre 2021

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina 3139



TESIS DOCTORAL

**HISTORIA CLÍNICA Y NIVELES INDETECTABLES DE
TROPONINA DE ALTA SENSIBILIDAD EN LA
EVALUACIÓN DEL RIESGO DE PACIENTES CON
DOLOR TORÁCICO AGUDO Y PRIMERA
DETERMINACIÓN DE TROPONINA NORMAL**

Presentada por

Ernesto Valero Picher

Dirigida por

Prof. D. Juan Sanchis Forés

Prof. D. Julio Núñez Villota

Valencia, Octubre 2021



INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: Juan Sanchis Forés, N.I.F. 73941269H, Departamento: Medicina, Centro: Universitat de València.

2.- Apellidos y nombre: Julio Núñez Villota, N.I.F. 21702071F, Departamento: Medicina, Centro: Universitat de València.

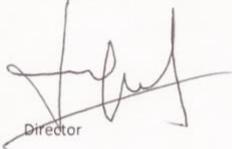
Directores, respectivamente, de la tesis doctoral: "Historia clínica y niveles indetectables de troponina de alta sensibilidad en la evaluación del riesgo de pacientes con dolor torácico agudo y primera determinación de troponina normal"

de D. Ernesto Valero Picher,

estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe FAVORABLE para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

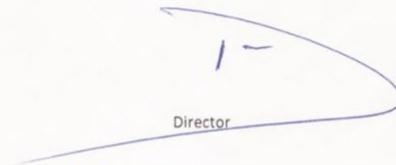
Fecha: 14 de Octubre de 2021

Fdo.: Juan Sanchis Forés



Director

Fdo.: Julio Núñez Villota



Director

ESCUELA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a mi tutor y director de tesis, el Prof. Juan Sanchis, por sus conocimientos, enseñanzas y consejos, así como por transmitirme el interés por la investigación. Sin su ayuda, nunca habría podido llegar hasta aquí.

También quiero agradecer al Prof. Julio Núñez, co-director de esta tesis, por inculcarme la importancia de la constancia en el trabajo.

Al Hospital Clínico Universitario de Valencia y al INCLIVA, por brindarme los recursos y las herramientas necesarias para poder llevarlo a cabo.

A mis compañeros de los servicios de Cardiología y de Análisis Clínico por su apoyo constante. En particular a Agustín Fernández, Vicente Pernias y Esther Barba, por su contribución a este trabajo.

A mi familia por ayudarme a convertirme en lo que soy hoy en día. En especial a mis padres, que son mi ejemplo a seguir, y mi hermana, por estar siempre a mi lado. Gracias a ellos, el camino hasta aquí ha sido menos duro.

Y por último a mi mujer, Eva, y a mis hijos, Sara y Iago, por su apoyo incondicional, su paciencia, y comprensión, hasta en los momentos más difíciles. Sin ellos nada sería igual.

A todos ellos quiero dedicarles la redacción de la presente tesis.

ÍNDICE

ÍNDICE

1. LISTADO DE ABREVIATURAS.....	15
2. INTRODUCCIÓN.....	21
2.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.....	23
2.2 LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.....	25
2.2.1 <i>Concepto, historia natural y clasificación</i>	25
2.2.2 <i>Síndromes coronarios crónicos</i>	26
2.2.3 <i>Síndromes coronarios agudos</i>	27
2.3 EL DOLOR TORÁCICO EN URGENCIAS.....	31
2.3.1 <i>Magnitud del problema del dolor torácico</i>	31
2.3.2 <i>Concepto y etiopatogenia del dolor torácico agudo</i>	34
2.3.3 <i>Evaluación inicial del dolor torácico agudo en urgencias</i>	35
2.4 BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LESIÓN MIOCÁRDICA.....	41
2.4.1 <i>Concepto y revisión histórica</i>	41
2.4.2 <i>Estructura y fisiología de la troponina</i>	42
2.4.3 <i>Fisiopatología de la isquemia miocárdica y la troponina</i>	44
2.4.4 <i>Definición de lesión miocárdica aguda e IAM</i>	45
2.4.5 <i>Técnicas de determinación analítica de la troponina</i>	47
2.4.6 <i>Utilidad clínica de la troponina de alta sensibilidad</i>	49
2.5 ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN EL DOLOR TORÁCICO Y EL SCA.....	58
2.5.1 <i>Utilidad de la estratificación de riesgo</i>	58
2.5.2 <i>Escalas clínicas de riesgo</i>	59
2.6 MANEJO DEL PACIENTE CON DOLOR TORÁCICO AGUDO.....	67
2.6.1 <i>Las unidades de dolor torácico</i>	67
2.6.2 <i>Protocolos de actuación en la UDT</i>	69
2.6.3 <i>Pruebas diagnósticas no invasivas en la UDT</i>	72
2.7 JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS.....	82
3. HIPÓTESIS.....	87
3.1 HIPÓTESIS PRINCIPAL.....	89
3.2 HIPÓTESIS SECUNDARIAS.....	89
4. OBJETIVOS.....	93
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	95
4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	95
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	97
5.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	99
5.1.1 <i>Criterios de inclusión</i>	99

5.1.2	<i>Criterios de exclusión</i>	99
5.2	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	100
5.2.1	<i>Descripción del estudio</i>	100
5.2.2	<i>Variables</i>	102
5.2.3	<i>Seguimiento y recogida de ECMA</i>	104
5.2.4	<i>Inmunoensayo</i>	106
5.3	METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.....	106
5.3.1	<i>Cálculo del tamaño muestral</i>	106
5.3.2	<i>Análisis estadístico de los resultados</i>	106
6.	RESULTADOS	111
6.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.....	113
6.1.1	<i>Características basales de la población a estudio</i>	113
6.1.2	<i>Datos clínicos de la presentación y el ingreso</i>	116
6.1.3	<i>Seguimiento de la población a estudio</i>	121
6.2	ANÁLISIS DE LOS PREDICTORES DE EVENTOS CARDIACOS MAYORES ADVERSOS.....	122
6.2.1	<i>Objetivo principal</i>	122
6.2.1.1	Análisis univariado.....	122
6.2.1.2	Análisis multivariado.....	129
6.2.2	<i>Objetivo secundario</i>	130
6.2.2.1	Análisis univariado.....	130
6.2.2.2	Análisis multivariado.....	136
6.3	ANÁLISIS DE LOS MODELOS PREDICTIVOS.....	137
6.3.1	<i>Valor pronóstico de la TnC-as en la primera determinación</i>	137
6.3.1.1	Objetivo principal.....	137
6.3.1.2	Objetivo secundario.....	140
6.3.2	<i>Valor pronóstico de las escalas clínicas de riesgo</i>	143
6.3.2.1	Objetivo principal.....	143
6.3.2.2	Objetivo secundario.....	147
6.3.3	<i>Valor pronóstico de combinar la TnC-as en la primera determinación con las escalas clínicas de riesgo</i>	150
6.3.3.1	Objetivo principal.....	150
6.3.3.2	Objetivo secundario.....	155
6.4	ANÁLISIS POR SUBGRUPOS.....	159
6.4.1	<i>Edad</i>	159
6.4.1.1	Análisis de supervivencia.....	159
6.4.1.2	Análisis de los modelos predictivos.....	160
6.4.2	<i>Sexo</i>	163
6.4.2.1	Análisis de supervivencia.....	163
6.4.2.2	Análisis de los modelos predictivos.....	164
6.4.3	<i>Función renal</i>	166
6.4.3.1	Análisis de supervivencia.....	166
6.4.3.2	Análisis de los modelos predictivos.....	167
6.4.4	<i>Tiempo de evolución del dolor hasta la consulta en urgencias</i>	169
6.4.4.1	Análisis de supervivencia.....	169

6.4.4.2. Análisis de los modelos predictivos	171
7. DISCUSIÓN	175
7.1 TnC-AS EN LA PRIMERA DETERMINACIÓN	178
7.1.1 <i>TnC-as indetectable</i>	179
7.1.2 <i>TnC-as detectable</i>	182
7.2 ESCALAS CLÍNICAS DE RIESGO	183
7.3 COMBINACIÓN DE LA TnC-AS EN LA PRIMERA DETERMINACIÓN JUNTO CON LAS ESCALAS CLÍNICAS DE RIESGO.	186
7.4 ANÁLISIS POR SUBGRUPOS.....	188
7.4.1 <i>Edad</i>	188
7.4.2 <i>Sexo</i>	189
7.4.3 <i>Función renal</i>	191
7.4.4 <i>Tiempo de evolución del dolor hasta la consulta en urgencias</i>	192
7.5 LIMITACIONES.....	194
8. CONCLUSIONES	197
9. BIBLIOGRAFÍA.....	201

1. LISTADO DE ABREVIATURAS

1. LISTADO DE ABREVIATURAS

ABC: Área bajo la curva.

ACTP: Angioplastia coronaria trans-percutánea.

Angio-TCMD: Angiografía por tomografía computarizada multidetector.

APD: Aún por determinar.

AST: Aspartato aminotransferasa.

ATP: Adenosin trifosfato.

BCRIHH: Bloqueo completo de rama izquierda del haz de his.

CI: Cardiopatía isquémica.

CK: Creatin quinasa.

CK-MB: isoenzima MB de creatin quinasa.

CV: Coeficiente de variación.

DAI: Desfibrilador automático implantable.

DL: Dislipemia.

DM: Diabetes mellitus.

DM: Diabetes mellitus insulín-dependiente.

E: Especificidad.

EAC: Enfermedad arterial coronaria.

EC: Eje corto

ECG: Electrocardiograma.

ECMA: Eventos cardiacos mayores adversos.

ECV: Enfermedades cardiovasculares.

ELH: Eje largo horizontal.

ELV: Eje largo vertical.

ERC: Enfermedad renal crónica.

ETT: Ecocardiografía transtorácica.

ETE: Ecocardiografía transesofágica.

FC: Frecuencia cardíaca.

FGe: Filtrado glomerular estimado.

FR: Frecuencia respiratoria.

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.

GPM: Gammagrafía de perfusión miocárdica.

GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events.*

HVI: Hipertrofia de ventrículo izquierdo.

HTA: Hipertensión arterial.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del ST.

IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del ST.

IC: Insuficiencia cardíaca.

ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

IDI: *Integrated discrimination improvement.*

IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

LD: Límite de detección.

LDH: Lactato deshidrogenasa.

LSR: Límite superior de referencia.

MDRD: *Modification of diet in renal disease.*

NRI: *Net reclassification improvement.*

NS: No significativo.

PE: Prueba de esfuerzo.

RMC: Resonancia magnética cardíaca.

ROC: *Receiver operating characteristic curve.*

Rx: Radiografía.

S: Sensibilidad.

SatO₂: Saturación de oxígeno.

SCA: Síndrome coronario agudo.

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del ST.

SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

SCC: Síndromes coronarios crónicos.

SPECT: Tomografía computarizada por emisión monofotónica.

TA: Tensión arterial.

TAC: Tomografía axial computerizada.

TAD: Tensión arterial diastólica.

TAS: Tensión arterial sistólica.

TEP: Tromboembolismo pulmonar.

TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*

Tn: Troponina.

TnC: Troponina cardiaca.

TnC-as: Troponina cardiaca de alta sensibilidad.

Tn-C: Troponina C.

TnCont: Troponina continua.

TnDic: Troponina dicotómica.

TnI: Troponina I.

TnT: Troponina T.

UCO: Unidad coronaria.

UDT: Unidad de dolor torácico.

VI: Ventrículo izquierdo.

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.

ΔTn: Delta troponina.

2. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

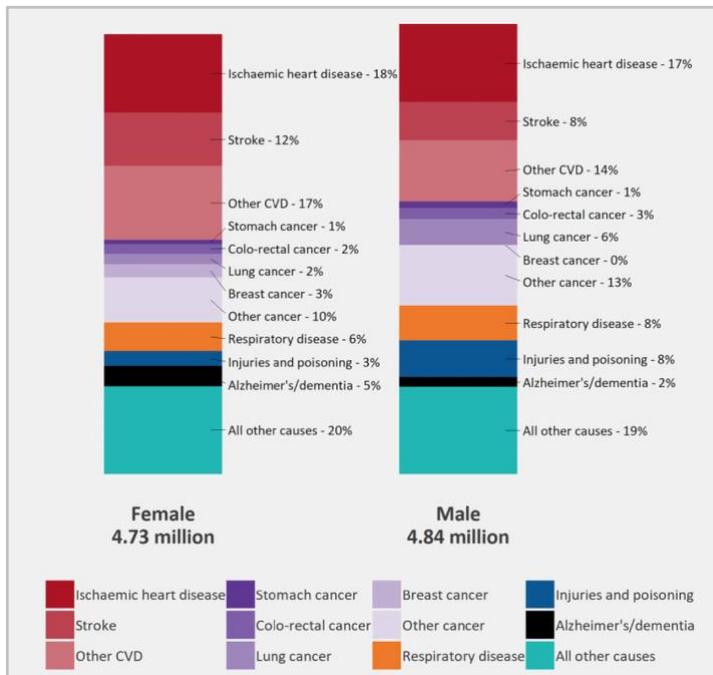
2.1 Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y de la cardiopatía isquémica.

En la actualidad, las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de morbi-mortalidad en los países desarrollados. A nivel mundial, la cardiopatía isquémica (CI) es desde hace décadas la principal causa de muerte, seguida por la enfermedad cerebrovascular, responsables del 16% y el 11% del total de muertes en el mundo, respectivamente, según la Organización Mundial de la Salud. En Europa, las cifras son similares (figura 1), estimándose que la CI causa cada año unos 4 millones de muertes, lo que conlleva unos elevados costes tanto sanitarios como económicos. Globalmente se estima que el coste total de las ECV en Europa es de alrededor de unos 200 billones de euros anuales, lo que supone aproximadamente el 50% de la inversión total en salud en la Comunidad Económica Europea¹.

En España, la CI también es, y lo ha sido en los últimos 30 años, la principal causa de muerte y coste sanitario. En el registro DIOCLES (Descripción de la Cardiopatía Isquémica en Territorio Español) llevado a cabo por la Sección de Cardiopatía Isquémica y Cuidados Agudos Cardiovasculares de la Sociedad Española de Cardiología y por la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y de Unidades Coronarias, se observó que si bien, la incidencia y prevalencia de la CI en nuestro país sigue siendo muy notable, de forma global la tasa de mortalidad secundaria a ésta ha disminuido de forma considerable en los últimos años², probablemente en relación al importante desarrollo

en el conocimiento de su fisiopatología, a los avances en su diagnóstico y evaluación, a las mejoras y el progreso en sus tratamientos, así como a la implementación de estrategias de prevención secundaria. Sin embargo y como es obvio, todo esto ha conllevado un aumento en la supervivencia de los pacientes con ECV, lo cual implica de forma inherente que la prevalencia de la CI esté aumentando a su vez de forma remarcable en los últimos años, lo cual, sumado al progresivo envejecimiento de la población, nos permite prever que la ECV y la CI aumentarán en España en las próximas décadas de forma notoria, produciendo importantes repercusiones a nivel social y económico, y ocasionando un considerable impacto en nuestro sistema sanitario³.

Figura 1. Principales causas de muerte en Europa en el año 2019¹.



2.2 La cardiopatía isquémica.

2.2.1 Concepto, historia natural y clasificación

La CI, también denominada enfermedad arterial coronaria (EAC), engloba todas aquellas alteraciones cardiacas que tienen lugar a nivel arterial coronario debido a un desequilibrio existente entre el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio, constituyendo actualmente, como ya se ha comentado, la principal causa de ECV⁴.

A su vez, la arterioesclerosis coronaria es, con gran diferencia respecto a las demás, la principal causa de CI. Ésta, es un proceso fisiopatológico caracterizado por la acumulación y progresión de placas ateroscleróticas en las arterias coronarias epicárdicas, las cuales pueden o no producir una obstrucción significativa al flujo coronario (isquemia) y por tanto, se puede presentar clínicamente de forma muy diversa^{5, 6}. Su espectro clínico abarca desde formas silentes y asintomáticas, hasta cuadros graves como la muerte súbita o el infarto agudo de miocardio (IAM), incluyendo síntomas derivados de la isquemia miocárdica como son la angina o los equivalentes anginosos. Este proceso puede modificarse mediante cambios en el estilo de vida, terapias farmacológicas e intervenciones invasivas diseñadas para lograr la estabilización o regresión de la enfermedad⁵. Otras causas mucho menos frecuentes de EAC pero que también hay que tener en cuenta, son las alteraciones de la microcirculación coronaria y la disfunción endotelial, el espasmo coronario, la disección coronaria espontánea, la embolia coronaria, y todas aquellas causas que secundariamente aumenten las demandas o disminuyan el aporte de oxígeno al miocardio, como por ejemplo la anemia o la hipertrofia ventricular⁷.

La naturaleza dinámica de la CI y del proceso aterosclerótico hace que esta entidad se pueda clasificar en función de su presentación clínica e historia natural en dos síndromes distintos, los síndromes coronarios agudos (SCA) y los síndromes coronarios crónicos (SCC), los cuales a su vez se dividen en otros subtipos (figura 2).

2.2.2 Síndromes coronarios crónicos

La CI se caracteriza por tener períodos prolongados y estables, donde las placas de ateroma no progresan o lo hacen muy lentamente, sin producir alteraciones significativas en el flujo coronario o produciéndolas muy leve y lentamente, y por tanto, sin producir síntomas isquémicos o anginosos relevantes, ni a veces perceptibles para el paciente. Pero también hay que tener en cuenta que pueden volverse inestables en cualquier momento, generalmente debido a un evento aterotrombótico coronario agudo causado por la ruptura o erosión de una placa de ateroma. Sin embargo, la enfermedad es crónica, la mayoría de las veces progresiva y, por tanto grave, incluso en períodos aparentemente silentes⁸.

Según las guías europeas de práctica clínica recientemente publicadas⁹, los pacientes con SCC sospechado o establecido se pueden clasificar dentro de seis distintos subtipos clínicos, estos son: 1) pacientes con sospecha de EAC y síntomas anginosos "estables" y/o disnea; 2) pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) *de novo* o disfunción del ventrículo izquierdo (VI) y sospecha de EAC; 3) pacientes asintomáticos o sintomáticos pero con síntomas estabilizados menos de 1 año después de un SCA o una revascularización; 4) pacientes asintomáticos o sintomáticos más de 1 año después del diagnóstico inicial (normalmente un SCA) o de una revascularización;

5) pacientes con angina y sospecha de enfermedad vasoespástica o microvascular; y 6) sujetos asintomáticos en los que se detecta EAC en el cribado o de forma incidental. Todos estos escenarios clínicos se clasifican dentro de la entidad de SCC pero se diferencian entre sí por que cada uno de ellos conlleva un distinto riesgos de presentar eventos cardiacos mayores adversos (ECMA) durante la evolución, en especial de muerte o IAM. Además, hay que tener en cuenta que debido a su naturaleza dinámica, el riesgo de estos pacientes puede cambiar con el tiempo, ya que el desarrollo de un SCA puede inestabilizar de forma aguda cada uno de estos escenarios clínicos. En este sentido, el riesgo puede aumentar como consecuencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) deficientemente controlados, modificaciones subóptimas del estilo de vida, terapia médica insuficiente o intentos de revascularización fallidos. Por el contrario, el riesgo puede disminuir como consecuencia de una prevención secundaria adecuada y una revascularización exitosa. Por lo tanto, los SCC estarán definidos según las diferentes fases evolutivas de la EAC, excluyendo todas aquellas situaciones clínicas en las que se sospeche o demuestre la participación de un evento aterotrombótico agudo en el cuadro clínico, como por ejemplo un SCA⁹.

2.2.3 Síndromes coronarios agudos

Los SCA son la consecuencia de la isquemia miocárdica aguda producida por la rotura o erosión de una placa de ateroma, conocida o no, que ya estaba presente en el árbol arterial coronario de forma estable hasta el momento del evento aterotrombótico agudo. La presentación clínica de los SCA es amplia. Abarca desde la muerte súbita, la inestabilidad eléctrica o hemodinámica con shock cardiogénico debido

a isquemia en curso, hasta pacientes que ya están sin dolor torácico en el momento de su consulta en urgencias¹⁰⁻¹². El síntoma principal que inicia el diagnóstico y la cascada terapéutica en pacientes con sospecha de SCA es el dolor torácico agudo. Según el electrocardiograma (ECG) y la determinación de los biomarcadores de lesión miocárdica, se pueden diferenciar tres entidades diferentes:

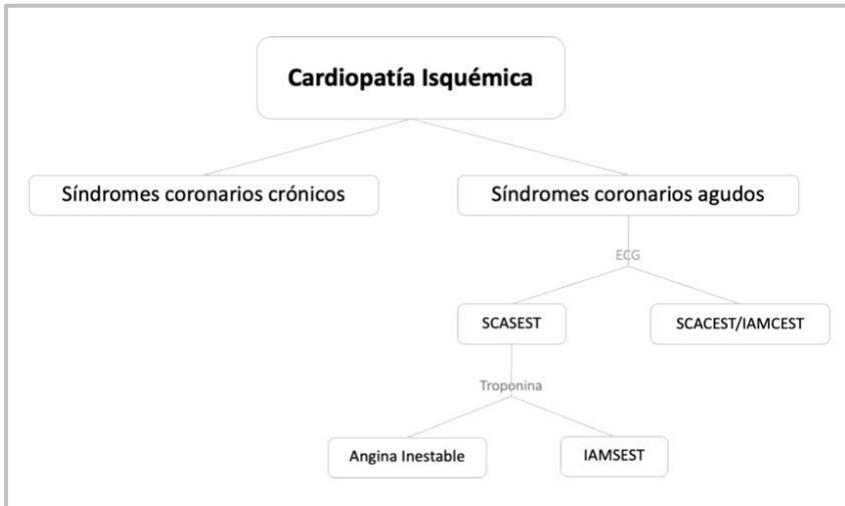
- *Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST)*¹⁰: Se diagnosticarán de SCA con elevación del segmento ST (SCACEST), todos aquellos pacientes con dolor torácico agudo y elevación persistente (> 20 min) del segmento ST en el ECG, lo cual generalmente refleja una oclusión aguda total de una arteria coronaria. El pilar del tratamiento en estos pacientes es la reperfusión inmediata, lo antes posible (< 2 horas), mediante intervención coronaria percutánea (ICP) primaria o, si no está disponible, mediante terapia fibrinolítica, para así reducir en la medida de lo posible el tamaño del IAM, es decir, de la necrosis miocárdica. Puesto que un cierto grado de necrosis miocárdica es inevitable, por muy rápido que actúen todos los eslabones de la cadena de la atención al IAM en su identificación y tratamiento, los biomarcadores de lesión miocárdica siempre estarán elevados. Estos, si el primer contacto médico se realiza de forma rápida y precoz porque el paciente ha consultado en un breve periodo de tiempo desde el inicio del dolor, pueden ser normales en su primera determinación (SCACEST) pero en las siguientes determinaciones seriadas siempre se elevarán por encima del límite superior de la normalidad, también denominado límite superior de referencia (LSR), pasando el cuadro clínico a ser denominado IAMCEST. El diagnóstico y tratamiento eficaz y precoz son las claves para poder conseguir un mejor pronóstico en los pacientes que padecen esta entidad.

- *Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST)^{11, 12}*: Los pacientes con dolor torácico agudo sugerente de SCA pero sin elevación persistente del segmento ST (SCASEST) pueden presentar un ECG normal o cambios sugerentes de isquemia en el ECG como por ejemplo la elevación transitoria (<20 min) del segmento ST, la depresión persistente o transitoria del segmento ST, la inversión de la onda T, ondas T planas o la pseudo-normalización de estas. A nivel miocárdico, la isquemia mantenida o intermitente frecuentemente se suele traducir en un cierto grado de necrosis de los miocardiocitos, produciendo una elevación directamente proporcional de los biomarcadores de lesión miocárdica, en especial de la troponina (Tn), lo que se denomina IAMSEST. En la mayoría de los casos está justificada y por tanto se recomienda una actitud invasiva, mediante la realización de una coronariografía preferente (primeras 72 horas) y una angioplastia coronaria trans-percutánea (ACTP) o revascularización quirúrgica si procede.

- *Angina Inestable^{11, 12}*: Con menor frecuencia, en los pacientes con SCASEST la isquemia no produce lesión miocárdica evidente, siendo normales los biomarcadores, y traduciéndose en lo que se denomina un cuadro de angina inestable. La angina inestable se define como la presencia de isquemia miocárdica en reposo o con un esfuerzo mínimo en ausencia de lesión o necrosis aguda miocárdica. En comparación con los pacientes con IAMSEST, los individuos con angina inestable tienen un riesgo sustancialmente menor de muerte y ECMA durante el seguimiento, y a su vez, parecen obtener menos beneficio de la terapia antiplaquetaria intensificada, así como como de las estrategias invasivas de revascularización. La angina inestable puede presentarse de una de estas tres formas: 1) como angina de

reposo, es decir, dolor de naturaleza y ubicación características que se produce mientras el paciente se encuentra sin hacer esfuerzos, en reposo, y durante períodos prolongados (> 20 min); 2) angina de nueva aparición, es decir, de inicio reciente (menos de 2 meses); o 3) angina *in crescendo*, es decir, angina previa, que aumenta progresivamente en gravedad e intensidad, y en un umbral más bajo, durante un corto período de tiempo. En este grupo cobra especial importancia y constituye un importante reto, la estratificación de riesgo de los pacientes basada en criterios clínicos, que permita definir la actitud y tratamiento posterior. La sospecha de angina inestable es un diagnóstico de trabajo que lleva a una evaluación del paciente en busca de evidencia de isquemia o en su defecto para una estratificación del riesgo de padecerla y consecuentemente de presentar ECMA a corto o medio plazo, de lo cual dependerá su manejo posterior. La evaluación de estos pacientes se basa en una historia clínica exhaustiva, un ECG precoz y seriado y la determinación (seriada) de biomarcadores de lesión miocárdica. En los pacientes con angina inestable identificados como de bajo-intermedio riesgo, es decir, que se caracterizan clínicamente por no recurrir la angina ni presentar signos de IC, no objetivarse alteraciones en el ECG inicial o posterior y la ausencia de elevación de los niveles de Tn por encima del LSR, se recomienda habitualmente una estrategia diagnóstica inicialmente no invasiva mediante la realización de técnicas de imagen para detección de isquemia antes de decidir realizar una estrategia invasiva (coronariografía).

Figura 2. Clasificación actual de la cardiopatía isquémica.



2.3 El dolor torácico en urgencias

2.3.1 Magnitud del problema del dolor torácico

El dolor torácico es una de las causas más frecuentes de consulta, tanto ambulatoria como hospitalaria, en los servicios de urgencias y por tanto, constituye hoy en día un problema de salud con un gran impacto en nuestro sistema sanitario¹³. Este trastorno, supone entre el 5% y el 20% del volumen total de las urgencias médicas, y se estima que por cada mil habitantes un hospital atiende una urgencia por dolor torácico al mes^{14, 15}. En Estados Unidos se producen más de 8 millones de consultas al año en los servicios de urgencias por dolor torácico agudo de origen incierto, suponiendo su manejo, un gasto económico estimado de 8 billones de dólares al año¹³.

Además, es uno de los síntomas que suscita una mayor inquietud entre los profesionales sanitarios, sobre todo por el amplio espectro de patologías que engloba^{16, 17}, que pueden ser desde una enfermedad banal y benigna, hasta la expresión de una patología cardiovascular grave con una elevada morbi-mortalidad; por tanto, normalmente conlleva un importante número de hospitalizaciones, pruebas diagnósticas y tratamientos, con el consiguiente consumo de recursos^{13, 15}. Sin embargo, tras la evaluación diagnóstica en urgencias de un paciente con dolor torácico agudo, sólo del 15% al 25% tienen realmente un SCA¹⁸.

En líneas generales, la evaluación clínica del dolor torácico es difícil y compleja¹⁹, sus síntomas y manifestaciones son frecuentemente atípicas²⁰⁻²²; la correlación entre la intensidad del dolor y su gravedad es mala y muchas veces subjetiva¹⁶; además, el ECG, que es la herramienta esencial en su evaluación, suele mostrar sólo alteraciones durante los episodios de dolor, siendo normales un 25% de los ECG que se ven en urgencias en la evaluación de los pacientes con dolor torácico^{23, 24}. Es por eso que según las series publicadas, aproximadamente entre el 30% y el 80 % de los pacientes evaluados en el servicio de urgencias por dolor torácico agudo acaban ingresando en el hospital para descartar un SCA, con el consiguiente sobrecoste económico y sanitario²⁵.

Los errores diagnósticos pueden acarrear consecuencias muy graves para el paciente y el médico responsable¹⁵⁻¹⁹. En este sentido, el problema más temido ante un paciente con dolor torácico en urgencias, es la posibilidad de no acertar en el diagnóstico y por tanto, remitir a su domicilio a un enfermo con una patología cardíaca potencialmente mortal, como por ejemplo un SCA, cuyo diagnóstico ha pasado

desapercibido. La frecuencia de este error se ha estimado entre un 2% a un 10% de los enfermos evaluados por dolor torácico en los servicios de urgencias²⁶⁻²⁸. Esto puede acarrear graves complicaciones médicas para el enfermo, ya que la mortalidad a corto plazo de los pacientes con un SCA que son dados de alta erróneamente desde un servicio de urgencias es el doble que la esperable si hubieran sido ingresados^{15, 18}; y también repercusiones legales para el médico, ya que se conoce que los costes legales derivados de los diagnósticos erróneos de SCA suponen las mayores pérdidas por litigios debidos a mala práctica en los servicios de urgencias^{19, 29, 30}.

Por el otro lado, está el ingreso innecesario de pacientes sin CI o de bajo riesgo de padecerla, bien por la inseguridad del médico responsable en el diagnóstico inicial o por un diagnóstico falsamente positivo, con el consiguiente consumo de recursos hospitalarios y el gasto económico que esto conlleva²⁵, así como las incomodidades para los pacientes, derivadas del ingreso en el hospital. Esto, no sólo ocasiona un consumo innecesario de recursos, si no que expone en muchos casos al paciente a riesgos derivados de pruebas diagnósticas invasivas³¹ y de tratamientos innecesarios, que de haberse realizado una correcta evaluación del paciente podrían haberse evitado.

La frecuencia, relevancia y complejidad del problema del dolor torácico, hacen imprescindible que aún a día de hoy, se deba profundizar más en el conocimiento del mismo, con especial atención a los procesos de evaluación y estratificación en las primeras horas de la llegada del paciente a los servicios de urgencias.

2.3.2 Concepto y etiopatogenia del dolor torácico agudo

El dolor torácico agudo se define como la percepción de dolor, molestia o discomfort de localización en el tórax, entre horquilla esternal y diafragma^{15, 16}. A grandes rasgos, la etiología del dolor torácico agudo se divide en traumática y no traumática, dependiendo de si hay una aparente relación con un traumatismo o si existen lesiones visibles o palpables en el tórax. Sin embargo, el dolor torácico al que nos referiremos durante todo el trabajo, es el dolor torácico no traumático, que es con diferencia el más relevante en el ámbito de urgencias y cardiología por todo lo ya expuesto. A su vez, el dolor torácico agudo no traumático se puede dividir dependiendo de su origen en cardiovascular o no cardiovascular. En la tabla 1 se muestran las principales causas de dolor torácico agudo¹⁷.

Según las series publicadas, entre los pacientes que consultan al servicio de urgencias con dolor torácico agudo, se puede esperar que un 5-10% presenten un IAMCEST, 15-20% un SCASEST, 10% angina inestable, 15% otras ECV no isquémicas y un 50% enfermedades no cardíacas¹¹. Es por tanto importante recalcar que realizar un diagnóstico diferencial preciso y acertado de las causas del dolor torácico dentro de un marco de tiempo razonable, y conseguir diferenciar entre un dolor torácico agudo de origen cardiovascular y no cardiovascular en el ámbito de urgencias, puesto que esto tendrá importantes implicaciones pronósticas y de manejo en los pacientes, es el principal desafío para todo el personal sanitario involucrado en la evaluación clínica y el tratamiento de los pacientes que consultan por dolor torácico agudo³².

Tabla 1. Principales causas de dolor torácico agudo.

Cardiovascular	No Cardiovascular
Cardiopatía isquémica: SCA y SCC	Neumológico: neumonía, neumotórax, EPOC, asma agudo, traqueobronquitis, derrame pleural, infarto pulmonar
Pericarditis	
Miocarditis	
Síndrome aórtico agudo	Pleuritis, mediastinitis
Tromboembolismo pulmonar agudo	Digestivo: ERGE, espasmo esofágico, esofagitis, hernia de hiato, úlcera péptica gastritis, colecistitis, pancreatitis
Miocardopatía de Tako-Tsubo	
Miocardopatía hipertrófica	
Taqui/Bradiarritmias	Neoplasias
Valvulopatías	Costocondritis, síndrome de Tietze
Miocardopatías infiltrativas	Fractura/contusión costal
Derrame pericárdico	Herpes zóster
Hipertensión pulmonar	Neuro-muscular: contractura muscular, enfermedad discal cervical, neuropatías
Crisis/emergencia hipertensiva	
Insuficiencia cardíaca aguda	Psicógeno: trastorno por angustia, estrés, síndrome ansioso depresivo
Contusión cardíaca	

2.3.3 Evaluación inicial del dolor torácico agudo en urgencias

En la evaluación inicial del dolor torácico agudo en urgencias, una cuidadosa anamnesis, una completa exploración física, el ECG y la analítica, son los pilares básicos sobre los que se construye una adecuada valoración clínica, al igual que en la mayor parte de los síndromes en medicina, para así poder llegar finalmente a un diagnóstico eficaz y un tratamiento más acertado e idóneo³³⁻³⁶.

- *ECG*: Es la prueba esencial e inicial a realizar ante un paciente que consulta con dolor torácico tras descartar la presencia de signos de gravedad inminente en el triaje (hipotensión, taqui/bradicardia y/o

desaturación). Según las guías de práctica clínica¹⁰⁻¹², ante todo paciente que consulta en el servicio de urgencias por dolor torácico no traumático se debe de realizar un ECG de reposo de 12 derivaciones en menos de 10 minutos desde el primer contacto médico, con el objetivo de identificar o descartar un SCA de alto riesgo, es decir con cambios en el ECG, ya que el pronóstico de estos pacientes es claramente peor a corto-medio plazo. Si en el momento en el que se realiza el ECG en urgencias el paciente no presenta dolor, la rentabilidad de esta prueba diagnóstica es menor, y en ese caso, su normalidad no excluye causas cardiacas potencialmente graves. Se estima que alrededor de un 25% de los pacientes que consultan por dolor torácico agudo en urgencias presentan un ECG completamente normal^{23, 24}. Por tanto, para la correcta y completa valoración del ECG, es conveniente, si es posible, obtener un ECG con y sin dolor, y comparar con ECG previos. La presencia de alteraciones basales en el ECG (presencia de bloqueo completo de rama izquierda del haz de his (BCRIHH), hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI), IAM previo, marcapasos, síndrome de preexcitación o toma de digoxina) dificulta su interpretación, y la seriación del ECG durante la estancia del paciente en urgencias puede ser útil para el diagnóstico y, sobre todo, para la exclusión de cardiopatía isquémica al aumentar su sensibilidad. Se estima que la tasa de IAM en pacientes con dolor torácico agudo y ECG normal sólo es del 1% al 4%, sin embargo aunque la normalidad de la seriación de los ECG durante la estancia en urgencias del paciente tiene un elevado valor predictivo negativo (VPN) para SCA, no es 100% fiable¹⁵.

- *Anamnesis e historia clínica:* El principal objetivo es establecer la probabilidad pre-test de que un paciente que consulta por dolor torácico agudo presente EAC, en especial un SCA. Por tanto, como ya

se ha comentado, tras descartar la presencia de signos de gravedad inminente y evidenciar la ausencia de alteraciones significativas en el ECG sugestivas de SCACEST, se debe de realizar una historia clínica cuidadosa y completa que debe incluir: 1) antecedentes personales y familiares (en especial antecedentes de CI, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica) , FRCV: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipemias (DL), obesidad y/o tabaquismo) y medicación farmacológica actual; 2) descripción completa de las características del dolor torácico, incluyendo localización e irradiación, intensidad, tipicidad, duración y progresión, forma de comienzo y desaparición, y circunstancias relacionadas con su aparición; 3) síntomas asociados como diaforesis, mareo, náuseas, vómitos, palpitaciones, síncope, disnea, fiebre, tos o expectoración; y 4) la presencia o no de cuadros similares previos y sus similitudes. Aunque de por sí sola la historia clínica es insuficiente para excluir la presencia de EAC, es posible lograr un alto grado de certeza en su diagnóstico basándose únicamente en ella³⁷, aunque la exploración física y las pruebas complementarias suelen ser necesarias para confirmar el diagnóstico, excluir diagnósticos alternativos y evaluar la gravedad de la enfermedad subyacente. Además, puede ayudar a establecer el perfil clínico probable (isquémico, pleuro-pericárdico, mecánico u otro), del cual dependerán las exploraciones complementarias, manejo y tratamientos subsecuentes. Y en los pacientes con sospecha de SCA o en los cuales éste no se puede descartar, nos permite estratificar su riesgo, como después veremos, y por tanto nos orienta en el manejo y la toma de decisiones posteriores.

El dolor torácico anginoso causado por isquemia miocárdica generalmente dura minutos y se describe a menudo como presión,

opresión, pesadez, ardor o quemazón. La localización suele ser subesternal o precordial, y el dolor puede irradiar al cuello, mandíbula, epigastrio o brazos. A menudo aparece en relación con el esfuerzo o el estrés emocional y se alivia con el descanso, al cesar el esfuerzo, o los nitratos sublinguales. La anamnesis se suele utilizar clásicamente para clasificar los síntomas isquémicos de angina como típicos, atípicos o catalogar el dolor torácico como no cardíaco (sus definiciones se resumen en la tabla 2)^{8,9}. Esta clasificación, aunque subjetiva, es útil en la práctica y ha demostrado su valor para determinar la probabilidad de EAC obstructiva^{38,39}. Sin embargo, varios estudios publicados en los últimos años han observado que la mayoría de los pacientes con sospecha de EAC se presentan con dolor torácico atípico o no anginoso²⁰⁻²⁴, y sólo aproximadamente un 10-15% presentan angina típica^{38,40}.

Tabla 2. Clasificación clínica clásica para la sospecha de síntomas anginosos.

