

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
Departamento de Medicina y Cirugía



**UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE TROPONINA CARDÍACA PARA
LA PREDICCIÓN DE MORTALIDAD Y EVENTOS CARDIOVASCULARES
EN PACIENTES ATENDIDOS EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS**

TESIS DOCTORAL

María Isabel González del Hoyo

DIRECTOR

Dr. Alfredo Bardají Ruiz

Tarragona, 2020

María Isabel González del Hoyo

**Utilidad de la determinación de troponina cardíaca para la
predicción de mortalidad y eventos cardiovasculares en
pacientes atendidos en los Servicios de Urgencias**

TESIS DOCTORAL

Bajo la dirección del Doctor Alfredo Bardají Ruiz

Departamento de Medicina y Cirugía



UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI

Tarragona

2020

El Doctor Don Alfredo Bardají Ruiz, Doctor en Medicina, Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona y Profesor Titular del Departamento de Medicina y Cirugía de la Universitat Rovira i Virgili,

HAGO CONSTAR que el presente trabajo, titulado “Utilidad de la determinación de troponina cardíaca para la predicción de mortalidad y eventos cardiovasculares en pacientes atendidos en los Servicios de Urgencias”, que presenta María Isabel González del Hoyo (DNI: 09057168K) para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Medicina y Cirugía de esta universidad.

Para que así conste donde convenga y a los efectos oportunos firma el presente certificado en Tarragona, 25 de mayo de 2020

El director de la tesis doctoral



Dr. Don Alfredo Bardají Ruiz

A mis padres, por su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral es el resultado del trabajo y esfuerzo de un equipo de profesionales del Servicio de Cardiología del Hospital Joan XXIII de Tarragona, con grandes cualidades. Por vuestra implicación, positividad y empatía, mi gratitud por siempre.

Debo agradecer de manera especial y sincera al Profesor Dr. Don Alfredo Bardají Ruíz, por aceptarme para realizar esta tesis doctoral bajo su dirección y, por otorgarme el privilegio de poder iniciar mi carrera académica a su lado. Su atención hacia mi trabajo y su capacidad para guiarme ha sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación. El período formativo MIR en Cardiología es una carrera de fondo, llena de dificultades y, gracias a su dedicación a la actividad clínica, docente y científica, consiguió hacer que fuera un camino con muchos éxitos y alegrías y, pocas incertidumbres.

Quiero expresar también mi más sincero agradecimiento al Dr. Germán Cediell, por motivarme la investigación y por su dedicación. A mis amigas y Dras., Anna Carrasquer y Karla Vásquez, por su constante ayuda, optimismo y confianza. A los Dres., Doña Carme Boqué, Don Rafael Sánchez, Don Samuel Alí y Doña Isabel Fort-Gallifa, por su apoyo.

Agradezco de manera especial a mis tutores de residencia, los Dres., Don Ramón de Castro y Doña Judith Rodríguez, que me han sabido guiar y aconsejar cada día.

A todos los compañeros del Servicio de Cardiología del Hospital Joan XXIII de Tarragona, mis mejores deseos de éxito profesional y progreso personal y, mi gratitud por dar lo mejor de sí y, sobre todo, por su amistad.

A mis padres, Carlos y María Amor, por su apoyo tenaz y, a quienes siempre llevo en mi corazón. Este trabajo ha sido posible gracias a los valores que me enseñaron, como generosidad, actitud positiva, valentía y constancia, para alcanzar objetivos, a pesar de los obstáculos que, sólo son oportunidades de superación. A mi hermano Carlos por su apoyo y a Diego por su ayuda, comprensión y ánimo en todo momento.

***“Tell me and I forget, teach me and I may
remember, involve me and I learn.”***

Benjamin Franklin

ÍNDICE

ABREVIATURAS	13
RESUMEN.....	15
1. INTRODUCCIÓN	17
1.1 Epidemiología y prevención de la enfermedad cardiovascular	19
1.2 Biomarcadores cardíacos	21
1.3 Troponina cardíaca	22
1.3.1 Estructura y fisiología de la troponina cardíaca	23
1.3.2 Mecanismos bioquímicos de la escisión de troponina cardíaca	24
1.3.3 Cinética de liberación de troponina cardíaca	25
1.4 Técnicas de determinación de troponina cardíaca.....	26
1.4.1 Desarrollo de las técnicas de determinación	27
1.4.2 Interpretación de los análisis de troponina cardíaca en plasma.....	27
1.4.3 Tipos de métodos de análisis de troponina cardíaca	29
1.5 Mecanismos celulares y moleculares involucrados en la lesión miocárdica	31
1.6 Definición de daño miocárdico.....	33
1.7 Definición de infarto agudo de miocardio	36
1.7.1 Infarto de miocardio tipo 1	38
1.7.2 Infarto de miocardio tipo 2	38
1.7.3 Infarto de miocardio tipo 3	40
1.7.4 Infarto de miocardio tipo 4	40
1.7.5 Infarto de miocardio tipo 5	41
1.8 Utilidad de la de troponina cardíaca en los Servicios de Urgencias	41
1.9 Implicación pronóstica de la elevación de troponina cardíaca en pacientes atendidos en urgencias.....	43
1.9.1 Población general.....	44
1.9.2 Ejercicio físico	45
1.9.3 Dolor torácico	46
1.9.4 Taquiarritmias.....	47
1.9.5 Tromboembolismo pulmonar	49
1.9.6 Sepsis	50
1.9.7 Insuficiencia cardíaca	51
1.9.8 Accidente cerebrovascular	52
1.9.9 Insuficiencia renal crónica	53

2.	HIPÓTESIS	55
3.	OBJETIVOS	59
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	63
4.1	Diseño y población de los estudios.....	65
4.2	Variables de los estudios.....	66
4.3	Análisis de la Troponina cardíaca	67
4.4	Seguimiento y variable de resultado principal.....	67
4.5	Análisis estadístico.....	68
5.	RESULTADOS.....	69
5.1	Primer estudio	71
	Implicaciones diagnósticas y en el pronóstico de la elevación de troponina en ausencia de dolor torácico en pacientes atendidos en urgencias	
5.2	Segundo estudio	79
	Aceptación clínica de la definición universal del infarto de miocardio	
5.3	Tercer estudio.....	83
	Prognostic implications of troponin I elevation in emergency department patients with tachyarrhythmia	
5.4	Cuarto estudio	91
	Comparative prediction of long-term mortality by the CHA2DS2-VASc score and cardiac troponin I levels in patients with atrial fibrillation at the emergency department	
6.	DISCUSIÓN.....	95
7.	LIMITACIONES	111
8.	CONCLUSIONES.....	115
9.	BIBLIOGRAFÍA	119

ABREVIATURAS

ADHERE	Acute Decompensated Heart Failure National Registry
ACV	Accidente cerebrovascular
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
ARISTOTLE	Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation
AST	Aspartato aminotransferasa
ATP	Adenosina trifosfato
CK-MB	Creatinquinasa isoforma MB
CV	Coeficiente de variación
C-SMCD-	Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage de la
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry (C-SMCD -IFCC)
ECG	Electrocardiograma
FA	Fibrilación auricular
HSA	Hemorragia subaracnoidea
IAM	Infarto agudo de miocardio
IFCC	International Federation of clinical Clinical Chemistry
IM	Infarto de miocardio
INTERHEART	The Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated with Myocardial Infarction
FINNSEPSIS	Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland
LDH	Lactato deshidrogenasa
LSR	Límite superior de referencia.
MASCARA	Manejo del Síndrome Coronario Agudo Registro Actualizado
PEACE	Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition
REGICOR	REGistre Gironí del COR
RELY	Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy
TROPICA	TROPonina en Insuficiencia Cardíaca Aguda
Tnc	Troponina cardíaca
TncC	Troponina cardíaca C
TncI	Troponina cardíaca I
TncT	Troponina cardíaca T
SCA	Síndrome coronario agudo

RESUMEN

La troponina cardíaca forma parte del apartado contráctil del miocardiocito y, en el contexto de un infarto agudo de miocardio, se libera como producto de degradación, siendo por tanto, específica de daño miocárdico y el marcador por excelencia para el diagnóstico del mismo. No obstante, la ocurrencia de un daño miocárdico es frecuente y acontece en situaciones clínicas en ausencia de trombosis coronaria. Se plantea la hipótesis que, en analogía al pronóstico adverso asociado a la elevación de troponina en pacientes con un síndrome coronario agudo, en pacientes sin un evento coronario podría indicar también un riesgo aumentado de muerte y de eventos cardiovasculares. Por tanto, el objetivo de esta tesis doctoral fue evaluar la capacidad de la troponina cardíaca para predecir eventos adversos a corto y largo plazo, en pacientes atendidos en Urgencias, con motivo de diferentes escenarios clínicos.