Angina típica (confirmada)	Cumple las tres características: 1) Opresión retroesternal, en cuello, mandíbula, hombro o brazo; 2) Provocada por el ejercicio físico o el estrés; 3) Se alivia con el reposo o los nitratos en 5 min.
Angina típica (probable)	Cumple dos de las tres características
Dolor torácico no cardíaco	Cumple una o ninguna característica

- *Exploración física:* Una completa exploración física por órganos y sistemas debe realizarse en todo paciente que acude a urgencias, sea cual sea la razón de su consulta, para una valoración global del enfermo. Sin embargo, en el paciente que acude por dolor torácico, esta es si cabe aún más importante, ya que alteraciones en las constantes vitales (tensión arterial (TA), frecuencia cardiaca (FC), frecuencia respiratoria (FR) y saturación de oxígeno (SatO₂)) suelen traducir signos de gravedad e inestabilidad hemodinámica y por eso, se han de tomar y registrar inmediatamente a su llegada a urgencias⁴¹. En los pacientes con dolor torácico, la exploración física suele ser normal o inespecífica, pero nos podría orientar el diagnóstico hacia determinadas causas como una IC, valvulopatías, miocardiopatía hipertrófica o enfermedades del pericardio o la aorta. El dolor torácico que se reproduce a la palpación con la presión sobre la pared torácica sugiere una etiología musculoesquelética pero no elimina por completo la posibilidad de que el paciente presente angina por EAC^{8,9}.

- *Radiografía (Rx) de tórax:* Debe realizarse siempre después del ECG ante un paciente con dolor torácico. Ayuda en la evaluación del dolor de origen pleuropulmonar, osteomuscular, traumático, y en pacientes con sospecha de patología mediastínica o aórtica. Además, aporta información complementaria en pacientes con sospecha de origen cardiaco, al permitir la valoración del tamaño cardiaco y de vasos principales, así como detectar signos de IC y la caracterización de sondas u otros dispositivos intracardiacos que también pueden ser el origen de la molestia⁹.

- *Analítica con biomarcadores de lesión miocárdica:* Toda analítica solicitada en la evaluación de un paciente con dolor torácico debe incluir un hemograma básico y una bioquímica con biomarcadores

de lesión miocárdica. Los biomarcadores de lesión miocárdica han sido históricamente esenciales ante la sospecha de origen cardíaco y/o isquémico del dolor, ya que permite confirmar o descartar con la suficiente seguridad el diagnóstico de IAM sin ECG concluyente. Posteriormente, en el apartado “2.4 Biomarcadores para el diagnóstico de lesión miocárdica: la troponina” ahondaremos más en estos biomarcadores, profundizando especialmente en el papel actual de la troponina cardíaca de alta sensibilidad (TnC-as), y en su valor diagnóstico y pronóstico en la evaluación de los pacientes con dolor torácico.

- *Otras pruebas complementarias disponibles en el servicio de urgencias:* Estas pruebas no están recomendadas de rutina en la evaluación inicial de los pacientes que acuden al servicio de urgencias por dolor torácico agudo, sin embargo, están disponibles de urgencia cuando son necesarias y pueden ser de utilidad en el diagnóstico específico de determinadas causas de dolor torácico, como por ejemplo la ecocardiografía transtorácica (ETT) o transesofágica (ETE) para el diagnóstico de disección aórtica o taponamiento cardíaco; la tomografía axial computerizada (TAC) para el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo, síndrome aórtico agudo o patología digestiva-abdominal; e incluso la ecografía abdominal para descartar causa digestiva o abdominal que a veces se reflejan al tórax.

2.4 Biomarcadores para el diagnóstico de lesión miocárdica

2.4.1 Concepto y revisión histórica

El concepto de biomarcador o marcador biológico, define a todas aquellas sustancias utilizadas como indicador de un estado biológico. A lo largo de la historia, en el ámbito de la cardiología, se han desarrollada multitud de biomarcadores para el diagnóstico de IAM y de lesión miocárdica⁴². Ya desde los años 60, se utilizaban marcadores como la aspartato aminotransferasa (AST) o la creatin quinasa (CK) para su detección, pero carecían de cardioespecificidad, ya que se elevaban en hepatopatías y lesiones del músculo esquelético, respectivamente. En los años 80 se comercializó la isoenzima MB de CK (CK-MB), que se elevaba en plasma a partir de las 4-6 horas del inicio del SCA y permanecía elevada durante 24-36 horas, pero carecía también de la cardioespecificidad necesaria y no permitía la detección precoz del IAM, sin embargo debido a su rápida cinética de eliminación se consideraba un buen biomarcador de reinfarto^{43,44}. Es por eso que en los años 90 y 2000, el desarrollo y la implementación del uso en la práctica clínica habitual de la troponina cardiaca (TnC) y la mioglobina, que permitían una detección más específica y precoz del IAM, supuso un gran impacto en la gestión y el manejo de los SCA, al ofrecer mayores ventajas logísticas desde el punto de vista diagnóstico y pronóstico⁴⁴. Además, a lo largo de los años, multitud de otros marcadores como por ejemplo la proteína C reactiva, la mieloperoxidasa o la interleuquina 6, que son reactantes de fase aguda reflejo del proceso inflamatorio tras una agresión a nivel miocárdico, se han estudiado para determinar su papel diagnóstico y pronóstico en el SCA⁴⁵.

En la actualidad, la TnC-as es el biomarcador de elección para la detección de lesión miocárdica y el diagnóstico de IAM, al ser con diferencia el más sensible, específico y precoz, por lo que su uso de rutina en la práctica clínica se ha instaurado a lo largo de todo el mundo⁴⁶.

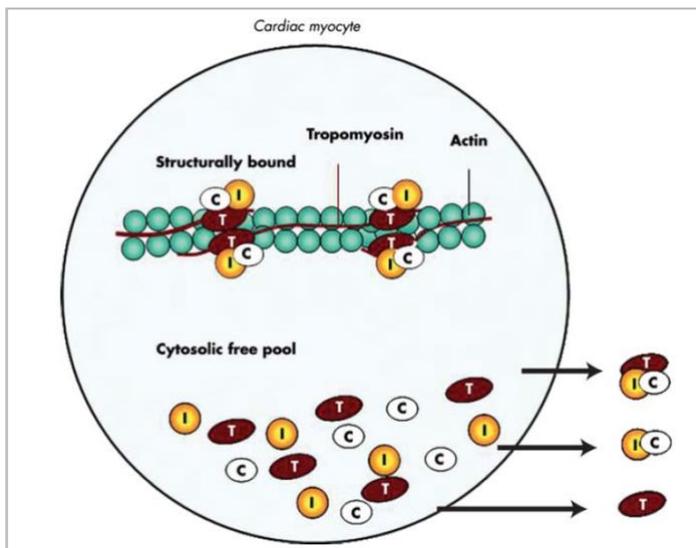
2.4.2 Estructura y fisiología de la troponina

La troponina (Tn) es una proteína que forma parte del aparato contráctil de las células del miocardio y el músculo esquelético (figura 3), gobernando el acoplamiento excitación-contracción del músculo. Está presente a lo largo de los filamentos delgados de las miofibrillas junto con la tropomiosina, y regulan la interacción calcio-dependiente de actina y miosina. Es un complejo proteico heterotrimérico, es decir, está constituido a su vez por tres tipos de isoformas moleculares, que se denominan dependiendo de la función que llevan a cabo: 1) la troponina T (TnT), que permite la unión del complejo de troponina a la tropomiosina del filamento delgado; 2) la troponina I (TnI), que inhibe la unión actina-miosina en ausencia de calcio al inhibir la hidrólisis enzimática del adenosin trifosfato (ATP); y 3) la troponina C (Tn-C) que permite la unión al calcio liberado por el retículo sarcoplásmico celular. La unión del calcio a su receptor específico en la célula muscular produce la inhibición de la acción de la TnI sobre la tropomiosina, permitiendo la formación de los puentes actina-miosina y activando de esta manera la contracción miocárdica⁴⁷.

Las tres isoformas de Tn descritas se pueden encontrar también en el músculo esquelético, sin embargo las isoformas cardiacas de TnT (TnCT) y TnI (TnCI) se expresan exclusivamente en el corazón y son significativamente diferentes en su estructura a las del músculo

esquelético, convirtiéndolas en la diana ideal para desarrollar inmunoensayos específicos y por ello, son actualmente los biomarcadores de referencia utilizados para la evaluación de la lesión miocárdica⁴⁸. Si bien, la isoforma de Tn-C es estructuralmente idéntica a la del músculo esquelético y por ello nunca se ha intentado utilizar como biomarcador cardíaco específico. Hasta el momento, no existe ningún caso descrito en el que la lesión de tejidos extra-cardíacos produzca una elevación de TnCI. Sin embargo, si se han publicado trabajos que muestran que lesiones del músculo esquelético pueden expresar proteínas que son detectadas por el inmunoensayo de TnCT, lo que lleva a pensar que en algunos casos, elevaciones de TnCT pudieran tener un origen extracardiaco⁴⁹.

Figura 3. Representación esquemática del filamento delgado miofibrilar cardíaco. Las troponinas cardíacas existen en forma estructural (unidas) y en una reserva citosólica libre, y pueden ser liberadas por los miocitos como complejos o como proteínas libres⁵⁰.



2.4.3 Fisiopatología de la isquemia miocárdica y la troponina

Como ya se ha comentado antes, los SCA son producidos principalmente por la isquemia miocárdica aguda secundaria a la obstrucción del flujo coronario y al desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio, lo cual altera su capacidad contráctil y la función del corazón en su conjunto^{5,6}.

A nivel celular y molecular, este desequilibrio produce que el metabolismo aeróbico de las miocardiocitos se reduzca progresivamente hasta que pasa a ser anaeróbico, generando acidosis celular y agotando las reservas energéticas. La participación del metabolismo aeróbico, el cual proporciona la energía necesaria en forma de ATP, es fundamental para el correcto funcionamiento de la célula miocárdica y por tanto de la función cardíaca⁵¹.

En fases tempranas de la isquemia, la acidosis celular produce el desplazamiento de los iones de calcio de las miofibrillas consecuencia de la generación de radicales de hidrogeno por el metabolismo anaeróbico. La afectación de la bomba de hidrogeniones (Na^+/K^+ ATPasa) genera la salida de iones de potasio al espacio extracelular y la entrada de iones sodio al espacio intracelular, produciendo cambios en el potencial transmembrana y en el equilibrio osmótico, así como la activación de proteasas y fosfolipasas, generando una importante afectación de las estructuras celulares del miocito⁵¹. Si la isquemia es de corta duración, ocasionará un daño reversible caracterizado por la ausencia de marcadores de lesión miocárdica en la analítica, padeciendo el paciente una angina inestable^{11,12}.

En fases más avanzadas, cuando la lesión miocárdica ya es irreversible, se liberan moléculas citoplasmáticas con actividad enzimática como la CK, lactato deshidrogenasa (LDH), AST o

mioglobina, así como también proteínas estructurales como la TnC⁵¹. Si la isquemia es suficiente y produce la elevación de marcadores de lesión miocárdica, se catalogará de IAM¹⁰⁻¹².

2.4.4 Definición de lesión miocárdica aguda e IAM

Los biomarcadores complementan la evaluación clínica y el ECG de 12 derivaciones en el diagnóstico, la estratificación de riesgo y el manejo de los pacientes con dolor torácico agudo y por tanto, su determinación es obligatoria siempre que exista sospecha de SCASEST¹¹.

La detección de elevaciones plasmáticas de TnC por encima del LSR, se ha interpretado clásicamente como marcador de lesión miocárdica irreversible, traducción de la necrosis de los cardiomiocitos. Aunque es cierto, que en la mayoría de los casos los valores elevados de TnC reflejan dicha lesión de las células del miocardio, esta no nos aporta información sobre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes⁴⁶ e incluso se ha llegado a observar que su elevación puede producirse incluso tras estreses fisiológicos en corazones normales⁵²⁻⁵⁴. La evidencia científica a partir de estudios experimentales sugiere que la TnC puede ser liberada al plasma por diferentes procesos fisiológicos normales o incluso en circunstancias asociadas a lesiones miocárdicas reversibles. Entre estos mecanismos se encuentra por ejemplo la apoptosis celular de los miocitos, la liberación celular de productos de degradación proteolítica de la troponina sin que exista muerte celular, o la regeneración normal de los miocitos^{55, 56}. No obstante, es clínicamente imposible distinguir qué aumentos de los niveles de TnC se deben a qué mecanismos.

Independientemente del mecanismo, el término de lesión miocárdica o daño miocárdico debe usarse por definición cuando exista evidencia de concentraciones elevadas de TnC con al menos un valor por encima del percentil 99 para el LSR, es decir, un valor por encima del percentil 99 para una población de referencia normal, sin cardiopatía. A su vez, la lesión miocárdica se considerará aguda cuando además se produzca un aumento y/o disminución de los niveles de TnC en su seriación. Por su parte, el término IAM debe utilizarse cuando existe una lesión miocárdica aguda junto con evidencia clínica de isquemia miocárdica, es decir, debe existir al menos uno de los siguientes: 1) síntomas de isquemia miocárdica aguda; 2) cambios en el ECG sugestivos de isquemia aguda y no presentes en ECG previos; 3) desarrollo de ondas Q patológicas; 4) evidencia por técnicas de imagen de miocardio no viable o de aparición de alteraciones de la contractilidad segmentaria no conocidas y compatibles con etiología isquémica aguda; o 5) identificación de un trombo coronario agudo mediante angiografía o autopsia⁴⁶.

La lesión miocárdica no sucede exclusivamente en la CI, y puede detectarse en contextos clínicos muy diversos, desde patologías cardiacas no isquémicas hasta patologías extracardiacas o incluso en determinadas situaciones en sujetos sanos. La evidencia científica publicada al respecto demuestra que en todas ellas, la elevación de TnC tendrá importantes implicaciones pronósticas^{50, 57}. Las principales causas de elevación de TnC se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Principales causas de elevación de TnC.

Cardiacas	Extracardiacas
Cardiopatía isquémica (SCA y SCC)	Tromboembolismo pulmonar agudo
Insuficiencia cardiaca aguda y crónica	Crisis/emergencia hipertensiva
Miocarditis y miopericarditis	Síndrome aórtico agudo
Miocardopatía de Tako-Tsubo	Hipertensión pulmonar
Taquiarritmias	Enfermedad renal crónica
Valvulopatías	Enfermedades infiltrativas
Miocardopatía hipertrófica	Shock o hipotensión
Miocardopatías infiltrativas	Sepsis o enfermedades infecciosas
Procedimientos cardiacos (cirugías, intervencionismo percutáneo, ablaciones con catéter, cardioversión eléctrica...)	Cuadros neurológicos agudos
	Pacientes críticos
	Ejercicio físico extenuante
Contusión cardiaca	Rabdomiolisis

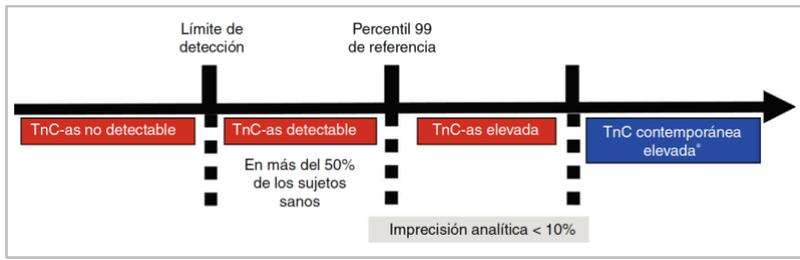
2.4.5 Técnicas de determinación analítica de la troponina

Los primeros inmunoensayos para la detección y cuantificación de las isoformas de TnCT y TnCI se comercializaron en los años 90. Esta primera generación, carecía de la precisión necesaria, ya que sólo era capaz de medir valores relativamente elevados. Y además mostraba reacción cruzada con la Tn del músculo esquelético al haber usado Tn bovina como material de referencia, lo que muchas veces hacía difícil el poder identificar su origen cardiaco. Posteriormente, con el desarrollo de inmunoensayos que utilizaban TnC recombinante humana⁵⁸, dicha limitación se consiguió solucionar, e incluso nos permitía la medición de concentraciones muy inferiores, proporcionando un perfil de mayor sensibilidad y especificidad en comparación con la CKMB en la detección precoz de la lesión

miocárdica. Inicialmente, estos test mostraban una elevada imprecisión analítica lo que conllevaba el no poder medir con exactitud el LSR, que constituye el valor de corte recomendado para diagnosticar la lesión miocárdica⁵⁹. Pero con el paso de los años y el desarrollo continuo, la precisión analítica de los inmunoensayos de TnC se consiguió mejorar progresivamente, pasando por la creación de los denominados métodos sensibles y llegando finalmente a los ultrasensibles o de alta sensibilidad de hoy en día⁶⁰. Como ya se ha explicado, por consenso, el percentil 99 es el valor de Tn a partir del cual se considera que existe una lesión miocárdica significativa. Este nivel discriminatorio se designa como el nivel de decisión para el diagnóstico de IAM y debe ser estimado para cada ensayo específico con un control de calidad apropiado en cada laboratorio¹¹. Los criterios para el incremento de dichos valores de Tn deben definirse a partir de un perfil de precisión óptimo que se describe por el coeficiente de variación (CV) en el percentil 99 del LSR y que debe ser $\leq 10\%$. Una mejor precisión permite realizar ensayos más sensibles y fiables, facilitando la detección de concentraciones mínimas, e incluso de variaciones mínimas en los niveles de TnC circulante. Los ensayos de TnC sensible o convencional, también denominada contemporánea, miden valores de TnC por encima del “límite de detección” (LD) o “nivel mínimo de detección” pero inferiores al percentil 99 ($<$ percentil 99) en menos del 35% de la población de referencia. A su vez, un ensayo se define como de alta sensibilidad o ultrasensible cuando es capaz de detectar niveles de TnC por encima del LD pero $<$ percentil 99 en más del 50% de la población de referencia (sujetos sanos) y tiene un CV (imprecisión analítica) $\leq 10\%$ para medir las concentraciones correspondientes al percentil 99 del LSR⁶¹ (figura 4). Los diferentes inmunoensayos

disponibles hoy en día de TnC son de alta sensibilidad (TnC-as) y se basan en el uso de anticuerpos monoclonales para la detección de las diferentes isoformas de troponina (TnCT-as y TnCI-as), las cuales se ha visto que tienen una similar precisión diagnóstica para la detección de IAM cuando se comparan entre si¹¹.

Figura 4. Esquema de concentraciones crecientes de TnC en sangre para representar las aportaciones de la TnC-as sobre la convencional o contemporánea⁶¹.



2.4.6 Utilidad clínica de la troponina de alta sensibilidad

Como hemos visto, la TnC tienen un valor esencial para el diagnóstico y la toma de decisiones en el paciente con dolor torácico agudo, y conlleva también importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas. Ésta, posee una vida media plasmática de sólo 2 horas, pero presenta a su vez una ventana diagnóstica amplia debido a su liberación continua desde las células dañadas⁶². Hasta el desarrollo de la TnC-as, la TnC convencional solamente podía detectarse a partir de las 4-6 horas del evento agudo, por lo que era un marcador de baja sensibilidad particularmente en las primeras horas del IAM, necesitando determinaciones posteriores seriadas para confirmar o descartar la presencia de SCA. La TnCT presentaba un máximo a las

12 horas, con una meseta hasta las 48 horas y un descenso posterior, normalizándose a los 10 días (5-15 días). Mientras que la TnCI presentaba una cinética similar pero con un tiempo de normalización menor (5-10 días)⁶³. La vida media larga de la TnC en el plasma podía, en algunos casos concretos, enmascarar la aparición de un reinfarto. Por lo que en estos casos, se utilizaba la CK-MB, un marcador de vida media plasmática más corta, para su detección^{43, 44}.

Durante los últimos años, los hospitales han ido sustituyendo los métodos convencionales de detección de TnC por los de alta sensibilidad, que como hemos visto permiten medir con mayor precisión y fiabilidad analítica mínimas concentraciones de TnC que antes pasaban desapercibidas, y por tanto pueden identificar cualquier cantidad de daño miocárdico^{64, 65}. Los resultados observados en estudios multicéntricos han demostrado sistemáticamente que en comparación con las TnC convencionales, la TnC-as tiene un mayor VPN y sensibilidad (S), y por tanto una superior precisión diagnóstica para detectar el IAM, especialmente en pacientes que consultan precozmente tras el inicio del dolor torácico^{10, 11, 46}. Su implantación en la práctica clínica diaria ha originado secundariamente un aumento del número de diagnósticos de IAMSEST, aproximadamente un incremento absoluto del 4% y relativo del 20%, a expensas de reducir en la misma proporción el diagnóstico de anginas inestables¹¹; así como un marcado incremento de pacientes con patología cardiaca, isquémica o no, pero en los que se detecta daño miocárdico y que como consecuencia, presentarán un mayor riesgo cardiovascular y peor pronóstico en el seguimiento que los pacientes con TnC estrictamente normal (< percentil 99)⁶⁶.

Debido a ello, podemos establecer que la introducción de las TnC-as ha cambiado en cierta manera la práctica clínica habitual. Por un lado, la utilización de TnC-as ha mejorado la sensibilidad para el diagnóstico del IAM pero por otro, ha reducido su especificidad diagnóstica, aumentando por tanto el número de falsos positivos, ya que el daño miocárdico detectado, especialmente cuando es de poca extensión, puede ser de cualquier causa, no sólo isquémica. Estos falsos positivos pueden traducir desde un amplio espectro de patologías con muy distintos pronósticos (tabla 3) hasta incluso verdaderos falsos positivos sin ninguna repercusión pronóstica⁶².

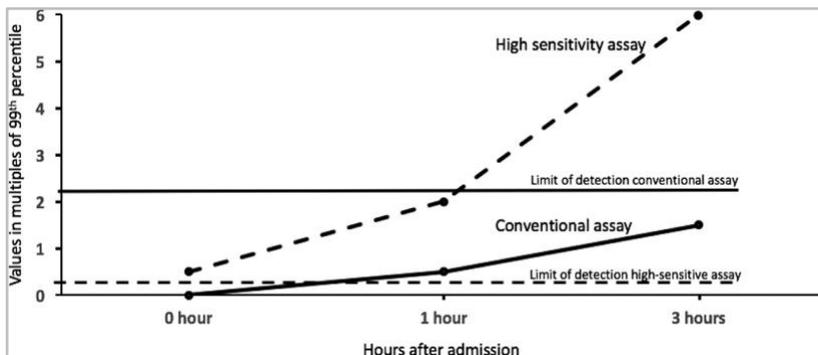
Como en la medicina actual y debido a las repercusiones médico-legales que ello conlleva, ante un paciente con dolor torácico se tiende a priorizar el diagnóstico de SCA sobre otros posibles diagnósticos, el uso de TnC-as provoca incertidumbre en los servicios de urgencias y sobrecarga en los de cardiología, conllevando ingresos y pruebas complementarias en muchos casos innecesarias, con su correspondiente consumo de recursos y gasto económico⁶¹.

De igual modo, el análisis de la dinámica de los cambios en los valores de TnC (denominado “delta troponina” (Δ Tn) o “curva de troponina”) puede mejorar el rendimiento diagnóstico en el SCA. Sin embargo, la evidencia disponible al respecto es controvertida. Recientemente se ha analizado el valor de la Δ Tn para el diagnóstico y pronóstico del dolor torácico, observando que hasta en el 37% de los pacientes con TnC-as elevada pero sin Δ Tn significativa, definido como <20% de incremento relativo o <9 ng/l de incremento absoluto, se llegó al diagnóstico de IAM⁶⁷.

Entre las ventajas clínicas que ha aportado el uso generalizado de las TnC-as, además de su elevada precisión y sensibilidad para

confirmar (“*rule-in*”) o descartar (“*rule-out*”) el IAM, está, como ya hemos comentado antes, su mayor precocidad para hacerlo, ya que permite detectar elevaciones de las concentraciones por encima del LSR ya a partir de la primera hora desde el inicio de los síntomas, es decir desde que se produce el infarto isquémico, y siendo su elevación mucho más temprana que la de la TnC convencional (figura 5), pero permanecen elevadas durante un período de tiempo similar, varios días.

Figura 5. Comparación entre los inmunoensayos de TnC convencional y TnC-as. Con la TnC convencional, los niveles están por debajo del LD durante las primeras 3 horas tras el inicio del IAM y las mediciones deben repetirse de 6 a 12 horas más tarde para detectar un aumento significativo. Con la TnC-as, se pueden medir niveles muy bajos en el momento de la consulta a urgencias y se puede detectar cualquier cambio mínimo después de 1 hora, lo cual permite un diagnóstico más precoz del IAM⁶⁸.



En los últimos años, tras la generalización de la TnC-as, se han desarrollado numerosos algoritmos basados en ella para descartar rápidamente un SCA en urgencias. De hecho, las actuales guías

europeas de práctica clínica de diagnóstico y manejo del SCASEST¹¹, a diferencia de las anteriores guías, recomiendan los algoritmos de “*rule-in*” y “*rule-out*” rápido. Estos algoritmos se basan en que debido a la mayor sensibilidad y precisión diagnóstica para la detección de IAM de las TnC-as, el intervalo de tiempo hasta la segunda determinación de estas se puede acortar, lo cual reduce sustancialmente el retraso en el diagnóstico, traducándose en estancias más cortas en urgencias y menores costes⁶⁹⁻⁷⁴. Estas mismas guías de práctica clínica¹¹ recomiendan utilizar el algoritmo 0 h / 1 h (como opción de elección, realizando las determinaciones de TnC-as a las 0 horas y 1 hora de la llegada a urgencias) o el algoritmo de 0 h / 2 h (como segunda mejor opción, con la seriación de TnC-as a la llegada a urgencias (0 horas) y a las 2 horas de ésta), basándose en estudios prospectivos y multicéntricos bien validados⁷⁵⁻⁷⁷. Los umbrales óptimos para el “*rule-out*” se seleccionaron para permitir una S mínima y un VPN del 99%, y a su vez, los umbrales óptimos para el “*rule-in*” se seleccionaron para permitir un valor predictivo positivo (VPP) mínimo del 70%. Estos algoritmos posteriormente se desarrollaron en amplias cohortes de derivación y se validaron externamente en cohortes independientes¹¹. Como alternativa, se puede considerar el algoritmo anterior de 0 h / 3 h¹², sin embargo, estudios publicados sugieren que este algoritmo parece tener menor eficacia y seguridad en comparación con los otros dos a la hora de confirmar o descartar un IAM⁷⁶⁻⁷⁸. Además, la alta seguridad y eficacia de aplicar los algoritmos de 1 h y 2 h se ha confirmado recientemente en estudios de implementación en vida real^{74,78}, incluido un ensayo clínico randomizado⁷⁹. Estos algoritmos de 1 h y 2 h, se basan en dos conceptos: primero, que la TnC-as es una variable continua y por tanto, la probabilidad de IAM aumenta

conforme aumentan los valores de TnC-as⁶³; segundo, los cambios absolutos precoces de los niveles de TnC-as a la 1 h y 2 h se pueden usar como surrogados de los cambios absolutos de los niveles a las 3 h o 6 h, y proporcionan un valor diagnóstico añadido para el manejo precoz de los pacientes con dolor torácico, sobre todo si consultan de forma temprana, al poco tiempo del inicio de los síntomas⁸⁰.

Hay que tener en cuenta también, que los puntos de corte de los niveles de TnC-as en los algoritmos de 1h y 2 h son específicas para cada ensayo (tabla 4). Se ha demostrado que el VPN para descartar IAM en los pacientes a los que se les daba el alta (“*rule-out*”) según estos algoritmos sobrepasaba el 99% en varias cohortes de validación⁸¹. Por su parte, su VPP para detectar IAM en los pacientes que no cumplían criterios de alta precoz sino de ingreso (“*rule-in*”) según los algoritmos, estuvo en torno a 70-75%⁷⁷. Es por ello, que los algoritmos de 1 h y 2 h tal y como se recomienda, sólo deben usarse si los integramos globalmente dentro de una evaluación clínica detallada y junto con un ECG de 12 derivaciones. Usados de esta manera, permiten la identificación de los pacientes de bajo riesgo candidatos a un alta precoz y manejo ambulatorio con una elevada precisión y seguridad. Otra característica es que los algoritmos se pueden aplicar a todos los pacientes con dolor torácico independientemente de cuando se haya iniciado el dolor. La seguridad (cuantificada por el VPN) y la sensibilidad han demostrado ser muy altas (> 99%), incluso en el subgrupo de pacientes que consultan muy pronto (inicio del dolor < 2 horas)⁷⁷. Sin embargo, debido a la tiempo-dependencia de la liberación de troponina tras la isquemia y el número moderado de pacientes que se presentan < 1 h después del inicio del dolor torácico en los estudios, se debe considerar una determinación adicional de TnC-as a las 3 h en

pacientes que se presenten < 1 h y hayan sido triados de bajo riesgo (“rule-out”).

Dado que se han descrito aumentos tardíos de TnC-as en el 1% de los pacientes, se deben realizar determinaciones seriadas de TnC-as si la sospecha clínica sigue siendo alta o siempre que el paciente persista con el dolor torácico (dolor torácico continuo) o este se repita (recurrente)⁸². Por tanto, una TnC-as seriada normal descarta casi por completo el IAM pero no puede descartar por completo la presencia de angina inestable. Adicionalmente, determinados estudios han observado que cualquier nivel de TnC elevada se asocia a una mayor probabilidad de SCA, así como que niveles indetectables (< LD) de TnC tras 2 determinaciones seriadas podrían descartarlo⁸⁵.

Tabla 4. Puntos de corte específicos en ng / l para cada inmunoensayo de TnC-as dentro de los algoritmos 0 h / 1 h y 0 h / 2 h.

Algoritmo 0 h / 1 h	Muy bajo	Bajo	No Δ 1 h	Alto	Δ 1 h
TnC-as T (Elecsys; Roche)	<5	<12	<3	≥52	≥5
TnC-as I (Architect; Abbott)	<4	<5	<2	≥64	≥6
TnC-as I (Centaur; Siemens)	<3	<6	<3	≥120	≥12
TnC-as I (Access; Becham Colulter)	<4	<5	<4	≥50	≥15
TnC-as I (Clarity; Singulex)	<1	<2	<1	≥30	≥6

TnC-as I (Vitros; Clinical Diagnostics)	<1	<2	<1	≥40	≥4
TnC-as I (Pathfast; LSI Medience)	<3	<4	<3	≥90	≥20
TnC-as I (Triage True; Quidel)	<4	<5	<3	≥60	≥8
Algoritmo 0 h / 2 h	Muy bajo	Bajo	No Δ 2 h	Alto	Δ 2 h
TnC-as T (Elecsys; Roche)	<5	<14	<4	≥52	≥10
TnC-as I (Architect; Abbott)	<4	<6	<2	≥64	≥15
TnC-as I (Centaur; Siemens)	<3	<8	<7	≥120	≥20
TnC-as I (Access; Becham Colulter)	<4	<5	<5	≥50	≥20
TnC-as I (Clarity; Singulex)	<1	APD	APD	≥30	APD
TnC-as I (Vitros; Clinical Diagnostics)	<1	APD	APD	≥40	APD
TnC-as I (Pathfast; LSI Medience)	<3	APD	APD	≥90	APD
TnC-as I (Triage True; Quidel)	<4	APD	APD	≥60	APD

APD: aún por determinar.

Una proporción nada desdeñable de los pacientes que acuden al servicio de urgencias de un hospital por dolor torácico no acaban teniendo un SCA. Uno de los objetivos principales en la evaluación de los pacientes con dolor torácico agudo en un servicio de urgencias es procurar una óptima selección de pacientes candidatos a un alta rápida y precoz con el mínimo riesgo de ECMA a corto-medio plazo. En el diagnóstico del SCA se considera aceptable un porcentaje de errores diagnósticos < 1% a los 30 días, lo que implica un VPN del 99% con una sensibilidad del 99%⁸⁶. Esto supone un reto importante para el clínico ya que, entre los pacientes con TnC-as normal (< percentil 99 para el LSR), se ha objetivado en los estudios que hasta el 3,4% puede sufrir un ECMA a los 30 días, lo que probablemente indique que la causa del dolor torácico que motivó la consulta al servicio de urgencias realmente fue un SCA⁸⁷.

Resumiendo, el uso de TnC-as en los últimos años ha mejorado el rendimiento diagnóstico y la estratificación de riesgo en pacientes con dolor torácico agudo y sospecha de CI, pero quedan aún importantes cuestiones por dilucidar en relación a su utilidad⁶¹. Dentro de ellas, destaca determinar el valor pronóstico de los niveles normales e indetectables de troponina en la primera determinación en pacientes con dolor torácico de origen incierto.

2.5 Estratificación de riesgo en el dolor torácico y el SCA.

2.5.1 Utilidad de la estratificación de riesgo

El objetivo principal en la evaluación de los pacientes con dolor torácico agudo sin un diagnóstico claro, es confirmar o descartar de forma razonable la presencia de un SCA. Pero también paralelamente, poder estimar el riesgo futuro de padecer ECMA durante el seguimiento, para así guiar precozmente el tratamiento y el manejo más adecuado^{11,12}. El reto para ello es aunar las distintas evaluaciones realizadas o disponibles (anamnesis e historia clínica, ECG, analítica con biomarcadores de lesión miocárdica) en un resultado global objetivo y cuantificable, que se correlacione con el pronóstico a corto y medio plazo, y que demuestre su utilidad como guía en el manejo posterior y en la toma de decisiones en estos pacientes⁸⁸⁻⁹⁰.

La presencia de datos de alto riesgo (elevación de Tn, alteraciones del ECG sugestivas de isquemia, angina recurrente o refractaria, signos de IC) justifica en la mayoría de los casos una actitud invasiva^{11,12}. Sin embargo, existe un grupo de pacientes que sigue constituyendo un reto clínico importante, estos son los pacientes con dolor torácico agudo de origen incierto, ECG no diagnóstico y Tn normal.

En este subgrupo, el objetivo debe ser identificar aquellos pacientes que tienen un riesgo lo suficientemente bajo como para ser dados de alta con seguridad, de forma rápida y precoz desde el propio servicio de urgencias. Habitualmente, esta decisión se apoya en un protocolo de “Unidad de Dolor Torácico” propio de cada hospital, que puede incluir la realización de una prueba diagnóstica no invasiva, normalmente una prueba de esfuerzo o una técnica de imagen para

detección de isquemia. Esto plantea problemas logísticos, como por ejemplo los tiempos prolongados de espera en el hospital hasta la realización de la prueba o el ingreso en sala de cardiología hasta que se complete el estudio. Varios estudios han observado que hasta un 40% de los pacientes con dolor torácico de origen incierto no pueden realizar una prueba de esfuerzo convencional por lo que deben llevarse a cabo pruebas complementarias alternativas y no invasivas para detección de isquemia (ecocardiografía de estrés, test isotópico, resonancia magnética, TAC coronario) y así poder descartar o confirmar la presencia de CI concurrente con la suficiente seguridad. Además, estas pruebas no invasivas habitualmente tienen un coste mayor y una menor disponibilidad, conllevando la prolongación de estancias hospitalarias y un mayor consumo de recursos y gasto económico.

Por otro lado, incluso cuando la sospecha inicial apunte a otra etiología (cardiaca no isquémica o extracardiaca), es importante realizar de forma sistemática una estratificación del riesgo, ya que se ha visto que pacientes etiquetados de “dolor torácico de causa no coronaria” presentan hasta en un 4% un SCA en los siguientes 30 días⁹¹ (2,9% de eventos en pacientes con TIMI *risk score* de 0)⁹². Estos datos refuerzan la idea de que es fundamental la inclusión de una muestra de población amplia y escasamente seleccionada para la realización de escalas clínicas de riesgo en la evaluación del dolor torácico agudo.

2.5.2 Escalas clínicas de riesgo

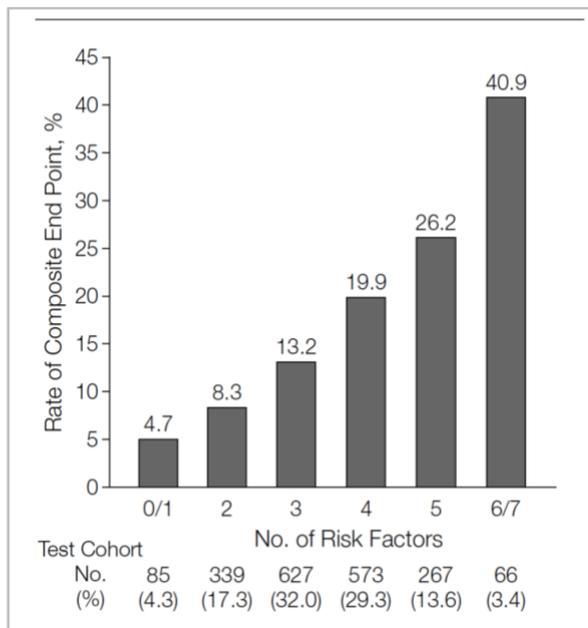
Las guías de práctica clínica actual sobre el manejo del SCASEST^{11, 12}, recomiendan en pacientes con SCASEST confirmado

o sospechado la valoración global del riesgo mediante escalas clínicas cuantitativas. Estas escalas, deben ser herramientas simples y sencillas de entender, tener fácil aplicabilidad y haber demostrado ser fiables, útiles y efectivas en la práctica clínica habitual. A continuación describiremos las principales escalas clínicas de riesgo:

- *TIMI risk score*: Denominada así por las siglas de “*Thrombolysis in Myocardial Infarction*”, fue diseñada a partir de pacientes con diagnóstico establecido de SCA⁹³ y que posteriormente validó su uso en pacientes con dolor torácico y sospecha de SCA⁹⁴. La escala de riesgo TIMI calcula el riesgo de muerte y ECMA no fatales, y se determina por la suma de la presencia de 7 variables en el momento de la consulta en urgencias, otorgándose 1 punto por cada una de las siguientes variables⁹³: ≥ 65 años; ≥ 3 FRCV; estenosis coronaria previa $\geq 50\%$; desviación del ST en el ECG; ≥ 2 eventos anginosos en las últimas 24 horas; uso de aspirina en los 7 días previos; y biomarcadores de lesión cardíaca elevados. La escala de riesgo TIMI se validó internamente en el ensayo TIMI 11B y en 2 cohortes de pacientes del ensayo ESSENCE (Eficacia y seguridad de la enoxaparina subcutánea en eventos coronarios sin onda Q)⁸⁸. La calculadora de riesgo online está disponible en www.timi.org. Se ha demostrado que esta escala de riesgo es útil para predecir la mortalidad a 30 días y 1 año en pacientes con SCASEST y también, que la tasa de ECMA aumenta progresivamente a medida que aumenta la puntuación. En la figura 6 se muestra la relación entre la puntuación TIMI y la tasa de ECMA a 14 días⁹³. Vale la pena destacar que para los pacientes con una puntuación de riesgo TIMI de 0 y TnC-as normal 2 horas después de la llegada a urgencias, se han desarrollado protocolos de diagnóstico acelerado que predicen una

tasa muy baja de ECMA a los 30 días⁹⁵. Sin embargo, incluso estos pacientes con TIMI 0 presentan una incidencia del 2,1% de ECMA en el seguimiento, lo que limita su utilidad para la exclusión razonable de SCA⁹⁶. Otros estudios han mostrado un número menor de eventos en pacientes con TIMI 0 sin alteraciones en el ECG, pero en un muy corto seguimiento, hasta 7 días⁹⁷.

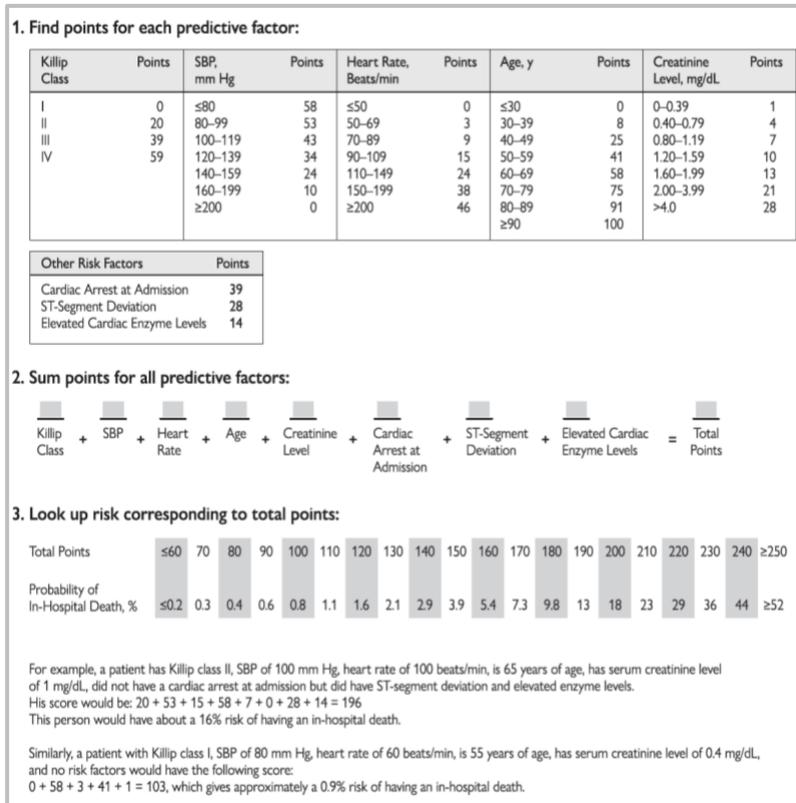
Figura 6. Relación entre la puntuación del TIMI *Risk Score* y tasa de ECMA a 14 días⁹³.



- *GRACE risk score*: Denominada así por las siglas de “*Global Registry of Acute Coronary Events*”, esta escala estratificaba inicialmente el riesgo de muerte e IAM no fatal en pacientes con diagnóstico de SCA tanto durante la hospitalización como en el

seguimiento. Por tanto, fue diseñada en pacientes hospitalizados con sospecha de SCA^{98, 99}, y no para pacientes con dolor torácico de origen incierto. Sin embargo, posteriormente han aparecido modificaciones de la escala original adaptándola a diferentes poblaciones de pacientes y prediciendo distintos eventos adversos^{98, 100-102}, siendo validadas externamente usando datos observacionales¹⁰³. En esta escala, la suma de las puntuaciones se aplica a un nomograma de referencia para determinar la mortalidad por todas las causas desde el alta hospitalaria hasta los 6 meses (figura 7). Existen calculadoras online para las escalas de riesgo GRACE versión 1.0 (https://www.outcomes-umassmed.org/risk_models_grace_orig.aspx) y versión 2.0 (https://www.outcomesumassmed.org/grace/acs_risk2/index.html). Se consideran de alto riesgo los pacientes con una puntuación GRACE ≥ 140 , mientras que se considera de bajo riesgo una puntuación ≤ 108 , y de riesgo intermedio entre 109 y 139 puntos^{11, 103}. Sin embargo, a pesar de ser la escala de riesgo clínica que ofrece un mejor rendimiento a la hora de catalogar el riesgo de los pacientes con dolor torácico y sospecha de SCA para decidir el mejor tratamiento y manejo, en especial entre aquellos pacientes con alto riesgo (≥ 3 puntos)^{101, 102}; muestra también limitaciones importantes a la hora de evaluar a los pacientes de bajo riesgo¹¹. Sin embargo, existen estudios que han demostrado que una estratificación de riesgo basada en la escala GRACE es superior a la evaluación clínica (subjetiva) del médico para predecir muerte o IAM no fatal^{104, 105}.

Figura 7. Nomograma para el calculo del GRACE *risk score* ¹¹.



- HEART risk score:** Denominada así por las siglas de cada uno de los ítems que la componen, esta escala estratifica el riesgo de ECMA (muerte, IAM, necesidad de revascularización) a medio plazo (3-6 meses) en pacientes con dolor torácico y ECG sin elevación del ST^{106, 107}. La puntuación final es la suma obtenida en cada una de sus 5 variables (historia clínica, ECG, edad, FRCV y Tn). A cada variable se le puede asignar 0, 1 o 2 puntos en función de determinadas características. En la tabla 4 se muestra la composición de la escala de riesgo para el cálculo de la puntuación total. Esta escala, clasifica a los

pacientes en 3 grupos distintos atendiendo a la puntuación final y en los que el manejo posterior será totalmente diferente^{106, 107}: 1) una puntuación de 0 a 3 puntos conlleva un riesgo de 0,99% para presentar un ECMA en las siguientes 6 semanas de seguimiento, y por lo tanto, apoyaría una estrategia de alta precoz. 2) Una puntuación total de 4 a 6 puntos, va en contra de dar el alta precoz, ya que conlleva un riesgo del 11,6% para ECMA en las próximas 6 semanas de seguimiento y por tanto, estos pacientes deberían ser ingresados para observación clínica, como si presentaran un SCA en espera de un diagnóstico final y deberían ser sometidos a exploraciones complementarias no invasivas para detección de isquemia. 3) Una puntuación final \geq de 7 puntos, refleja un riesgo de 65,2% para un ECMA, y por tanto requiere un manejo agresivo temprano realizando directamente exploraciones invasivas sin pruebas complementarias no invasivas previas. Su principal limitación puede ser el importante peso que sigue teniendo la valoración subjetiva del dolor torácico por parte del médico para catalogar el perfil y la tipología del dolor (variable de historia clínica). Fue validada externamente en un estudio prospectivo que incluía pacientes que consultaron en urgencias con dolor torácico agudo y sin elevación del ST en el ECG¹⁰⁸. Incluso se ha estudiado su valor en la práctica clínica diaria¹⁰⁹, sin embargo los propios autores establecen como una limitación reseñable el hecho de que una proporción considerable de los médicos se mostraron especialmente reticentes en abstenerse de realizar exploraciones complementarias adicionales y dar el alta precoz en los pacientes clasificados como de bajo riesgo (HEART score $<$ 3).

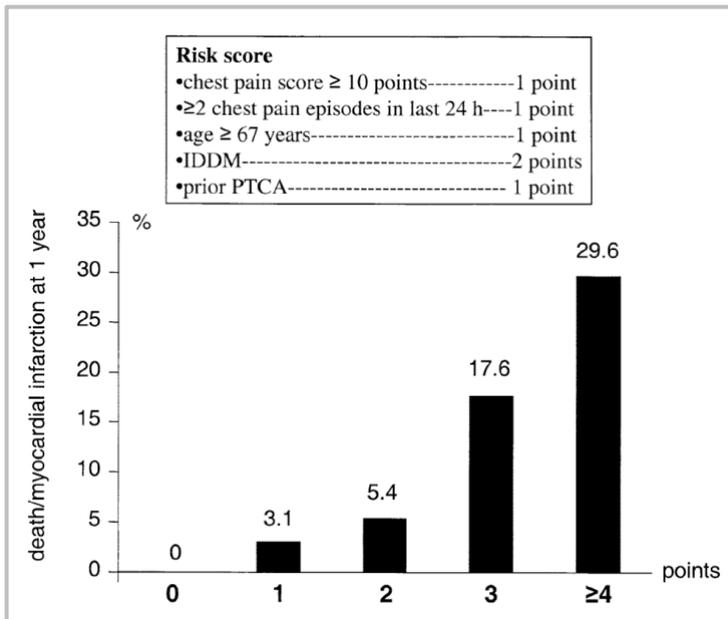
Tabla 4. Composición de la escala de riesgo HEART para pacientes con dolor torácico.

HEART Score		Puntuación
<u>H</u> istory / Historia clínica	Alta sospecha de dolor isquémico	2
	Moderada sospecha de dolor isquémico	1
	Baja sospecha de dolor isquémico	0
<u>E</u> CG	Descenso significativo del segmento ST	2
	Alteración inespecífica de la repolarización	1
	Normal	0
<u>A</u> ge / Edad	≥ 65 años	2
	45-64 años	1
	< 45 años	0
<u>R</u> isk factors / FRCV	≥ 3 FRCV o aterosclerosis conocida	2
	1 o 2 FRCV	1
	No FRCV conocidos	0
<u>T</u> roponina	≥ 3x el límite normal (LSR)	2
	1-2 x el límite normal (LSR)	1
	≤ límite normal (LSR)	0

- *Sanchis score*¹¹⁰: Escala de riesgo diseñada a partir de pacientes que consultaron en urgencias con dolor torácico agudo, sin cambios en el ECG y niveles normales de Tn, y que evaluaba el riesgo de muerte y/o IAM a corto (14 días) y medio-largo plazo (1 año). Se elaboró una puntuación de riesgo con cinco variables de fácil

aplicabilidad obtenidas de la historia clínica en urgencias que demostraron tener un valor pronóstico significativo (figura 8): presentación típica de dolor torácico (evaluado mediante una puntuación de dolor torácico); dos o más episodios de dolor torácico en las últimas 24 horas; edad ≥ 67 años; DM insulín-dependiente (DMID); y ACTP previa. Esta puntuación demostró ser de utilidad para clasificar de forma temprana a los pacientes en cinco categorías de riesgo creciente (presentando 0%, 3,1%, 5,4%, 17,6% y 29,6% tasa de ECMA respectivamente). Además, al comparar su capacidad de predecir ECMA a 1 año con el *TIMI risk score*, se observó que esta escala categorizaba de forma más fiable y precisa a estos pacientes.

Figura 8. Categorías de acuerdo a la puntuación de la escala de riesgo: riesgo muy bajo (0 puntos, ECMA 0%), riesgo bajo (1 punto, ECMA 3,1%), riesgo intermedio (2 puntos, ECMA 5,4 %), alto riesgo (3 puntos, ECMA 17,6%) y muy alto riesgo (4 puntos, ECMA 29,6%).



2.6 Manejo del paciente con dolor torácico agudo.

2.6.1 Las unidades de dolor torácico

La magnitud del problema del dolor torácico, por todo lo ya expuesto anteriormente, ha hecho que en las dos últimas décadas se hayan propuesto diferentes soluciones para intentar mejorar el diagnóstico y optimizar el manejo del dolor torácico en los servicios de urgencias. Entre ellas destacan la creación y generalización del uso de diferentes guías clínicas, la formación de equipos multidisciplinarios, el desarrollo en las técnicas de imagen para detección de isquemia y el ingreso de estos pacientes en áreas específicas, conocidas con el nombre de unidades de dolor torácico (UDT)^{111, 112}.

En las UDT no es necesaria una estructura física especial, suelen ser verdaderas unidades funcionales que centran sus esfuerzos sobre todo en una adecuada protocolización y en la coordinación de todos los elementos implicados en la atención al paciente con dolor torácico.

Los estudios coinciden en señalar que una UDT es una herramienta segura, rentable y con una buena relación coste-efectividad^{113, 114}, ya que mejora la asistencia y el manejo clínico de los pacientes con dolor torácico, además de reducir los gastos económicos relacionados, al ahorrar ingresos innecesarios y permitir dar de alta con mayor garantía a este tipo de pacientes¹¹⁵⁻¹¹⁷.

En líneas generales, el objetivo primordial de las UDT es mejorar la eficacia diagnóstica del dolor torácico. En primer lugar, mediante la detección temprana y efectiva del SCA y de otros procesos graves no coronarios (como por ejemplo el TEP o la disección aórtica) a través de una cuidadosa evaluación inicial y así poder implementar el tratamiento más eficaz lo antes posible. En segundo lugar, por medio de la

realización de una correcta estratificación del riesgo de los pacientes con dolor torácico de origen incierto para poder actuar en consecuencia, es decir, ingresando y completando el estudio mediante pruebas complementarias a aquellos pacientes con mayor riesgo que realmente lo necesiten, y a su vez, permitir la identificación rápida y eficiente de aquellos pacientes con dolor torácico no coronario o de bajo riesgo que pueden ser dados de alta de forma segura y tratados de manera ambulatoria^{111, 112}.

Como ya se ha comentado previamente, el primer paso en el manejo de los pacientes con dolor torácico agudo en urgencias debe ser llevar a cabo una metódica evaluación inicial basada en una cuidadosa anamnesis, una completa exploración física, un sistemático análisis del ECG y una primera determinación de marcadores de lesión miocárdica en la analítica, para así poder clasificar a los pacientes de forma rápida en tres grandes grupos:

1. Pacientes que presentan un SCA (con o sin ascenso del segmento ST).
2. Pacientes cuyo dolor torácico tiene una causa claramente no cardíaca (por ejemplo neumotórax, TEP, disección aórtica, patología digestiva, etc...).
3. Pacientes con dolor torácico de origen incierto.

En los dos primeros casos, tras el diagnóstico preciso debe aplicarse el tratamiento específico según la etiología del proceso, siguiendo los protocolos asistenciales y las guías de práctica clínica correspondientes¹⁰⁻¹². Una vez descartados los pacientes con diagnóstico evidente, quedan aproximadamente un tercio de los pacientes, los cuales se encuentran sin un diagnóstico claro, en quienes no puede descartarse definitivamente la existencia de EAC y son para

la mayoría de los protocolos la población susceptible de observación y seguimiento en la UDT, constituyendo un auténtico reto clínico.

2.6.2 Protocolos de actuación en la UDT

El segundo paso en el manejo de los pacientes con dolor torácico agudo en urgencias debe ser la correcta estratificación de su riesgo, estimando la probabilidad futura de padecer un ECMA durante el seguimiento mediante herramientas simples, fiables, de fácil aplicabilidad y que hayan demostrado su utilidad clínica, como ya hemos explicado antes. El proceso de estratificación del riesgo obedece a dos objetivos diferentes: por un lado, para ofrecer una respuesta informada a los propios pacientes y familiares; y por otro lado, poder guiar el manejo posterior y la toma de decisiones de la forma más adecuada en cada paciente, y permitir adelantarnos a eventos graves futuros. Las herramientas empleadas para poder llevar a cabo una correcta y eficaz estratificación del riesgo en los pacientes con dolor torácico agudo son las escalas clínicas de riesgo que ya hemos descrito anteriormente. Mediante su uso, se consigue clasificar a los pacientes en 3 grupos (alto, intermedio y bajo) dependiendo de su riesgo de presentar ECMA en el seguimiento. En líneas generales, se consideran de alto riesgo los individuos con riesgo de mortalidad a 30 días $\geq 3\%$, mientras que se considera de bajo riesgo una mortalidad $< 1\%$, y de riesgo intermedio entre 1% y 2% a 30 días.

En los pacientes con alto riesgo, estaría indicado el ingreso para completar el estudio mediante la realización de una coronariografía, y este se llevaría a cabo bien en cardiología o en la unidad coronaria (UCO) dependiendo de los factores que le proporcionen dicho alto riesgo. Por ejemplo, la presencia de datos de alto riesgo como son la

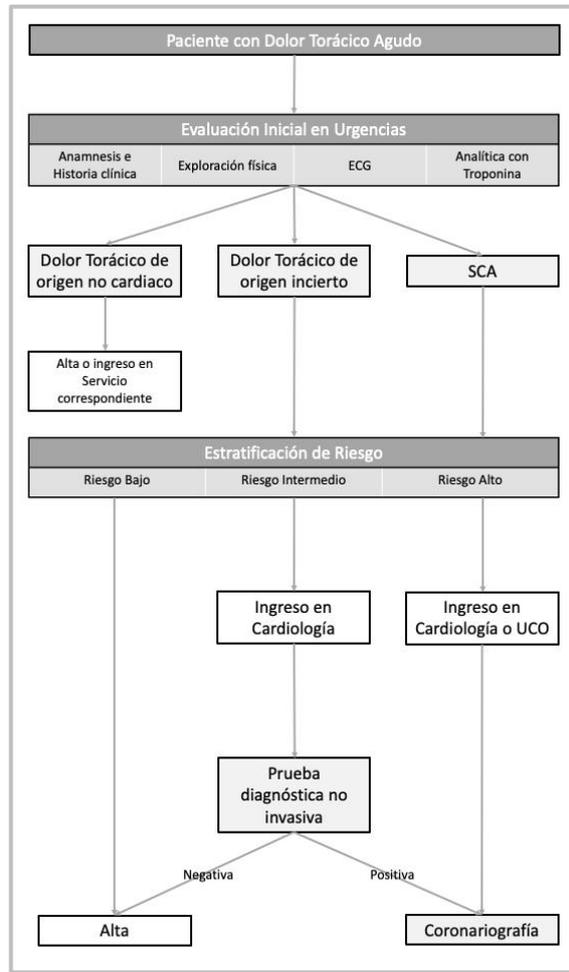
elevación de Tn, las alteraciones en el ECG sugestivas de isquemia, la angina recurrente o refractaria, o la presencia de signos de IC, justifica en la mayoría de los casos una vigilancia intensiva y el ingreso en la UCO, y directamente optar por una actitud invasiva inicial mediante la realización de una coronariografía¹⁰⁻¹³.

En los pacientes de riesgo intermedio (dolor torácico típico, antecedentes de EAC, DM, >1 FRCV, enfermedad renal crónica (ERC), y/o edades avanzadas), existirá una duda razonable sobre si el dolor es de origen isquémico. En estos pacientes estará justificado su ingreso en sala de hospitalización de cardiología para completar el estudio, bien mediante una prueba de esfuerzo (PE) precoz (primeras 24 hrs) o bien mediante técnicas de imagen para detección de isquemia, según se considere, en función de las características del paciente y el rendimiento esperado en cada una de las pruebas, así como de la experiencia de cada grupo de trabajo, como después veremos.

Por su parte, en los pacientes de bajo riesgo (dolor atípico, sin FRCV y puntuaciones bajas en las escalas clínicas de estratificación de riesgo) pero sin causa evidente que justifique el dolor, se puede dar directamente el alta, dado el buen pronóstico a corto y medio plazo de estos pacientes; o como está protocolizado en algunas UDT¹¹⁸, realizar una PE precoz (<12-24 horas), y sólo si esta es concluyente, suficiente y negativa, dar de alta al paciente, garantizando de ese modo aún más el buen pronóstico a corto-medio plazo. En casos de PE positivas, insuficientes o no concluyentes, estaría indicada entonces la realización de una técnica alternativa de detección de isquemia por imagen o directamente de una coronariografía. Aunque vale la pena destacar que actualmente, existe controversia en cuanto a realizar rutinariamente una PE en pacientes con dolor torácico de bajo riesgo debido a su baja

rentabilidad, al elevado número de falsos positivos que se producen y por tanto, el considerable consumo de recursos y gasto económico que se deriva de las pruebas invasivas y no invasivas adicionales que se indican en consecuencia¹¹⁸.

Figura 9. Propuesta de algoritmo de manejo del dolor torácico en nuestro hospital.



2.6.3 Pruebas diagnósticas no invasivas en la UDT

En un intento por mejorar la eficacia diagnóstica en los pacientes con dolor torácico en las UDT, en los últimos años se ha avanzado mucho en el desarrollo de las técnicas de diagnóstico por la imagen. Existe una amplia gama de técnicas no invasivas de diagnóstico por la imagen, todas ellas con sus características específicas, sus ventajas e inconvenientes. Sin embargo, en todas ellas el juicio clínico es esencial para su óptima indicación y aplicación, así como su correcta interpretación. La elección de una u otra prueba dependerá de las características clínicas del paciente, de la rentabilidad esperada en cada una de ellas y de la experiencia del centro. A continuación describiremos cada una de estas pruebas diagnósticas:

- *Prueba de esfuerzo (PE) o ergometría:* Según criterios de rentabilidad y accesibilidad, es probablemente la primera prueba diagnóstica a realizar y la exploración de elección en el subgrupo de pacientes con dolor torácico de origen incierto, por su bajo coste, su alta disponibilidad en el hospital y su elevado VPN para descartar EAC cuando la PE es negativa¹¹⁹. Es más sensible (68%) y específica (77%) que el ECG de reposo para detectar isquemia miocárdica. Consiste en la realización de un esfuerzo progresivo y creciente sobre un tapiz rodante (cinta sin fin) o encima de una bicicleta, a la vez que se registra la actividad eléctrica del corazón mediante un ECG de superficie de 12 derivaciones y se monitorizan la TA y la FC. Se consideran adecuados para ser sometidos a estudio mediante PE temprana en la UDT todos los pacientes con dolor torácico sospechoso de ser de etiología isquémica, en los que se han descartado con la suficiente certeza un SCA y cualquier otro dolor torácico secundario a patología grave (TEP, disección aórtica, neumotórax, etc...). Además, los pacientes deben ser

capaces de caminar o realizar ejercicio sobre cicloergómetro y no presentar alteraciones del ECG que dificulten o impidan su óptima interpretación (BCRIHH, estimulación por marcapasos, síndrome de Wolff-Parkinson-White, HVI con signos de sobrecarga, cubeta digital). Clásicamente, se recomienda realizar la PE una vez concluido un período de observación de 6-9 horas tras el último episodio de dolor y siempre tras haber descartado cambios en los ECG seriados y elevación de biomarcadores de lesión miocárdica en al menos 2 determinaciones. Se utiliza el protocolo habitual de cada hospital, aunque en la mayoría se emplea el protocolo de Bruce o Bruce modificado en cinta sin fin. Se ha de intentar realizar una PE máxima, es decir, que se tenga que suspender por positividad clínica y/o eléctrica, por síntomas que impidan continuar o por alcanzar la FC máxima ($220 - \text{edad en años}$) del paciente, momento en que la S del test es óptima. Los criterios de finalización y de positividad eléctrica de la PE están establecidos en “Las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología para PE”¹¹⁹. Se considerará positividad eléctrica un descenso del ST igual o mayor a 1 mm, con pendiente plana o descendente, o elevación de 1 mm 80 ms tras el punto J (figura 10).

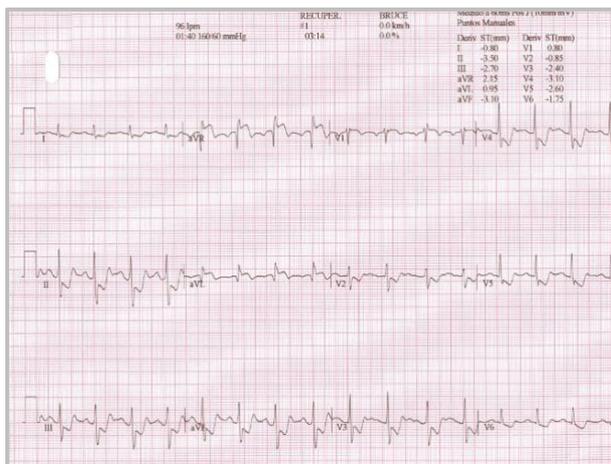
Aunque la PE en una fase muy inicial, antes de descartar por completo el IAM, se ha aplicado con éxito en algunos centros¹²⁰, la mayoría de los clínicos se muestran reacios a realizar una PE en un paciente antes de la resolución de los síntomas y las determinaciones seriadas de biomarcadores. Las guías de práctica clínica recomiendan la realización precoz en pacientes con dolor torácico basándose en el alto VPN de una PE negativa en estos pacientes (recomendación grado I, nivel de evidencia B) y la fiabilidad de la información pronóstica que proporciona incluso en las poblaciones de pacientes de bajo riesgo¹²¹.

Sin embargo, como hemos comentado antes, existe cierta controversia al respecto, ya que teniendo en cuenta que en este grupo de pacientes con riesgo intermedio-bajo la prevalencia de EAC es baja, la probabilidad de resultados falsos positivos puede ser alta, especialmente en mujeres¹²², lo que conllevará ingresos innecesarios y consumo de recursos evitables. Se ha visto, que dependiendo del tipo de pacientes seleccionados, entre el 10 y el 25% presentarán una prueba positiva y aproximadamente el 70% una negativa, mientras que en alrededor de un 20% el resultado no será concluyente. Sin embargo, el VPP de la prueba en estos pacientes es bajo. Todos los estudios coinciden en señalar que, en estas condiciones, el VPN es superior al 98%, lo que permite dar de alta a los pacientes con un elevado índice de seguridad¹²³.

En casos de resultados dudosos (por ejemplo con cambios en el ECG ambiguos o que no llegan estrictamente a cumplir criterios de positividad), insuficientes (si el ejercicio está limitado por problemas ortopédicos u otras causas cardíacas) o no concluyentes (el paciente no alcanza el 85% de la FC máxima teórica), se harán necesarias otras pruebas de imagen alternativas más específicas con provocación de isquemia. A pesar de que la PE representa el primer escalón diagnóstico en pacientes ingresados en las UDT gracias a su facilidad de realización y a su disponibilidad, presenta limitaciones derivadas de sus bajas S y especificidad (E) en determinados grupos de pacientes (alteraciones del ECG basales, tratamiento con determinados fármacos, sexo femenino o insuficiente nivel de esfuerzo)¹²⁴. En estos casos por su baja rentabilidad, también se podrá plantear de entrada la realización de pruebas diagnósticas por la imagen.

A diferencia de la PE, las técnicas de imagen en la fase aguda se aplican habitualmente a los pacientes con y sin síntomas persistentes, a menudo con sólo una determinación seriada de marcadores cardiacos. Las ventajas de las exploraciones de imagen utilizadas de forma aguda incluyen una selección y una distribución más efectiva de los pacientes, de tal forma que se pueda identificar rápidamente a los que tienen un mayor riesgo, lo que hace posible un inicio rápido del tratamiento y la hospitalización, mientras que los pacientes con riesgo bajo pueden ser dados de alta precozmente. Si se aplican con precisión, los costes deberían reducirse a través de una mejora de la eficiencia¹²⁵.

Figura 10. Ejemplo de PE clínica y eléctricamente positiva.



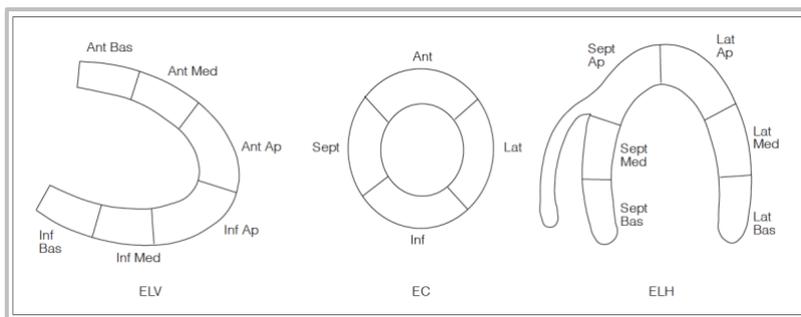
- *Ecocardiografía de estrés o de esfuerzo*: Esta técnica de imagen mediante ultrasonidos es relativamente barata y accesible, y permite objetivar los defectos reversibles de la perfusión miocárdica (alteraciones de la contractilidad segmentaria y disminución del engrosamiento sistólico del miocardio) tras sobrecarga mediante

ejercicio físico (de elección) o tras estrés farmacológico (dobutamina, adenosina o dipiridamol) cuando el paciente presenta limitaciones para realizar ejercicio físico. Tras realizar un ETT en reposo, se realiza la prueba de esfuerzo (normalmente en cicloergómetro con cargas de esfuerzo progresivas) o se administra el fármaco (a dosis crecientes), para obtener siempre que sea posible imágenes en las distintas fases del ejercicio/estrés y hasta el máximo esfuerzo/estrés, para poder detectar empeoramientos en la contractilidad segmentaria al compararse con la situación basal. Varios estudios han demostrado que la ecocardiografía de ejercicio/estrés tiene un VPN muy alto en la detección de isquemia miocárdica y por tanto se asocia con excelentes resultados pronósticos durante el seguimiento^{126, 127}. Su eficacia diagnóstica es superior a la de la PE y similar en términos generales a la gammagrafía de perfusión miocárdica (GPM)¹²⁸. Sin embargo la elección entre la ecocardiografía de ejercicio/estrés y la GPM va a depender sobre todo de la experiencia del centro con cada una de ellas. Las ventajas de la ecocardiografía sobre la gammagrafía son su mayor especificidad, la posibilidad de evaluar de forma más precisa la anatomía y la función cardiaca, su mayor disponibilidad y menor coste, además de no conllevar radiación ionizante. Sin embargo, entre el 5% y el 10% de los pacientes no presentan una ventana ecocardiográfica adecuada, lo cual dificulta la exploración. Su realización estará indicada en todos aquellos pacientes con dolor torácico de origen incierto en los que la PE haya sido dudosa, insuficiente o no concluyente o en los que se prevé que la PE sea poco rentable, como ya hemos explicado previamente^{126, 127}.

- *Gammagrafía de perfusión miocárdica (GPM)*: Las indicaciones y aplicaciones de la GPM para el diagnóstico y estratificación del riesgo en las UDT son superponibles a las que se

contemplan para la ecocardiografía de estrés^{127, 129}. Los radiofármacos más empleados como trazadores son el ²⁰¹Talio y el ^{99m}Tecnecio, utilizados con tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) y combinados con una PE (en cinta sin fin o cicloergómetro) o estrés farmacológico (dobutamina, adenosina o dipyridamol), igual que en la ETT. Su rendimiento diagnóstico también es similar a ésta¹²⁸, como ya hemos visto, y entre los dos radiotrazadores, los compuestos de tecnecio han presentado mayor precisión diagnóstica en los estudios de estrés. Se recomienda que las técnicas de recogida de imágenes sean representadas mediante cortes tomográficos sincronizados con el ECG (Gated-SPECT), ya que permiten valorar el movimiento de las paredes ventriculares y su engrosamiento sistólico (de utilidad importante para diferenciar las zonas de atenuación fisiológicas y los defectos septales en el BCRIHH) y se valoren cuantitativamente mediante el mapa polar (figura 11). Las imágenes regionales del trazador al compararse con las basales de reposo, reflejan el flujo sanguíneo miocárdico regional relativo, apareciendo hipoperfusión en las zonas dependiente de un determinado territorio coronario en presencia de EAC¹²⁹.

Figura 11. Mapa polar de una GPM representando los segmentos del VI en las imágenes de eje largo vertical (ELV), eje corto (EC) y eje largo horizontal (ELH)¹²⁹.



- *Resonancia magnética cardiaca (RMC) de estrés:* La RMC permite una exploración cardiaca completa con una resolución de imagen muy alta. En reposo, aporta información estructural y tisular sobre la morfología cardiaca, así como determina con exactitud la función ventricular global y segmentaria, además de su viabilidad mediante la utilización de realce tardío de gadolinio. El uso de la RMC para la evaluación del dolor torácico puede aportar información importante sobre la perfusión miocárdica y ayudar en el diagnóstico de EAC, ya que pueden obtenerse imágenes con estrés farmacológico (dobutamina, dipiridamol o regadenosón) en la misma exploración. Estas ventajas ponen de manifiesto su potencial; sin embargo, la RMC es la exploración de la que hoy en día menos evidencia científica hay publicada en el campo de la evaluación inicial de los pacientes con dolor torácico agudo. Determinados estudios han demostrado que una estrategia basada en la RMC temprana en reposo/estrés en pacientes con dolor torácico agudo se asociaba a reducciones de coste significativas en comparación con la asistencia estándar¹³⁰ y a un pronóstico excelente a corto y medio plazo¹³¹. Las principales limitaciones y contraindicaciones para la realización de una RMC son la implantación previa de un marcapasos o un desfibrilador automático implantable (DAI) y la claustrofobia (que se da en alrededor del 5% de los pacientes). Dado que su disponibilidad es limitada y aún más con carácter urgente, el empleo de la RMC para el estudio del paciente con dolor torácico de riesgo intermedio-bajo probablemente esté restringido a los centros con un elevado volumen de pacientes y experiencia en esta técnica.

- *Angiografía por tomografía computarizada multidetector (angio-TCMD):* A diferencia del resto de pruebas no invasivas, el

angio-TCMD proporciona una información anatómica y no funcional sobre la anatomía coronaria. Los sistemas actuales de 64 cortes proporcionan una excelente visualización de las principales arterias coronarias y sus ramas, con una resolución espacial que se aproxima a la de la coronariografía convencional, aunque continúa siendo inferior. Los estudios muestran valores de S y E del 90-94% y del 95-97%, respectivamente, y un VPN del 93-99%¹³².

Debido a su alto VPN y su disponibilidad de urgencia, diversos estudios han explorado la utilidad del angio-TCMD en poblaciones con dolor torácico y bajo riesgo en el servicio de urgencias, con el objetivo de determinar la utilidad de este método en la selección de pacientes, obteniendo resultados prometedores.

En un ensayo aleatorizado que utilizó el angio-TCMD inicial en comparación con el manejo clínico estándar (protocolo para descartar el diagnóstico seguido de GPM de estrés), el angio-TCMD redujo el tiempo hasta el diagnóstico (15 frente a 3,4 horas), y su uso se asoció a un menor número de evaluaciones repetidas del dolor torácico y menor coste¹³³. Sin embargo, el 46% de los pacientes examinados inicialmente no fueron aptos para el angio-TCMD, los pacientes del grupo de angio-TCMD tenían una probabilidad significativamente superior de que se les realizara una coronariografía y un 24% necesitó exploraciones posteriores con otras técnicas de imagen para evaluar lesiones coronarias de carácter intermedio.

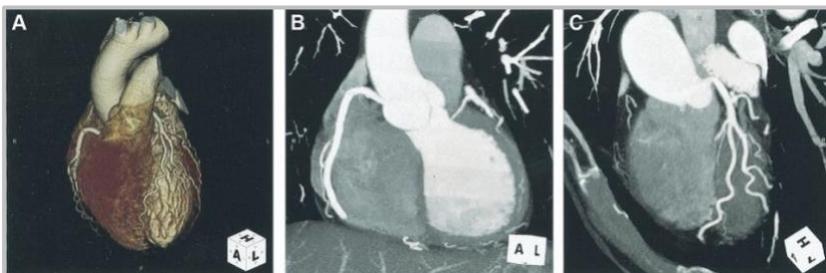
Múltiples ensayos clínicos randomizados han comparado el uso de angio-TCMD frente a la práctica clínica habitual en el triaje inicial de pacientes de riesgo intermedio-bajo que consultaron en el servicio de urgencias por dolor torácico agudo sin signos de isquemia en el ECG y TnC normales¹³⁴, no obstante, la mayoría de estos estudios usaban TnC

convencionales, menos sensibles¹³⁵⁻¹³⁸. En un seguimiento a 1 y 6 meses, no hubo ninguna muerte, y un metaanálisis demostró resultados comparables con las dos estrategias (es decir, sin diferencias significativas en la incidencia de IAM, recurrencia al servicio de urgencias por dolor torácico o rehospitalizaciones) y mostró que el angio-TCMD se asoció con una reducción en los costes y la duración de la estancia media¹³⁹. Sin embargo, ninguno de estos estudios utilizó la TnC-as, que también ha demostrado reducir la estancia hospitalaria. En un estudio aleatorizado, en el que la estrategia de práctica clínica habitual incluía el uso de TnC-as, no hubo diferencias significativas a favor de la estrategia del angio-TCMD¹⁴⁰, sin embargo se observó que se asoció con un aumento en el uso de coronariografías invasivas y de ICP, que a priori proporcionan dudosos beneficios a largo plazo en estos pacientes con EAC de bajo riesgo en los que el ECG y los biomarcadores de lesión miocárdica son normales.

En líneas generales podemos decir que el angio-TCMD ha demostrado tener un VPN muy elevado para excluir EAC y ha obtenido resultados excelentes en términos de ausencia de ECMA a corto-medio plazo en los pacientes que acuden al servicio de urgencias por dolor torácico con un riesgo bajo-intermedio de EAC y presentan un angio-TCMD normal¹⁴¹. Por tanto, tiene el potencial de influir significativamente en la estratificación de ciertos pacientes con riesgo bajo-intermedio que acuden a urgencias con dolor torácico en los que la EAC obstructiva puede descartarse con seguridad en muchos pacientes, de modo que dar el alta tras un angio-TCMD normal o sin EAC obstructiva parece ser una conducta segura¹⁴¹. Al igual que ocurre con todas las técnicas de imagen, es preciso tener en cuenta las limitaciones del angio-TCMD. Los protocolos actuales requieren

habitualmente la obtención de datos durante 10-20 segundos en apnea, al tiempo que se inyecta el contraste (aproximadamente 80 ml). Como se ha señalado antes, hasta un 45-50% de los pacientes que acuden con dolor torácico pueden no ser candidatos al uso de esta técnica, a causa de obesidad, alergia al contraste, arritmia, insuficiencia renal o intolerancia al bloqueo beta-adrenérgico que es necesario para reducir la FC y así obtener una resolución óptima. En una minoría significativa de pacientes habrá una visualización subóptima de las arterias coronarias, presencia de calcio que dificulta la visualización de la luz de los vasos o una estenosis moderada; ello obliga habitualmente a utilizar otras exploraciones no invasivas en alrededor de un 25% de los casos¹³⁶. Aunque es una técnica no invasiva, el angio-TCMD comporta ciertos riesgos, como la alergia a los medios de contraste yodados y el riesgo derivado de la exposición a la radiación^{142, 143}. También se ha observado en los últimos años con el incremento de su uso que a menudo conlleva a la realización inadecuada de coronariografías a pacientes con calcio coronario o estenosis intermedias que muchas veces no están relacionadas con los síntomas¹³⁹.