Se trata de cuatro estudios realizados en pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona y a quienes se solicitó una determinación de troponina cardíaca I. El primer estudio se centró en evaluar los pacientes con ausencia o presencia de dolor torácico y troponina elevada o no elevada. El segundo estudio describió los diagnósticos atribuidos a la elevación de troponina en el informe de alta hospitalaria de los sujetos ingresados por troponina positiva en ausencia de un síndrome coronario agudo. El tercer trabajo analizó los pacientes con diagnóstico primario de taquiarritmia y presencia o no de troponina elevada. El cuarto estudio evaluó la capacidad predictiva de la troponina frente a la escala CHA₂DS₂-VASc en pacientes con fibrilación auricular. Los resultados de estos estudios revelaron que la elevación de troponina en los pacientes atendidos en Urgencias es frecuente y un predictor independiente de mortalidad en aquellos atendidos con ausencia de dolor torácico, sin un síndrome coronario agudo, con taquiarritmias y con fibrilación auricular, atribuible al peor perfil de riesgo cardiovascular y a la mayor carga de comorbilidades. Además, en los pacientes con fibrilación auricular, la elevación de troponina tiene una mayor implicación pronóstica en términos de eventos cardiovasculares que la escala CHA₂DS₂-VASc. Por último, se puso en evidencia la falta de diagnósticos relacionados con la elevación de troponina en los informes de alta.

La investigación sustenta, entre otras implicaciones, la necesidad de desarrollar, implementar y evaluar programas de prevención en pacientes atendidos en Urgencias con elevación de troponina cardíaca I, a la luz del pronóstico adverso que atribuye.

Palabras clave: Troponina cardíaca, Urgencias, Dolor torácico, Taquiarritmias, Pronóstico.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología y prevención de la enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental(1). En nuestro entorno, se estima que cada año esta enfermedad causa en total unos 3.9 millones de fallecimientos en Europa, siendo la mayor parte debida a la enfermedad coronaria, lo que supone un 45% de todas las muertes a nivel europeo(2). Específicamente en España originó en 2018 un total de 120.859 defunciones, siendo la primera causa de muerte en la población española, por lo que su importancia sociosanitaria y socioeconómica es indiscutible(3).

La prevención de la enfermedad cardiovascular requiere la implementación de una estrategia global, basada en el conocimiento de los factores de riesgo de la misma, dado que permiten identificar a los individuos sanos con mayor probabilidad de desarrollarla respecto a la población general. En la población europea la enfermedad cardiovascular se atribuye principalmente a los factores de riesgo clásicos, tales como la dieta rica en grasas saturadas, la dislipemia, la hipertensión arterial, la diabetes y el tabaquismo. En el estudio INTERHEART (The Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated with Myocardial Infarction) se incluyeron mas de 29.000 individuos de 52 países, de los cuáles el 25% de ellos fueron reclutados en Europa. Se compararon 15.152 sujetos que habían sufrido un primer infarto agudo de miocardio (IAM) con 14.820 individuos sanos y se observó que la presencia de los factores de riesgo previamente descritos, añadidos a la obesidad abdominal, los factores psicosociales y la ausencia de ejercicio físico, podían predecir en un 90% de los sujetos el riesgo global de sufrir un IAM(4).

Los ensayos clínicos en prevención secundaria en los últimos años han contribuido sustancialmente a resaltar la importancia en la modificación de los factores de riesgo. Se ha demostrado que implementando estrategias dirigidas a cambios en la dieta, el abandono del hábito tabáquico, así como, el inicio de intervenciones farmacológicas para el control de la hipertensión arterial y la dislipemia, se consigue reducir los eventos cardiovasculares(5–7). A pesar de todos los esfuerzos en la promoción de la salud, la enfermedad cardiovascular sigue siendo la primera causa de muerte en Europa (8) y, según el estudio de Benjamin et al.(9), en la población estadounidense se observa un repunte progresivo de la mortalidad cardiovascular a partir del 2011 (Ilustración 1), especialmente a expensas de cardiopatía isquémica y patología cerebrovascular.

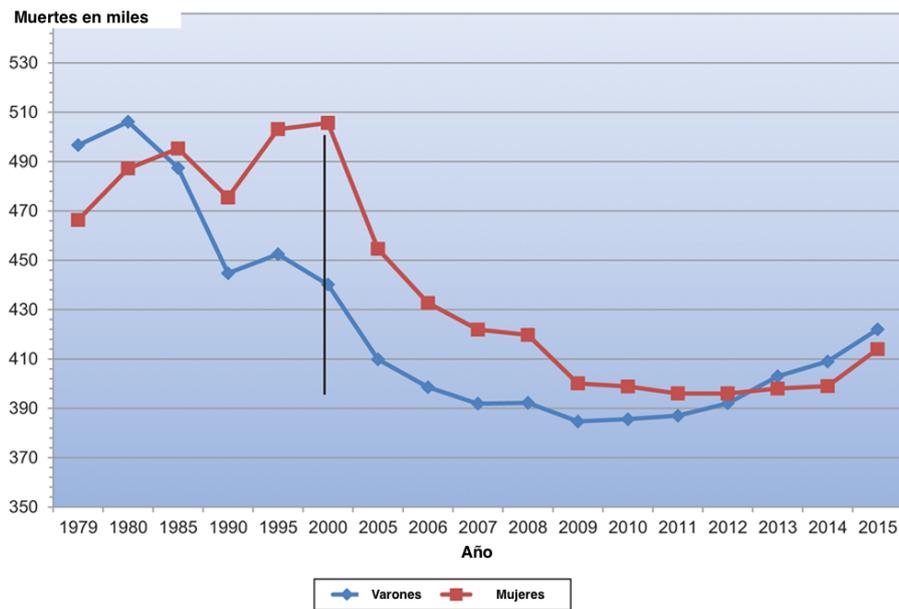


Ilustración 1. Mortalidad cardiovascular en Estados Unidos desde 1979-2015(9).

El síndrome coronario agudo (SCA) es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes de la cardiopatía isquémica, con tasas de mortalidad y letalidad que han disminuido de forma continuada en los últimos años en relación con la prevención primaria y el progreso en la asistencia médica(10). Sin embargo, los estudios MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo Registro Actualizado) y REGICOR (REgistre Gironí del COR), revelan que se ha producido un aumento en la prevalencia del SCA, especialmente del SCA sin elevación del ST, que tiende a ocurrir en pacientes de mayor edad y con enfermedad coronaria más extensa. Estos datos han permitido alertar sobre un esperable aumento en el SCA en España en los próximos 35-40 años debido a la expansión de la población anciana que supondrá hasta un 60% de todos los casos de SCA para el año 2049(11).

En las dos últimas décadas, también se han observado notables cambios en la epidemiología de la enfermedad coronaria crónica. En el estudio REGICOR se estimó una prevalencia de angina estable del 3,5%(12), mientras que en años posteriores se describió una prevalencia del 2,6% en el estudio OFRECE(13), muy inferior a la descrita previamente. Estos estudios reflejan el cambio positivo en la distribución de la enfermedad coronaria en España, debido a una significativa mejoría en el manejo de los factores de riesgo(14).

Concluyendo, en base a los datos anteriores, se demuestra el valor indiscutible de la prevención de la enfermedad aterosclerótica. Se debe priorizar la implementación de intervenciones sanitarias de alto impacto para el control los factores de riesgo y conseguir la disminución del riesgo cardiovascular de la población(15,16).