Figura 12. Imágenes por Angio-TCMD de un paciente con coronarias normales¹³³.



2.7 Justificación de la tesis.

Resumiendo todo lo ya expuesto, podemos asegurar que el dolor torácico es un problema clínico relevante, constituyendo uno de los principales motivos de atención a los servicios de urgencias en nuestro país¹⁴. Además de su frecuencia y prevalencia, la atención al mismo es particularmente compleja debido a su potencial gravedad, ya que engloba pacientes de muy distintas etiologías y sobre todo con un amplio y variado espectro de riesgo de presentar ECMA durante el seguimiento, abarcando desde patologías banales que se curan con ansiolíticos hasta entidades potencialmente mortales que requieren intervenciones cardiológicas urgentes¹⁵. La evaluación clínica es compleja y subjetiva, y los procedimientos diagnósticos y terapéuticos son en muchos casos invasivos y no exentos de complicaciones, así como influenciados notablemente por la probabilidad pre-test de los mismos, generando un importante consumo de recursos hospitalarios y gasto económico¹⁹. La adecuada valoración del riesgo de estos pacientes es, por tanto, fundamental para una correcta actuación médica y una eficaz distribución de los limitados recursos. Así pues, discernir su riesgo y pronóstico es una necesidad.

Dentro de las causas de dolor torácico, una de las más frecuentes y la más relevante sin duda por todo lo que implica, es el SCA¹⁶. Las escalas clínicas de riesgo más ampliamente usadas se han obtenido en la mayoría de los casos a partir de grupos de pacientes con el diagnóstico de SCA, por lo que pueden tener una menor validez a la hora de estratificar el riesgo en una población general no seleccionada con dolor torácico de origen incierto o en los pacientes de menor riesgo⁹⁰. Además, advertimos que actualmente sigue siendo un reto

conseguir una estratificación precisa, precoz y segura de los pacientes con riesgo bajo, como son los pacientes con dolor torácico agudo de origen incierto (ECG no diagnóstico de isquemia, y ausencia de causas cardíacas o extracardíacas evidentes que lo justifiquen) y Tn normal. En ellos especialmente, la estratificación del riesgo dista de ser óptima y por tanto, seguimos sin poder determinar con exactitud cual es su mejor manejo⁹⁹. En este subgrupo, es crucial identificar aquellos pacientes que tienen un riesgo lo suficientemente bajo como para ser dados de alta desde el propio servicio de urgencias de forma precoz con la adecuada seguridad e insignificantes tasas de ECMA en el seguimiento a medio-largo plazo. Habitualmente, esta decisión se apoya en un protocolo de UDT que muchas veces requiere la realización de pruebas adicionales, principalmente PE o test de detección de isquemia, con el consecuente gasto y consumo de recursos^{111, 112}.

A su vez, el uso de TnC-as, recientemente generalizado, ha mejorado la capacidad de detección de la lesión miocárdica y el diagnóstico de IAM, aunque a expensas de una menor especificidad. Los niveles de TnC-as < percentil 99 para el LSR son considerados normales y por tanto, se asocian a bajo riesgo. Sin embargo, a pesar de tener TnC-as normal, sabemos que algunos pacientes presentan una tasa de ECMA no despreciable^{110, 144}. En los últimos años se han desarrollado varios algoritmos basados en las TnC-as para descartar rápidamente un SCA en urgencias¹⁴⁵, los cuales han demostrado tener una utilidad valiosa, aunque aún no permiten un manejo completamente óptimo de estos pacientes¹⁴⁶⁻¹⁴⁸. Entre los distintos algoritmos, aquellos basados en las concentraciones indetectables (por debajo del LD) de TnC-as determinadas a la llegada del paciente a urgencias, son los más

simples, rápidos y aplicables, ya que podrían permitir el alta segura y precoz tras una única determinación de TnC-as¹⁴⁹⁻¹⁵³. Estudios previos han demostrado que la TnC-as indetectable al ingreso tiene un VPN muy alto para excluir el IAM, pero no la angina inestable⁸²⁻⁸⁶, y además, no todos los estudios han mostrado poseer una S aceptable^{85, 148}. Asimismo, muchos de estos algoritmos se basan única y exclusivamente en los valores de TnC-as para decidir el manejo de los pacientes con dolor torácico, sin importar o dándole muy poco valor a los datos clínicos, y existiendo actualmente la creencia de que sólo con una determinación de TnC-as puede ser suficiente en la toma de decisiones de estos pacientes¹⁴⁸⁻¹⁵⁴. Por ello, aún a día de hoy, en pacientes con dolor torácico de origen incierto se desconoce la utilidad pronóstica alternativa o adicional de los niveles normales y/o indetectables de TnC-as sobre los datos clínicos, el valor añadido que podrían tener las escalas clínicas de riesgo al complementar el rendimiento de los algoritmos de TnC-as indetectable¹⁵⁴, así como el papel de la TnC-as indetectable para la predicción de ECMA a medio-largo plazo.

Partiendo de estas premisas, planteamos que en los pacientes que acuden al hospital por dolor torácico de origen incierto con niveles normales de TnC-as en la primera determinación, se podría, mediante la utilización de una escala de riesgo combinada, basada en datos clínicos y niveles normales o indetectables de TnC-as en la primera determinación, identificar un subgrupo de pacientes de muy bajo riesgo que puedan darse de alta inmediatamente sin tener que esperar a la realización de una prueba diagnóstica no invasiva. Para ello se creó un registro observacional en el que se incluyeron de forma retrospectiva pacientes consecutivos valorados en el servicio de urgencias por dolor

torácico agudo de origen incierto con niveles normales de TnC-as en la primera determinación. Se recogieron variables clínicas de interés, resultados de pruebas complementarias, diagnóstico definitivo, se describió su manejo y tratamiento, y se realizó un seguimiento para determinar y analizar la aparición de ECMA (mortalidad, IAM y revascularización coronaria) durante el seguimiento a 1 año. Con los resultados obtenidos, se analizaron sus características clínicas y aquellos factores de riesgo con relevancia pronóstica.

De esta forma, se pretende avanzar en el conocimiento de las características de los pacientes con dolor torácico agudo de origen incierto y en el manejo óptimo de los mismos. El registro de una población no seleccionada, nos permitirá definir las características de estos pacientes y sus factores de riesgo con una amplia validez externa, y por tanto aplicabilidad en un gran número de pacientes de la práctica clínica diaria.

En base al diagnóstico obtenido y ECMA en el seguimiento de los pacientes que acuden al hospital por dolor torácico agudo de origen incierto con niveles normales de TnC-as en la primera determinación, se podrá:

- 1- Identificar factores de riesgo relevantes y desarrollar un protocolo de actuación basado en la combinación de datos clínicos y niveles de TnC-as, que agilice y facilite la toma de decisiones y el manejo de los pacientes con dolor torácico de origen incierto en el servicio de urgencias. Permitiendo caracterizar a un subgrupo de pacientes de muy bajo riesgo en los que se pueda garantizar el dar el alta precozmente desde urgencias de forma segura sin tener que esperar a la realización de pruebas diagnósticas adicionales y evitando su ingreso, reduciendo así el consumo de recursos (tiempo de espera en

urgencias, hospitalizaciones y pruebas complementarias adicionales) y la exposición a los riesgos derivados de estudios cardiológicos en pacientes que no se van a beneficiar de los mismos.

2- Identificar de forma más precisa los factores que predigan peor pronóstico, dentro del grupo de pacientes que consultan por dolor torácico y que no son considerados de moderado-alto riesgo, evitando que sean dados de alta pacientes que sí que pueden estar expuestos a un riesgo significativo de ECMA posteriores y en los que por tanto estará justificado el ingreso y una evaluación cardiológica adicional posterior.

En conclusión, el interés de la presente tesis radica por un lado, en que a diferencia de la mayoría de trabajos publicados sobre dolor torácico y su evaluación, nosotros nos centramos en el estudio de una amplia población no seleccionada de pacientes con dolor torácico de origen incierto y primera determinación de TnC-as normal, y que por tanto, presentan ya de por si un bajo riesgo *a priori* de presentar ECMA; y por otro lado, en la posibilidad de poder desarrollar un protocolo de actuación que agilice y facilite la toma de decisiones en el servicio de urgencias, permitiendo caracterizar de forma más precisa a estos pacientes de muy bajo riesgo.

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

3.1 Hipótesis principal

En los pacientes que acuden al servicio de urgencias por dolor torácico agudo de origen incierto con niveles normales de TnC-as en la primera determinación (< percentil 99; < 14 ng/l), se podrá elaborar un modelo predictivo basado en la combinación de los niveles de ésta en la primera determinación junto con escalas clínicas de riesgo ya establecidas en el ámbito del dolor torácico y el SCA, que permita identificar a un subgrupo de pacientes de muy bajo riesgo en los que se pueda garantizar el alta de forma segura y precoz desde el propio servicio de urgencias sin tener que esperar a la realización de un test diagnóstico adicional y de esta manera, evitar estancias prolongadas en el Servicio de Urgencias o el ingreso.

3.2 Hipótesis secundarias

En pacientes que acuden al servicio de urgencias por dolor torácico agudo de origen incierto y primera determinación de TnC-as normal (< percentil 99; < 14 ng/l):

- 1) Se podrán identificar las variables que de forma independiente se relacionen con el pronóstico en estos pacientes.

2) Las puntuaciones obtenidas mediante la utilización de las escalas clínicas de riesgo (TIMI, GRACE, HEART y *Sanchis*), puede que no permitan identificar por si solas con la suficiente seguridad a un subgrupo de pacientes de muy bajo riesgo en los que se pueda garantizar el alta de forma segura y precoz desde el servicio de urgencias.

3) La detección de niveles normales de TnC-as en la primera determinación, aunque tiene importantes implicaciones pronósticas, por si sola puede no permitir identificar con la suficiente seguridad a un subgrupo de pacientes de muy bajo riesgo en los que se pueda garantizar el alta precoz desde el servicio de urgencias. Por tanto, la cuantificación de las concentraciones de TnC-as en dicha primera determinación, en especial la diferenciación entre concentraciones detectables (\geq LD; ≥ 5 ng/l) e indetectables ($<$ LD; < 5 ng/ml), aún siendo normales, puede proporcionar información pronóstica adicional a la información clínica y servir para identificar a pacientes con un riesgo aumentado o muy bajo de presentar ECMA durante el seguimiento.

4) El análisis de combinar los niveles de TnC-as en la primera determinación junto con las escalas clínicas de riesgo en distintos subgrupos de la población de estos pacientes (definidos por edad, sexo, función renal, tiempo de evolución del dolor), nos puede permitir identificar a aquel o aquellos subgrupos de pacientes con un riesgo muy bajo o aumentado de presentar ECMA durante el seguimiento y que por tanto, se podrían

beneficiar del alta precoz desde urgencias o del ingreso hospitalario para completar el estudio de dolor torácico mediante la realización de una prueba diagnóstica adicional.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo principal

Estudiar el valor pronóstico añadido de combinar los niveles de TnC-as en la primera determinación junto con las escalas clínicas de riesgo, en la evaluación de los pacientes con dolor torácico agudo de origen incierto y primera determinación de TnC-as normal (< percentil 99, < 14 ng/l), mediante el análisis del objetivo combinado derivado de: muerte por todas las causas, diagnóstico de IAM o diagnóstico de angina inestable con necesidad de revascularización coronaria, durante el seguimiento a 1 año.

4.2 Objetivos secundarios

1) Estudiar el valor pronóstico adicional de combinar los niveles de TnCT-as en la primera determinación junto con las escalas clínicas de riesgo, en la evaluación de los pacientes con dolor torácico agudo de origen incierto y primera determinación de TnC-as normal (< percentil 99, < 14 ng/l), mediante el análisis del objetivo combinado derivado de: muerte por todas las causas o IAM no fatal, durante el seguimiento a 1 año.

2) Determinar si combinar los niveles de TnC-as en la primera determinación junto con las escalas clínicas de riesgo en

distintos subgrupos de la población a estudio definidos por edad, sexo, función renal y tiempo de evolución del dolor, proporciona información pronóstica adicional para predecir la presencia del objetivo principal en este tipo de pacientes, mediante el análisis del objetivo combinado derivado de: muerte por todas las causas, IAM no fatal o angina inestable con revascularización coronaria, durante el seguimiento a 1 año.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Población de estudio

Para la realización de la presente tesis doctoral, se analizaron de forma retrospectiva una muestra no seleccionada de pacientes consecutivos que acudieron al servicio de urgencias de nuestro hospital, el Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV), por presentar un episodio de dolor torácico agudo de origen incierto con primera determinación de TnC-as normal ($<$ percentil 99; $<$ 14 ng/l), excluyendo a aquellos en los que durante la evaluación inicial en urgencias se consideró su origen en una causa extra-cardíaca obvia o causa cardíaca de origen no coronario confirmada, y aquellos pacientes con signos de isquemia (elevación o descenso del segmento ST) en el ECG a su llegada o durante su evaluación en urgencias.

De forma detallada, estos son los criterios de inclusión y exclusión utilizados:

5.1.1 Criterios de inclusión

- Pacientes que acudieron al servicio de urgencias por dolor torácico agudo.
- 1ª determinación de TnC-as normal ($<$ percentil 99; $<$ 14 ng/l).

5.1.2 Criterios de exclusión

- Evidencia de isquemia (ascenso o descenso dinámico del segmento ST) en el ECG de presentación o durante su estancia en urgencias.

- Diagnóstico en la evaluación en urgencias de causa evidente de dolor torácico de causa extracardiaca (patología osteomuscular, neumológica, digestiva...)
- Diagnóstico en la evaluación en urgencias de causa evidente de dolor torácico de origen cardiaco no isquémico/coronario (pericarditis, disección aórtica, valvulopatías, miocardiopatía, arritmias...).

Se incluyó así un amplio espectro de pacientes, dentro de los cuales algunos fueron dados de alta directamente desde urgencias tras esta primera evaluación, y otros fueron ingresados en cardiología para proseguir con su estudio, bien mediante pruebas no invasivas o mediante una coronariografía (indicada directamente o tras la detección de isquemia en las pruebas no invasivas). De esta manera, los resultados del estudio serán aplicables a una población amplia y representativa de pacientes con dolor torácico que acuden de forma habitual al servicio de urgencias de un hospital terciario.

5.2 Diseño del estudio

5.2.1 Descripción del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico, por lo que tanto la valoración diagnóstica de los pacientes como los tratamientos aplicados son acordes a las recomendaciones de las guías clínicas, y se trata de la práctica clínica habitual en nuestro medio, por lo que el presente trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del HCUV.

Los pacientes fueron evaluados en el servicio de urgencias de nuestro hospital según el protocolo clínico habitual que incluye: anamnesis sobre antecedentes y el episodio actual; exploración física; ECG tanto a su llegada como seriados durante su estancia en urgencias a criterio de su médico responsable; análisis de laboratorio con hemograma y bioquímica, incluyendo la determinación seriada o no de TnC-as; Rx de tórax; otras pruebas complementarias, a discreción del clínico responsable.

Tras esta evaluación inicial, se distinguieron los siguientes subgrupos de pacientes:

- Pacientes con dolor torácico agudo, primera determinación de TnC-as normal y sin cambios en ECG sugerentes de isquemia ni diagnóstico de causa evidente del dolor torácico, no considerados de bajo riesgo por el médico de urgencias o cardiólogo de guardia, a los que se realizó una prueba de esfuerzo precoz (normalmente en las primeras 24 horas) o fueron hospitalizados en el servicio de cardiología para la realización de una coronariografía u otra técnica de detección de isquemia no invasiva (RMC de estrés, ecocardiograma de esfuerzo o estrés farmacológico, o GPM) cuando así se decidió por el clínico responsable.

- Pacientes con dolor torácico agudo, primera determinación de TnC-as normal y sin cambios en ECG sugerentes de isquemia ni diagnóstico de causa evidente del dolor torácico, considerados de bajo riesgo por el médico de urgencias o cardiólogo de guardia, que fueron dados de alta desde el servicio de urgencias y remitidos directamente a su domicilio sin aplicar el protocolo del grupo anterior (prueba de esfuerzo o alternativamente técnica de imagen para detección de isquemia).

En cualquiera de estos casos, el manejo de los pacientes fue siempre a criterio de su médico responsable dentro del marco de los protocolos de actuación clínica habituales descritos, no siendo objetivo de este trabajo influir en ningún caso en las decisiones diagnósticas o terapéuticas de los pacientes incluidos.

5.2.2 Variables

Se recogieron de forma sistemática a través de una base de datos específica (figura 13), los siguientes datos de la presentación y el ingreso:

- Datos demográficos: Edad, sexo, datos de filiación.
- Antecedentes médicos: FRCV (HTA, tabaquismo, DM, DL, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz), antecedentes personales de patología cardiovascular (IAM previo, revascularización coronaria percutánea previa, revascularización coronaria quirúrgica previa, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular previa), ingreso previo por IC, tratamiento farmacológico previo (con antiagregantes o estatinas).
- Características clínicas del episodio: duración del dolor torácico en minutos, dolor torácico con el esfuerzo la semana previa, dolor torácico recurrente (más de dos episodios) en las últimas 24 horas, tipicidad subjetiva de dolor anginoso (0, 1 o 2 puntos según la sospecha sea baja, moderada o alta de origen coronario/isquémico de acuerdo a las características clínicas referidas por el paciente a su llegada a urgencias), tiempo de evolución del dolor desde su inicio hasta la consulta en urgencias.
- Constantes a su llegada: TA sistólica (TAS) y diastólica (TAD), FC.

- ECG: descenso del segmento ST de ≥ 0.5 mm (y < 1 mm), negativización de ondas T, BCRIHH, ritmo de marcapasos, fibrilación auricular (FA) a su llegada (con respuesta ventricular < 100 lpm).
- Datos analíticos: Primera determinación de TnC-as, segunda determinación de TnC-as (y tiempo entre ambas determinaciones), hemoglobina, creatinina y filtrado glomerular estimado (FGe) por la fórmula MDRD.
- Escalas de riesgo: se calculó en cada paciente las puntuaciones finales de las escalas clínicas de riesgo “TIMI”, “GRACE”, “HEART” y “Sanchis”.
- Destino final del paciente: ingreso en sala de cardiología o alta a domicilio.
- Estudios diagnósticos realizados en los pacientes ingresados:
 - Ergometría o PE: resultado positivo, negativo o no concluyente.
 - RMC de estrés: resultado positivo o negativo para detección de isquemia.
 - Coronariografía: presencia de lesiones coronarias significativas $>70\%$ (especificando la afectación de tronco coronario izquierdo $> 50\%$) y número de lesiones coronarias, presencia de coronarias normales (sin lesiones $>70\%$).
- Tratamiento de los pacientes ingresados y con evidencia de lesiones coronarias:
 - Revascularización percutánea.
 - Revascularización quirúrgica.
 - Tratamiento médico: antiagregantes, betabloqueantes, estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs).

- Eventos clínicos durante el ingreso (episodio índice): Muerte, IAM no fatal, revascularización coronaria (percutánea y quirúrgica).
- Diagnóstico final de los pacientes ingresados: Dolor torácico no coronario, angina inestable (confirmada por la presencia de lesiones coronarias significativas en la coronariografía), IAMSEST (de acuerdo a la definición actual de IAM de las guías clínicas de la ESC^{11,46}).

Figura 13. Base de datos utilizada para la recogida de datos.

NOMBRE	Telefono		HC	FN
Fecha ingreso	Varón	Edad	Tabaquismo	SIP
HTA	Diabetes	DM	DMID	Antfsm
IAM 1	ACTP previo	CABG previo	ICC previo 1	
Enfermedad arterial periférica	ACV	Antitrapg previo	Estprevia	<input type="checkbox"/>
Comentario				
<hr/>				
PRESENTACION				
Minutos-Dolor	Dolor/Esfuerzo	>2 episodios 24h		
TAS Ingreso	TAD	No Ingresc		
Desc ST 0.5mm	Onda T 1mm	FA<100lm	MP	BRH
Tn1	Tn1 Minutos-Dolor	Tn2	Tn2 Minutos-Dolor	
Cr	FG	Hb	Ingreso final	
EXPLORACIONES				
Coronariografía	TCI	N°vasos	CoroNormal	
ACTP	<input type="checkbox"/>	Cirugía	TropRev	IAMrev
			EstuRev	
SCORES				
GRACEcomb	<input type="text"/>	TIMI_Score	<input type="text"/>	HEART_Score
				Sanchia_Score
				<input type="text"/>
Comentario ECO				
<hr/>				
COMPLICACIONES				
ExituH	ExituH	ReIAMh	ICCh	
TRATAMIENTO				
AAS	Clopidogrel	Ticagrelor	<input type="text"/>	Prasugrel
Estatina	<input type="checkbox"/>	Bbloq	IECA	
EVENTOS				
Fecha ingreso				
ExituEv	Exitu dias	Muerte cardiaca		
ReIAM	ReIAM dias	<input type="checkbox"/>		
ReingAng	ReingAngDias			
ReingIC	ReingICDias			
Revsost	RevsostDias			
FechaMaxSeg				

5.2.3 Seguimiento y recogida de ECMA

Se realizó un seguimiento de la evolución clínica de todos los pacientes tras el alta mediante la búsqueda de datos en el sistema de historia clínica informatizado y de forma telefónica.

Se recogieron los siguientes ECMA en el episodio índice y durante el seguimiento hasta 1 año tras el alta:

- Muerte de cualquier causa y muerte de origen cardiaco.
- Ingreso por IAM no fatal (según la definición actual de las guías clínicas de la ESC^{11,46}: existencia de una lesión miocárdica aguda (es decir, evidencia de concentraciones elevadas de TnC con al menos un valor por encima del percentil 99 para el LSR y además se produzca un aumento y/o disminución de los niveles de TnC en su seriación) junto con evidencia clínica de isquemia miocárdica (debe existir al menos uno de los siguientes: 1) síntomas de isquemia miocárdica aguda; 2) cambios en el ECG sugestivos de isquemia aguda y no presentes en ECG previos; 3) desarrollo de ondas Q patológicas; 4) evidencia por técnicas de imagen de miocardio no viable o de aparición de alteraciones de la contractilidad segmentaria no conocidas y compatibles con etiología isquémica aguda; o 5) identificación de un trombo coronario agudo por angiografía o autopsia).
- Ingreso por angina inestable con necesidad de revascularización coronaria (percutánea y quirúrgica).

El **objetivo principal** se obtuvo a partir del análisis del objetivo combinado (ECMA1) derivado de muerte cardiaca, IAM no fatal o angina inestable con necesidad de revascularización durante el episodio índice o el seguimiento a 1 año. Por su parte, el **objetivo secundario** se obtuvo mediante el análisis del objetivo combinado (ECMA2) compuesto por muerte cardiaca o IAM no fatal durante el episodio índice o el seguimiento a 1 año.

5.2.4 Inmunoensayo

El inmunoensayo de TnC-as utilizado durante el periodo de inclusión de pacientes en el HCUV es la TnCT-as Elecsys® (*Roche Diagnostics, Suiza*), la cual tiene un LSR especificado por el fabricante de 14 ng/l y un LD de 5 ng/l.

5.3 Metodología Estadística

5.3.1 Cálculo del tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral (n) necesario, empleamos datos extrapolados de bases de datos propias y de estudios realizados en nuestro centro sobre dolor torácico, así como datos publicados en la literatura científica relacionados con el objetivo principal. Para poder llevar a cabo el objetivo del presente estudio e identificar las diferencias existentes más allá del azar con una potencia estadística significativa (>80%) y un error beta <0,05, se estimó que una muestra de 2000 pacientes eran suficientes para obtener 100 eventos durante el seguimiento, dado que la incidencia de ECMA durante el seguimiento a 1 año en pacientes con dolor torácico de origen incierto y primera determinación de Tn negativa según estudios recientes en la literatura y nuestra experiencia suele estar en torno al 5%.

5.3.2 Análisis estadístico de los resultados

El ajuste a la normalidad de las variables se llevó a cabo utilizando el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas con distribución normal (Gaussiana) se expresan como la media \pm desviación estándar, y se compararon mediante el test de la t de Student

para datos no apareados. Las variables continuas no distribuidas normalmente se muestran como mediana [rango intercuartílico], y se compararon mediante el test de la U de Mann-Whitney para variables no paramétricas o la prueba de Kruskal-Wallis según fuera apropiado. Las variables categóricas se expresan mediante sus valores absolutos y porcentajes (%), y se compararon mediante el test de la chi-cuadrado (χ^2) o el test exacto de Fisher según fuera apropiado.

Se identificaron las variables que se asociaron de forma estadísticamente significativa con los objetivos principal y secundario mediante el análisis univariado. Se realizó un análisis multivariado de regresión de riesgos proporcionales de Cox con las variables que en el estudio univariado se asociaron de forma significativa a los objetivos principal y secundario, y se calcularon *los hazard ratio* (HR) con los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%, para así poder proceder a la identificación de factores pronósticos independientes en nuestra población a estudio. En todos los casos se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p \leq 0,05$. Se estimaron las distribuciones de supervivencia para el tiempo hasta el ECMA mediante el método de Kaplan-Meier y el *log rank* test.

Inicialmente, se determinó el valor pronóstico aislado, para predecir el objetivo principal y el secundario, de la concentración de TnC-as en la primera determinación, tanto como variable continua (TnCont) como dicotómica (TnDic) dependiendo de si los niveles de TnC-as estaban por encima (≥ 5 ng/l, detectable) o por debajo (<5 ng/l, indetectable) del LD en la primera determinación a la llegada de los pacientes a urgencias. Se analizó la capacidad discriminativa de cada una mediante la elaboración de sus respectivas curvas ROC (*receiver operating characteristic curve*) y el cálculo del área bajo la curva (ABC) con los

correspondientes IC del 95%. Y se determinaron la S, E, VPP y VPN de la TnDic.

Posteriormente, también se determinó el valor pronóstico aislado de cada una de las escalas clínicas de riesgo (TIMI, GRACE, HEART y *Sanchis*) mediante la elaboración de sus respectivas curvas ROC y el cálculo del ABC con los correspondientes IC del 95% y se compararon entre sí. Las puntuaciones finales de las escalas clínicas de riesgo TIMI, HEART y *Sanchis* se incluyeron también como variables categóricas debido a su distribución no normal. Como norma general, los modelos de regresión no deben tener más de un grado de libertad por ~ 15 eventos. Por lo tanto, para reducir los grados de libertad, categorizamos la puntuación TIMI como 0, 1, ≥ 2 puntos, la puntuación HEART como 0-3, 4-6, ≥ 7 puntos y la puntuación *Sanchis* como 0, 1, ≥ 2 puntos. La puntuación GRACE tiene una distribución normal y por tanto se trató siempre como una variable continua. Se analizó la capacidad discriminativa de cada una de nuevo mediante la elaboración de sus respectivas curvas ROC y el cálculo del ABC con los correspondientes IC del 95%. Además, posteriormente se dicotomizó la puntuación final de cada una de las escalas de riesgo en función de los puntos de corte establecidos para pacientes de bajo riesgo (GRACE < 140 y ≥ 140 puntos; TIMI 0-1 y ≥ 2 puntos; HEART 0-3 y ≥ 4 puntos; y *Sanchis* 0-1 y ≥ 2 puntos) y se analizó también su capacidad discriminativa mediante el cálculo de las ABC con sus correspondientes IC del 95%. Seguidamente, evaluamos los cambios en la precisión de la discriminación de cada escala al categorizarlas y dicotomizarlas, además de determinar la S, E, VPP y VPN de cada escala clínica de riesgo dicotomizada.

Se analizó el valor pronóstico añadido de cada modelo predictivo, más allá del valor aislado de la TnDic (modelo TnDic) que fue asignado como el modelo inicial. Primero se incluyó la TnCont a la TnDic (modelo TnDic + TnCont) y posteriormente se añadió a éste cada escala clínica de riesgo (modelo TnDic + TnCont + Escala). Se elaboraron también las curvas ROC de cada uno de los modelos y se llevaron a cabo el cálculo de sus correspondientes ABC con los respectivos IC del 95%. Para evaluar el rendimiento de los modelos predictivos y su capacidad de discriminación, se compararon las curvas ROC de los modelos finales (Modelos TnDic, TnDic + TnCont, TnDic + TnCont + Escala) entre sí y se determinó la reclasificación del riesgo de cada uno.

Las comparaciones entre modelos pronósticos se realizó mediante la prueba de razón logarítmica de verosimilitud o el test de DeLong para curvas ROC correlacionadas según fuera apropiado, y se presentaron los valores de p. Evaluamos los cambios en la precisión de la discriminación mediante el cálculo del ABC o el estadístico C de Harrell según fuera apropiado, así como la reclasificación del riesgo utilizando los índices de mejoría de la discriminación (IDI; *Integrated Discrimination Improvement*) y de mejoría de la reclasificación (NRI; *Net Reclassification Improvement*).

Los cálculos se realizarán utilizando los paquetes estadísticos SPSS versión 20.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, Estados Unidos) y STATA 14 (StataCorp LP, College Station, Texas, Estados Unidos).

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1 Análisis descriptivo de la población a estudio

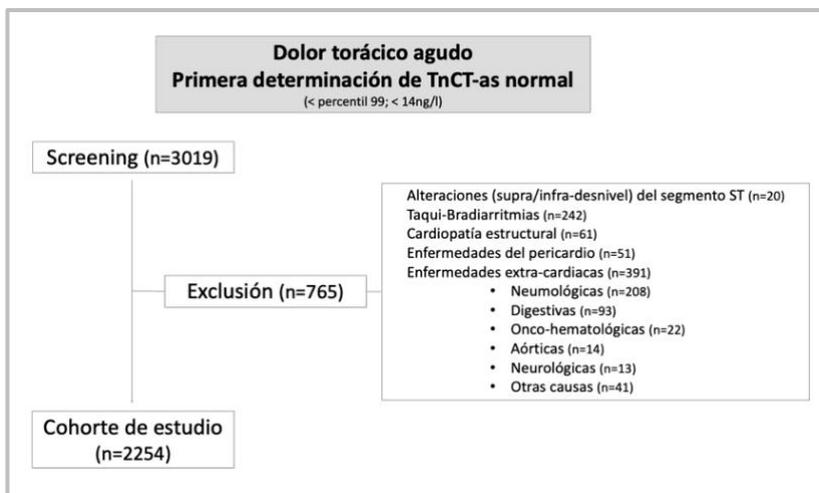
6.1.1 Características basales de la población a estudio

La población a estudio de la presente tesis doctoral, estuvo finalmente formada por 2254 pacientes consecutivos que acudieron al servicio de urgencias de nuestro hospital, el HCUV, por dolor torácico agudo de origen incierto (con ECG no diagnóstico de isquemia, y ausencia de causas cardiacas o extracardiacas evidentes que lo justificaran) y TnC-as normal ($<$ percentil 99; $<$ 14ng/l) en la primera determinación analítica a su llegada.

Inicialmente, se recogieron de forma retrospectiva todos los pacientes consecutivos que consultaron en el servicio de urgencias de nuestro hospital, desde el 1 de julio de 2016 al 1 de noviembre de 2017, por dolor torácico agudo y en quienes se solicitó una determinación de TnC-as a su llegada y esta fue normal ($<$ percentil 99; $<$ 14ng/l). Mediante el análisis de las historias clínicas electrónicas de las visitas al servicio de urgencias durante este periodo, identificamos una cohorte total de 3019 pacientes. Se excluyeron a aquellos pacientes en los que durante la evaluación inicial en urgencias se consideró el origen del dolor torácico en una causa extra-cardiaca obvia o causa cardiaca de origen no coronario confirmada, y aquellos pacientes con signos de isquemia (elevación o descenso del segmento ST \geq 1mm) en el ECG a su llegada o durante su evaluación en urgencias. Los principales criterios de exclusión fueron la presencia de: 1) alteraciones dinámicas (supra/infra-desnivel \geq 1 mm) del segmento ST en el ECG (n=20), 2)

taqui-bradiarritmias (n=242), 3) cardiopatía estructural (n=61), 4) enfermedades del pericardio (n=51), y 5) enfermedades extra-cardiacas (n=391). Destacando dentro de estas últimas las enfermedades: a) neumológicas (n=208), b) digestivas (n=93), c) onco-hematológicas (n=22), d) aórticas (n=14), e) neurológicas (n=13) y f) otras causas de dolor torácico (n=41). En la figura 14 se muestra el diagrama de flujo de la población a estudio incluida en la presente tesis.

Figura 14. Diagrama de flujo de la población a estudio.



En la tabla 5 se muestran las características basales de los 2254 pacientes que conforman la población a estudio. La edad media de los pacientes incluidos fue de 56 ± 16 años, de los cuales 1167 (52%) fueron varones. Los FRCV más frecuentemente presentes en la población a estudio fueron la DL, presente en 1046 individuos (46%) y la HTA en 903 (40%), mientras que solamente 561 pacientes (25%) eran fumadores activos en el momento de la consulta al servicio de

urgencias, y 331 (15%) presentaban DM, de los cuales únicamente 67 (3%) eran DMID. 228 pacientes (10%) tenían antecedentes personales de IAM previo y 103 (5%) antecedentes familiares de CI precoz. A su vez, 41 (1,8%) y 65 (2,9%) presentaban enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular previa, respectivamente. Además, un total de 399 individuos (18%) estaban bajo tratamiento con antiagregantes a su llegada a urgencias y 863 (38%) tomaban estatinas previamente.

Tabla 5. Características sociodemográficas y antecedentes de la población a estudio.

Edad (años)	56 ± 16
Sexo varón	1167 (52%)
Tabaquismo activo	561 (25%)
Hipertensión arterial	903 (40%)
Dislipemia	1043 (46%)
Diabetes mellitus	331 (15%)
Diabetes mellitus insulín dependiente	67 (3%)
Antecedentes familiares de CI precoz	103 (4,6%)
Infarto agudo de miocardio previo	228 (10%)
Revascularización coronaria percutánea previa	199 (9%)
Revascularización coronaria quirúrgica previa	39 (1,7%)
Ingreso previo por insuficiencia cardíaca	32 (1,4%)
Enfermedad arterial periférica	41 (1,8%)
Enfermedad cerebrovascular previa	65 (2,9%)
Tratamiento antiagregante previo	399 (18%)
Tratamiento previo con estatinas	863 (38%)

Los datos se presentan como n (%) o media ± desviación estándar.

6.1.2 Datos clínicos de la presentación y el ingreso

Los datos clínicos de la población a estudio relacionados con la presentación clínica del episodio índice de dolor torácico y del ingreso hospitalario de los pacientes que lo requirieron, se resumen en las tablas 6, 7 y 8.

Los pacientes presentaron una mediana de tiempo de duración del dolor torácico hasta su consulta a urgencias de 90 min [rango intercuartílico 30-180]. Un total de 962 pacientes (43%) consultaron en urgencias de forma temprana (tiempo de duración <180 minutos desde el inicio del dolor torácico hasta su consulta en urgencias) mientras que 1292 (57%) lo hicieron de forma tardía (≥ 180 minutos desde el inicio del dolor torácico). 135 pacientes (6%) presentaron dolor torácico con el esfuerzo la semana previa a su consulta a urgencias, y en 85 (4%) el dolor torácico fue recurrente (≥ 2 episodios) en las últimas 24 horas. En relación al grado de sospecha clínica del origen isquémico/coronario del dolor torácico, este fue alto, moderado y bajo en 187 (8%), 1549 (69%) y 518 (23%) pacientes respectivamente, según el criterio del médico responsable en urgencias.

A su llegada a urgencias, los pacientes presentaron unas cifras medias de TAS de 137 ± 21 mmHg y de TAD de 79 ± 14 mmHg, así como una FC media de 78 ± 20 latidos/min.

En el ECG se observó un descenso del segmento ST $\geq 0,5$ mm (y siempre menor de 1 mm) en 71 pacientes (3%) y una inversión de la onda T en el ECG ≥ 1 mm en 201 pacientes (9%). Además, 61 pacientes (3%) presentaban FA a su llegada a urgencias (con respuesta ventricular < 100 lpm), 27 (1%) un BCRIHH y 12 (0,5%) un ritmo de marcapasos.

El valor medio de la concentración de TnC-as a la llegada al hospital de los pacientes, es decir en la primera determinación analítica, fue de

6,5 ± 3,0 ng/l; de estos, 900 (40%) mostraron TnC-as indetectable (<LD; <5 ng/l) en la primera determinación. Se realizó una segunda determinación de TnC-as durante su estancia en urgencias en 702 (31%) pacientes, siendo el tiempo medio entre ambas determinaciones de 236 ± 55 min y la mediana del valor de la segunda determinación de TnC-as de 7,2 [5-10,4]. En relación al resto de variables analíticas, los pacientes presentaron unas cifras medias de hemoglobina de 14,1 ± 1,5 g/dl, de creatinina de 0,89 ± 0,3 mg/dl y un FGe por MDRD de 87 ± 21 ml/min/1,73 m².

Tabla 6. Características clínicas del episodio índice.

Duración del dolor torácico hasta su llegada a urgencias (min)	90 [30-180]
Consulta temprana a urgencias (<180 min desde el inicio del dolor)	962 (43%)
Consulta tardía a urgencias (≥180 min desde el inicio del dolor)	1292 (57%)
Dolor torácico con el esfuerzo la semana previa	135 (6%)
Dolor torácico recurrente (≥ 2 episodios) en las últimas 24 hrs	85 (3,8%)
Dolor torácico con baja sospecha de origen isquémico	518 (23%)
Dolor torácico con moderada sospecha de origen isquémico	1549 (69%)
Dolor torácico con alta sospecha de origen isquémico	187 (8%)
Tensión arterial sistólica a su llegada (mmHg)	137 ± 21
Tensión arterial diastólica a su llegada (mmHg)	79 ± 14
Frecuencia cardiaca a su llegada (latidos/minuto)	78 ± 20
Descenso del segmento ST en el ECG ≥ 0,5 mm	71 (3,1%)
Inversión de la onda T en el ECG ≥ 1 mm	201 (9%)
FA a su llegada (respuesta ventricular < 100 lpm)	61 (2,7%)
Bloqueo completo de la rama izquierda del haz de his	27 (1,2%)
Ritmo de marcapasos	12 (0,5%)
Primera determinación de TnC-as (ng/l)	6,5 ± 3

TnC-as indetectable (< 5 ng/l) en la primera determinación	900 (40%)
Hemoglobina (g/dl)	14,1 ± 1,5
Creatinina (mg/dl)	0,89 ± 0,3
Filtrado glomerular estimado por MDRD (ml/min/1,73 m ²)	87 ± 21

Los datos se presentan como n (%), media ± desviación estándar o mediana [rango intercuartílico].

En cuanto a las puntuaciones finales de cada una de las escalas clínicas de riesgo evaluadas en la población incluida, la puntuación GRACE es la única que tiene una distribución normal y por tanto se trató como una variable continua, siendo su valor medio de 77 ± 27 en nuestra población a estudio. Si dicotomizamos a los pacientes incluidos según el punto de corte validado en los estudios de 140 puntos para la escala GRACE^{11, 103}, observamos que 2226 pacientes (99%) presentaron una puntuación GRACE ≤ 140 puntos, mientras que sólo 28 (1%) obtuvieron > 140 puntos. En relación a las escalas clínicas de riesgo TIMI, HEART y *Sanchis*, estas se incluyeron como variables categóricas debido a su distribución no normal, y por tanto se categorizaron también de acuerdo a los puntos de corte establecidos y validados en sus respectivos estudios^{93, 106, 107, 110}. Por tanto, la puntuación TIMI se categorizó como 0, 1, y ≥ 2 puntos, observando que 1195 (53%) pacientes presentaron 0 puntos, 570 (25%) obtuvieron una puntuación de 1, y 489 (22%) ≥ 2 puntos. Por su parte, el HEART score se categorizó como 0-3, 4-6, ≥ 7 puntos, objetivando que 1337 (59%) pacientes presentaron 0-3 puntos, 871 (39%) obtuvieron una puntuación de 4-6, y 46 (2%) ≥ 7 puntos. Finalmente, el *Sanchis score* se categorizó en 0, 1 y ≥ 2 puntos, observando que 967 (43%) pacientes

presentaron 0 puntos, 923 (41%) obtuvieron una puntuación de 1, y 364 (16%) ≥ 2 puntos.

Tabla 7. Puntuaciones de la población a estudio según las escalas clínicas de riesgo.

<i>TIMI risk score</i>	
0	1195 (53%)
1	570 (25%)
≥ 2	489 (22%)
<i>GRACE risk score</i> 77 \pm 27	
≤ 140 puntos	2226 (99%)
> 140 puntos	28 (1%)
<i>HEART risk score</i>	
0-3	1337 (59%)
4-6	871 (39%)
≥ 7	46 (2%)
<i>Sanchis risk score</i>	
0	967 (43%)
1	923 (41%)
≥ 2	364 (16%)

Los datos se presentan como n (%) o media \pm desviación estándar.

Un total de 161 (7%) pacientes fueron hospitalizados en el episodio índice, 1 (0,04%) de ellos presento una muerte cardiaca y 19 (0,8%) fueron diagnosticados de IAMSEST tras una segunda determinación de TnC-as. Durante el ingreso, un total de 79 (3,5%) pacientes fueron sometidos a PE, de las cuales 49 (2,2%) fueron negativas clínica y/o eléctricamente, 14 (0,6%) fueron positivas y 16 (0,7%) fueron no concluyentes. Se llevaron a cabo 62 (2,8%) RMC de estrés con

dipiridamol, de las cuales 7 (0,3%) fueron positivas para isquemia y 55 (2,4%) negativas. Mientras que a 86 (3,8%) pacientes se les acabó realizando durante el ingreso una coronariografía, de los cuales 42 (1,9%) presentaron lesiones coronarias significativas (>70%) y a 30 (1,3%) de ellos además se les realizó una revascularización coronaria, 28 (1,2%) de las cuales fueron percutáneas y 2 (0,09%) quirúrgicas mediante cirugía de bypass aorto-coronario.

Tabla 8. Características clínicas del ingreso.

Ingreso en cardiología en el episodio índice	161 (7%)
Prueba de esfuerzo	79 (3,5%)
Prueba de esfuerzo positiva	14 (0,6%)
Prueba de esfuerzo negativa	49 (2,2%)
Prueba de esfuerzo no concluyente	16 (0,7%)
Resonancia magnética cardíaca de estrés	62 (2,8%)
RMC de estrés positiva para isquemia	7 (0,3%)
RMC de estrés negativa para isquemia	55 (2,4%)
Coronariografía	86 (3,8%)
Coronariografía con lesiones coronarias significativas (>70%)	42 (1,9%)
Revascularización coronaria percutánea	28 (1,2%)
Revascularización coronaria quirúrgica	2 (0,1%)

Los datos se presentan como n (%).

6.1.3 Seguimiento de la población a estudio

En la tabla 9 se resumen todos los ECMA ocurridos en la población a estudio tanto durante el episodio índice como durante el seguimiento.

Durante el periodo de seguimiento establecido, se observaron un total de 110 (5%) ECMA: 18 (0,8%) muertes, 41 (1,8%) IAMSEST y 56 (2,5%) ingresos por angina inestable con lesiones coronarias significativas (>70%) en la coronariografía, de las cuales 37 (1,6%) precisaron de revascularización coronaria. Se obtuvo un seguimiento completo en 2236 (99%) pacientes. En 2 pacientes se perdió el seguimiento después del episodio índice, mientras que los 16 pacientes restantes con seguimiento incompleto alcanzaron al menos 6 semanas de seguimiento (rango de 42 a 279 días).

En el episodio índice, se produjeron 50 (2,2%) ECMA: 1 (0,04%) muerte, 19 (0,8%) IAMSEST y 30 (1,3%) ingresos por angina inestable con lesiones coronarias significativas (>70%) en la coronariografía, de las cuales 21 (1,6%) precisaron de revascularización coronaria.

Tras el alta hospitalaria y durante el seguimiento a 1 año desde el episodio índice, 66 pacientes presentaron un ECMA: 18 (0,8%) muertes, 22 (1%) reingresos por IAM y 26 (1,2%) reingresos por angina inestable, de los cuales 16 (0,7%) precisaron de revascularización coronaria. De las 18 muertes por todas las causas, 4 (0,2%) de ellas fueron muertes cardiacas.

De estos datos se objetivó, que un total de 91 (4%) pacientes presentaron el objetivo principal (muerte, IAM o angina inestable con necesidad de revascularización coronaria), mientras que 56 (2,5%) presentaron el objetivo secundario (muerte o IAM).

Tabla 9. ECMA totales a 1 año de seguimiento y en el episodio índice.

ECMA en el episodio índice	
Muerte por todas las causas en el episodio índice	1 (0,04%)
IAMSEST no fatal en el episodio índice	19 (0,8%)
Angina inestable con lesiones coronarias significativas	30 (1,3%)
Angina inestable con necesidad de revascularización	21 (0,9%)
ECMA tras el alta y hasta 1 año de seguimiento	
Muerte por todas las causas	18 (0,8%)
Muerte cardiaca	4 (0,2%)
Ingreso por infarto agudo de miocardio	22 (1%)
Ingreso por angina inestable	26 (1,2%)
Ingreso por angina inestable con necesidad de revascularización coronaria	16 (0,7%)
ECMA totales a 1 año	
Objetivo principal (ECMA1)	91 (4%)
Objetivo secundario (ECMA2)	56 (2,5%)

Los datos se presentan como n (%).

6.2 Análisis de los predictores de eventos cardiacos mayores adversos

6.2.1 Objetivo principal

6.2.1.1 Análisis univariado

Mediante el análisis univariado, se identificaron las variables que se asociaron de forma significativa ($p < 0,05$) con la aparición del objetivo principal durante el seguimiento a 1 año, definido por el objetivo

combinado de muerte por cualquier causa, IAM o ingreso por angina inestable con necesidad de revascularización coronaria (ECMA1).

En la tabla 10, se resume el análisis univariado de las variables sociodemográficas (edad y sexo) y de los antecedentes personales según la presencia o no de ECMA1. Se observó una alta significación estadística ($p < 0,001$) entre la mayoría de las variables (edad, sexo varón, HTA, DL, DM, IAM previo, revascularización coronaria percutánea previa, revascularización coronaria quirúrgica previa, tratamiento antiagregante previo y tratamiento previo con estatinas) y la presencia de ECMA1 durante el seguimiento a 1 año. Otras variables, mostraron también una asociación estadísticamente significativa con los ECMA1, aunque no de forma tan intensa. Estas fueron: la presencia de DMID ($p = 0,017$), la enfermedad arterial periférica ($p = 0,01$), y la enfermedad cerebrovascular previa ($p = 0,045$). Por el contrario, el tabaquismo activo ($p = 0,54$), los antecedentes familiares de CI ($p = 0,066$) y el ingreso previo por IC ($p = 0,37$), no mostraron asociación estadísticamente significativa con el objetivo principal.

Tabla 10. Análisis univariado. Características sociodemográficas y antecedentes según la presencia del objetivo principal.

Variable	ECMA1 (n = 91)	No ECMA1 (n = 2163)	Valor de p
Edad (años)	65	55	< 0,01
Sexo varón	71 (78%)	1095(49%)	< 0,01
Tabaquismo activo	25 (27%)	36 (2%)	NS
HTA	61 (67%)	842 (39%)	< 0,01
DL	70 (77%)	973 (45%)	< 0,01
DM	28 (31%)	303 (14%)	< 0,01

DMID	7 (8%)	60 (3%)	0,017
Antecedentes familiares de CI	8 (9%)	95 (4%)	NS
IAM previo	30 (33%)	199 (9%)	< 0,01
Revascularización coronaria percutánea previa	32 (35%)	167 (8%)	< 0,01
Revascularización coronaria quirúrgica previa	9 (10%)	30 (1%)	< 0,01
Ingreso previo por IC	2 (2%)	30 (1%)	NS
Enfermedad arterial periférica	7 (8%)	34 (2%)	0,01
Enfermedad cerebrovascular previa	6 (7%)	59 (3%)	0,045
Tratamiento antiagregante previo	51 (56%)	348 (16%)	< 0,01
Tratamiento previo con estatinas	63 (69%)	800 (37%)	< 0,01

Los datos se presentan como n (%) o media \pm desviación estándar.

NS: no significativo.

En el análisis univariado de las características clínicas del episodio índice (tabla 11), se observaron los siguientes resultados:

- Características del dolor torácico: La duración del dolor torácico desde su inicio hasta la consulta de los pacientes en urgencias (81 vs 1351 min, $p < 0,01$) fue estadísticamente menor en el grupo de pacientes que presentaron el objetivo principal. Por su parte, en el grupo de pacientes que consultaron de forma temprana (≤ 180 min), la tasa de ECMA1 fue significativamente mayor ($p < 0,01$). Además, tanto el dolor torácico con el esfuerzo la semana previa, como el dolor torácico recurrente (≥ 2 episodios) en las últimas 24 horas y el dolor torácico con moderada/alta sospecha de origen anginoso, se asociaron de forma estadísticamente significativas ($p < 0,01$) a ECMA1 durante el seguimiento a 1 año.

- Constantes vitales a su llegada: la TAS (143 vs 137 mmHg, $p = 0,02$) fue estadísticamente mayor en el grupo de pacientes que presentaron el objetivo primario; sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en términos de TAD ($p = 0,55$) y FC ($p = 0,33$) entre los grupos con y sin ECMA1.

- Hallazgos en el ECG: se observó una relación estadísticamente significativa entre el descenso del segmento ST en el ECG $\geq 0,5$ mm ($p < 0,01$), la inversión de la onda T en el ECG ≥ 1 mm ($p = 0,02$) y la presencia de FA a la llegada ($p = 0,03$) con los ECMA1; por el contrario, no hubo relación con la presencia de BCRIHH ($p = 0,7$) y de ritmo de marcapasos ($p = 0,4$).

- Variables analíticas: Ni la hemoglobina ($p = 0,79$), ni la creatinina ($p = 0,97$), ni el FGe por MDRD ($p = 0,07$) presentaron relación estadísticamente significativa con el objetivo principal.

- TnC-as en la primera determinación:

- Cuantitativa: la media de las concentraciones de TnC-as en la primera determinación fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con ECMA1 (9,5 vs 6,3 ng/l, $p < 0,01$).

- Dicotómica según el LD (5 ng/l): la presencia TnC-as por encima del LD (≥ 5 ng/l) fue estadísticamente mayor ($p < 0,01$) en el grupo de pacientes que presentaron el objetivo primario.

Tabla 11. Análisis univariado. Características clínicas del episodio índice según la presencia del objetivo principal.

Variable	ECMA1 (n = 91)	No ECMA1 (n = 2163)	Valor de p
Duración del dolor torácico hasta su llegada (min)	81	1351	< 0,01
Consulta temprana a urgencias (≤ 180 min)	68 (75%)	894 (41%)	< 0,01
Dolor torácico con el esfuerzo la semana previa	31 (34%)	104 (5%)	< 0,01
Dolor torácico recurrente en las últimas 24 horas	17 (19%)	68 (3%)	< 0,01
Dolor torácico con moderada/alta sospecha de angor	89 (98%)	1647 (7%)	< 0,01
TAS a su llegada (mmHg)	143	137	0,02
TAD a su llegada (mmHg)	79,4	78,5	NS
FC a su llegada (lpm)	76,5	78,5	NS
Descenso del segmento ST en el ECG $\geq 0,5$ mm	11 (12%)	60 (3%)	< 0,01
Inversión de la onda T en el ECG ≥ 1 mm	17 (19%)	184 (9%)	0,02
Fibrilación auricular a su llegada	8 (9%)	53 (3%)	0,03
BCRIHH	1 (1%)	26 (1%)	NS
Ritmo de marcapasos	1 (1%)	11 (0,5%)	NS
1ª determinación de TnC-as (ng/l)	9,5	6,3	< 0,01
TnC-as ≥ 5 ng/ml en la primera determinación	87 (96%)	1267 (59%)	< 0,01

Hemoglobina (g/dl)	14	14,1	NS
Creatinina (mg/dl)	0,90	0,89	NS
FGe por MDRD (ml/min)	83,3	87,3	NS

Los datos se presentan como n (%) o media \pm desviación estándar.

NS: no significativo.

En cuanto al análisis univariado de cada una de las escalas clínicas de riesgo evaluadas en la población incluida y sus puntuaciones (tabla 12), se obtuvieron los siguientes resultados:

- *GRACE risk score*: la puntuación GRACE se trató como una variable cuantitativa continua, y también como una variable dicotómica según el punto de corte de 140 puntos validado en los estudios.

- Cuantitativa: la media de las puntuaciones finales de la escala GRACE fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con ECMA1 (94,9 vs 75,8 puntos, $p < 0,01$).

- Dicotómica: no se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de ECMA1 durante el seguimiento entre los pacientes con una puntuación GRACE $> ni \leq 140$ puntos.

- *TIMI risk score*: se asoció de forma estadísticamente significativas ($p < 0,01$) con el objetivo principal durante el seguimiento a 1 año. Además, al dicotomizarla según el punto de corte de bajo riesgo (0-1 punto), se observó que la puntuación TIMI de ≥ 2 puntos se asoció también significativamente ($p < 0,01$) con el objetivo principal.

- *HEART score*: también se asoció de forma estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con la presencia de ECMA1 durante el seguimiento a 1 año. Además, al dicotomizarla según el punto de corte

de bajo riesgo (0-3 puntos), se observó una relación estadísticamente significativa ($p < 0,01$) entre una puntuación ≥ 4 puntos en la escala HEART con el objetivo principal.

- **Sanchis score:** al igual que el resto de las escalas, se asoció de forma estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con la presencia de ECMA1 durante el seguimiento a 1 año. Además, al dicotomizarla según el punto de corte de bajo riesgo (0-1 punto), se objetivó una relación estadísticamente significativa ($p < 0,01$) entre una puntuación ≥ 2 puntos en la escala Sanchis y los ECMA1 en el seguimiento.

Tabla 12. Análisis univariado. Puntuaciones de las escalas clínicas de riesgo según la presencia del objetivo principal.

Variable	ECMA1 (n = 91)	No ECMA1 (n = 2163)	Valor de p
<i>TIMI risk score</i>			<0,01
≥ 2 puntos	60 (66%)	429 (20%)	< 0,01
<i>GRACE risk score</i>			< 0,01
< 140 puntos	88 (97%)	2138 (99%)	NS
≥ 140 puntos	3 (3%)	25 (1%)	NS
<i>HEART risk score</i>			< 0,01
≥ 4 puntos	79 (87%)	838 (39%)	< 0,01
<i>Sanchis risk score</i>			< 0,01
≥ 2 puntos	62 (68%)	302 (14%)	< 0,01

Los datos se presentan como n (%) o media \pm desviación estándar.

NS: no significativo.

6.2.1.2 Análisis multivariado

A partir de las variables con asociación estadísticamente significativa en el análisis univariado, se procedió a realizar el análisis multivariado mediante regresión de Cox. En la tabla 13 se resumen los hallazgos de dicho análisis. Mediante el análisis multivariado ajustado por las variables con asociación estadísticamente significativa en el análisis univariado, se consiguió identificar las variables que se asocian de forma independiente con el objetivo principal en nuestra muestra. Se observó que el sexo varón (HR 2,53; IC 95% 1,53-4,18); el antecedente de DL (HR 1,71; IC 95% 1,02-2,87); el antecedente de IAM previo (HR 1,51; IC 95% 1,30-1,87); el dolor torácico con el esfuerzo la semana previa (HR 4,35; IC 95% 2,70-7,04); el dolor torácico recurrente en las últimas 24 horas (HR 2,16; IC 95% 1,20-3,90); el descenso del segmento ST en el ECG $\geq 0,5$ mm (HR 2,18; IC 95% 1,11-4,26); la primera determinación de TnC-as como variable continua (HR 1,17; IC 95% 1,08-1,28); y la TnC-as ≥ 5 ng/ml en la 1ª determinación (HR 3,99; IC 95% 1,31-12,2); son predictores independientes del objetivo principal (muerte por cualquier causa, IAM o angina inestable con necesidad de revascularización coronaria) durante el seguimiento a 1 año.

Tabla 13. Análisis multivariado mediante regresión de Cox para predecir el objetivo principal.

Variables	Valor de p	<i>Hazard Ratio (HR)</i>	IC 95%
Sexo Varón	< 0,01	2,53	1,53-4,18
Dislipemia	0,04	1,71	1,02-2,87
IAM previo	0,01	1,51	1,30-1,87

Dolor torácico con el esfuerzo la semana previa	< 0,01	4,35	2,70-7,04
Dolor torácico recurrente en las últimas 24 horas	0,01	2,16	1,20-3,90
Descenso del segmento ST en el ECG $\geq 0,5$ mm	0,02	2,18	1,11-4,26
Primera determinación de TnC-as	< 0,01	1,17	1,08-1,28
TnC-as ≥ 5 ng/ml en la 1ª determinación	0,02	3,99	1,31-12,2

6.2.2 Objetivo secundario

6.2.2.1 Análisis univariado

Posteriormente, mediante el análisis univariado, se identificaron también las variables que se asociaron de forma significativa ($p < 0,05$) con el objetivo secundario durante el seguimiento a 1 año, definido por el objetivo combinado de muerte por cualquier causa o IAM (ECMA2).

En la tabla 14, se resume el análisis univariado de las variables sociodemográficas (edad y sexo) y de los antecedentes personales según la presencia de ECMA2 definidos en el objetivo secundario. Se observó, al igual que sucedía con el objetivo principal, una alta significación estadística ($p < 0,001$) entre determinadas variables (edad, sexo varón, HTA, DL, DM, IAM previo, revascularización coronaria percutánea previa, tratamiento antiagregante previo y tratamiento previo con estatinas) y la presencia del objetivo secundario. La enfermedad arterial periférica ($p = 0,02$), mostró también una asociación estadísticamente significativa con el objetivo secundario a 1 año, aunque no de forma tan intensa. Por el contrario, el tabaquismo

activo ($p = 0,53$), la presencia de DMID ($p = 0,23$), los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica ($p = 0,11$), la revascularización coronaria quirúrgica previa ($p = 0,25$), el ingreso previo por IC ($p = 0,19$) y la enfermedad cerebrovascular previa ($p = 0,22$), no mostraron asociación estadísticamente significativa con el objetivo secundario.

Tabla 14. Análisis univariado. Características sociodemográficas y antecedentes según la presencia del objetivo secundario.

Variable	ECMA2 (n = 56)	No ECMA2 (n = 2198)	Valor de p
Edad (años)	66	55	< 0,01
Sexo varón	71 (75%)	1095 (50%)	< 0,01
Tabaquismo activo	16 (29%)	545 (25%)	NS
HTA	36 (64%)	867 (39%)	< 0,01
DL	39 (70%)	1004 (46%)	< 0,01
DM	16 (29%)	315 (14%)	< 0,01
DMID	3 (5%)	64 (3%)	NS
Antecedentes familiares de CI	5 (9%)	98 (5%)	NS
IAM previo	18 (32%)	211 (10%)	< 0,01
Revascularización coronaria percutánea previa	17 (30%)	182 (8%)	< 0,01
Revascularización coronaria quirúrgica previa	2 (4%)	37 (2%)	NS
Ingreso previo por IC	2 (4%)	30 (1%)	NS
Enfermedad arterial periférica	4 (7%)	37 (2%)	0,02
Enfermedad cerebrovascular previa	3 (5%)	62 (3%)	NS
Tratamiento antiagregante previo	26 (46%)	373 (17%)	< 0,01

Tratamiento previo con estatinas	35 (63%)	828 (38%)	< 0,01
----------------------------------	----------	--------------	--------

Los datos se presentan como n (%) o media \pm desviación estándar.

NS: no significativo.

En el análisis univariado de las características clínicas del episodio índice (tabla 15), se observaron los siguientes resultados:

- Características del dolor torácico: La duración del dolor torácico desde su inicio hasta la consulta de los pacientes en urgencias (91 vs 143 min, $p = 0,02$) fue estadísticamente menor en el grupo de pacientes que presentaron el objetivo secundario. Por su parte, en el grupo de pacientes que consultaron de forma temprana (≤ 180 min), la tasa de ECMA2 fue significativamente mayor ($p < 0,01$). Además, tanto el dolor torácico con el esfuerzo la semana previa, como el dolor torácico recurrente (≥ 2 episodios) en las últimas 24 horas y el dolor torácico con moderada/alta sospecha de origen anginoso, se asociaron de forma estadísticamente significativas ($p < 0,01$) al objetivo secundario a 1 año.

- Constantes vitales a su llegada: la TAS (144 vs 138 mmHg, $p = 0,02$) fue estadísticamente mayor en el grupo de pacientes que presentaron el objetivo secundario; sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en términos de TAD ($p = 0,61$) y FC ($p = 0,57$) entre los grupos con y sin ECMA2.

- Hallazgos en el ECG: se observó una relación estadísticamente significativa entre el descenso del segmento ST en el ECG $\geq 0,5$ mm ($p < 0,01$) y la presencia de FA a la llegada ($p = 0,03$) con el objetivo secundario; mientras que no hubo relación con la inversión de la onda

T en el ECG ≥ 1 mm ($p = 0,15$), la presencia de BCRIHH ($p = 0,49$) y tampoco con el ritmo de marcapasos ($p = 0,26$).

- Variables analíticas: Ni la hemoglobina ($p = 0,14$), ni la creatinina ($p = 0,92$), ni el filtrado glomerular estimado por MDRD ($p = 0,06$) presentaron relación estadísticamente significativa con el objetivo secundario.

- TnC-as en la primera determinación:

- Cuantitativa: la media de las concentraciones de TnC-as en la primera determinación fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con ECMA2 (10,1 vs 6,4 ng/l, $p < 0,01$).

- Dicotómica según el LD (5 ng/l): la presencia de TnC-as por encima del LD (≥ 5 ng/l) fue estadísticamente mayor ($p < 0,01$) en el grupo de pacientes que presentaron el objetivo secundario.

Tabla 15. Análisis univariado. Características clínicas del episodio índice según la presencia del objetivo secundario.

Variable	ECMA2 (n = 56)	No ECMA2 (n = 2198)	Valor de p
Duración del dolor torácico hasta su llegada (min)	91	143	< 0,01
Consulta temprana a urgencias (≤ 180 min)	38 (68%)	924 (42%)	< 0,01
Dolor torácico con el esfuerzo la semana previa	12 (21%)	123 (6%)	< 0,01
Dolor torácico recurrente en las últimas 24 horas	6 (11%)	79 (4%)	0,02
Dolor torácico con moderada-alta sospecha de angor	54 (96%)	1682 (77%)	< 0,01

TAS a su llegada (mmHg)	144	138	0,02
TAD a su llegada (mmHg)	79,5	78,5	NS
FC a su llegada (latidos/minuto)	76,9	78,5	NS
Descenso del segmento ST en el ECG $\geq 0,5$ mm	9 (16%)	62 (3%)	< 0,01
Inversión de la onda T en el ECG ≥ 1 mm	8 (14%)	193 (9%)	NS
Fibrilación auricular a su llegada	5 (9%)	56 (3%)	0,02
BCRIHH	1 (2%)	26 (1%)	NS
Ritmo de marcapasos	1 (2%)	11 (0,5%)	NS
1ª determinación de TnC-as (ng/l)	10,1	6,4	< 0,01
TnC-as ≥ 5 ng/ml en la primera determinación	54 (96%)	1300 (59%)	< 0,01
Hemoglobina (g/dl)	13,8	14,1	NS
Creatinina (mg/dl)	0,92	0,89	NS
FGe por MDRD (ml/min)	82	87,3	NS

Los datos se presentan como n (%) o media \pm desviación estándar.

NS: no significativo.

En cuanto al análisis univariado de cada una de las escalas clínicas de riesgo evaluadas en la población incluida y sus puntuaciones (tabla 16), se obtuvieron los siguientes resultados:

- GRACE *risk score*: Al igual que para el objetivo principal, se trató como una variable cuantitativa continua, y también como una variable dicotómica según el punto de corte validado de 140 puntos.

- Cuantitativa: la media de las puntuaciones finales de la escala GRACE fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con ECMA2 (97 vs 76 puntos, $p < 0,01$).

- Dicotómica: no se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos del objetivo secundario entre los pacientes con GRACE $>$ o $<$ de 140 puntos.
- TIMI *risk score*: se asoció de forma estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con el objetivo secundario durante el seguimiento a 1 año. Además, al dicotomizarla según el punto de corte de bajo riesgo (0-1 punto), se observó que la puntuación TIMI de ≥ 2 puntos también se asoció de forma estadísticamente significativa ($p < 0,01$) a la presencia de muerte o IAM durante el seguimiento a 1 año.
- HEART *score*: se asoció de forma estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con el objetivo primario durante el seguimiento a 1 año. Además, al dicotomizarla según el punto de corte de bajo riesgo (0-3 puntos), se observó que la puntuación HEART de ≥ 4 puntos también se asoció de forma estadísticamente significativa ($p < 0,01$) a la presencia de muerte o IAM durante el seguimiento a 1 año.
- *Sanchis score*: también se asoció de forma estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con el objetivo secundario. Además, al dicotomizarla según el punto de corte de bajo riesgo (0-1 punto), se observó que la puntuación ≥ 2 puntos también se asoció significativamente ($p < 0,01$) a la presencia de muerte o IAM a 1 año.

Tabla 16. Análisis univariado. Puntuaciones de las escalas clínicas de riesgo según la presencia del objetivo secundario.

Variable	ECMA2 (n = 56)	No ECMA2 (n = 2198)	Valor de p
TIMI <i>risk score</i>			< 0,01
≥ 2 puntos	33 (59%)	456 (21%)	< 0,01
GRACE <i>risk score</i> (puntos)			< 0,01
≤ 140 puntos	53 (95%)	2173 (99%)	NS
> 140 puntos	3 (5%)	25 (1%)	NS
HEART <i>risk score</i>			< 0,01
≥ 4 puntos	48 (86%)	869 (40%)	< 0,01
Sanchis <i>risk score</i>			< 0,01
≥ 2 puntos	31 (55%)	333 (15%)	< 0,01

Los datos se presentan como n (%) o media ± desviación estándar.

NS: no significativo.

6.2.2.2 Análisis multivariado

A partir de las variables con asociación estadísticamente significativa en el análisis univariado, se procedió a realizar el análisis multivariado mediante regresión de Cox. En la tabla 17 se resumen los hallazgos de dicho análisis. Mediante el análisis multivariado ajustado por las variables con asociación estadísticamente significativa en el análisis univariado, se consiguió identificar las variables que se asocian de forma independiente con el objetivo secundario (muerte o IAM) en la población a estudio. Se observó que el sexo varón (HR 1,98 [IC 95% 1,04-3,76]); el antecedente de IAM previo (HR 1,71; IC 95% 1,06-3,11); el dolor torácico con el esfuerzo la semana previa (HR 2,18; IC 95% 1,13-4,23); el descenso del segmento ST en el ECG ≥ 0,5 mm (HR 3,83 [IC 95% 1,85-7,96]); los niveles de TnC-as en la primera

determinación (HR 1,29 [IC 95% 1,16-1,42]); y la TnC-as ≥ 5 ng/ml en la primera determinación (HR 6,04 [IC 95% 2,62-9,09]), fueron los únicos predictores independientes del objetivo secundario (muerte por cualquier causa o IAM) durante el seguimiento a 1 año.

Tabla 17. Análisis multivariado mediante regresión de Cox para predecir el objetivo secundario.

Variables	Valor de p	<i>Hazard Ratio</i> (HR)	IC 95%
Sexo Varón	0,03	1,98	1,04-3,76
IAM previo	0,04	1,71	1,06-3,11
Dolor torácico con el esfuerzo la semana previa	0,02	2,18	1,13-4,23
Descenso del segmento ST en el ECG $\geq 0,5$ mm	< 0,01	3,83	1,85-7,96
1ª determinación de TnC-as (ng/l)	< 0,01	1,29	1,16-1,42
TnC-as ≥ 5 ng/ml en la primera determinación	< 0,01	6,04	2,62-9,09

6.3 Análisis de los modelos predictivos

6.3.1 Valor pronóstico de la TnC-as en la primera determinación

6.3.1.1 Objetivo principal

Se elaboró una curva ROC para evaluar la capacidad discriminativa de los niveles de TnC-as en la primera determinación para predecir el objetivo principal (figura 15), y se realizó inicialmente para la TnC-as como variable dicotómica (TnDic) a solas, dependiendo de que los

pacientes presentaran unas concentraciones detectables (por encima del LD, $\geq 5\text{ng/l}$) o indetectables (por debajo del LD, $< 5\text{ng/l}$) a su llegada a urgencias. En este modelo predictivo con la variable dicotómica según el LD (Modelo TnDic), objetivamos una subóptima capacidad discriminativa de la TnDic para predecir el objetivo principal, con un área bajo la curva (ABC) de 0,685 [IC 95% 0,642-0,721], una S de 95,6%, una E de 41,4%, un VPP de 6,4% y un VPN de 99,6%.

Además se realizó un análisis de supervivencia en función de la TnDic en el que observamos que el grupo de pacientes con TnC-as ≥ 5 ng/ml en la primera determinación presentó un total 87 (96%) ECMA1 a 1 año de seguimiento (incidencia del 6%/anual), mientras que el de TnC-as < 5 ng/ml presentó sólo 4 ECMA1 (incidencia del 0,4%/anual), existiendo diferencias estadísticamente significativas (log. rank test $< 0,01$) en cuanto a la supervivencia libre del objetivo principal entre ambos grupos ya inmediatamente desde el episodio índice. En la figura 16 se muestra las curvas de Kaplan-Meier con la supervivencia de cada grupo en función de los niveles de TnC-as en la primera determinación según el LD (5 ng/ml).

Posteriormente, al modelo TnDic se le añadió la TnC-as como variable continua (TnCont), observando entonces una mejor capacidad discriminativa del modelo predictivo (Modelo TnDic + TnCont), con un ABC de 0,783 [IC 95% 0,743-0,823] (figura 15).

Al comparar la capacidad discriminativa para predecir el objetivo principal de las curvas ROC de los dos modelos predictivos, TnDic y TnDic + TnCont, se observó que existían diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) a favor del modelo predictivo compuesto por la combinación de TnDic + TnCont en comparación con la TnDic a solas.

Además, se observó que el modelo TnDic + TnCont producía una mejoría estadísticamente significativa ($p < 0,01$) de la reclasificación del riesgo sobre el modelo inicial de TnDic aislada, en cuanto a los índices IDI y NRI, que resultaron de 0,023 [IC 95% 0,008-0,044] y 0,20 [IC 95% 0,11-0,29], respectivamente.

Figura 15. Curvas ROC de los modelos de TnC-as en la primera determinación para predecir el objetivo principal.

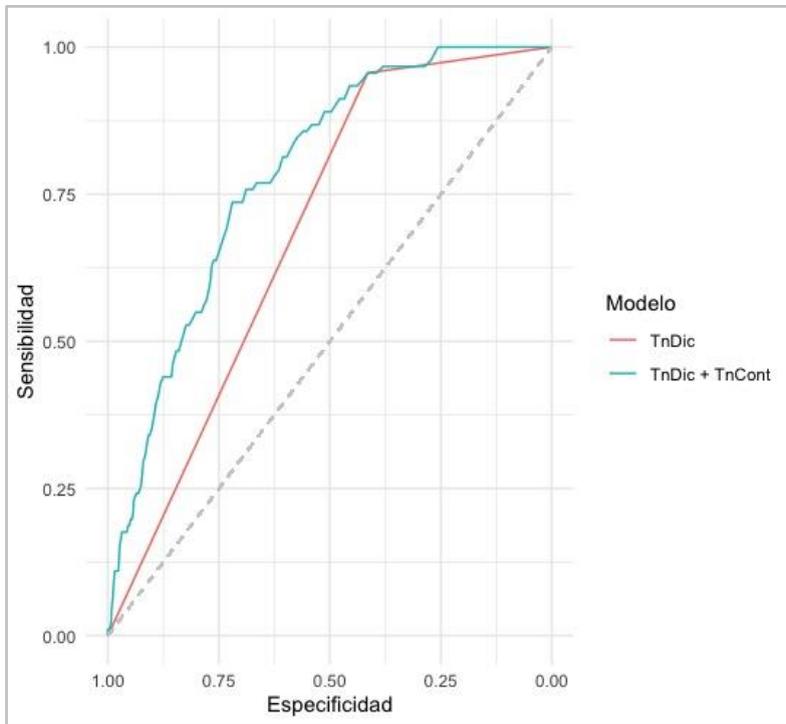
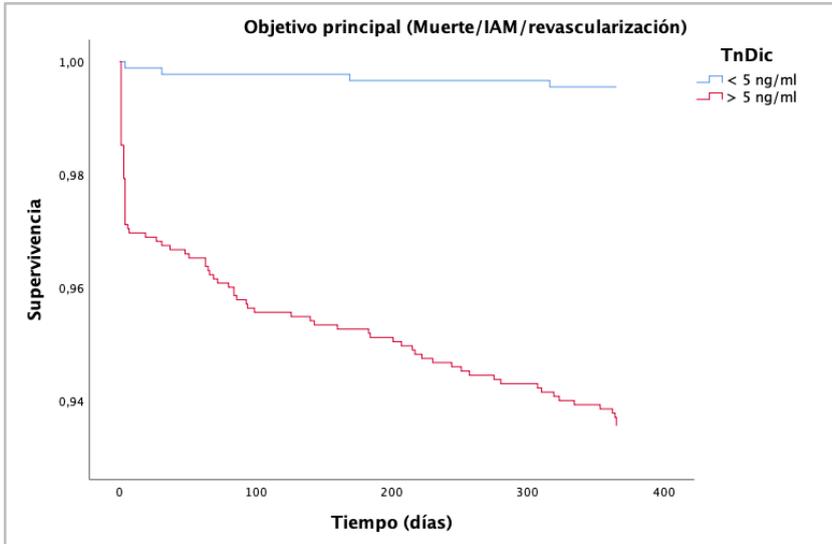


Figura 16. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia libre del objetivo principal en función de los niveles de TnC-as en la primera determinación según el LD (5 ng/ml).



6.3.1.2 Objetivo secundario

Se elaboró también una curva ROC para evaluar la capacidad discriminativa de los niveles de TnC-as en la primera determinación para predecir el objetivo secundario (figura 17), y se realizó inicialmente para la TnDic a solas, igual que se había hecho para el objetivo principal. En dicho modelo predictivo (Modelo TnDic), objetivamos también una subóptima capacidad discriminativa de la TnDic para predecir el objetivo secundario, con un ABC de 0,686 [IC 95% 0,634-0,739], una S de 96,4%, una E de 40,9%, un VPP de 3,9% y un VPN de 99,8%.

Además se realizó también un análisis de supervivencia en función de la TnDic. Observando que el grupo de pacientes con TnC-as ≥ 5

ng/ml en la primera determinación presentó 54 (96%) ECMA2 durante el seguimiento a 1 año (incidencia del 4%/anual), mientras que el de TnC-as < 5 ng/ml presentó sólo 2 (4%) ECMA2 (incidencia del 0,2% al año), existiendo diferencias estadísticamente significativas (log. rank test < 0,01) en cuanto a la supervivencia libre del objetivo secundario entre ambos grupos. En la figura 18 se muestra las curvas de Kaplan-Meier con la supervivencia de cada grupo.

Posteriormente, al modelo TnDic se le volvió a añadir la TnCont, observando entonces también una mejor capacidad discriminativa del modelo predictivo (Modelo TnDic + TnCont) para predecir el objetivo secundario, con un ABC de 0,816 [IC 95% 0,767-0,866] (figura 17).

Al comparar la capacidad discriminativa para predecir el objetivo principal de las curvas ROC de los modelos predictivos TnDic y TnDic + TnCont, se observó que existían diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) a favor de la combinación de TnDic + TnCont, en comparación con el modelo de TnDic a solas, al igual que pasaba con el objetivo principal.

Además, se observó también que el modelo TnDic + TnCont producía una mejoría estadísticamente significativa ($p < 0,01$) de la reclasificación del riesgo. Los índices IDI y NRI resultaron ser 0,032 [IC 95% 0,012-0,063] y 0,27 [IC 95% 0,10-0,43], respectivamente.

Figura 17. Curvas ROC de los modelos de TnC-as en la primera determinación para predecir el objetivo secundario.