1.2 Biomarcadores cardíacos

La investigación de las última décadas ha centrado su atención en la búsqueda de biomarcadores para mejorar la predicción del riesgo cardiovascular, dado que los factores de riesgo tradicionales no identifican a todos los individuos en riesgo de desarrollar la enfermedad cardiovascular y, por ello, sigue siendo la causa de muerte predominante(17). En 2001 el grupo de trabajo de la National Institutes of Health definió el objetivo de un biomarcador(18): “Un marcador biológico es una sustancia que se puede medir y evaluar objetivamente como un indicador de un proceso biológico normal, de un estado patogénico, o de respuesta a un tratamiento farmacológico o a intervenciones terapéuticas”.

Los biomarcadores se pueden clasificar en función de su objetivo, bien pronóstico, predictivo o farmacodinámico. Un biomarcador pronóstico aporta información sobre la probabilidad del curso clínico de una enfermedad en un individuo, mientras que un biomarcador predictivo puede usarse para identificar a sujetos con mayor probabilidad de responder a una terapia. Los biomarcadores farmacodinámicos miden el efecto de un fármaco sobre la enfermedad.

Se ha propuesto que un biomarcador ideal debe de ser fácil de medir, tener una alta precisión, especificidad y sensibilidad, con baja variabilidad interindividual y límites de referencia validados. Sin embargo, estos últimos pueden estar influenciados, por las características del ensayo, por el fabricante y por el grupo poblacional del cual derivan. Asimismo, los biomarcadores deben de proporcionar información clínica útil sobre el pronóstico de los sujetos y guiar la decisión clínica, no sólo duplicar la información que ya esté disponible. Hay que tener en cuenta que los biomarcadores reflejan los cambios bioquímicos que ocurren a nivel orgánico o tisular y, que pueden asociarse a eventos clínicos en diferentes enfermedades. Por ejemplo, la elevación de troponina cardíaca (Tnc) puede estar presente en la insuficiencia cardíaca, el tromboembolismo pulmonar o el IAM, entre otros, por lo que este marcador es “específico de órgano” pero no “específico de enfermedad”.

Actualmente, los biomarcadores se utilizan en la valoración de la enfermedad cardiovascular, en el desarrollo de terapias farmacológicas e incluso se usa su efecto clínico con valor pronóstico como objetivo primario en los ensayos clínicos.

En el ámbito de la cardiopatía isquémica, a medida que fue mejorando la comprensión de las vías fisiopatológicas involucradas en la enfermedad cardiovascular, surgieron los biomarcadores cardíacos como medidas sustitutivas para identificar el daño miocárdico. Desde principios de los años sesenta, el panel de marcadores biológicos de necrosis miocárdica ha

variado notablemente. En esas fechas se desarrollaron los primeros inmunoanálisis, que permitían medir de forma rápida la concentración de la creatina quinasa-MB (CK-MB) y de la mioglobina y, por tanto, eran aplicables para el diagnóstico de necrosis miocárdica, añadidos a un panel que incluía también la lactato deshidrogenasa (LDH) y la aspartato aminotransferasa (AST). Sin embargo, la CK-MB se convirtió en el marcador de elección, con respecto al resto de biomarcadores, por su aumento considerable de forma precoz. A raíz de ello, la Organización Mundial de la Salud presentó una definición de IAM en 1979, en la cuál el diagnóstico clínico del mismo se basó en una combinación de varios criterios: síntomas clínicos, alteraciones del electrocardiograma (ECG) y elevación de la CK-MB(19).

De forma simultánea, en los años noventa se comenzaron a realizar los primeros ensayos para la troponina cardíaca I (TncI) por Cummins et al.(20) y posteriormente, para la troponina cardíaca T (TncT) por Katus et al(21). Se demostró tanto la superioridad diagnóstica como pronóstica de la Tnc para predecir eventos cardíacos mayores en comparación con la CK-MB(22), dando lugar en el año 1999 a la publicación del primer consenso por parte de la National Academy of Clinical Biochemistry, para guiar el uso clínico de los análisis de troponina(23).

En el año 2000 de forma conjunta, la Joint European Society of Cardiology and the American College of Cardiology Committee, propusieron en base a las guías previas una nueva definición de IAM(24), que incorporaba para el diagnóstico de lesión miocárdica la troponina como el biomarcador de referencia y, en su defecto, la CK-MB.

En el año 2007, las troponinas cardíacas pasaron a constituir el pilar diagnóstico sobre el cual se apoya la gestión clínica, la estratificación de riesgo y el tratamiento del IAM a día de hoy, quedando la CK-MB, la LDH y la AST relegadas al pasado(25). Estos cambios se han mantenido desde entonces. En el año 2018 se publicó la cuarta definición universal del infarto, que actualiza el tercer consenso y mantiene la TncT y la TncI como los biomarcadores de elección recomendados para descartar o confirmar el daño miocárdico(26–28).

1.3 Troponina cardíaca

La función principal de las células musculares cardíacas es ejecutar el ciclo de contracción-relajación. Una investigación exhaustiva sobre los mecanismos de contracción del músculo esquelético a finales de los años cincuenta, llevó al descubrimiento de una proteína que se parecía a la tropomiosina y que regulaba la sensibilidad al calcio del aparato contráctil de la actina y miosina. Este hallazgo condujo al descubrimiento de la troponina por Ebashi y Kodama

en 1965 y de sus múltiples subunidades por Greaser y Gergely en 1973, contribuyendo a la comprensión de la fisiología molecular que sustenta la contracción cardíaca(29).

1.3.1 Estructura y fisiología de la troponina cardíaca

El sarcómero es la unidad contráctil compuesta por varias proteínas motoras, entre ellas, el complejo troponina, la miosina en el filamento grueso y la actina en el filamento delgado. El filamento delgado es una hélice de dos actinas filamentosas (F-actina), que en sí mismas son polímeros de subunidades globulares de actina (G-actina). El surco de la hélice de F-actina contiene tropomiosina, a la cual se une el complejo troponina. Este es un heterotrímero formado por tres subunidades: la troponina cardíaca C (TnC), con lugares de unión al Ca^{2+} y de interacción con la troponina I; la troponina cardíaca I (TnI), que inhibe la interacción actina-tropomiosina en ausencia de Ca^{2+} ; y la troponina cardíaca T (TnT), que es una proteína alargada que interacciona con todos los demás componentes del filamento delgado, participando así en el ciclo de activación (Ilustración 2).

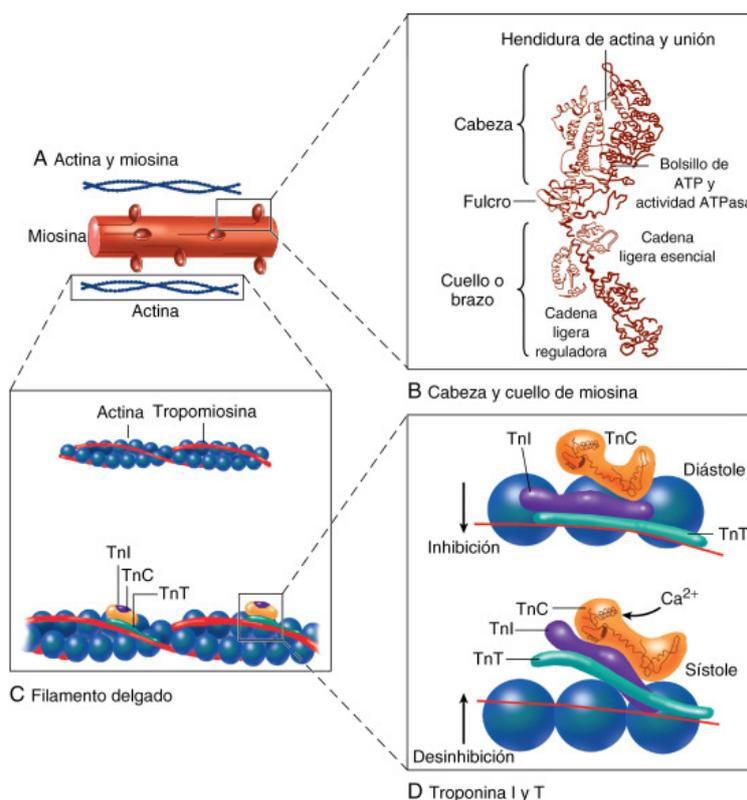


Ilustración 2. Moléculas involucradas en el aparato contráctil del miocardiocito, responsables del ciclo de contracción y relajación. A: Filamento de actina delgado que interacciona con las cabezas de miosina del filamento de miosina grueso en presencia de Ca^{2+} . B: Estructura molecular de la miosina. C: Aparato contráctil formado por el complejo troponina, la tropomiosina y el filamento de actina delgado. D: Cambio conformacional del complejo troponina formado por TnI, TnC y TnT, tras la unión del Ca^{2+} permitiendo el reposicionamiento de la tropomiosina(30).

El Ca^{2+} pone en marcha el ciclo de contracción, uniéndose a la proteína reguladora TncC para liberar la inhibición ejercida en ausencia del ion por este complejo de troponina. Una compleja interacción entre TncC y las otras troponinas mueve a la tropomiosina para descubrir un lugar de actina, al que puede unirse una cabeza de miosina. Esto permite la interacción de las cabezas de miosina con los filamentos de actina, formándose puentes cruzados de unión con las moléculas de actina. Así pues, la llegada de Ca^{2+} es crucial para el acoplamiento y la contracción(31).

1.3.2 Mecanismos bioquímicos de la escisión de troponina cardíaca

En el miocardiocito, la troponina se encuentra en su mayor parte unida estructuralmente al complejo tropomiosina, aunque una pequeña proporción, entre el 6% y el 8% de la TncT y, entre el 3% y el 8% de la TncI, está disuelta en el citoplasma celular(32,33).

La Tnc se libera del miofilamento gracias a la degradación proteolítica por tres enzimas miocárdicas: la calpaína, una proteasa de cisteína dependiente de Ca^{2+} ; la caspasa, una cisteína proteasa implicada en la mediación de la apoptosis; y la matriz metaloproteínasa-2, una endopeptidasa dependiente de zinc(34).

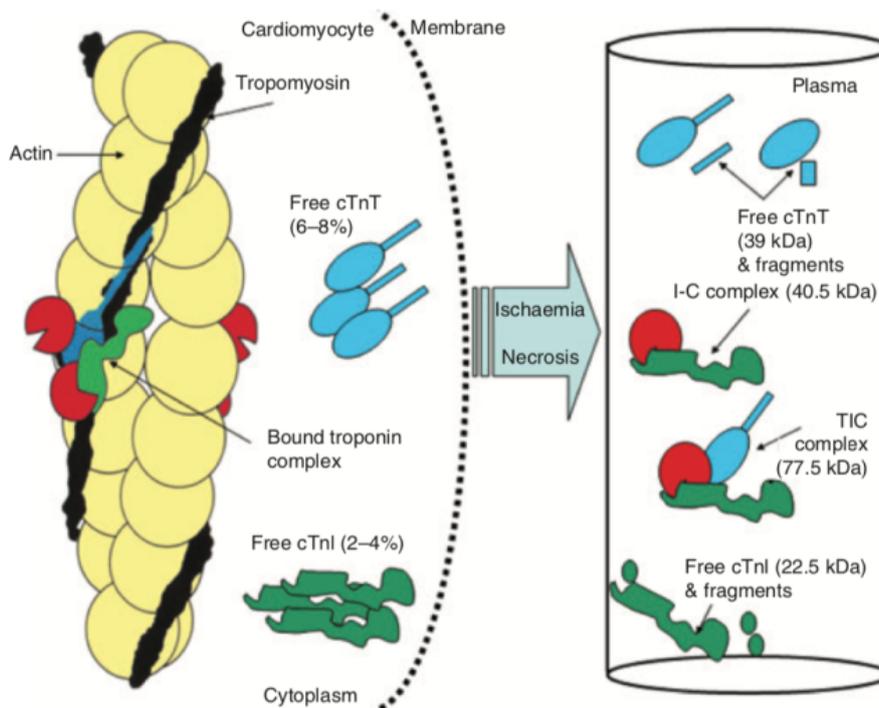


Ilustración 3. Representación esquemática de la miofibrilla. Las troponinas cardíacas se encuentran principalmente en su forma unida y, menos de una décima parte, se encuentra libre en el citoplasma. Tras un período de isquemia, las troponinas cardíacas son liberadas en forma de complejos o en su forma libre(33).

En primer lugar, el miocardiocito libera al plasma TncT libre y, con posterioridad, TncI libre, seguido de complejos terciarios de TncT-TncI-TncC, complejos binarios TncI-TncC, e incluso algunos fragmentos de TncT. No obstante, la TncI circulante existe principalmente como complejo binario o terciario y muy poco en su forma libre o fragmentada. Además, los complejos terciarios tienen una vida media corta y rápidamente se disocian en TncT libre y complejos binarios TncI-TncC(35,36). Una vez son liberadas al plasma, sus complejos pueden ser fosforilados, desfosforilados o degradados proteolíticamente (Ilustración 3).

Al realizarse los análisis de detección de Tnc no se sabe que forma de Tnc se está detectando, dado que estas técnicas llegan a detectar todas las formas circulantes de forma casi equimolar. Esta multiplicidad de formas circulantes a nivel plasmático contribuye a incrementar la diferencia entre los valores de TncI obtenidos mediante diferentes métodos(37).

1.3.3 Cinética de liberación de troponina cardíaca

Las proteínas del miocardiocito que se utilizan como marcadores biológicos de daño miocárdico tienen distintas propiedades y aparecen con mayor precocidad en el torrente sanguíneo a menor tamaño por este orden: la mioglobina, la troponina y la CK-MB (Ilustración 4) (38).

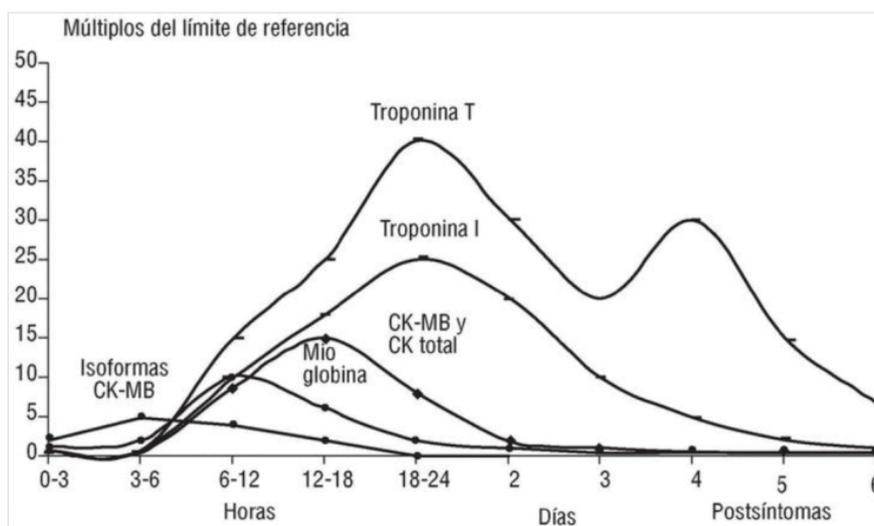


Ilustración 4. Evolución temporal de los distintos *marcadores biológicos cardíacos*(38).

Estas proteínas motoras que son completamente de origen citosólico, como, por ejemplo, la mioglobina, exhiben un patrón de liberación monofásico, mientras que las que tienen una localización tanto citosólica como dentro del aparato contráctil, como la troponina, pueden tener una liberación monofásica desde el citoplasma, o bien bifásica, secundaria a la

degradación del aparato contráctil(33,39). Esta distribución explica la particular cinética observada durante un IAM. El mecanismo principal de liberación de Tnc es la necrosis celular, produciéndose inicialmente un aumento brusco y precoz equivalente a la liberación desde el citoplasma y, una disminución gradual y sostenida debido a la degradación de las miofibrillas, permitiendo la detección de Tnc hasta pasados 5 a 7 días. Se postula que esta cinética implica un daño irreversible(40). En cambio, en situaciones no isquémicas en las que la Tnc se libera por otros mecanismos se observa una liberación monofásica con picos más pequeños y con una disminución rápida a valores normalmente por debajo del límite superior del percentil 99 dentro de las primeras 24 horas, sugiriendo la ausencia de daño miofibrilar y, por tanto, de daño irreversible(Ilustración 5)(41).