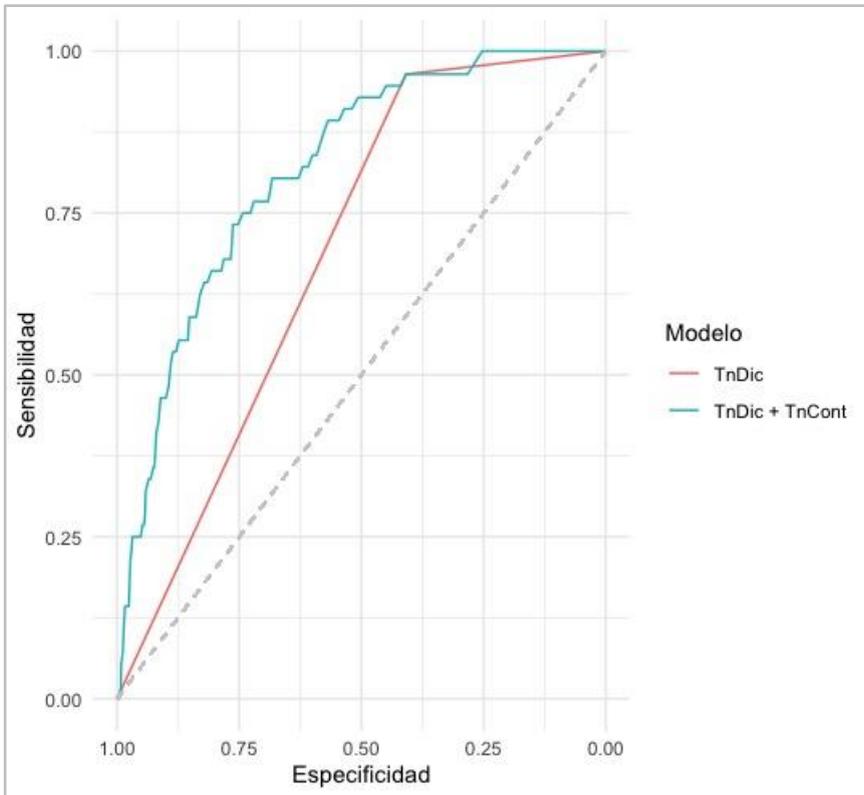
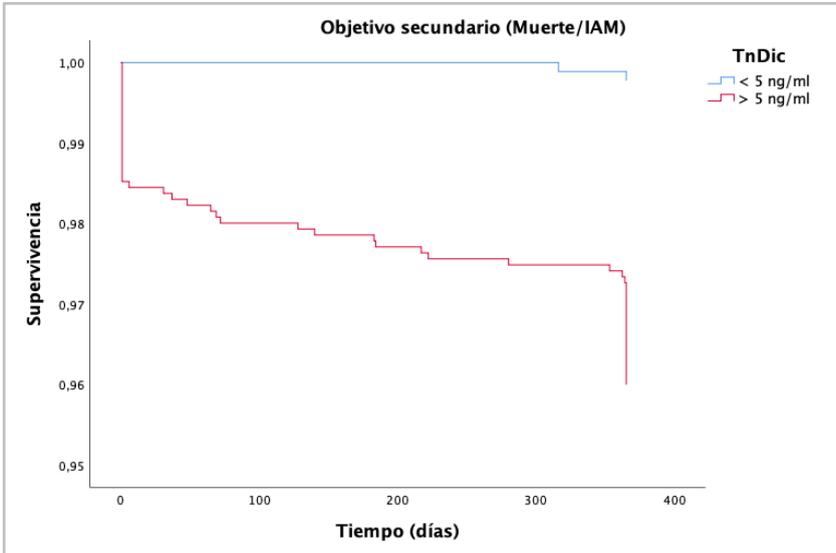


Figura 18. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia libre del objetivo secundario en función de los niveles de TnC-as en la primera determinación según el LD (5 ng/ml).



6.3.2 Valor pronóstico de las escalas clínicas de riesgo

6.3.2.1 Objetivo principal

Después, se elaboró una curva ROC para evaluar la capacidad discriminativa de cada una de de las escalas clínicas de riesgo (TIMI, GRACE, HEART y *Sanchis*) para predecir la aparición del objetivo principal (figura 19).

Se determinó que la mejor escala de riesgo para predecir el objetivo principal fue el HEART *risk score*, mostrando una óptima capacidad discriminativa con un ABC de 0,843 [IC 95% 0,801-0,884]. Tanto el *Sanchis score* como el TIMI *risk score* mostraron una óptima capacidad discriminativa con un ABC de 0,806 [IC 95% 0,754-0,857] y de 0,794

[IC 95% 0,745-0,842], respectivamente. Mientras que la escala de riesgo con la peor capacidad discriminativa fue el GRACE *risk score*, el cual exhibió una capacidad subóptima con un ABC de 0,692 [IC 95% 0,641-0,742].

Al comparar la capacidad discriminativa para predecir el objetivo principal de las curvas ROC de cada escala clínica entre si (tabla 18), se observó que existían diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) a favor de la escala HEART en comparación con las escalas TIMI y GRACE, sin embargo no existieron diferencias estadísticamente significativas entre las escalas HEART y Sanchis ($p = 0,17$), ni tampoco al comparar la escala Sanchis con el TIMI *risk score* ($p = 0,6$). Sin embargo, si que se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) a favor de las escalas Sanchis y TIMI cuando estas se compararon con la escala GRACE, confirmando que esta última fue la escala clínica de riesgo con la peor capacidad discriminativa para predecir el objetivo principal en nuestra población a estudio.

Figura 19. Curvas ROC de las escalas clínicas de riesgo para predecir el objetivo principal.

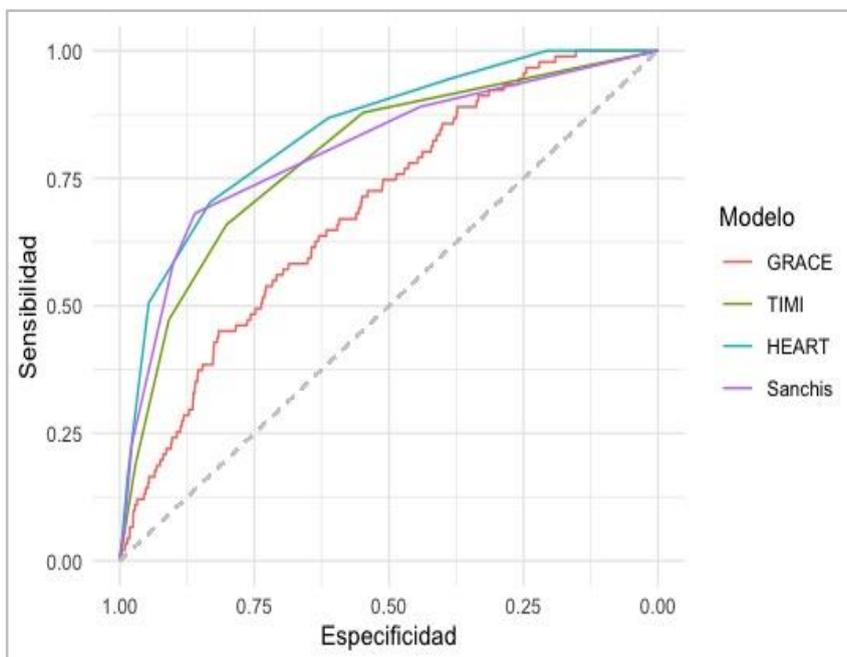


Tabla 18. Comparación de la capacidad discriminativa de cada escala clínica de riesgo entre si para predecir el objetivo principal.

	GRACE	TIMI	HEART	Sanchis
GRACE	ABC 0,692	p<0,01	p<0,01	p<0,01
TIMI	p<0,01	ABC 0,794	p<0,01	p=0,6
HEART	p<0,01	p<0,01	ABC 0,843	p=0,17
Sanchis	p<0,01	p=0,6	p=0,17	ABC 0,806

Al incluir las puntuaciones finales de las escalas clínicas de riesgo TIMI, HEART y *Sanchis* como variables categóricas (TIMI 0, 1 y ≥ 2 puntos; HEART 0-3, 4-6 y ≥ 7 puntos; y *Sanchis* 0, 1 y ≥ 2 puntos) en

los modelos de predicción del objetivo principal, se observó que el ABC de las tres escalas disminuía al categorizarlas (tabla 19). Cada una de las escalas categorizadas TIMI-cat, HEART-cat y Sanchis-Cat presentaron un ABC de 0,78 [IC 95% 0,73-0,82], 0,77 [IC 95% 0,72-0,81] y 0,79 [IC 95% 0,74-0,85], respectivamente. Y al compararlas con sus respectivas escalas sin categorizar, se objetivó que dicha disminución de la ABC era estadísticamente significativa a favor de estas últimas en todos los casos para predecir el objetivo principal (TIMI 0,78 vs 0,79, $p < 0,01$; HEART 0,77 vs 0,84, $p < 0,01$; Sanchis 0,79 vs 0,81, $p < 0,01$).

Posteriormente se dicotomizó la puntuación final de cada una de las cuatro escalas de riesgo en función de los puntos de corte establecidos para pacientes de bajo riesgo (GRACE < 140 y ≥ 140 puntos; TIMI 0-1 y ≥ 2 puntos; HEART 0-3 y ≥ 4 puntos; y Sanchis 0-1 y ≥ 2 puntos) y se analizó su capacidad discriminativa mediante el cálculo de las ABC con sus correspondientes IC del 95%, su S, E, VPP y VPN (tabla 19). Observamos que usando dichos puntos de corte, una puntuación de ≥ 4 puntos en la escala HEART fue la que presentó un mayor VPN (99%) y S (87%), mientras que una puntuación de ≥ 2 puntos en la escala Sanchis mostró una mayor ABC (0,77) y VPP (17%), y una puntuación de ≥ 140 puntos en la escala GRACE presentó la mayor E en nuestra muestra de estudio para predecir el objetivo principal. Sin embargo, las ABC de las 4 escalas dicotomizadas fueron significativamente menores a las de las 4 escalas sin dicotomizar (GRACE 0,51 vs 0,69, $p < 0,01$; TIMI 0,73 vs 0,79, $p < 0,01$; HEART 0,74 vs 0,84, $p < 0,01$; Sanchis 0,77 vs 0,81, $p < 0,01$).

Tabla 19. ABC, S, E, VPP y VPN de cada escala clínica de riesgo dicotomizada para predecir el objetivo principal.

	ABC [IC 95%]	S	E	VPP	VPN
GRACE \geq 140 puntos	0,51 [0,45-0,57]	3%	99%	11%	96%
TIMI \geq 2 puntos	0,73 [0,67-0,79]	66%	80%	12%	98%
HEART \geq 4 puntos	0,74 [0,70-0,79]	87%	61%	9%	99%
Sanchis \geq 2 puntos	0,77 [0,71-0,83]	68%	86%	17%	98%

6.3.2.2 Objetivo secundario

Se elaboró también una curva ROC para evaluar la capacidad discriminativa de cada una de de las escalas clínicas de riesgo para predecir el objetivo secundario (figura 20).

En este caso, se observó que la mejor escala de riesgo para predecir el objetivo secundario seguía siendo el HEART *risk score*, mostrando una óptima capacidad con un ABC de 0,821 [IC 95% 0,765-0,877]. Mientras que el TIMI *risk score*, el Sanchis *score* y el GRACE *risk score* mostraron una óptima capacidad discriminativa aunque algo más baja, con un ABC de 0,747 [IC 95% 0,681-0,812], 0,732 [IC 95% 0,661-0,804] y 0,700 [IC 95% 0,633-0,767], respectivamente.

Al comparar de nuevo, la capacidad discriminativa de cada escala clínica entre si, pero esta vez para predecir el objetivo secundario (tabla 20), se observaron resultados diferentes a los encontrados al analizar el objetivo principal. Objetivamos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) a favor de la escala HEART en comparación con las escalas TIMI, Sanchis y GRACE para predecir muerte o IAM, sin evidenciar diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre las ABC de las curvas ROC de las escalas TIMI, Sanchis y GRACE.

Figura 20. Curvas ROC de las escalas clínicas de riesgo para predecir el objetivo secundario.

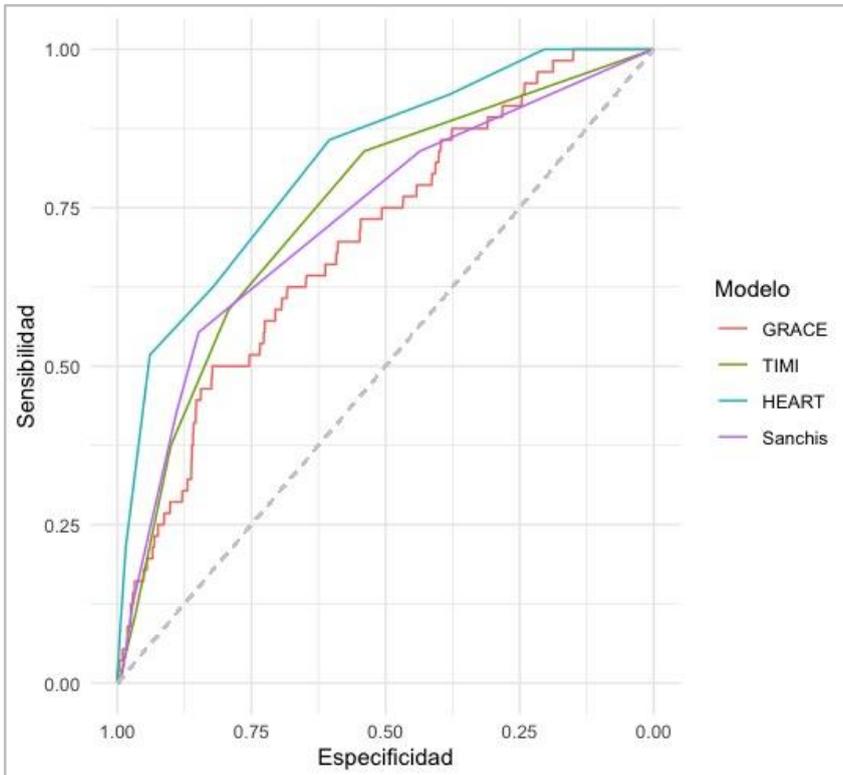


Tabla 20. Comparación de la capacidad discriminativa de cada escala clínica de riesgo entre si para predecir el objetivo secundario.

	GRACE	TIMI	HEART	Sanchis
GRACE	ABC 0,700	p=0,16	p<0,01	p=0,5
TIMI	p=0,16	ABC 0,747	p<0,01	p=0,7
HEART	p<0,01	p<0,01	ABC 0,821	p=0,02
Sanchis	p=0,5	p=0,7	p=0,02	ABC 0,732

Al incluir las puntuaciones finales de las escalas clínicas de riesgo TIMI, HEART y *Sanchis* como variables categóricas (TIMI 0, 1 y ≥ 2 puntos; HEART 0-3, 4-6 y ≥ 7 puntos; y *Sanchis* 0, 1 y ≥ 2 puntos) en los modelos de predicción del objetivo secundario, al igual que se había hecho con el objetivo principal, se observó que el ABC de las escalas HEART y TIMI disminuía al categorizarlas, mientras que el de la escala *Sanchis* se mantenía similar. Cada una de las escalas categorizadas TIMI-cat, HEART-cat y *Sanchis*-Cat presentaron un ABC de 0,74 [IC 95% 0,67-0,80], 0,77 [IC 95% 0,71-0,82] y 0,73 [IC 95% 0,66-0,81], respectivamente. Por su parte, al compararlas con sus respectivas escalas sin categorizar, y de forma diferente a lo que sucedía con el objetivo principal, se objetivó que dicha disminución de la ABC para predecir el objetivo secundario era estadísticamente significativa ($p < 0,01$) a favor de estas últimas sólo en el caso de la escala HEART (TIMI 0,74 vs 0,75, $p = 0,13$; HEART 0,77 vs 0,82, $p < 0,01$; *Sanchis* 0,73 vs 0,73, $p = 0,58$).

Posteriormente se dicotomizó la puntuación final de cada una de las cuatro escalas de riesgo y se analizó su capacidad discriminativa para predecir el objetivo secundario mediante el cálculo de las ABC con sus correspondientes IC del 95%, su S, E, VPP y VPN, de la misma forma que se había hecho para el objetivo principal (tabla 21). Observamos que usando dichos puntos de corte, una puntuación de ≥ 4 puntos en la escala HEART y ≥ 2 puntos en las escalas TIMI y *Sanchis*, presentaron un VPN del 99%. Mientras que ≥ 4 puntos en la escala HEART fue la que presentó además una mayor ABC (0,73) y S (85%), y una puntuación de ≥ 140 puntos en la escala GRACE mostró la mayor E (99%) y VPP (10%) en nuestra muestra de estudio para predecir el objetivo principal.

Tabla 21. ABC, S, E, VPP y VPN de cada escala clínica de riesgo dicotomizada para predecir el objetivo secundario.

	ABC (IC 95%)	S	E	VPP	VPN
GRACE \geq 140 puntos	0,52 (0,44-0,60)	5%	99%	10%	98%
TIMI \geq2 puntos	0,69 (0,61-0,77)	58%	79%	7%	99%
HEART \geq 4 puntos	0,73 (0,67-0,79)	85%	60%	5%	99%
Sanchis \geq2 puntos	0,70 (0,62-0,78)	55%	84%	9%	99%

6.3.3 Valor pronóstico de combinar la TnC-as en la primera determinación con las escalas clínicas de riesgo

6.3.3.1 Objetivo principal

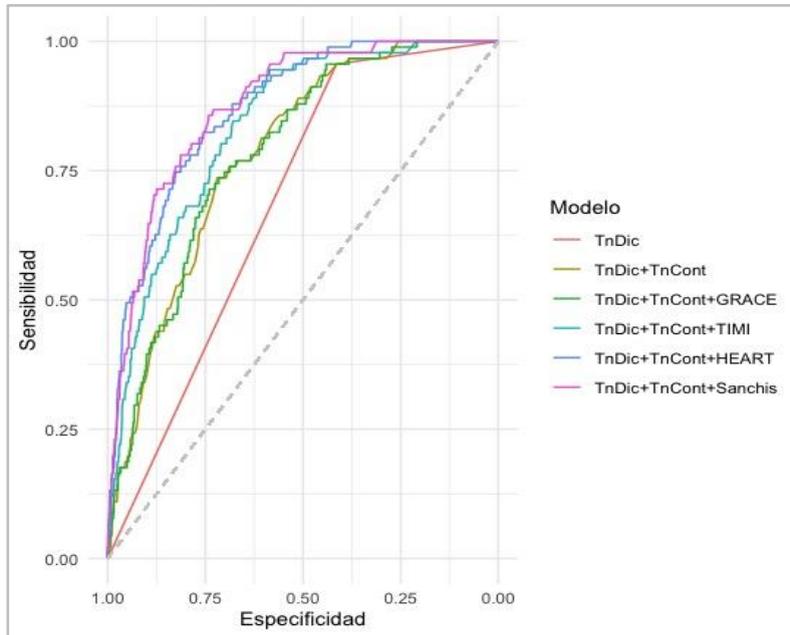
En la tabla 22, se muestra la capacidad discriminativa para predecir la aparición del objetivo principal, de la TnDic a solas (modelo TnDic) que resultó tener un ABC de 0,685 [IC 95% 0,642-0,721]; del modelo resultante de combinar la TnDic y la TnCont (modelo TnDic + TnCont), el cual presenta un ABC de 0,783 [IC 95% 0,743-0,823]; y finalmente de los modelos resultantes de combinar la TnDic y la TnCont con cada una de las escalas clínicas de riesgo (modelo TnDic + TnCont + Escala). En líneas generales, se observa un aumento escalonado de la capacidad discriminativa de los modelos para predecir la aparición del objetivo principal cuando al modelo TnDic se le añade la TnCont (modelo TnDic + TnCont) y posteriormente también cuando a este se le añaden las escalas de riesgo TIMI, HEART y Sanchis. Sin embargo, la adición al modelo predictivo de la escala GRACE no mejora el ABC del modelo TnDic + TnCont. En la figura 21, se muestran gráficamente las curvas ROC de cada uno de los modelos

finales (TnDic, TnDic + Tn Cont, TnDic + Tn Cont + Escala) para predecir el objetivo principal.

Tabla 22. ABC para predecir el objetivo principal de la TnDic aislada y de los modelos resultantes de combinar TnDic y TnCont, y de añadir cada escala de riesgo.

	Modelo TnDic	Modelo TnDic + TnCont	Modelos TnDic + TnCont + Escala			
			GRACE	TIMI	HEART	Sanchis
ABC	0,686	0,783	0,784	0,837	0,870	0,876

Figura 21. Curvas ROC de la TnDic a solas y de los modelos resultantes de combinar TnDic y TnCont, y de añadir cada escala de riesgo para predecir el objetivo principal.



En la tabla 23 se expone la comparación de la capacidad discriminativa de los modelos finales entre si para predecir el objetivo principal. Al comparar el ABC de las curvas ROC entre si de cada uno de los modelos finales, se observó que existían diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) a favor de la combinación de TnDic + TnCont y también TnDic + TnCont + Escala, en comparación con el modelo de TnDic a solas. Al comparar el modelo TnDic + TnCont con cada uno de los modelos TnDic + TnCont + Escala, también se objetivaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) a favor de los modelos formados por las escalas TIMI, HEART y Sanchis, pero no por el modelo que contiene la escala GRACE ($p =$

0,77). Cuando comparamos los diferentes modelos TnDic + TnCont + Escala entre si, se evidenciaron diferencias significativas ($p < 0,01$) a favor de los modelos formados por las escalas HEART y Sanchis, sin observar diferencias estadísticamente significativas entre ellas dos ($p=0,66$).

Tabla 23. Comparación de la capacidad discriminativa de los modelos predictivos finales entre si para predecir el objetivo principal.

	Modelo TnDic	Modelo TnDic + TnCont	Modelo TnDic + TnCont + GRACE	Modelo TnDic + TnCont + TIMI	Modelo TnDic + TnCont + HEART	Modelo TnDic + TnCont + Sanchis
Modelo TnDic	ABC 0,685	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Modelo TnDic+TnCont	$p < 0,01$	ABC 0,783	$p = 0,77$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Modelo TnDic + TnCont + GRACE	$p < 0,01$	$p = 0,77$	ABC 0,784	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Modelo TnDic + TnCont + TIMI	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	ABC 0,837	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Modelo TnDic + TnCont + HEART	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	ABC 0,870	$p = 0,66$
Modelo TnDic + TnCont + Sanchis	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p = 0,66$	ABC 0,876

En la tabla 24 se muestra los índices IDI y NRI de reclasificación del riesgo de cada uno de los modelos finales en comparación con la TnDic sola y también con la combinación de TnDic + TnCont. De

forma resumida, se observó que el modelo TnDic + TnCont en comparación con la TnDic a solas, producía una mejoría estadísticamente significativa ($p < 0,01$) de la reclasificación del riesgo en cuanto a los índices IDI y NRI, que resultaron de 0,023 [IC 95% 0,008-0,044] y 0,20 [IC 95% 0,11-0,29], respectivamente. Pero además, la adición a dicho modelo de las escalas TIMI, HEART y Sanchis también producían una mejoría estadísticamente significativa ($p < 0,01$) de la reclasificación del riesgo en cuanto a los índices IDI y NRI (tabla 24), pero esto no se observaba al añadir la escala GRACE al modelo TnDic + TnCont, obteniendo un IDI de 0,003 [IC 95% 0,0002-0,015], un NRI de 0,059 [IC 95% -0,032-0,155] y un valor de p de 0,23).

Tabla 24. Reclasificación del riesgo para predecir el objetivo principal tras añadir cada escala clínica de riesgo al modelo TnDic + TnCont.

	Modelo TnDic + TnCont + GRACE	Modelo TnDic + TnCont + TIMI	Modelo TnDic + TnCont + HEART	Modelo TnDic + TnCont + Sanchis
IDI [IC 95%]	0,003 [0,0002- 0,015]	0,038 [0,018- 0,071]	0,086 [0,047- 0,131]	0,073 [0,038- 0,115]
NRI [IC 95%]	0,059 [-0,032- 0,155]	0,356 [0,231- 0,443]	0,422 [0,271- 0,548]	0,386 [0,287- 0,518]
Valor de p	NS	< 0,01	< 0,01	< 0,01

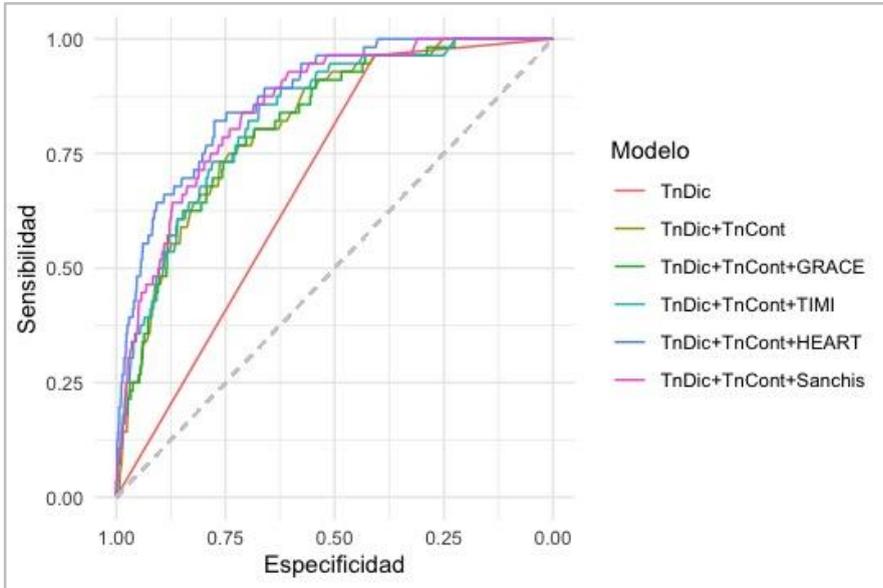
6.3.3.2 Objetivo secundario

En la tabla 25, se muestra la capacidad discriminativa para predecir la aparición del objetivo secundario, de la TnDic a solas (ABC de 0,686 [IC 95% 0,634-0,739]); del modelo resultante de combinar la TnDic y la TnCont (modelo TnDic + TnCont), el cual presenta un ABC de 0,816 [IC 95% 0,767-0,866]; y finalmente de los modelos resultantes de combinar la TnDic y la TnCont con cada una de las escalas clínicas de riesgo (modelo TnDic + TnCont + Escala). En líneas generales y al igual que ocurría con el objetivo principal, se observa un aumento escalonado de la capacidad discriminativa de los modelos para predecir la aparición del objetivo secundario cuando a la TnDic se le añade la TnCont (modelo TnDic + TnCont) y posteriormente también cuando a éste se le añaden las escalas de riesgo TIMI, HEART y Sanchis. Sin embargo, la adición al modelo predictivo de la escala GRACE no mejora el ABC del modelo TnDic + TnCont. En la figura 22, se muestran gráficamente las curvas ROC de cada uno de los modelos finales (TnDic, TnDic + TnCont, TnDic + TnCont + Escala) para predecir el objetivo secundario.

Tabla 25. ABC para predecir el objetivo secundario de la TnDic aislada y de los modelos resultantes de combinar TnDic y TnCont, y de añadir cada escala de riesgo.

	Modelo TnDic	Modelo TnDic + TnCont	Modelos TnDic + TnCont + Escala			
			GRACE	TIMI	HEART	Sanchis
ABC	0,686	0,816	0,817	0,832	0,875	0,852

Figura 22. Curvas ROC de la combinación de las escalas clínicas de riesgo con la TnC-as dicotómica y continua para predecir el objetivo secundario.



En la tabla 26 se expone la comparación de la capacidad discriminativa de los modelos predictivos finales entre sí para predecir el objetivo secundario. Al comparar el ABC de las curvas ROC entre sí de cada uno de los modelos finales y de la misma manera que ocurría con el objetivo principal, se observó que existían diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) a favor de la combinación de TnDic + TnCont y también TnDic + TnCont + Escala, en comparación con el modelo de TnDic a solas. Al comparar el modelo TnDic + TnCont con cada uno de los modelos TnDic + TnCont + Escala, se objetivaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) a favor sólo del modelo formado por la escala HEART, no existiendo diferencias significativas ($p > 0,05$) en el resto de las comparaciones.

Cuando comparamos los diferentes modelos TnDic + TnCont + Escala entre si, se evidenciaron diferencias significativas ($p < 0,01$) a favor del modelo compuesto por la escala HEART en todos los casos, a excepción de cuando se comparó con el modelo compuesto por la escala Sanchis ($p = 0,11$).

Tabla 26. Comparación de la capacidad discriminativa de los modelos predictivos finales entre si para predecir el objetivo secundario.

	Modelo TnDic	Modelo TnDic + TnCont	Modelo TnDic + TnCont + GRACE	Modelo TnDic + TnCont + TIMI	Modelo TnDic + TnCont + HEART	Modelo TnDic + TnCont + Sanchis
Modelo TnDic	ABC 0,686	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Modelo TnDic+TnCont	$p < 0,01$	ABC 0,816	$p = 0,90$	$p = 0,12$	$p < 0,01$	$p = 0,01$
Modelo TnDic + TnCont + GRACE	$p < 0,01$	$p = 0,90$	ABC 0,817	$p = 0,13$	$p < 0,01$	$p = 0,02$
Modelo TnDic + TnCont + TIMI	$p < 0,01$	$p = 0,12$	$p = 0,13$	ABC 0,832	$p < 0,01$	$p = 0,05$
Modelo TnDic + TnCont + HEART	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	ABC 0,875	$p = 0,11$
Modelo TnDic + TnCont + Sanchis	$p < 0,01$	$p = 0,01$	$p = 0,02$	$p = 0,05$	$p = 0,11$	ABC 0,852

En la tabla 27 se muestra los índices IDI y NRI de reclasificación del riesgo de cada uno de los modelos finales en comparación con la

TnDic sola y también con la combinación de TnDic + TnCont. De forma resumida, se observó que el modelo TnDic + TnCont en comparación con la TnDic a solas, producía una mejoría estadísticamente significativa ($p < 0,01$) de la reclasificación del riesgo en cuanto a los índices IDI y NRI, que resultaron de 0,032 [IC 95% 0,012-0,064] y 0,27 [IC 95% 0,12-0,43], respectivamente. Pero además, la adición a dicho modelo de las escalas TIMI, HEART y Sanchis también producían una mejoría estadísticamente significativa ($p < 0,05$) de la reclasificación del riesgo en cuanto a los índices IDI y NRI (tabla 27), pero esto no se observaba al añadir la escala GRACE al modelo TnDic + TnCont, obteniendo un IDI de 0,001 [IC 95% -0,0007-0,031], un NRI de - 0,023 [IC 95% [-0,154-0,187] y un valor de p de 0,35).

Tabla 27. Reclasificación del riesgo para predecir el objetivo secundario tras añadir cada escala clínica de riesgo al modelo TnDic + TnCont.

	Modelo TnDic + TnCont + GRACE	Modelo TnDic + TnCont + TIMI	Modelo TnDic + TnCont + HEART	Modelo TnDic + TnCont + Sanchis
IDI [IC 95%]	0,001 [- 0,0007- 0,031]	0,009 [0,001- 0,032]	0,086 [0,036- 0,167]	0,019 [0,004- 0,048]
NRI [IC 95%]	- 0,022 [- 0,154- 0,187]	0,21 [0,05-0,40]	0,41 [0,22-0,58]	0,32 [0,13-0,46]
Valor de p	NS	0,02	< 0,01	< 0,01

6.4 Análisis por subgrupos

Finalmente, se decidió realizar un análisis en distintos subgrupos de la población a estudio para determinar si dichos modelos predictivos proporcionaban información pronóstica diferente en ellos para predecir la presencia o ausencia del objetivo principal (ECMA1). Se definieron 4 subgrupos en función de la edad, sexo, función renal y tiempo de evolución del dolor hasta la consulta en urgencias, todas ellas variables de contrastada importancia en la evaluación de los pacientes con dolor torácico y la cardiopatía isquémica.

6.4.1 Edad

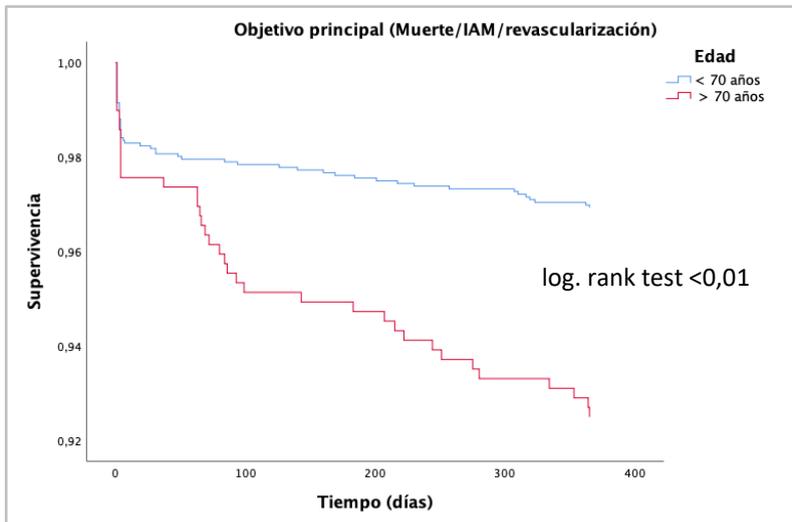
Se dividió a los pacientes de la población a estudio en 2 grupos en función de si eran mayores o menores de 70 años en el momento en el que acudieron a urgencias por el episodio de dolor torácico (episodio índice). Se decidió establecer el punto de corte de la edad en 70 años al considerarlo un umbral con relevancia clínica establecida en la evaluación de los pacientes con dolor torácico y la cardiopatía isquémica. Finalmente, los grupos estuvieron constituidos por 493 (22%) pacientes el de ≥ 70 años y 1761 (78%) el de < 70 años.

6.4.1.1 Análisis de supervivencia

El grupo ≥ 70 años presentó 37 (41%) ECMA del objetivo principal (con una incidencia del 7,5% al año), mientras que el de < 70 años presentó 54 (59%) ECMA1 (con una incidencia del 3%), existiendo diferencias estadísticamente significativas (log. rank test $< 0,01$) en cuanto a la supervivencia libre del objetivo principal entre ambos

grupos. Además, observamos que dicha diferencia de supervivencia entre los dos grupos comenzó a hacerse patente ya desde el mismo episodio índice. En la figura 23 se muestra las curvas de Kaplan-Meier con la supervivencia de cada grupo.

Figura 23. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia libre del objetivo principal en función de la edad.



6.4.1.2 Análisis de los modelos predictivos

En los pacientes ≥ 70 años de nuestra población a estudio, la TnDic a solas (modelo TnDic) resultó tener una baja capacidad discriminativa para predecir el objetivo principal, presentando un ABC de 0,53, así como una E y VPP muy bajos, del 7% y 8%, respectivamente. Por el contrario su S y VPN fueron muy altas, ambas del 100%.

En la tabla 28, se muestra la capacidad discriminativa (ABC) para predecir la aparición del objetivo principal, del modelo resultante de combinar la TnDic y la TnCont (modelo TnDic + TnCont), y de los

modelos resultantes de combinar la TnDic y la TnCont con cada una de las escalas clínicas de riesgo (modelo TnDic + TnCont + Escala).

En líneas generales, se observó, al igual que para el grueso de la población a estudio, un aumento escalonado del ABC, y por tanto de la capacidad de discriminación de los modelos para predecir la aparición del objetivo principal, cuando al modelo TnDic se le añade la TnCont (modelo TnDic + TnCont) y posteriormente también cuando a este se le añade cada una de las escalas clínicas de riesgo. Sin embargo, se puede determinar que la capacidad discriminativa de los modelos predictivos en este subgrupo de pacientes se encuentra algo por debajo respecto a la observada al aplicar dichos modelos en la población general incluida en la presente tesis.

Tabla 28. ABC de la TnDic a solas y de los modelos resultantes de combinar TnDic y TnCont, y de añadir cada escala de riesgo para predecir el objetivo principal en mayores de 70 años.

	Modelo TnDic	Modelo TnDic + TnCont	Modelos TnDic + TnCont + Escala			
			GRACE	TIMI	HEART	Sanchis
ABC	0,53	0,67	0,70	0,79	0,80	0,80

En los pacientes < 70 años, la TnDic a solas (modelo TnDic) presentó una capacidad discriminativa óptima para predecir el objetivo principal, con un ABC de 0,72, así como una E del 51%, un VPP del 6%, y un VPN del 99,5%, exhibiendo por tanto un rendimiento bastante mejor que en los pacientes ≥ 70 años. Sin embargo, la S fue del 93%,

bastante por debajo de la que se obtuvo con el grupo ≥ 70 años que fue del 100%.

En la tabla 29, se muestra la capacidad discriminativa (ABC) de cada uno de los modelos predictivos finales para predecir la aparición del objetivo principal en los pacientes < 70 años. En líneas generales, se observó, al igual que para el grueso de la población a estudio, un aumento escalonado del ABC, y por tanto de la capacidad de discriminación de los modelos para predecir la aparición del objetivo principal, cuando al modelo TnDic se le añade la TnCont (modelo TnDic + TnCont) y posteriormente también cuando a este se le añade cada una de las escalas clínicas de riesgo. Además, se puede concluir que los modelos predictivos presentan un rendimiento bastante mejor de forma estadísticamente significativa ($p < 0,01$) en este subgrupo de pacientes si los comparas con los resultados obtenidos en los pacientes ≥ 70 años.

Tabla 29. ABC de la TnDic a solas y de los modelos resultantes de combinar TnDic y TnCont, y de añadir cada escala de riesgo para predecir el objetivo principal en menores de 70 años.

	Modelo TnDic	Modelo TnDic + TnCont	Modelos TnDic + TnCont + Escala			
			GRACE	TIMI	HEART	Sanchis
ABC	0,72	0,79	0,80	0,85	0,88	0,89

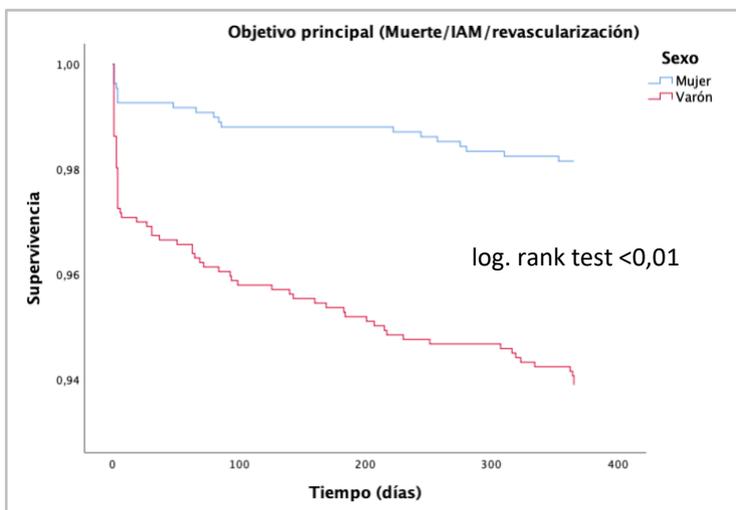
6.4.2 Sexo

Se dividió a los pacientes de la población de estudio en función del sexo, resultando estar compuesta por 1167 (52%) varones y 1088 (48%) mujeres.