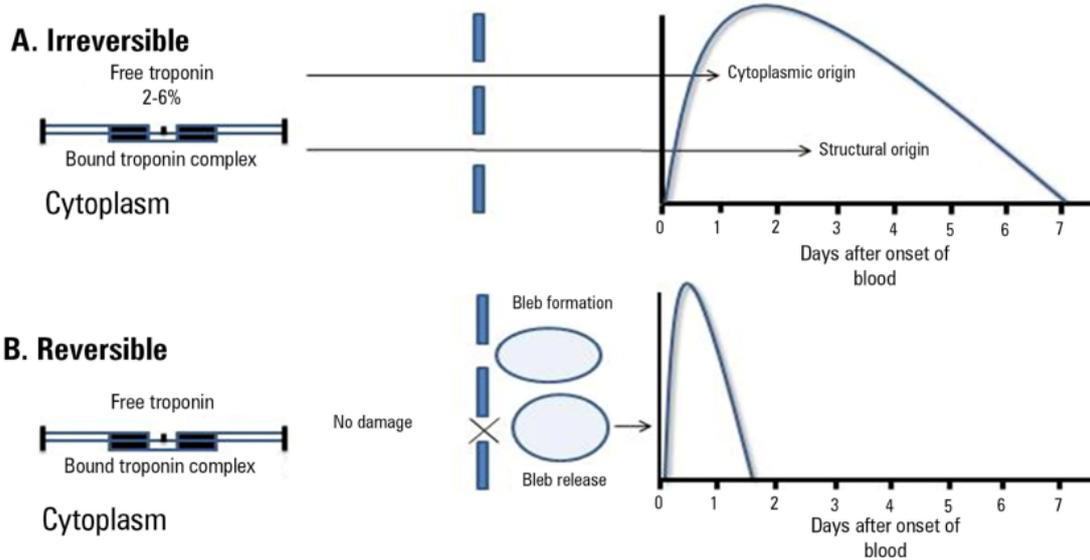


Ilustración 5. Exposición esquemática de los dos patrones cinéticos de liberación de troponina en función de un daño miocárdico reversible o irreversible(42).

1.4 Técnicas de determinación de troponina cardíaca

Las técnicas de análisis bioquímico de la Tnc comenzaron a desarrollarse en los años noventa, dada su importancia para la detección temprana de un IAM, con especial utilidad en los Servicios de Urgencias. Sin embargo, su desarrollo supuso fuertes exigencias tanto en el análisis como en la tecnología de detección.

1.4.1 Desarrollo de las técnicas de determinación

Las células musculares cardíacas y las del músculo esquelético ejecutan el mismo ciclo de contracción-relajación, dependiente de la troponina, por lo que surgió la necesidad de diferenciar de forma específica la lesión miocárdica de la del músculo esquelético. Dado que las isoformas específicas de troponina están codificadas por genes distintos, se analizó la secuencia de aminoácidos para la Tncl y la TncT, identificándose en sus isoformas cardíacas, una secuencia de 31 aminoácidos adicionales que conforman la extensión N-terminal que difiere de la isoforma del músculo esquelético(43,44). La diferencia en la secuencia de aminoácidos permitió el desarrollo de anticuerpos altamente específicos frente a esos epítomos. Por lo tanto, es posible distinguir inmunológicamente las troponinas cardíacas de las del músculo esquelético(45).

Tras dichos hallazgos se describió en 1987 el primer inmunoensayo para la determinación de Tncl utilizando anticuerpos policlonales de ratón(20). Con los avances tecnológicos se desarrollaron anticuerpos monoclonales específicos para la Tnc. El ensayo se basa en un anticuerpo de captura que se une a un epítomo específico de Tnc y, un anticuerpo de detección que se une a un epítomo separado. El anticuerpo de detección está vinculado a un sistema generador de señal para permitir la cuantificación y, según que tipo de test, se añade un tercer anticuerpo que se acopla a la molécula(46). Se ha demostrado que la zona más estable de la molécula de troponina es la comprendida entre los aminoácidos 30 y 110(39). Por ello, el Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage de la International Federation of Clinical Chemistry (C-SMCD -IFCC) recomienda que los anticuerpos utilizados para el desarrollo de análisis de troponina reconozcan preferentemente a aquellos epítomos localizados en la región central de la molécula que, en consecuencia, resultan poco o nada afectados por la formación de complejos u otras modificaciones in vivo y, que se combine con anticuerpos frente a regiones terminales, que son las más inmunogénicas(36).

1.4.2 Interpretación de los análisis de troponina cardíaca en plasma

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, requiere de un gran esfuerzo y supone un reto el poder desarrollar técnicas de detección inmunoquímicas para la Tnc. Las primeras generaciones de ensayos de la Tnc tenían poca sensibilidad. Sin embargo, en las últimas dos décadas se ha conseguido mejorar la sensibilidad hasta el punto de analizarse la variabilidad interindividual y poder detectarse Tnc en población normal(47). Al poder detectarse niveles de Tnc en sujetos sanos, la pregunta que surge es qué concentración de Tnc detectable debería considerarse positiva; para ello, se propuso el concepto del percentil 99, cuyos límites

de referencia proporcionan a los investigadores, epidemiólogos y profesionales clínicos, una base para establecer concentraciones de corte apropiadas según su intención de uso específica.

El percentil 99, representa cuantitativamente un valor en el que 1 de cada 100 personas tendrá un resultado falso positivo. Por consenso, una concentración elevada de Tnc es aquel valor que excede el límite superior de referencia (LSR), es decir, el percentil 99 de una población de control de referencia normal y, que sirve como punto de corte para demostrar la presencia de un daño miocárdico irreversible.

En la cuarta definición universal del IAM, se estipula que un IAM se define como la presencia de un patrón creciente y/o decreciente de Tnc, con al menos un valor sobre el LSR, es decir, el percentil 99 de una población de referencia sana, en contexto de síntomas y signos de isquemia aguda. Sin embargo, hay que puntualizar dos circunstancias en este contexto. La primera, un aumento progresivo de la Tnc tras una lesión miocárdica hace que muchos pacientes con un diagnóstico final de IAM puedan tener inicialmente una concentración de Tnc por debajo del percentil 99, lo que limita la sensibilidad de la prueba. La segunda, la posibilidad de que haya pacientes que acuden a Urgencias por dolor torácico y sospecha de SCA, pudiendo tener una concentración de Tnc "basal" por encima del percentil 99, lo que disminuye la especificidad.

Para superar estas limitaciones, las últimas guías de IAM abogan en primer lugar, por realizar determinaciones seriadas de Tnc y, en segundo lugar, por puntos de corte de decisión muy por debajo y por encima del percentil 99, mejorando así la sensibilidad y la especificidad. El inconveniente es que la mayoría de los pacientes se encuentran en una zona gris intermedia entre estos puntos de corte de decisión, requiriendo de más estudios complementarios para concretar el diagnóstico. La especificidad mejora al considerar un patrón creciente y/o decreciente de Tnc para el diagnóstico de IAM, como estipulan las guías.

Según lo anterior, se acepta la alta especificidad y sensibilidad clínica de la Tnc para diagnosticar el daño miocárdico(28). Sin embargo, en cuanto a la especificidad, no se puede aplicar a cualquier enfermedad, dado que, aunque las troponinas se liberen exclusivamente a nivel miocárdico, el desencadenante puede ser isquémico, no isquémico o extracardíaco(37). Este supuesto tiene especial relevancia en los Servicios de Urgencias hospitalarios, en los cuáles aproximadamente el 20% de los pacientes atendidos tienen elevación de Tnc, aunque la mayoría no son diagnosticados de SCA(48). En este contexto, existen numerosas condiciones clínicas de curso agudo o crónico en las cuáles se pueden detectar niveles elevados de Tnc en ausencia de un SCA(48,49). En general, se encuentra la causa de la elevación de Tnc y, en muy raras ocasiones, se orienta como un falso positivo, que suele estar asociado a anticuerpos

heterofílicos u otras alteraciones analíticas(50). De lo anterior, se deduce que la elevación de Tnc refleja un daño miocárdico, pero no indica el mecanismo por el cual se produce.