6.4.2.1 Análisis de supervivencia

Las mujeres presentaron 20 (22%) ECMA del objetivo principal (incidencia del 1,8% al año), mientras que los varones presentaron 71 (78%) ECMA1 (incidencia del 6%/anual), existiendo diferencias estadísticamente significativas (log. rank test $< 0,01$) en cuanto a la supervivencia libre del objetivo principal entre ambos grupos. En la figura 24 se muestra las curvas de Kaplan-Meier con la supervivencia de cada grupo. Además, observamos que dicha diferencia de supervivencia entre los dos grupos se hizo patente ya de forma llamativa desde el principio, desde el mismo episodio índice.

Figura 24. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia libre del objetivo principal en función del sexo.



6.4.2.2 Análisis de los modelos predictivos

En las mujeres, la TnDic a solas (modelo TnDic) presentó una capacidad discriminativa óptima para predecir el objetivo principal, con un ABC de 0,72, así como una E del 50%, un VPP del 3%, una S del 95% y un VPN del 99,8%.

En la tabla 30, se muestra la capacidad discriminativa (ABC) de cada uno de los modelos predictivos finales para predecir la aparición del objetivo principal en las mujeres. En líneas generales, se observó, al igual que para el grueso de la población a estudio, un aumento escalonado del ABC, y por tanto de la capacidad de discriminación, de los modelos para predecir la aparición del objetivo principal cuando al modelo TnDic se le añade la TnCont (modelo TnDic + TnCont) y posteriormente también cuando a este se le añade las escalas clínicas de riesgo TIMI, HEART y Sanchis, pero no con la adición de la escala clínica GRACE. De todas ellas, el modelo predictivo que presentó un rendimiento mayor en este subgrupo de pacientes fue el modelo TnDic + TnCont + Escala Sanchis, con un ABC de 0,92.

Tabla 30. ABC de la TnDic a solas y de los modelos resultantes de combinar TnDic y TnCont, y de añadir cada escala de riesgo para predecir el objetivo principal en mujeres.

	Modelo TnDic	Modelo TnDic + TnCont	Modelos TnDic + TnCont + Escala			
			GRACE	TIMI	HEART	Sanchis
ABC	0,72	0,84	0,84	0,86	0,89	0,92

En los varones, la TnDic a solas (modelo TnDic) presentó también una capacidad discriminativa óptima para predecir el objetivo principal, con un ABC de 0,64, así como una E del 34%, un VPP del 9%, una S del 96% y un VPN del 99,2%, aunque mostrando un rendimiento algo más bajo que en las mujeres.

En la tabla 31, se refleja la capacidad discriminativa (ABC) de cada uno de los modelos predictivos finales para predecir la aparición del objetivo principal en los varones. En líneas generales, se observó, al igual que para el grueso de la población a estudio, un aumento escalonado del ABC, y por tanto de la capacidad de discriminación, de los modelos para predecir la aparición del objetivo principal cuando al modelo TnDic se le añade la TnCont (modelo TnDic + TnCont) y posteriormente también cuando a este se le añade cada una de las escalas clínicas de riesgo. Además, se puede concluir que los modelos predictivos presentan un rendimiento peor de forma estadísticamente significativa ($p < 0,01$) en este subgrupo de pacientes si los comparas con los resultados obtenidos en las mujeres.

Tabla 31. ABC de la TnDic a solas y de los modelos resultantes de combinar TnDic y TnCont, y de añadir cada escala de riesgo para predecir el objetivo principal en varones.

	Modelo TnDic	Modelo TnDic + TnCont	Modelos TnDic + TnCont + Escala			
			GRACE	TIMI	HEART	Sanchis
ABC	0,64	0,74	0,76	0,82	0,86	0,84

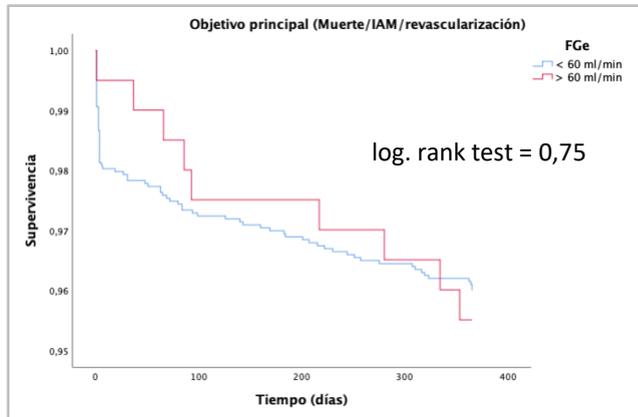
6.4.3 Función renal

Se dividió a los pacientes de la población a estudio en 2 grupos en función de si presentaron un FGe mediante MDRD por encima o por debajo de 60 ml/min en la primera determinación analítica en urgencias. Se decidió establecer el punto de corte en 60 ml/min al considerarlo un umbral con relevancia clínica establecida en la evaluación de los pacientes con dolor torácico y la cardiopatía isquémica, así como con influencia demostrada en los niveles de TnCas. Finalmente, los grupos estuvieron constituidos por 222 (10%) el grupo de pacientes con FGe \leq 60 ml/min y 2032 (90%) el de $>$ 60 ml/min.

6.4.3.1 Análisis de supervivencia

El grupo con FGe $>$ 60 ml/min presentó 82 (90%) ECMA del objetivo principal (incidencia del 4% al año), mientras que el de FGe \leq 60 ml/min presentó 9 ECMA1 (con una incidencia del 4,5%/anual), no existiendo diferencias estadísticamente significativas (log. rank test = 0,75) en cuanto a la supervivencia libre del objetivo principal entre ambos grupos. En la figura 25 se muestra las curvas de Kaplan-Meier con la supervivencia de cada grupo.

Figura 25. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia libre del objetivo principal en función del FGe.



6.4.3.2 Análisis de los modelos predictivos

En el subgrupo de pacientes con FGe > 60 ml/min, la TnDic a solas (modelo TnDic) presentó una capacidad discriminativa óptima para predecir el objetivo principal, con un ABC de 0,70, así como una E del 44%, un VPP del 7%, una S del 95% y un VPN del 99,5%.

En la tabla 32, se muestra la capacidad discriminativa (ABC) de cada uno de los modelos predictivos finales para predecir la aparición del objetivo principal en los pacientes con FGe > 60 ml/min a su llegada a urgencias. En líneas generales, se observó, al igual que para el grueso de la población a estudio, un aumento escalonado del ABC, y por tanto de la capacidad de discriminación, de los modelos para predecir la aparición del objetivo principal cuando al modelo TnDic se le añade la TnCont (modelo TnDic + TnCont) y posteriormente también cuando a este se le añade las escalas clínicas de riesgo TIMI, HEART y Sanchis, pero no con la adición de la escala clínica GRACE.

Tabla 32. ABC de la TnDic a solas y de los modelos resultantes de combinar TnDic y TnCont, y de añadir cada escala de riesgo para predecir el objetivo principal en los pacientes con FGe > 60 ml/min a su llegada a urgencias.

	Modelo TnDic	Modelo TnDic + TnCont	Modelos TnDic + TnCont + Escala			
			GRACE	TIMI	HEART	Sanchis
ABC	0,70	0,79	0,79	0,85	0,87	0,88

En los pacientes con FGe \leq 60 ml/min a su llegada a urgencias, la TnDic a solas (modelo TnDic) presentó una capacidad discriminativa baja para predecir el objetivo principal, con un ABC de 0,58, así como una E del 16%, un VPP del 5%, una S del 100% y un VPN del 100%.

En la tabla 33, se refleja la capacidad discriminativa (ABC) de cada uno de los modelos predictivos finales para predecir la aparición del objetivo principal en los pacientes con FGe \leq 60 ml/min a su llegada a urgencias. En líneas generales, se observó, al igual que para el grueso de la población a estudio, un aumento escalonado del ABC, y por tanto de la capacidad de discriminación, de los modelos para predecir la aparición del objetivo principal cuando al modelo TnDic se le añade la TnCont (modelo TnDic + TnCont) y posteriormente también cuando a este se le añade cada una de las escalas clínicas de riesgo. Sin embargo, los modelos predictivos presentaron un rendimiento peor de forma estadísticamente significativa ($p < 0,01$) en este subgrupo de pacientes cuando los comparamos con los resultados obtenidos en los pacientes con FGe > 60 ml/min a su llegada a urgencias.

Tabla 33. ABC de la TnDic a solas y de los modelos resultantes de combinar TnDic y TnCont, y de añadir cada escala de riesgo para predecir el objetivo principal en los pacientes con FGe ≤ 60 ml/min a su llegada a urgencias.

	Modelo TnDic	Modelo TnDic + TnCont	Modelos TnDic + TnCont + Escala			
			GRACE	TIMI	HEART	Sanchis
ABC	0,58	0,73	0,77	0,81	0,82	0,81

6.4.4 Tiempo de evolución del dolor hasta la consulta en urgencias

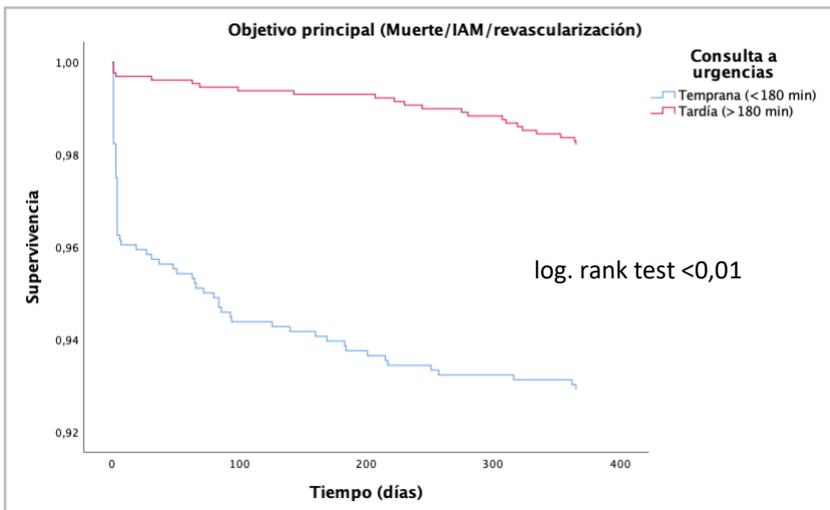
Finalmente, se dividió a los pacientes de la población a estudio en 2 grupos en función del tiempo de evolución del dolor hasta la consulta en urgencias, dependiendo de si habían consultado de forma temprana (<180 min desde el inicio del dolor) o tardía (≥ 180 min desde el inicio del dolor) a urgencias en el episodio índice. Se decidió establecer el punto de corte del tiempo de evolución del dolor hasta la consulta en urgencias en 180 min desde el inicio del dolor al considerarlo un umbral clínico relevante, establecido en el algoritmo de 3h de las guías de la ESC para la evaluación y el manejo de los pacientes con SCSEST. Finalmente, los grupos estuvieron constituidos por 1292 (57%) pacientes el grupo que consultó de forma tardía (≥ 180 min) y 962 (43%) el que consultó de forma temprana (< 180 min).

6.4.4.1 Análisis de supervivencia

Los pacientes que consultaron de forma temprana (< 180 min) a urgencias, presentaron 68 ECMA del objetivo principal (con una incidencia del 7% al año), mientras que los que consultaron de forma

tardía (< 180 min) presentaron 23 ECMA1 (con una incidencia del 1,8%), existiendo diferencias estadísticamente significativas (log. rank test < 0,01) en cuanto a la supervivencia libre del objetivo principal entre ambos grupos. En la figura 26 se muestra las curvas de Kaplan-Meier con la supervivencia de cada grupo. Y además, observamos que dicha diferencia de supervivencia entre los dos grupos se hizo significativa ya desde el principio, desde el mismo episodio índice.

Figura 26. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la supervivencia libre del objetivo principal en función del tiempo de evolución del dolor hasta la consulta en urgencias.



6.4.4.2. Análisis de los modelos predictivos

En los pacientes que consultaron de forma tardía en urgencias (≥ 180 min desde el inicio del dolor), la TnDic a solas (modelo TnDic) presentó una capacidad discriminativa óptima para predecir el objetivo principal, con un ABC de 0,73, así como una E del 45%, un VPP del 3%, una S del 100% y un VPN del 100%.

En la tabla 34, se refleja la capacidad discriminativa (ABC) de cada uno de los modelos predictivos finales para predecir la aparición del objetivo principal en los pacientes que consultaron de forma tardía en urgencias. En líneas generales, se observó, al igual que para el grueso de la población a estudio, un aumento escalonado del ABC, y por tanto de la capacidad de discriminación, de los modelos para predecir la aparición del objetivo principal cuando al modelo TnDic se le añade la TnCont (modelo TnDic + TnCont) y posteriormente también cuando a este se le añade cada una de las escalas clínicas de riesgo. Presentando cada uno de estos últimos modelos predictivos constituidos por las escalas GRACE, TIMI, HEART y Sanchis una alta capacidad discriminativa con ABC de 0,89, 0,90, 0,90 y 0,89, respectivamente.

Tabla 34. ABC de la TnDic a solas y de los modelos resultantes de combinar TnDic y TnCont, y de añadir cada escala de riesgo para predecir el objetivo principal en los pacientes que consultaron de forma tardía en urgencias (≥ 180 min).

	Modelo TnDic	Modelo TnDic + TnCont	Modelos TnDic + TnCont + Escala			
			GRACE	TIMI	HEART	Sanchis
ABC	0,73	0,87	0,89	0,90	0,90	0,89

En los pacientes que consultaron de forma temprana en urgencias (<180 min desde el inicio del dolor), la TnDic a solas (modelo TnDic) presentó una capacidad discriminativa subóptima para predecir el objetivo principal, con un ABC de 0,65, así como una E del 36%, un VPP del 9%, una S del 94% y un VPN del 98,8%.

En la tabla 35, se muestra la capacidad discriminativa (ABC) de cada uno de los modelos predictivos finales para predecir la aparición del objetivo principal en los pacientes que consultaron de forma temprana en urgencias. En líneas generales, se observó, al igual que para el grueso de la población a estudio, un aumento escalonado del ABC, y por tanto de la capacidad de discriminación, de los modelos para predecir la aparición del objetivo principal cuando al modelo TnDic se le añade la TnCont (modelo TnDic + TnCont) y posteriormente también cuando a este se le añade las escalas clínicas de riesgo TIMI, HEART y Sanchis, pero no con la adición de la escala clínica GRACE. Sin embargo, los modelos predictivos presentaron un rendimiento peor de forma estadísticamente significativa ($p < 0,01$) en este subgrupo de pacientes cuando los comparamos con los resultados obtenidos en los pacientes que consultaron de forma tardía en urgencias.

Tabla 35. ABC de la TnDic a solas y de los modelos resultantes de combinar TnDic y TnCont, y de añadir cada escala de riesgo para predecir el objetivo principal en en los pacientes que consultaron de forma temprana en urgencias (<180 min).

	Modelo TnDic	Modelo TnDic + TnCont	Modelos TnDic + TnCont + Escala			
			GRACE	TIMI	HEART	Sanchis
ABC	0,65	0,73	0,73	0,79	0,82	0,84

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

El trabajo descrito en la presente tesis doctoral trata de investigar diferentes estrategias diagnósticas y su valor pronóstico en los pacientes que acuden al servicio de urgencias por dolor torácico agudo de origen incierto, con ECG no diagnóstico de isquemia, y ausencia de causas cardiacas o extracardiacas evidentes que lo justifiquen, y que además presentan niveles normales de TnC-as en la primera determinación analítica (< percentil 99; < 14 ng/l). Una de sus principales fortalezas radica en que, a diferencia de la mayoría de trabajos publicados sobre dolor torácico¹⁴⁵, nos centramos en evaluar solamente a una amplia población no seleccionada de pacientes con dolor torácico de origen incierto y TnC-as normal a su llegada, un grupo de pacientes que presentan ya de por sí un muy bajo riesgo *a priori* de presentar ECMA y que por este motivo normalmente se encuentran infrarrepresentados en los trabajos de dolor torácico y SCA; pero que sin embargo tal y como se ha demostrado a lo largo de la literatura científica^{110, 144}, presentan una tasa no desdeñable de ECMA durante el seguimiento y por tanto, aún a día de hoy, son necesarias herramientas que nos permitan una mejor estratificación de su riesgo.

La evaluación de los pacientes con dolor torácico y TnC-as elevada (> percentil 99; > 14 ng/l) conlleva siempre la obligación de llevar a cabo una valoración minuciosa y cuidadosa, por el mero hecho de presentar elevación de los biomarcadores de lesión miocárdica en la analítica, y en la mayoría de los casos requieren el ingreso hospitalario y la realización de exploraciones complementarias para completar el estudio^{11,12, 46}. Sin embargo, la evaluación de los pacientes con dolor

torácico y TnC-as normal es si cabe más compleja y desafiante, ya que el clínico no se puede apoyar en una herramienta fundamental de la valoración integral del paciente con dolor torácico como es la determinación de los biomarcadores de lesión miocárdica, y debe basar su decisión médica sólo y exclusivamente en criterios clínicos. Estos la mayoría de las veces son subjetivos, como por ejemplo su experiencia y su juicio clínico, pero también puede apoyarse en el uso de herramientas objetivas y validadas, como son las diferentes escalas clínicas de riesgo, para poder decidir el mejor manejo de estos pacientes.

Es por ello, que en nuestro trabajo tratamos de estudiar el valor que tienen tanto los niveles de TnC-as en la primera determinación como los datos clínicos, en forma de escalas clínicas de riesgo, en la evaluación de los pacientes que acuden al servicio de urgencias de nuestro hospital con dolor torácico de origen incierto y primera determinación de TnC-as normal.

7.1 TnC-as en la primera determinación

La TnC tienen un valor esencial para el diagnóstico y la toma de decisiones en el paciente con dolor torácico agudo, y conlleva también importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas^{11, 12}. Una cuidadosa evaluación clínica, incluso combinada con la realización de un ECG, no es suficiente para diagnosticar o excluir un SCASEST en la mayoría de los pacientes que consultan por dolor torácico y, por lo tanto hoy en día, la determinación analítica de los biomarcadores de lesión miocárdica es una herramienta esencial en la evaluación de estos

pacientes, ya que permite el diagnóstico precoz de IAM y la estimación del riesgo de presentar ECMA a corto plazo¹⁵⁻²⁰.

Recientemente en los últimos años, la introducción de la TnC-as en la práctica clínica y su generalización en los laboratorios de los hospitales, ha permitido el desarrollado de gran cantidad de algoritmos novedosos y multitud de propuestas de estrategias basadas en el uso de la TnC-as para descartar rápidamente un SCA en urgencias y permitir el manejo precoz y seguro de los pacientes que acuden a urgencias con dolor torácico¹⁴⁵⁻¹⁴⁸, evitando su ingreso y estudios complementarios y de esta manera reduciendo los gastos asociados¹⁵⁵.

7.1.1 TnC-as indetectable

Entre los distintos algoritmos, aquellos basados en las concentraciones indetectables ($< LD$; $< 5 \text{ ng/l}$) de TnC-as a la llegada del paciente a urgencias, han adquirido gran relevancia en los últimos años ya que son en líneas generales, los algoritmos más simples, rápidos y aplicables en la práctica clínica diaria, y parece que podrían permitir el alta segura y precoz de los pacientes con dolor torácico tras una única determinación de TnC-as en urgencias¹⁴⁹⁻¹⁵³. Estudios previos han demostrado que la TnC-as indetectable al ingreso tiene un VPN muy alto (98-100%) para excluir el IAM, que no la angina inestable⁸²⁻⁸⁶, pero aún a día de hoy existe cierta controversia en cuanto a su utilización, ya que parece ser que no todos los estudios han mostrado poseer una sensibilidad aceptable y por tanto su aplicabilidad clínica está aún en tela de juicio^{85, 148}. Por consenso, el objetivo de S para el diagnóstico de IAM u otros ECMA poco después del alta de los pacientes que consultan con dolor torácico en urgencias se estableció en 99% a 30 días¹⁵⁶. Además, muchos de estos algoritmos se basan

única y exclusivamente en los valores de TnC-as para decidir el manejo de los pacientes, sin importar o dándole muy poco valor a los datos clínicos. Es por eso, que en nuestro trabajo establecimos el modelo TnDic, basado en la TnC-as indetectable, como modelo inicial, y determinamos su capacidad discriminativa (ABC) y su seguridad (S y VPN) a 1año. Posteriormente sobre éste, fuimos obteniendo el resto de modelos predictivos añadiendo la cuantificación de la TnC detectable (TnCont) y cada una de las escalas de riesgo (TIMI, GRACE, HEART y *Sanchis*), y analizamos la variación en el rendimiento de cada una.

Las principales ventajas de los algoritmos basados en la determinación de TnC-as indetectables en la primera determinación de los pacientes que llegan a urgencias con dolor torácico es su simplicidad, bajo coste y disponibilidad, ya que sólo requiere mediante una única extracción analítica, la determinación de un biomarcador económico y ampliamente disponible como es la TnC-as^{10, 11}. Otra ventaja es su rapidez, pudiendo descartar la presencia de IAM y lesión miocárdica de forma precoz en urgencias y permitiendo el alta segura en aquellos pacientes con TnC-as indetectable, reduciendo por tanto las estancias hospitalarias y el gasto relacionado⁶⁸. Estos algoritmos, pueden tener gran interés para la identificación de pacientes de muy bajo riesgo de presentar ECMA y que por tanto pueden ser potencialmente candidatos a un alta segura y precoz desde urgencias¹⁵⁵. Sin embargo, la proporción de pacientes identificados como de bajo riesgo depende de las características de la población. En nuestro estudio, que incluyó sólo pacientes con TnC-as normal (< percentil 99; < 14ng/l), se observó una tasa del 40% de TnC-as indetectable (< LD, < 5 ng/ml), a diferencia de otros estudios donde la tasa es significativamente menor¹⁴⁸, lo que implica que su determinación e

identificación en este perfil de pacientes, y más cuando se lleva a cabo a su llegada a urgencias en la primera determinación, puede ser una herramienta potencialmente valiosa en la estratificación precoz de esta población de pacientes de muy bajo riesgo.

Además, como ya se ha comentado, esta estrategia de TnC-as indetectable es motivo de controversia debido a la variabilidad de su S mostrada en los distintos estudios⁸²⁻⁸⁶. Nuestros resultados muestran que el modelo TnDic posee una precisión diagnóstica subóptima, pero a la vez, que su seguridad es muy alta a 1 año de seguimiento, tanto para el objetivo primario (ABC de 0,685, S de 95,6%, y un VPN de 99,6%) como para el secundario (ABC de 0,686, S de 96,4%, y un VPN de 99,8%). Vale la pena señalar que el umbral de S del 99% se propuso para el diagnóstico de ECMA a 30 días desde el alta del servicio de urgencias¹⁵⁶, mientras que nuestro estudio se diseñó para el análisis de los resultados a más largo plazo, 1 año. Aunque la TnC-as indetectable podría orientar, por si sola, un alta segura en términos de resultados a corto plazo, algunos pacientes aún requieren un control cuidadoso durante el seguimiento a medio-largo plazo debido a la probabilidad no despreciable de ECMA^{110, 144}, por tanto no se hace difícil pensar que sería aconsejable una más correcta y precoz identificación de estos pacientes combinando los niveles de TnC-as en la primera determinación analítica con los datos clínicos.

7.1.2 TnC-as detectable

En nuestro trabajo, observamos también que el rendimiento del modelo predictivo de TnDic mejoró de forma sustancial al añadirle la TnCont (modelo TnDic + TnCont), tanto para predecir el objetivo principal (donde el ABC mejoró de 0,685 a 0,783) como para el secundario (donde el ABC mejoró de 0,686 a 0,816). Por tanto, al cuantificar las concentraciones (por ng/l) de TnC-as detectables ($> LD$; > 5 ng/l) en la primera determinación analítica de estos pacientes a su llegada a urgencias, mejoramos significativamente la capacidad discriminativa para predecir ECMA a 1 año, y producimos también una mejoría de la reclasificación del riesgo de estos pacientes. En otras palabras, aunque las concentraciones de los pacientes de nuestra población a estudio están siempre por debajo del percentil 99 ($< LSR$; 14 ng/l), cuanto más alta es la concentración de TnC-as en la primera determinación (por ng/l), peor pronóstico tienen los pacientes y al revés, cuanto más bajas mejor pronóstico. Resultados compatibles con los hallazgos de otros trabajos realizados en pacientes con dolor torácico y troponina normal^{147, 148}. Lo que pone en evidencia el importante papel que tienen, no sólo la identificación de TnC-as indetectables sino también la cuantificación (por ng/l) de los niveles de TnC-as detectables en la primera determinación, para la estratificación inicial del riesgo de los pacientes que acuden a urgencias por dolor torácico de origen incierto y presentan una primera determinación de troponina normal.

7.2 Escalas clínicas de riesgo

Aún a día de hoy, en la era de la TnC-as, los datos clínicos siguen siendo de suma importancia para la toma de decisiones en la evaluación de los pacientes con dolor torácico agudo⁶⁷. Las escalas clínicas de riesgo, como las escalas TIMI, GRACE, HEART y *Sanchis*, que se desarrollaron antes de la generalización de la TnC-as, han demostrado contribuir a una mejor estratificación del riesgo en la evaluación de los pacientes con dolor torácico agudo y tienen como objetivo principal, permitir una mejor clasificación de estos pacientes según su riesgo de ECMA durante el seguimiento, mediante la integración de datos clínicos, hemodinámicos, los hallazgos del ECG y la determinación de biomarcadores de lesión miocárdica, para así poder guiar precozmente el tratamiento y el manejo más adecuado⁸⁸⁻⁹⁰. Estas escalas, deben ser herramientas simples y sencillas de entender, tener fácil aplicabilidad y haber demostrado ser fiables, útiles y efectivas en la práctica clínica habitual.

De las cuatro escalas clínicas de riesgo evaluadas en nuestro trabajo (las escalas TIMI⁹³, GRACE⁹⁸⁻¹⁰⁰, HEART^{106, 107} y *Sanchis*¹¹⁰), las cuales son escalas ya validadas y establecidas en el ámbito del dolor torácico y el SCA, y con demostrada utilidad en la estratificación de riesgo de los pacientes con dolor torácico y sospecha de SCA. Sólo el HEART *risk score* y el *Sanchis score* son escalas que han sido específicamente desarrolladas para su uso en la evaluación y el manejo de los pacientes con dolor torácico y que acuden a urgencias. Tanto el TIMI *risk score* como el GRACE *risk score*, fueron diseñadas inicialmente a partir de pacientes con diagnóstico establecido de SCA, y por tanto no hacían referencia a la inmensa mayoría de los pacientes

que acuden al servicio de urgencias, como son los pacientes con dolor torácico de origen incierto.

En este sentido, el *HEART risk score* y el *Sanchis score* demostraron ser las escalas clínicas de riesgo más útiles en nuestro estudio, mostrando una óptima capacidad discriminativa para predecir tanto el objetivo principal como el objetivo secundario. Por su parte, el *TIMI risk score* también demostró una aceptable capacidad discriminativa, aunque algo menor a la de las escalas *HEART* y *Sanchis*. Mientras que el *GRACE risk score* fue la escala de riesgo con la peor capacidad discriminativa y el peor rendimiento en la estratificación de riesgo, no proporcionando información adicional sobre la TnC-as en este tipo de pacientes.

Como ya hemos comentado antes, las escalas *TIMI* y *GRACE* se desarrollaron inicialmente a partir de pacientes con diagnóstico de SCA^{93, 98}, y aunque posteriormente se extrapoló y validó su uso en pacientes con dolor torácico y sospecha de SCA^{95, 100}, en ambas escalas se le otorga un importante valor a la presencia de alteraciones del ECG sugestivas de isquemia y a la elevación de los biomarcadores cardiacos por encima de la normalidad (> percentil 99; > LSR), dos criterios que por definición se encuentran ausentes en todos los pacientes incluidos en nuestro trabajo. Por tanto, no es de extrañar que ambas escalas fueran las que presentaron un peor rendimiento en la estratificación de riesgo de los pacientes que acudieron al servicio de urgencias de nuestro hospital con dolor torácico de origen incierto y primera determinación de TnC-as normal (< percentil 99; < 14 ng/l). Todos los pacientes incluidos en nuestro trabajo presentaban por definición estabilidad hemodinámica, ausencia de alteraciones dinámicas en el ECG sugestivas de isquemia y Tn normal en la primera determinación

analítica a su llegada a urgencias; por lo tanto, era de esperar que las escalas clínicas de riesgo basadas principalmente en datos clínicos y validadas en poblaciones de pacientes más parecidas a nuestra población a estudio, como son el HEART *risk score* y el *Sanchis score*, tuvieran una mejor capacidad discriminativa y de estratificación en este tipo de pacientes.

Es importante recalcar que el GRACE *risk score* ha demostrado ser actualmente la escala clínica de riesgo más precisa y la que posee una mayor capacidad discriminativa en la evaluación de los pacientes con SCA, y que por tanto es a día de hoy la única escala clínica de riesgo cuyo uso se recomienda en las actuales guías clínicas de la ESC para el manejo del SCA sin elevación persistente del segmento ST¹¹. Las guías europeas recomiendan en los pacientes con SCA la puntuación final de 140 puntos como punto de corte establecido y clínicamente significativo en la escala GRACE¹⁵⁷. Es por ello que utilizamos este punto de corte, el cual no demostró aportar ninguna utilidad en nuestro estudio ya que la inmensa mayoría de los pacientes incluidos en nuestro trabajo, 2226 (99%), presentaban una puntuación GRACE < 140 puntos. Además, a tenor de los resultados observados en la presente tesis, la escala GRACE parece tener un valor limitado en los pacientes de bajo riesgo que consultan por dolor torácico, sobre todo en aquellos con TnC-as normal a su llegada. De hecho, el GRACE *risk score* se comportó claramente peor que las escalas TIMI, HEART y *Sanchis* en la estratificación de riesgo de los pacientes incluidos en nuestro trabajo, tanto para predecir el objetivo principal como el secundario, lo que obviamente se puede explicar por las características de la población incluida en nuestro trabajo.

Por tanto, podemos afirmar que las escalas clínicas de riesgo TIMI, HEART y *Sanchis*, utilizadas de forma aislada en la evaluación de los pacientes con dolor torácico de origen incierto y TnC-as normal, tienen un considerable valor pronóstico y pueden ser útiles en la estratificación de riesgo de este tipo de pacientes.

7.3 Combinación de la TnC-as en la primera determinación junto con las escalas clínicas de riesgo.

Una vez analizado el valor pronóstico aislado de las distintas escalas de riesgo (TIMI, GRACE, HEART y *Sanchis*) y de la TnC-as, tanto la identificación de niveles indetectables como la cuantificación de las concentraciones detectables, en la evaluación de los pacientes que acuden por dolor torácico de origen incierto con primera determinación de TnC-as normal, procedimos a estudiar si el hecho de combinar ambas herramientas proporcionaba algún valor pronóstico añadido sobre nuestra población a estudio.

En este sentido, el hallazgo principal de nuestro trabajo fue que en este tipo de pacientes de bajo riesgo, la combinación de los niveles de TnC-as en la primera determinación, tanto la identificación de los niveles indetectables ($<LD$; < 5 ng/ml) como la cuantificación de las concentraciones detectables ($\geq LD$; ≥ 5 ng/l) de ésta, junto con la utilización de las escalas clínicas de riesgo (TIMI, HEART y *Sanchis*), ha demostrado aportar un mayor valor pronóstico adicional al valor que tienen ya de por sí la TnC-as y las escalas clínicas de riesgo de forma aislada, mejorando la capacidad discriminativa en la estratificación de riesgo a 1 año de estos pacientes, tanto para predecir la aparición del

objetivo principal como la del secundario. Además, la combinación de los niveles de TnC-as con cada una de las escalas de riesgo TIMI, HEART y *Sanchis*, producía una mejoría estadísticamente significativa de la reclasificación del riesgo. De entre estas escalas clínicas de riesgo al combinarlas con los niveles de TnC-as en la primera determinación, las escalas HEART y *Sanchis* son las que han demostrado aportar un mayor valor pronóstico adicional en nuestra población a estudio.

Por otro lado, la combinación de los niveles de TnC-as con la escala GRACE no demostró aportar un mayor valor pronóstico adicional al que ya tiene de por sí la TnC-as, ni tampoco una mejoría significativa de la reclasificación del riesgo. Lo cual confirma que la escala GRACE, muy útil en la estratificación de pacientes con SCA, parece tener un valor limitado en los pacientes de bajo riesgo que consultan por dolor torácico, sobre todo en aquellos con TnC-as normal a su llegada.

Por lo tanto, la TnC-as y los datos clínicos, en especial las escalas clínicas de riesgo HEART y *Sanchis*, no deben usarse a solas sino en combinación para la toma de decisiones en la evaluación de los pacientes que acuden al servicio de urgencias con dolor torácico agudo de origen incierto y primera determinación de TnC-as normal.

Otro hallazgo importante de nuestro trabajo es que la combinación de las escalas clínicas de riesgo (TIMI, HEART y *Sanchis*) junto con los niveles indetectables (<LD; <5 ng/l) de TnC-as en la primera determinación nos permite agilizar y facilitar la toma de decisiones en la evaluación de los pacientes con dolor torácico de origen incierto y TnC-as normal en el servicio de urgencias, identificando de forma más precisa dentro de estos a un subgrupo de pacientes de muy bajo riesgo (aquellos con TnC-as indetectable) en los que se puede garantizar el alta de forma segura y precoz desde el servicio de urgencias con una

tasa de ECMA a 1 año prácticamente insignificante y sin tener que esperar a la realización de pruebas diagnósticas adicionales, evitando su ingreso y reduciendo el consumo de recursos que ello supone. Hallazgos que van en la misma línea que los resultados obtenidos en otros trabajos recientemente publicados en la literatura científica y en los que también se valora el papel de las escalas clínicas de riesgo y la TnC-as en la evaluación del dolor torácico en urgencias¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

7.4 Análisis por subgrupos

Posteriormente, se decidió determinar si dichos modelos predictivos proporcionaban información pronóstica diferente en distintos subgrupos de la población a estudio para predecir la presencia del objetivo principal. Por ello, se definieron 4 subgrupos en función de la edad, sexo, función renal y tiempo de evolución del dolor hasta la consulta en urgencias, todas ellas variables con demostrada importancia en la evaluación de los pacientes con dolor torácico y la CI.

En líneas generales, los principales hallazgos observados en el general de la población a estudio se reprodujeron en cada uno de los distintos subgrupos, destacando alguna que otra peculiaridad que a continuación comentaremos.

7.4.1 Edad

Se decidió establecer el punto de corte de la edad en 70 años al considerarlo un umbral con relevancia clínica establecida en la evaluación de los pacientes con dolor torácico y la CI. Por lo que se

dividió a los pacientes de la población a estudio en 2 grupos en función de si eran mayores o menores de 70 años en el momento en el que acudieron a urgencias por el episodio de dolor torácico (episodio índice).

En el análisis de supervivencia, se observaron diferencias significativas entre los 2 grupos de pacientes, presentando los pacientes ≥ 70 años de forma estadísticamente significativa una menor supervivencia libre del objetivo principal.

En cuanto al análisis de los modelos predictivos, el único dato observado que difería respecto a los obtenidos en el grueso de la población a estudio y que por tanto vale la pena subrayar, es que en los pacientes ≥ 70 años de nuestra población a estudio, la TnDic a solas (modelo TnDic) aunque resultó tener una baja capacidad discriminativa para predecir el objetivo principal (ABC de 0,53), mostró una S y VPN muy altas, ambas del 100%. Esto podría traducirse en que en este subgrupo de pacientes donde sabemos que las concentraciones basales de TnC-as suelen estar más elevadas¹⁶¹, la determinación de una TnC-as indetectable ($< LD$; < 5 ng/l) a su llegada a urgencias puede garantizar el alta de forma segura y precoz, asegurando una muy baja tasa de ECMA durante el seguimiento a 1 año. Más aún, si ésta se combina con la utilización de las escalas clínicas de riesgo TIMI, HEART o *Sanchis*, donde las ABC aumentan hasta 0,79, 0,80 y 0,80 respectivamente.

7.4.2 Sexo

Se decidió analizar también a los pacientes de la población de estudio en función del sexo.

En el análisis de supervivencia, se observaron diferencias significativas entre los 2 grupos de pacientes, presentando los varones una menor supervivencia libre del objetivo principal de forma estadísticamente significativa.

En cuanto al análisis de los modelos predictivos, los resultados en ambos grupos fueron similares a los obtenidos en el total de la población a estudio, donde la adición de la TnCont y las escalas clínicas de riesgo a la TnDic mejoraba sustancialmente la capacidad discriminativa del modelo. Pero sin observar diferencias significativas entre los subgrupos de mujeres y varones.

Sin embargo, sí que hay que subrayar que en las mujeres de nuestra población a estudio, la combinación de la TnDic con la TnCont y la escala *Sanchis* (Modelo TnDic + TnCont + *Sanchis*), fue la que obtuvo un mejor rendimiento (con un ABC de 0,92) y por tanto este fue el modelo predictivo con la mejor capacidad discriminativa para predecir el objetivo principal en este subgrupo de pacientes. Esto podría traducirse en que en las mujeres, en las que sabemos que la evaluación del dolor torácico es particularmente compleja¹⁶², la adición de la escala *Sanchis* a los niveles de TnC-as en la primera determinación, podría tener un importante papel y aportar un mayor valor pronóstico adicional al compararla con el resto de las escalas clínicas de riesgo evaluadas.

7.4.3 Función renal

Se decidió establecer el punto de corte de la función renal en un FGe mediante MDRD de 60 ml/min al considerarlo un umbral con relevancia clínica en la evaluación de los pacientes con dolor torácico y la CI, así como con influencia demostrada en los niveles de TnC-as^{163, 164}. Por tanto, se dividió a los pacientes de la población a estudio en 2 grupos en función de si presentaron un FGe mediante MDRD por encima o por debajo de 60 ml/min en la primera determinación analítica realizada a su llegada a urgencias.