1.4.3 Tipos de métodos de análisis de troponina cardíaca

La sensibilidad de los ensayos para la determinación de Tnc ha ido mejorando a lo largo de los años, dando lugar a los métodos de análisis en uso actualmente, que se clasifican en dos grandes grupos: métodos convencionales y métodos de alta sensibilidad. Se clasifican en función de dos criterios, en primer lugar, en base a la imprecisión analítica en la concentración correspondiente al percentil 99 de una población de referencia y, en segundo lugar, en función del porcentaje de individuos de una población de referencia que muestra valores detectables de Tnc por debajo del percentil 99(51). En la Tabla 1 se muestra la clasificación recomendada por Apple et al.(51) que define un método de análisis aceptable para ser incluido en las guías clínicas, si su imprecisión es menor del 10 %, como un método clínicamente útil si su imprecisión está entre el 10% y el 20 % y, como un método no aceptable si la imprecisión es mayor al 20%. Asimismo, se establecen cuatro categorías según la tasa de valores detectables en los sujetos de referencia.

Tabla 1. Clasificación de los métodos de inmunoanálisis de troponina actuales de acuerdo a los criterios de Apple(51).

Indicación	Imprecisión analítica en la concentración correspondiente al percentil 99 de una población de referencia (%)
Aceptable guía	≤10
Aceptable clínicamente	>10 a ≤20
No aceptable	>20
Métodos de troponina I y T	Porcentaje de individuos de una población de referencia que muestran valores detectables de Tnc por debajo del percentil 99 (%)
Cuarta generación	≥95
Tercera generación	75 a <95
Segunda generación	50 a <75
Primera generación (convencionales)	<50

El Grupo de Trabajo C-SMCD-IFCC creado en el 2015, con el fin de proporcionar información basada en la evidencia relativa a los aspectos analíticos y clínicos de los biomarcadores cardíacos, ha propuesto para los análisis de troponina una imprecisión inferior al 10% en la concentración correspondiente al percentil 99 de una población de referencia y que la concentración de troponina debe ser detectable en, al menos, el 50% de la población de individuos sanos(52). Sin embargo, hasta hace unos años había muy pocos métodos de análisis que cumplieren con estos criterios, por lo que los fabricantes de ensayos de troponina

INTRODUCCIÓN

elaboraron los métodos de alta sensibilidad con el objetivo de adoptar estas pautas. La página web de la IFCC ofrece una relación de las características analíticas de los diferentes métodos de detección de todas las isoformas de Tnc (Tabla 2).

Tabla 2. Características analíticas del ensayo contemporáneo de troponina cardíaca I y T en el año 2019 (enero) estipulado por el fabricante según la IFCC.

Fabricante – Plataforma - Ensayo	LoB (µg/L)	LoD (µg/L)	Percentil 99 (µg/L)	% CV en el percentil 99	Concentración al CV 10% (µg/L)
Abbott – ARCHITECT STAT- Tnl	≤ 0.01	0.009	0.028	14%	0.032
Abbott – ARCHITECT STAT- Tnl US	0.0007 - 0.0013	0.0011	0.0262	4%	0.0047
Beckman – Acces 2 – AccuTni+3	<0.01	0.01	0.02	20%	0.04
Beckman – Dxl – AccuTni+3	<0.01	0.01	<0.03	20%	0.04
Beckman Coulter- Dxl Access 2 Dxl – Access Tnl US	0.0001- 0.0017	0.001- 0.0023	0.0175	3.7%	0.0056
Beckman Coulter – Access 2 – Access Tnl US	0.001- 0.008	0.001- 0.002	0.0175	3.7%	0.0041
bioMérieux VIDAS Tnl US	0.0019	0.0032	0.019	7%	0.0049
LSI Medience – PATHFAST cTnl commercial	NP	0.001	0.01548	<6%	0.0031
Ortho – VITROS- Immunodiagnostic Troponin I ES	0.007	0.012	0.034	10%	0.034
Philips Electronics Nederland BV - Minicare I-20 - Minicare cTnl	0.008	0.018	0.043	18.6%	-
Radiometer AQT90 FLEX Tnl	-	0.009	0.023	12.3%	0.027
Radiometer AQT90 FLEX TnT	-	0.008	0.017	15.2%	0.026
Roche cobas e411 - Roche E170 - cobas e601/602 /cobas e801 cTnl	0.1	0.16	0.16	-	0.30
Roche cobas e411 - Roche E170 - cobas e601/602 cTnl	<0.30	<0.30	<0.3	-	0.30
Roche cobas e411/ Roche E170/ cobas e601/602 cTnT	NP	0.010	<0.010	-	0.03
Siemens Atellica Tnl-Ultra	0.007	0.015	0.020	<10%	<0.020
Siemens - ADVIA Centaur Systems – Tnl Ultra	0.006	-	0.040	<8%	0.03
Siemens Dimension Vista Systems LOCI cTnl	0.015	-	0.045	<10%	<0.04
Siemens Dimension EXL Systems LOCI cTnl	0.010	0.017	0.056	<10%	0.05
Siemens ADVIA Centaur hs Tnl	0.0009	0.0011- 0.00221	0.0473	<4.2%	0.0046
Singulex Clarity cTnl	0.00002	0.00008	0.00867	2.39%	0.00053
Tosoh AIA cTnl 3rd Gen	0.008	0.02	0.04	<20%	0.035

Concentración de troponina en ug/L. LoB: Límite de blanco, refiriéndose a la determinación más alta de una muestra que no contiene troponina. LoD: Límite de detección, refiriéndose a la mínima cantidad de troponina detectada con una probabilidad del 99%. CV: Coeficiente de variación.

1.5 Mecanismos celulares y moleculares involucrados en el daño miocárdico

El mecanismo fisiopatológico principal para la liberación de Tnc es la necrosis celular en un contexto de isquemia miocárdica(21). Un déficit en el aporte de flujo sanguíneo a los tejidos del miocardio, en presencia de una trombosis coronaria debido a la ruptura de una placa de ateroma, induce una cascada de eventos moleculares y celulares. De forma inmediata, la reducción del flujo coronario lleva a la acumulación de metabolitos como el lactato y el fosfato que, al ser moléculas de bajo peso molecular, pasan directamente al espacio vascular y son detectables en sangre en los primeros minutos. A nivel molecular, la consumición de los depósitos de fosfatos de alta energía y el déficit precoz de oxígeno inducen la transición de un metabolismo aeróbico, como fuente de adenosina trifosfato (ATP), a la glucólisis anaeróbica. La síntesis de ATP queda limitada a la vía glucolítica, conduciendo a un aumento de ácido láctico y a la disminución del pH intracelular. Con la progresiva acidificación del citosol y la depleción severa de las reservas intracelulares de ATP durante la isquemia se produce la pérdida de la homeostasis iónica, con alteración del intercambiador Na^+/K^+ ATPasa y la activación del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ en sentido inverso. Se produce una sobrecarga de Ca^{2+} citosólico que acaba por causar la muerte celular. Todo ello lleva a la degradación del sarcómero y de los miofilamentos, así como a la ruptura de la membrana plasmática, con la consecuente liberación de Tnc.

Debido a los mecanismos compensadores para preservar la función miocárdica, el daño irreversible no ocurre hasta que pasa más de un hora, a partir de la cual se observa la liberación de proteínas tras reabsorberse el líquido intersticial, asumiendo entonces un daño irreversible en los miocitos con evidencia histológica de necrosis en las primeras 4 a 6 horas. Los estudios histológicos en animales permitieron identificar TncT y TncI en los cardiomiocitos necróticos. Por ello, tradicionalmente se ha considerado, que una concentración plasmática elevada de Tnc es señal de lesión miocárdica secundaria a la necrosis de los cardiomiocitos.

A pesar de que la necrosis miocárdica es el mecanismo más frecuente de liberación de Tnc, con el avance de las técnicas de inmunoanálisis de alta sensibilidad se han detectado niveles plasmáticos elevados de Tnc en sujetos normales. Además, se ha planteado la posibilidad de liberación de Tnc en un contexto de isquemia miocárdica, pero sin evidenciarse necrosis irreversible de los miocardiocitos. Todo ello, añadido a que se ha descrito la elevación de Tnc en situaciones clínicas en las que la presencia de necrosis miocárdica es improbable, hizo buscar otros mecanismos que expliquen la liberación de Tnc.

Como hemos descrito previamente, existe un 5% del contenido total de Tnc que se encuentra en su forma libre en el pool citosólico y que no está incorporada por tanto al miofilamento cardíaco. En un estudio experimental, Feng et al.(53) midió la liberación de Tnc y estudió la presencia de necrosis a nivel histológico en cerdos, a los cuales se indujeron períodos de isquemia cortos ocluyendo la descendente anterior media durante 10 minutos, un período de tiempo que por experimentos anteriores no causa necrosis. En primer lugar, se observó que el aumento brusco de la precarga condujo a la proteólisis y liberación de la TncI en ausencia de necrosis y que este proceso podía ser inhibido por anticuerpos contra la calpaína, una enzima involucrada en la degradación de la Tnc. Así pues, en ausencia de alteraciones de la membrana, la proteólisis de la TncI a consecuencia de las calpaínas citoplásmicas es la responsable de la detección de los productos proteolíticos de la misma. En segundo lugar, se determinaron niveles elevados de CK-MB y mioglobina en los cerdos con evidencia histológica de necrosis, mientras que la Tnc se detectó en animales con y sin necrosis, confirmando que se puede producir la liberación de Tnc en situaciones de isquemia reversible. En tercer lugar, a nivel histológico no se observaron claras zonas de necrosis, sino de apoptosis focal. Por tanto, la apoptosis de cardiomiocitos es otro mecanismo de liberación de Tnc en períodos de isquemia cortos(54,55).

El interés que despierta el estudio de la apoptosis es grande y, en efecto, se ha descrito que la apoptosis fisiológica puede contribuir a la detección de Tnc de alta sensibilidad a nivel plasmático. Parece razonable asumir que la Tnc puede ser liberada al torrente sanguíneo en relación a la apoptosis celular mediada por períodos de isquemia de corta duración o un aumento en la tensión miocárdica parietal(56).

Otros autores han planteado que la presencia de Tnc sérica podría representar el pool de Tnc del citoplasma, que puede ser intercambiable con el intravascular en relación a alteraciones de la permeabilidad de la membrana celular sin producirse necrosis celular. El estiramiento mecánico, que, por ejemplo, ocurre en el caso de las taquiarritmias, se ha relacionado con la liberación de Tnc desde miocitos viables, lo cual se confirmó con los hallazgos de Hessel et al.(57), que demostró la liberación de Tnc intacta desde los miocitos a través del aumento de la permeabilidad de la pared celular mediada por las integrinas.

Otro mecanismo de liberación de TncI que se ha propuesto para explicar la elevación de Tnc en ausencia de isquemia miocárdica, es la formación y liberación de vesículas de la membrana celular (Ilustración 6). Los estudios realizados en modelos animales y en miocitos cardíacos, demostraron la formación de vesículas que contienen proteínas citoplásmicas y que tras su ruptura liberan Tnc(42). En esta situación se describe un patrón monofásico de ascenso/descenso de Tnc rápido, sin presencia de necrosis celular, a diferencia del patrón

bifásico asociado a una lesión irreversible que implica un daño estructural con la degradación del sarcómero y la liberación de Tnc en su forma estructural compleja(42,58,59).

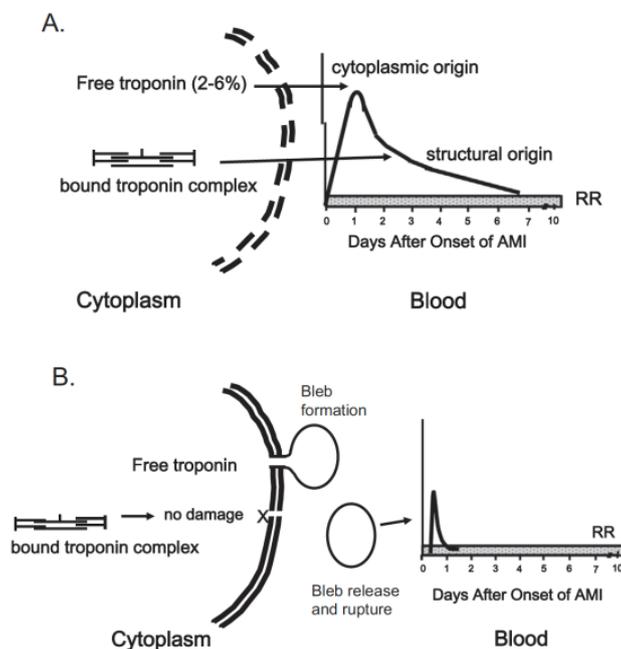


Ilustración 6. Mecanismos de liberación de Tnc. A: Liberación de troponina desde el citoplasma seguido de una liberación de troponina en su forma estructural secundario a un daño permanente de la membrana miocitaria y por tanto indicando una lesión irreversible de miocitos. B. Liberación de troponina desde el citoplasma a través de la formación de vesículas en contexto de una lesión reversible de miocitos(42).

Por último, se sabe que los cardiomiocitos tienen una tasa de mitosis, aproximadamente del 0,5% al 1% anual, en corazones estructuralmente normales y que hipotéticamente existiese un cierto componente de regeneración fisiológica. Sin embargo, se desconoce si dicho proceso pueda justificar la liberación de Tnc a la circulación sistémica(60,61).

Así pues, se han propuesto diversas causas de liberación de Tnc desde el miocardiocito. Sin embargo, no es posible diferenciar clínicamente cuál es el mecanismo de la elevación de Tnc en cada caso particular(62).

1.6 Definición de daño miocárdico

El concepto de daño miocárdico es relativamente reciente, debido al desarrollo de los ensayos de Tnc de alta sensibilidad surgido de las últimas dos décadas que han detectado elevación de Tnc en situaciones que no están relacionadas con un SCA. Como se ha dicho antes, el daño miocárdico se define como la elevación del valor de Tnc por encima del LSR del percentil 99. Aunque la existencia de daño miocárdico es un requisito indispensable para el diagnóstico de IAM, constituye en sí mismo una entidad, dado que, para establecer el diagnóstico de infarto, se requieren otros criterios, además de la elevación de los biomarcadores.

Existen varias condiciones clínicas que pueden dar lugar a la elevación de Tnc (Tabla 3), que supone un hallazgo clínico frecuente y que se asocia con un pronóstico adverso(63,64). El daño miocárdico se puede clasificar como isquémico, por ejemplo, si el desencadenante está relacionado con la enfermedad coronaria aterotrombótica; o no isquémico, si está relacionado con patologías cardíacas, como la miocarditis, la insuficiencia cardíaca, o extracardíacas, como la insuficiencia renal o la sepsis(65). Aunque los valores elevados de Tnc reflejan la existencia de daño en las células miocárdicas, no aportan información sobre los mecanismos fisiopatológicos subyacente, dado que la elevación de Tnc puede ser secundaria al estiramiento mecánico inducido por la precarga o algún tipo de estrés fisiológico en un corazón que, por lo demás, es normal(55,66,67).

Tabla 3. Causas de la elevación de los valores de troponina cardíaca como consecuencia del daño miocárdico(68).

Daño miocárdico relacionado con la isquemia miocárdica aguda	Otras causas de daño miocárdico
<ul style="list-style-type: none"> • Rotura de una placa aterosclerótica con trombosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Condiciones cardíacas, p. ej: <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia cardíaca - Miocarditis - Miocardiopatías (cualquier tipo) - Síndrome de <i>tako-tsubo</i> - Procedimiento de revascularización coronaria - Otros procedimientos cardíacos - Ablación por catéter - Descargas con desfibrilador - Contusión cardíaca • Condiciones sistémicas, p. ej: <ul style="list-style-type: none"> - Sepsis, enfermedad infecciosa - Enfermedad renal crónica - Accidente cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea - Embolia pulmonar, hipertensión pulmonar - Enfermedades infiltrativas (amiloidosis o sarcoidosis) - Fármacos quimioterápicos - Pacientes críticos - Esfuerzo extenuante
<p style="text-align: center;">Daño miocárdico relacionado con la isquemia miocárdica aguda producida por un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la perfusión miocárdica, p. ej: <ul style="list-style-type: none"> - Espasmo coronario, disfunción microvascular - Emboliza coronaria - Disección coronaria - Bradiarritmia sostenida - Hipotensión o shock - Insuficiencia respiratoria - Anemia grave • Aumento de la demanda miocárdica de oxígeno, p.ej: <ul style="list-style-type: none"> - Taquiarritmia sostenida - Hipertensión grave con o sin hipertrofia ventricular izquierda 	

Para discernir entre un daño agudo y crónico, se debe evaluar la cinética de liberación de Tnc. Sin embargo, no está claro qué debe considerarse un patrón de ascenso y descenso de Tnc, por lo que muchos clínicos han utilizado como umbral el cambio o la delta en la concentración de Tnc de $\geq 20\%$. En estudios recientes se sugiere que este valor de corte debe ser relativo al valor basal y, por tanto, debe ser mayor en el rango inferior de Tnc. Apple et al.(69) estudió diferentes puntos de corte de delta y observó que una delta de Tnc de $\geq 30\%$ mejoraba

la especificidad y la estratificación de riesgo. Finalmente, el umbral delta quedó establecido en el último consenso en el 20%(27,40).