En el análisis de supervivencia, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de pacientes, presentando una similar supervivencia libre del objetivo principal.

En cuanto al análisis de los modelos predictivos, el único hallazgo diferente a los observados en el grueso de la población a estudio y que por tanto hay que remarcar, es que en los pacientes con FGe ≤ 60 ml/min a su llegada a urgencias, la TnDic a solas (modelo TnDic) aunque, igual que pasaba con los pacientes ≥ 70 años, resultó tener una baja capacidad discriminativa para predecir el objetivo principal (ABC de 0,58), pero mostró también una S y VPN muy altas, ambas del 100%. Estos hallazgos se podrían explicar por el hecho de que, como ya sabemos, las concentraciones basales de TnC-as en los pacientes están muy influenciadas por la eliminación renal y por tanto por la función renal y el FGe en el momento del dolor torácico^{163, 164}. De manera que si en los pacientes con dolor torácico de origen incierto y un FGe alterado (≤ 60 ml/min) a su llegada a urgencias, obtenemos una TnC-as indetectable ($<LD$; < 5 ng/l) en la primera determinación analítica, de igual manera a lo que sucedía en los pacientes ≥ 70 años, se les podría dar el alta de forma segura y precoz, sin necesidad de pruebas complementarias

adicionales, asegurando con una alta probabilidad que el dolor torácico por el que consulta no es isquémico/coronario y garantizando una muy baja tasa de ECMA durante el seguimiento a 1 año. Más aún, si ésta se combina con la utilización de las escalas clínicas de riesgo TIMI, HEART o *Sanchis*, donde las ABC aumentan hasta 0,81, 0,82 y 0,81 respectivamente.

7.4.4 Tiempo de evolución del dolor hasta la consulta en urgencias

Finalmente, se dividió a los pacientes de la población a estudio en 2 grupos en función del tiempo de evolución del dolor hasta la consulta en urgencias, dependiendo de si habían consultado a urgencias de forma temprana (<180 min desde el inicio del dolor) o tardía (\geq 180 min desde el inicio del dolor) en el episodio índice. Se decidió establecer el punto de corte del tiempo de evolución del dolor hasta la consulta en urgencias en 180 min desde el inicio del dolor, al considerarlo un umbral clínico relevante y de contrastada utilidad, establecido en el algoritmo de 3h de las guías 2015 de la ESC para la evaluación y el manejo de los pacientes con SCASEST¹⁵⁷.

En el análisis de supervivencia, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de pacientes, presentando los pacientes que consultaron de forma temprana (< 180 min) a urgencias una menor supervivencia libre del objetivo principal.

En cuanto al análisis de los modelos predictivos, los resultados observados son similares a los obtenidos en el grueso de la población a estudio. Y por tanto, la capacidad discriminativa de los modelos mejora cuando a la TnDic se la añade la TnCont y a esta las escalas de riesgo (modelo TnDic + TnCont + Escalas). Sin embargo, llama la atención que en el subgrupo de pacientes de nuestra población a estudio que

consultaron de forma tardía en urgencias (≥ 180 min desde el inicio del dolor), la TnDic a solas (modelo TnDic) presentó una óptima capacidad discriminativa para predecir el objetivo principal (ABC de 0,73), con una S y VPN muy altos, ambos del 100%. Estos hallazgos se podrían explicar por el hecho de que a los pacientes que consultaron de forma tardía (> 180 min desde el inicio del dolor), su primera determinación analítica de TnC-as también se obtiene de forma más tardía desde el inicio del dolor (> 180 min) y por tanto da el suficiente margen de tiempo desde que se produce el insulto isquémico, si el dolor torácico fuera de origen coronario, para que la TnC-as se eleve y pueda ser detectada por el inmunoensayo. Hay que recordar que la TnC-as permite detectar elevaciones de las concentraciones ya a partir de la primera hora desde el inicio de los síntomas⁶⁸. Por lo que si estos pacientes ya presentan una TnC-as indetectable ($<LD$; < 5 ng/l) a su llegada a urgencias (> 180 min desde el inicio del dolor), de igual manera a lo que sucedía en los pacientes ≥ 70 años y con FGe ≤ 60 ml/min, podríamos darles el alta de forma segura y precoz, sin necesidad de otra determinación analítica o pruebas complementarias adicionales, asegurando con una alta probabilidad que el dolor torácico por el que consulta no es isquémico/coronario y garantizando una muy baja tasa de ECMA durante el seguimiento a 1 año. Más aún, si ésta se combina con la utilización de las escalas clínicas de riesgo TIMI, GRACE, HEART o *Sanchis*, donde las ABC aumentan hasta 0,90, 0,89, 0,90 y 0,89 respectivamente.

De este modo, en los pacientes que consultan de forma temprana en urgencias (<180 min desde el inicio del dolor), sí parece que podría ser aconsejable la realización de otra determinación analítica posterior para confirmar o descartar la presencia de IAM y también permitir una mejor

estratificación de su riesgo. Del total de nuestra población a estudio, una importante proporción (43%) consultó de forma temprana en el servicio de urgencias y presentaron una tasa considerable de ECMA al año (7%), por lo que en estos pacientes la evaluación del dolor torácico y en especial el valor de una primera determinación de TnC-as normal y/o indetectable deben de ser evaluadas de forma cuidadosa.

7.5 Limitaciones

En cuanto a los resultados derivados de nuestro trabajo, hay que mencionar una serie de limitaciones inherentes a su diseño.

Aunque todos los pacientes fueron incluidos de forma consecutiva durante el período de estudio, los resultados podrían estar sujetos a algún sesgo inherente a su naturaleza retrospectiva y observacional, ya que el manejo de los pacientes y la toma de decisiones quedó a criterio del médico responsable dentro del marco de los protocolos de actuación clínica habituales de nuestro hospital. Sin embargo, no era objetivo de este trabajo influir en ningún caso en las decisiones diagnósticas o terapéuticas de los pacientes con dolor torácico y TnC-as normal, si no analizar el valor pronóstico de las distintas estrategias disponibles en la evaluación precoz en urgencias de estos pacientes.

Asimismo, el hecho de ser un trabajo unicéntrico hace que los resultados obtenidos sean difícilmente generalizables o extrapolables a otras poblaciones de pacientes (validez externa), por lo que serán necesarios estudios posteriores que validen y confirmen los hallazgos observados. Sin embargo, el haber incluido a una población

consecutiva y no seleccionada de pacientes, nos permite tener una importante aplicabilidad en la práctica clínica diaria.

El bajo número de ECMA durante el seguimiento a 1 año puede limitar las conclusiones del trabajo. Del total de pacientes incluidos en nuestro estudio, 91 (4%) presentaron el objetivo principal (ECMA1) mientras que 56 (2,5%) presentaron el objetivo secundario (ECMA2). Se esperaba esta baja tasa de ECMA durante el seguimiento a 1 año ya que el objetivo del estudio era valorar a una población de pacientes con dolor torácico de muy bajo riesgo al incluir a todos los pacientes que consultaron en nuestro hospital de forma consecutiva por dolor torácico de origen incierto (con ECG no diagnóstico de isquemia, y ausencia de causas cardíacas o extracardíacas evidentes que lo justifiquen) y niveles normales de TnC-as en la primera determinación analítica (< percentil 99; < 14 ng/l). Es por ello que en el diseño del estudio se llevo a cabo el cálculo del tamaño muestral necesario, empleando datos extrapolados de bases de datos propias y de estudios realizados en nuestro centro sobre dolor torácico, así como datos publicados en la literatura científica relacionados con los objetivos principal y secundario, estimando que una muestra de unos 2000 pacientes sería suficiente para obtener una tasa de ECMA que nos permitiera llevar a cabo el objetivo principal del trabajo con la suficiente potencia estadística.

Además, no pudimos analizar otras escalas clínicas de riesgo como son las escalas EDACS y T-MACS, debido a la indisponibilidad de todas las variables que componen estas escalas de riesgo^{165, 166} y por tanto desconocemos su valor en este tipo de pacientes.

Finalmente, el estudio podría tener poco poder estadístico para el análisis de algunos subgrupos. La edad media fue de 56 años y sólo el

22% presentaban > 70 años, por lo tanto, la aplicabilidad de los resultados en los ancianos cuanto menos es incierta. Además, sólo el 10% de los pacientes presentaban un FGe por MDRD ≤ 60 ml/min a su llegada a urgencias, por lo que los resultados obtenidos en este subgrupo de pacientes también hay que analizarlos con cautela.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

De acuerdo a los objetivos planteados y los resultados obtenidos en la presente tesis, podemos concluir que en la evaluación de los pacientes que acuden al servicio de urgencias con dolor torácico agudo de origen incierto y primera determinación de TnC-as normal (< percentil 99, < 14 ng/l):

1) La combinación de los niveles indetectables (<LD; < 5 ng/ml) y la cuantificación de las concentraciones detectables (\geq LD; \geq 5 ng/l) de TnC-as en la primera determinación, junto con las escalas clínicas de riesgo, ha demostrado presentar la mejor capacidad discriminativa en la estratificación de riesgo a 1 año.

2) La combinación de las escalas clínicas de riesgo junto con los niveles indetectables (<LD; <5 ng/l) de TnC-as en la primera determinación nos permite identificar a un subgrupo de pacientes de muy bajo riesgo en los que se pueda garantizar el alta de forma segura y precoz desde el servicio de urgencias sin tener que esperar a la realización de otras determinaciones analíticas o pruebas diagnósticas adicionales, evitando su ingreso y reduciendo el consumo de recursos que ello supone.

3) De entre las escalas clínicas de riesgo evaluadas y combinadas con los niveles de TnC-as en la primera determinación, las escalas HEART y *Sanchis* son las que han demostrado aportar un mayor valor pronóstico adicional;

mientras que la escala GRACE presentó el peor rendimiento en la estratificación de riesgo de este tipo de pacientes.

4) Las escalas clínicas de riesgo, así como las concentraciones de TnC-as en la primera determinación, utilizadas de forma aislada, tienen un considerable valor pronóstico pero este es significativamente menor que cuando se utilizan ambas combinadas.

5) El análisis por subgrupos definidos por edad, sexo, función renal y tiempo de evolución del dolor, mostró resultados similares a los obtenidos en el global de la población a estudio. Es decir, que la mejor capacidad discriminativa de los modelos predictivos se obtiene al combinar los niveles de TnC-as en la primera determinación, junto con las escalas clínicas de riesgo. Sin embargo, parece que en los pacientes < 70 años, con FGe > 60ml/min a su llegada a urgencias y los que consultaron de forma temprana en urgencias (<180 min desde el inicio del dolor), esto es especialmente relevante. Ya que la determinación de una única TnC-as normal a su llegada a urgencias, puede no ser suficiente para garantizar el alta de forma segura y precoz, y por tanto sería necesaria una evaluación más prudente y cuidadosa. Mientras que en mujeres la combinación de los niveles de TnC-as en la primera determinación junto con la escala *Sanchis* podría aportar un mayor valor pronóstico adicional respecto al resto de las escalas clínicas de riesgo.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(1):12-85.
- [2] Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, del Nogal Sáez F, Bodí V, Basterra N, et al. Pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo en España en 2012: estudio DIOCLES. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(2):98-106.
- [3] Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(6):472-81.
- [4] Dalen JE, Alpert JS, Goldberg RJ, Weinstein RS. The epidemic of the 20(th) century: coronary heart disease. *Am J Med*. 2014;127(9):807-12.
- [5] Boudoulas KD, Triposciadis F, Geleris P, Boudoulas H. Coronary Atherosclerosis: Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(6):676-92.
- [6] Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111(25):3481-8.
- [7] Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, Camici PG. Reappraisal of Ischemic Heart Disease. *Circulation*. 2018;138(14):1463-80.
- [8] Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation*. 2012;126(25):e354-471.

- [9] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funk-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77.
- [10] Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2): 119-177.
- [11] Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020; ehaa575. Doi:10.1093/eurheartj/ehaa575. Online ahead of print.
- [12] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey Jr DE, Ganiats TG, Holmes Jr DR, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):e139-e228.
- [13] Pitts SR, Niska RW, Xu J, Burt CW. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2006 emergency department summary. *Natl Health Stat Report*. 2008;(7):1-38.
- [14] Martínez-Sellés M, Bueno H, Sacristán A, Estévez A, Ortíz J, Gallego L, et al. Chest pain in the emergency department: incidence, clinical characteristics and risk stratification. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(9):953-9.
- [15] Boie ET. Initial evaluation of chest pain. *Emerg Med Clin North Am*. 2005;23(4):937-57.
- [16] Stepinska J, Lettino M, Ahrens I, Bueno H, Garcia-Castrillo L, Khoury A, et al. Diagnosis and risk stratification of chest pain patients

in the emergency department: focus on acute coronary syndromes. A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(1):76-89.

[17] Eslick GD, Fass R. Noncardiac chest pain. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;32(2):531-52.

[18] Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med*. 2000;342(16):1163-70.

[19] Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med*. 2000;342(16):1187-95.

[20] Goodacre S, Locker T, Morris F, Campbell S. How useful are clinical features in the diagnosis of acute, undifferentiated chest pain? *Acad Emerg Med*. 2002;9(3):203-8.

[21] Hermann LK, Weingart SD, Yoon YM, Genes NG, Nelson BP, Shearer PL, et al. Comparison of frequency of inducible myocardial ischemia in patients presenting to emergency department with typical versus atypical or nonanginal chest pain. *Am J Cardiol*. 2010;105(11):1561-4.

[22] Hamburger RF, Spertus JA, Winchester DE. Utility of the Diamond-Forrester classification in stratifying acute chest pain in an academic chest pain center. *Crit Pathw Cardiol*. 2016;15(2):56-9.

[23] Ostabal Artigas MI. Dolor torácico en los servicios de urgencias. *Med Integral*. 2002;40(2):40-9.

[24] Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Bosch X, Loma-Orsorio P, Mainar L, et al. Limitations of clinical history for evaluation of patients with acute chest pain, non-diagnostic electrocardiogram, and normal troponin. *Am J Cardiol*. 2008;101(5):613-7.

- [25] Cotterill PG, Deb P, Shrank WH, Pines JM. Variation in chest pain emergency department admission rates and acute myocardial infarction and death within 30 days in the Medicare population. *Acad Emerg Med.* 2015;22(8):955-64.
- [26] Christenson J, Innes G, McKnight D, Boychuck B, Grafstein E, Thompson CR, et al. Safety and efficiency of emergency department assessment of chest discomfort. *CMAJ.* 2004;170(12):1803–7.
- [27] Duseja R, Feldman JA. Missed acute cardiac ischemia in the ED: limitations of diagnostic testing. *Am J Emerg Med.* 2004;22(3):219–25.
- [28] Waxman DA, Kanzaria HK, Schriger DL. Unrecognized Cardiovascular Emergencies Among Medicare Patients. *JAMA Intern Med.* 2018;178(4):477-484.
- [29] Mangalmurti S, Seabury SA, Chandra A, Lakdawalla D, Oetgen WJ, Jena AB. Medical professional liability risk among US cardiologists. *Am Heart J.* 2014;167(5):690-6.
- [30] Oetgen WJ, Parikh PD, Cacchione JG, Casale PN, Dove JT, Harold JG, et al. Characteristics of medical professional liability claims in patients with cardiovascular diseases. *Am J Cardiol.* 2010;105(5):745-52.
- [31] Kanei Y, Kwan T, Nakra NC, Liou M, Huan Y, Vale LL, et al. Transradial cardiac catheterization: a review of access site complications. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;78(6):840-6.
- [32] Cayley Jr WE. Diagnosing the cause of chest pain. *Am Fam Physician.* 2005;72(10):2012-21.
- [33] Laird C, Driscoll P, Wardrope J. The ABC of community emergency care: chest pain. *Emerg Med J.* 2004;21(2):226-32.

- [34] Fox KF. Investigation and management of chest pain. *Heart*. 2005;91(1):105-10.
- [35] Kontos MC, Diercks DB, Kirk JD. Emergency department and office-based evaluation of patients with chest pain. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3):284-99.
- [36] Alderwish E, Schultz E, Kassam Z, Poon M, Coplan N. Evaluation of acute chest pain: Evolving paradigm of coronary risk scores and imaging. *Rev Cardiovasc Med*. 2019;20(4):231-44.
- [37] Sanchis J, Bodi V, Núñez J, Bosch X, Heras M, Bonanad C, et al. Usefulness of pain presentation characteristics for predicting outcome in patients presenting to the hospital with chest pain of uncertain origin. *Emerg Med J*. 2011; 28(10):847-50.
- [38] Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:574-575
- [39] Genders TS, Steyberg EW, Hunink MG, Nieman K, Galema TW, Mollet NR, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ*. 2012;344:e3485.
- [40] Reeh J, Thorming CB, Heitmann M, Hojberg S, Sorum C, Bech J, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients. *Eur Heart J*. 2019;40(18):1426-35.
- [41] Body R, Carley S, Wibberley C, McDowell G, Ferguson J, Mackway-Jones K. The value of symptoms and signs in the emergent diagnosis of acute coronary syndromes. *Resuscitation*. 2010;81(3):281-6.
- [42] Ladenson JH. A personal history of markers of myocyte injury [myocardial infarction]. *Clin Chim Acta*. 2007;381(1):3-8.

- [43] Collinson PO, Rosalki SB, Kuwana T, Garratt HM, Ramhamadamy EM, Baird IM, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction by CK-MB mass measurements. *Ann Clin Biochem.* 1992;29:43-7.
- [44] de Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT. Value of myoglobin, troponin T, and CK-MBmass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation.* 1995;92(12):3401-7.
- [45] Bodi V, Facila L, Sanchis J, Llacer A, Nunez J, Mainar L, et al. Short-term prognosis of patients admitted for probable acute coronary syndrome without ST-segment elevation. Role of new myocardial damage markers and acute-phase reactants. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(8):823-30.
- [46] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow D, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231-64.
- [47] Gaze DC, Collinson PO. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance. *Ann Clin Biochem.* 2008;45:349-55.
- [48] Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2010;31:2197–2204.
- [49] Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, Saenger AK, Olson KN, Apple FS. Diseased skeletal muscle: a noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1819–1824.
- [50] Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J.* 2011;32(4):404–411.

- [51] Robert O. Bonow, Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Peter Libby; founding editor and online editor Eugene Braunwald. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2012.
- [52] Turer AT, Addo TA, Martin JL, Sabatine MS, Lewis GD, Gerszten RE, et al. Myocardial ischemia induced by rapid atrial pacing causes troponin T release detectable by a highly sensitive assay: insights from a coronary sinus sampling study. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2398–2405.
- [53] Siriwardena M, Campbell V, Richards AM, Pemberton CJ. Cardiac biomarker responses to dobutamine stress echocardiography in healthy volunteers and patients with coronary artery disease. *Clin Chem*. 2012;58:1492–1494
- [54] Weil BR, Suzuki G, Young RF, Iyer V, Canty JM Jr. Troponin release and reversible left ventricular dysfunction following transient pressure overload. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(25):2906–2916.
- [55] White HD. Pathobiology of troponin elevations: Do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(24):2406-8.
- [56] Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Müller C, Giannitsis E, Huber K, et al. How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(6):553-60.
- [57] Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(11):623-34.
- [58] Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AHB, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers Cardiac Damage Laboratory Medicine

Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007;115: e352–5

[59] Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007;115: e356–75.

[60] Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem*. 2012;58:1574-81.

[61] Sanchis J, Alquézar-Arbé A, Ordóñez-Llanos J, Bardají A. High-sensitivity Cardiac Troponin for the Evaluation of Patients With Suspected ACS: A True or a False Friend? *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(6):445-8.

[62] Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012;33(18):2252-7.

[63] Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009;361(9):858-67.

[64] Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1991;67(16):1360-7.

[65] Bertinchant JP, Larue C, Pernel I, Ledermann B, Fabbro-Peray P, Beck L, et al. Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. *Clin Biochem*. 1996;29(6):587-94.

- [66] Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361(9):868-77.
- [67] Sanchis J, Garcia-Blas S, Carratala A, Valero E, Mollar A, Miñana G, et al. Clinical evaluation versus undetectable high-sensitivity troponin for assessment of patients with acute chest pain. *Am J Cardiol*. 2016;118(11):1631-5.
- [68] Azar RR, Sarkis A, Giannitsis E. A Practical Approach for the Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays in the Evaluation of Patients With Chest Pain. *Am J Cardiol*. 2021;139:1-7.
- [69] Shah ASV, Anand A, Strachan FE, Ferry AV, Lee KK, Chapman AR, et al. Highsensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;392:919-28.
- [70] Wildi K, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Badertscher P, Wussler D, et al. Comparison of fourteen rule-out strategies for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2019;283:41-7.
- [71] Ambavane A, Lindahl B, Giannitsis E, Roiz J, Mendivil J, Frankenstein L, et al. Economic evaluation of the one-hour rule-out and rule-in algorithm for acute myocardial infarction using the high-sensitivity cardiac troponin T assay in the emergency department. *PLoS One*. 2017;12:e0187662.
- [72] Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Wildi K, Badertscher P, Cupa J, et al. Direct comparison of 4 very early rule-out strategies for acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Circulation*. 2017;135:1597-611.

- [73] Ljung L, Lindahl B, Eggers KM, Frick M, Linder R, Lofmark HB, et al. A rule-out strategy based on high-sensitivity troponin and HEART score reduces hospital admissions. *Ann Emerg Med.* 2019;73:491-9.
- [74] Stoyanov KM, Hund H, Biener M, Gandowitz J, Riedle C, Lohr J, 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.
- [75] Mueller C, Giannitsis E, Christ M, Ordonez-Llanos J, deFilippi C, McCord J, et al. Multicenter evaluation of a 0-hour/1-hour algorithm in the diagnosis of myocardial infarction with high-sensitivity cardiac troponin T. *Ann Emerg Med.* 2016;68:76-87 e74.
- [76] Neumann JT, Sorensen NA, Schwemer T, Ojeda F, Bourry R, Sciacca V, et al. Diagnosis of myocardial infarction using a high-sensitivity troponin I 1-hour algorithm. *JAMA Cardiol.* 2016;1:397-404.
- [77] Twerenbold R, Neumann JT, Sorensen NA, Ojeda F, Karakas M, Boeddinghaus J, et al. Prospective validation of the 0/1-h algorithm for early diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:620-32.
- [78] Badertscher P, Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Wildi K, Wussler D, et al. Direct comparison of the 0/1h and 0/3h algorithms for early rule-out of acute myocardial infarction. *Circulation.* 2018;137:2536-8.
- [79] Chapman AR, Anand A, Boeddinghaus J, Ferry AV, Sandeman D, Adamson PD, et al. Comparison of the efficacy and safety of early rule-out pathways for acute myocardial infarction. *Circulation.* 2017;135:1586-96.

- [80] Chapman AR, Fujisawa T, Lee KK, Andrews JP, Anand A, Sandeman D, et al. Novel high-sensitivity cardiac troponin I assay in patients with suspected acute coronary syndrome. *Heart*. 2019;105:616-22.
- [81] Chew DP, Lambrakis K, Blyth A, Seshadri A, Edmonds MJR, Briffa T, 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;140:1543-56.
- [82] Neumann JT, Twerenbold R, Ojeda F, Sorensen NA, Chapman AR, Shah ASV, et al. Application of high-sensitivity troponin in suspected myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;380:2529-40.
- [83] Neumann JT, Sorensen NA, Rubsamen N, Ojeda F, Schock A, Seddighizadeh P, Zeller T, Westermann D, Blankenberg S. Evaluation of a new ultra-sensitivity troponin I assay in patients with suspected myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2019;283:35-40.
- [84] Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Neumann JT, Lindahl B, Giannitsis E, et al. Impact of age on the performance of the ESC 0/1h algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018;39:3780-94.
- [85] Pickering JW, Than MP, Cullen L, Aldous S, Avest ET, Body R, 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(10):715-24.
- [86] Sanchis J, Bardají A, Bosch X, Loma-Osorio P, Marín F, Sánchez PL, et al. Usefulness of high-sensitivity troponin T for the evaluation

of patients with acute chest pain and no or minimal myocardial damage. *Am Heart J* 2012;164(2):194-200.

[87] Bjurman C, Larsson M, Johanson P, Petzold M, Lindahl B, Fu MLX, et al. Small changes in troponin T levels are common in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and are linked to higher mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(14):1231-8.

[88] Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One*. 2009;4(11):e7947.

[89] D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Bollati M, Omede P, Sciuto F, et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in acute coronary syndromes: a metaanalysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials*. 2012;33(3):507-514.

[90] Gale CP, Manda SO, Weston CF, Birkhead JS, Batin PD, Hall AS. Evaluation of risk scores for risk stratification of acute coronary syndromes in the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart*. 2009;95(3):221-227.

[91] Hollander JE, Robey JL, Chase MR, Brown AM, Zogby KE, Shofer FS. Relationship between a clear-cut alternative noncardiac diagnosis and 30-day outcome in emergency department patients with chest pain. *Acad Emerg Med* 2007; 14(3):210-5.

[92] Campbell CF, Chang AM, Sease KL, Follansbee C, McCusker CM, Shofer FS, et al. Combining Thrombolysis in Myocardial Infarction risk score and clear-cut alternative diagnosis for chest pain risk stratification. *Am J Emerg Med* 2009; 27(1):37-42.

- [93] Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284:835.
- [94] Pollack CV Jr, Sites FD, Shofer FS, Sease KL, Hollander JE. Application of the TIMI risk score for unstable angina and non-ST elevation acute coronary syndrome to an unselected emergency department chest pain population. *Acad Emerg Med*. 2006;13(1):13-8.
- [95] Than M, Cullen L, Aldous S, Parsonage WA, Resi CM, Greenslade J, et al. 2-Hour Accelerated Diagnostic Protocol to Assess Patients With Chest Pain Symptoms Using Contemporary Troponins as the Only Biomarker: The ADAPT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(23):2091-8.
- [96] Hess EP, Perry JJ, Calder LA, Thiruganasambandamoorthy V, Body R, Jaffe A, et al. Prospective validation of a modified thrombolysis in myocardial infarction risk score in emergency department patients with chest pain and possible acute coronary syndrome. *Acad Emerg Med*. 2010;17(4):368-75.
- [97] Kelly AM. What is the incidence of major adverse cardiac events in emergency department chest pain patients with a normal ECG, thrombolysis in myocardial infarction score of zero and initial troponin <99th centile: an observational study? *Emerg Med J*. 2013; 30(1):15-8.
- [98] 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.
- [99] Yan AT, Yan RT, Tan M, Casanova A, Labinaz M, Sridhar K, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes:

useful but simpler is not necessarily better. *Eur Heart J*. 2007; 28(9):1072-8.

[100] Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291(22):2727-33.

[101] Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091-4.

[102] Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004425.

[103] Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA, GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009--GRACE. *Heart*. 2010;96(14):1095-101.

[104] Bing R, Goodman SG, Yan AT, Fox K, Gale CP, Hyun K, et al. Use of clinical risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: an analysis from the CONCORDANCE registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018;4(4):309-17.

[105] Chew DP, Junbo G, Parsonage W, Kerkar P, Sulimov VA, Horsfall M, et al. Perceived Risk of Ischemic and Bleeding Events in Acute Coronary Syndrome Patients (PREDICT) Study Investigators. Perceived risk of ischemic and bleeding events in acute coronary syndromes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(3):299-308.

- [106] Six AJ, Backus BE, Kelder JC. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Neth Heart J*. 2008;16(6):191-6.
- [107] Backus BE, Six AJ, Kelder JC, et al. Chest pain in the emergency room: a multicenter validation of the HEART Score. *Crit Pathw Cardiol*. 2010;9(3):164-9.
- [108] Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Bosschaert MAR, Mast EG, Mosterd A, et al. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2153-8.
- [109] Poldervaart JM, Reitsma JB, Backus BE, Koffijberg H, Veldkamp RF, Ten Haaf ME, et al. Effect of Using the HEART Score in Patients With Chest Pain in the Emergency Department. *Ann Intern Med*. 2017;166(10):689-97.
- [110] Sanchis J, Bodi V, Nuñez J, Bertomeu-Gonzalez V, Gomez C, Bosch MJ, et al. New risk score for patients with acute chest pain, non-ST-segment deviation, and normal troponin concentrations: a comparison with the TIMI risk score. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):443-9.
- [111] Zalenski RJ, Selker HP, Cannon CP, Farin MM, Gibler WB, Goldberg RJ, et al. National Heart Attack Alert Program position paper: chest pain centers and programs for the evaluation of acute cardiac ischemia. *Ann Emerg Med* 2000;35(5):462-71.
- [112] Bassan R, Gibler WB. Chest pain units: state of the art of the management of patients with chest pain in the emergency department. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54(9):1103-9.
- [113] Roberts RR, Zalenski RJ, Mensah EK, Rydman RJ, Ciavarella G, Gussow L, et al. Costs of an emergency department-based accelerated

diagnostic protocol vs hospitalization in patients with chest pain: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1997;278(20):1670-6.

[114] Gómez MA, Anderson JL, Karagounis LA, Muhlestein JB, Mooers FB. An emergency department-based protocol for rapidly ruling out myocardial ischemia reduces hospital time and expense: Results of a randomized study (ROMIO). *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(1):25-33.

[115] Farkouh MF, Smars PA, Reeder GS, Zinsmeister AR, Evans RN, Meloy TD, et al. A clinical trial of a chest-pain observation unit for patients with unstable angina. Chest Pain Evaluation in the Emergency Room (CHEER) investigators. *N Engl J Med*. 1998;339(26):1882-8.

[116] Tatum JL, Jesse RL, Kontos MC, Nicholson CS, Schmidt KI, Roberts CS, et al. Comprehensive strategy for the evaluation and triage of the chest pain patient. *Ann Emerg Med* 1997;29(1):116-25.

[117] Stomel R, Grant R, Eagle KA. Lessons learned from a community hospital chest pain center. *Am J Cardiol* 1999;83(7):1033-7.

[118] Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, et al. Testing of Low-Risk Patients Presenting to the Emergency Department With Chest Pain. *Circulation*. 2010;122(17):1756-76.

[119] Arós F, Boraita A, Alegría E, Alonso AM, Bardaji A, Lamiel R. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en pruebas de esfuerzo. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53(8):1063-94.

[120] Kirk JD, Turnipseed SD, Lewis WR, Amsterdam EA. Evaluation of chest pain in lowrisk patients presenting to the emergency department: the role of immediate exercise testing. *Ann Emerg Med*. 1998;32(1):1-7.

- [121] Polanczyk CA, Johnson PA, Hartley LH, Walls RM, Shaykevich S, Lee TH. Clinical correlates and prognostic significance of early negative exercise tolerance test in patients with acute chest pain seen in the hospital emergency department. *Am J Cardiol.* 1998;81(3):288-92.
- [122] Diercks DB, Gibler WB, Liu T, Sayre MR, Storrow AB. Identification of patients at risk by graded exercise testing in an emergency department chest pain center. *Am J Cardiol* 2000;86(3):289- 92.
- [123] Sanchis J, Bodi V, Llacer A, Nuñez J, Ferrero JA, Chorro FJ. Value of early exercise stress testing in a chest pain unit protocol. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(10):1089-92.
- [124] Stein RA, Chaitman BR, Balady GJ, Fleg JL, Limarcher MC, Pina IL. Safety and utility of exercise testing in emergency room chest pain centers. An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation.* 2000;102(12):1463-7.
- [125] Bayon Fernández J, Alegria Ezquerro E, Bosch Genover X, Cabades O'Callaghan A, Iglesias Garriz I, Jimenez Nacher JJ, et al. Chest pain units. Organization and protocol for the diagnosis of acute coronary syndromes. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(2):143-54.
- [126] Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, Ramzy IS, Ahmadvazir S, Senior R. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(2):202-9.
- [127] Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement--Executive Summary: European Association of

Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J*. 2009;30(3):278-89.

[128] Ioannidis JPA, Salem D, Chew PW, Lau J. Accuracy of imaging technologies in the diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2001; 37(5):471-7.

[129] Candell J, Castell J, Jurado JA, López de Sa E, Nuno JA, Ortigosa FJ, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. *Cardiología Nuclear: bases técnicas y aplicaciones clínicas*. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52(11):957-89.

[130] Miller CD, Hwang W, Hoekstra JW, Case D, Lefebvre C, Blumstein H, et al. Stress cardiac magnetic resonance imaging with observation unit care reduces cost for patients with emergent chest pain: a randomized trial. *Ann Emerg Med*. 2010;56(3):209-19.

[131] Ingkanisorn WP, Kwong RY, Bohme NS, Geller NL, Rhoads KL, Dyke CK, et al. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(7):1427-32.

[132] Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS, Pieper K, Patel MR, Simel DL, et al. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. *J Nucl Cardiol* 2012;19:364-376.

[133] Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(8):863-87.

- [134] Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Juni P, et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomized controlled trials. *BMJ*. 2018;360:k504.
- [135] Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW, et al. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(14):1414-22.
- [136] Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(8):863-71.
- [137] Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367(4):299-308.
- [138] Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2012;366(15):1393-1403.
- [139] Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Di Carli MF, et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(8):880-92.
- [140] Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, Lammers J, Lamfers EJ, Rensing BJ, et al. Coronary CT angiography for suspected ACS in the era of high-sensitivity troponins: randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(1):16-26.

- [141] Gibbons RJ. Chest pain triage in the ED: is CT coronary angiography the answer? *J Nucl Cardiol.* 2012; 19(3):404-6.
- [142] Einstein AJ, Moser KW, Thompson RC, Cerqueira MD, Henzlova MJ. Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging. *Circulation.* 2007;116(11): 1290-305.
- [143] Einstein EJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA.* 2007;298:317–23.
- [144] Than MP, Aldous SJ, Troughton RW, Pemberton CJ, Richards AM, Frampton CMA, et al. Detectable High-Sensitivity Cardiac Troponin within the Population Reference Interval Conveys High 5-Year Cardiovascular Risk: An Observational Study. *Clin Chem.* 2018;64(7):1044-53.
- [145] Arslan M, Dedic A, Boersma E, Dubois EA. Serial high-sensitivity cardiac troponin T measurements to rule out acute myocardial infarction and a single high baseline measurement for swift rule-in: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020;9(1):14-11.
- [146] Pickering JW. The Need to Improve Derivation and Description of Algorithms to Rule-Out Patients With Possible Myocardial Infarction. *Circulation.* 2019;139(11):1351-3.
- [147] Smulders MW, Bekkers SCAM, van Cauteren YJM, Liefhebber A, Vermeer JR, Vervuurt J, et al. Risk stratification and role for additional diagnostic testing in patients with acute chest pain and normal high-sensitivity cardiac troponin levels. *PLoS One.* 2018;13(9):e0203506.
- [148] Carlton E, Greenslade J, Cullen L, Body R, Than M, Pickering JW, et al. Evaluation of High-Sensitivity Cardiac Troponin I Levels in

Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *JAMA Cardiol.* 2016;1(4):405-12.

[149] Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ. Undetectable High-Sensitivity Cardiac Troponin T Level in the Emergency Department and Risk of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(23):2569-78.

[150] Body R, Burrows G, Carley S, Cullen L, Than M, Jaffe AS, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T Concentrations below the Limit of Detection to Exclude Acute Myocardial Infarction: A Prospective Evaluation. *Clin Chem.* 2015;61(7):983-9.

[151] Vafaie M, Slagman A, Möckel M, Hamm C, Huber K, Müller C, et al. Prognostic Value of Undetectable hs Troponin T in Suspected Acute Coronary Syndrome. *Am J Med.* 2016;129(3):274-82.

[152] Carlton EW, Ingram J, Taylor H, Glynn J, Kandiyali R, Campbell S, et al. Limit of detection of troponin discharge strategy versus usual care: randomised controlled trial. *Heart.* 2020;106(20):1586-94.

[153] Beasant L, Carlton E, Williams G, Bengner J, Ingram J. Patients' and health professionals' perceptions of the LoDED (limit of detection and ECG discharge) strategy for low-risk chest pain management: a qualitative study. *Emerg Med J.* 2021;38(3):184-190.

[154] Chew PG, Frost F, Mullen L, Fisher M, Zadeh H, Grainger R, et al. A direct comparison of decision rules for early discharge of suspected acute coronary syndromes in the era of high sensitivity troponin. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2019;8(5):421-31.

[155] Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Rubini Gimenez M, Badertscher P, et al. Clinical use of high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(8):996-1012.

- [156] Than M, Herbert M, Flaws D, Cullen L, Hess E, Hollander JE, et al. What is an acceptable risk of major adverse cardiac event in chest pain patients soon after discharge from the Emergency Department?: a clinical survey. *Int J Cardiol.* 2013;166(3): 752–4.
- [157] Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016; 37(3): 267–315.
- [158] Carlton EW, Pickering JW, Greenslade J, Cullen L, Than M, Kendall J, et al. Assessment of the 2016 National Institute for Health and Care Excellence high-sensitivity troponin rule-out strategy. *Heart.* 2018;104(8):665-72.
- [159] Gibbs J, McCord J. Chest Pain Evaluation in the Emergency Department: Risk Scores and High-Sensitivity Cardiac Troponin. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(7):49.
- [160] Huis In 't Veld MA, Cullen L, Mahler SA, Backus BE, Dezman ZDW, Mattu A. The Fast and the Furious: Low-Risk Chest Pain and the Rapid Rule-Out Protocol. *West J Emerg Med.* 2017;18(3):474-478.
- [161] Widera C, Giannitsis E, Mueller-Hennessen M, Reimann I, Guba-Quint A, Marquardt I, et al. Diagnostic and prognostic value of sex- and age-specific cutpoints for high-sensitivity Troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2019;275:13-19.
- [162] 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:S21-9.

- [163] Kavsak PA, Worster A, Shortt C, Ma J, Clayton N, Sherbino J, et al. Performance of high-sensitivity cardiac troponin in the emergency department for myocardial infarction and a composite cardiac outcome across different estimated glomerular filtration rates. *Clin Chim Acta*. 2018;479:166-170.
- [164] Guclu T, Bolat S, Şenes M, Yucel D. Relationship between high sensitivity troponins and estimated glomerular filtration rate. *Clin Biochem*. 2016;49(6):467-471.
- [165] Than M, Flaws D, Sanders S, Doust J, Glasziou P, Kline J, et al. Development and validation of the Emergency Department Assessment of Chest pain Score and 2 h accelerated diagnostic protocol. *Emerg Med Australas*. 2014; 26(1): 34–44.
- [166] Body R, Carley S, McDowell G, Pemberton P, Burrows G, Cook G, et al. The Manchester Acute Coronary Syndromes (MACS) decision rule for suspected cardiac chest pain: derivation and external validation. *Heart*. 2014;100(18): 1462–8.