Así pues, una elevación de la Tnc sin delta, es decir, < 20%, define el daño miocárdico crónico, haciendo referencia a una patología crónica establecida, por ejemplo, la enfermedad renal crónica o la insuficiencia cardíaca crónica. En cambio, una variación de > 20%, implica daño miocárdico agudo y se relaciona con un proceso clínico agudo. En esta situación, es obligado discriminar entre la presencia o ausencia de un IAM, para lo cual es útil apoyarse en la sintomatología, la ecocardiografía, los cambios electrocardiográficos y la coronariografía. En ausencia de signos de isquemia, la presencia de una cinética positiva de Tnc corresponde a un daño miocárdico agudo no isquémico.

Dada la evidencia acumulada en los últimos años en relación al valor diagnóstico y pronóstico de la Tnc, en condiciones diferentes a un SCA, fue necesaria una guía para ayudar al clínico, especialmente en los Servicios de Urgencias, a interpretar la Tnc como un marcador dinámico de daño miocárdico. Para ello, se publicó en el último consenso europeo de 2018 un organigrama que facilita la interpretación de los valores de Tnc (Ilustración 7).

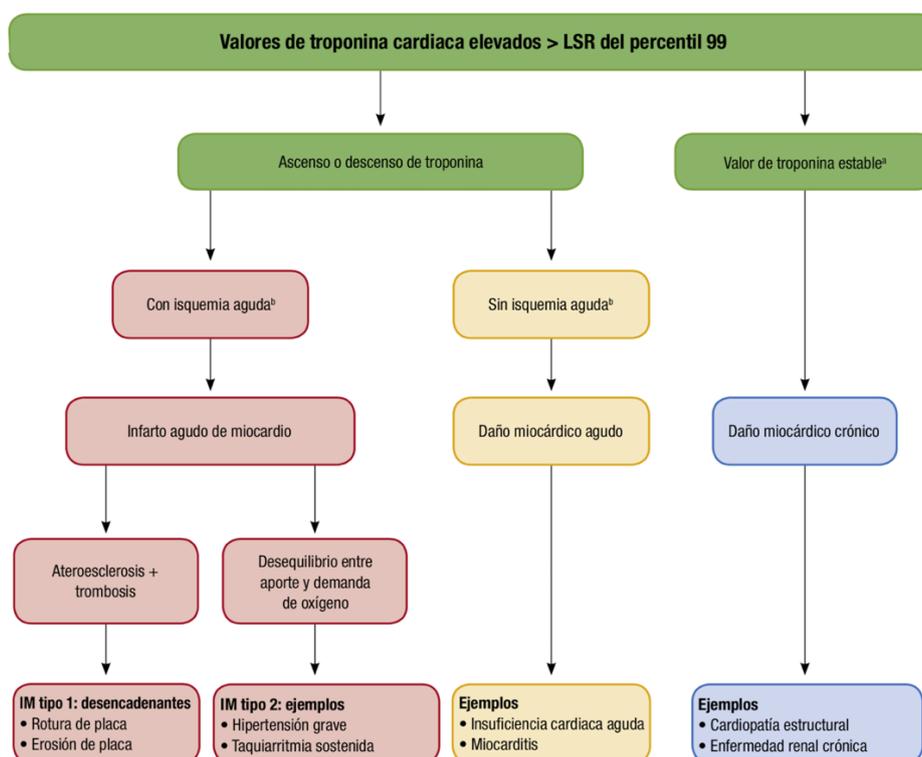


Ilustración 7. Esquema para la interpretación de valores de troponina cardíaca elevados y su clasificación en daño miocárdico o infarto de miocardio(68). IM: infarto de miocardio. LSR: límite superior de referencia. a: variación de ≤ 20% de los valores de troponina en el contexto clínico adecuado. b: por isquemia se entiende signos o síntomas de isquemia miocárdica.

Cumpliendo las directrices anteriormente descritas, la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias y la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio, publicaron un documento de consenso adaptado a los Servicios de Urgencias españoles para la interpretación de las concentraciones de Tnc en función de la sospecha inicial de SCA y de la utilidad de la Tnc convencional o de alta sensibilidad (Ilustración 6) (70).

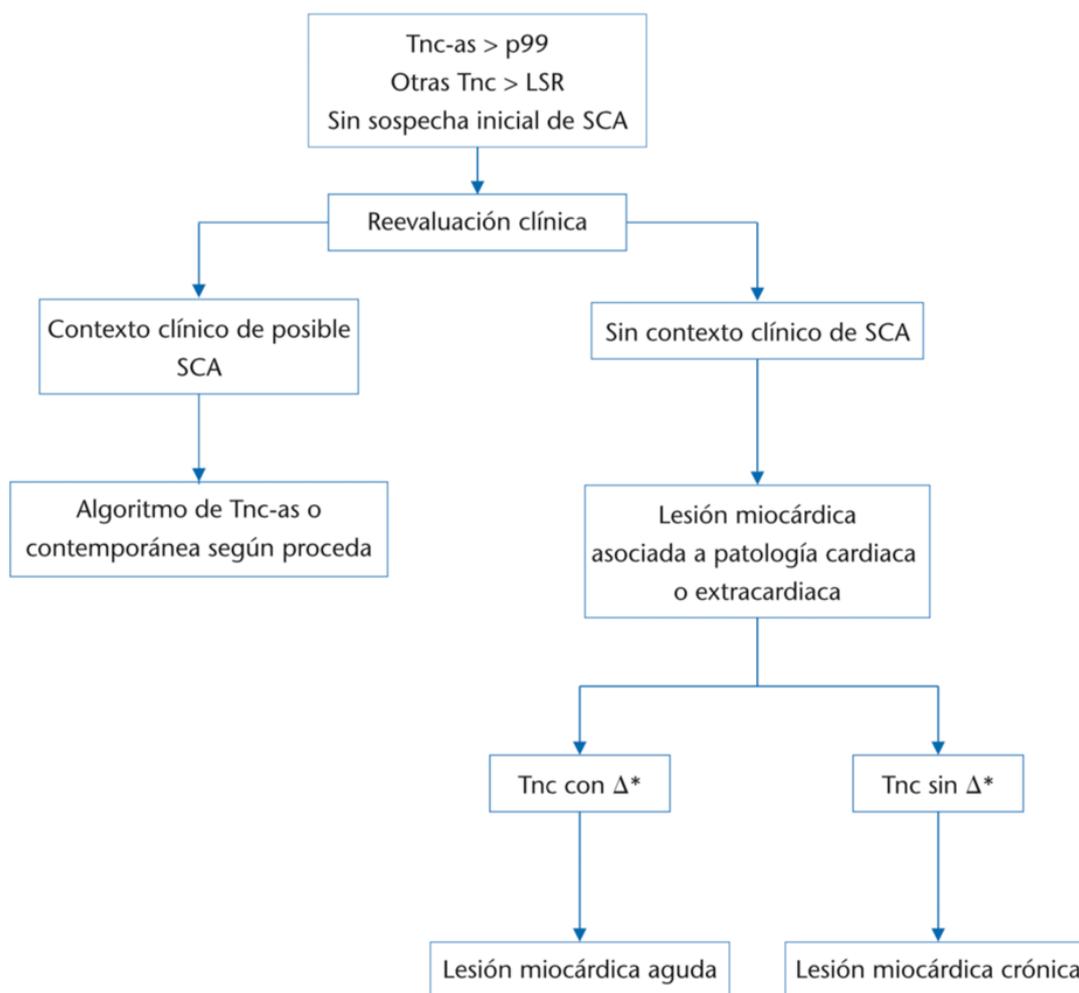


Ilustración 8. Algoritmo para la interpretación de concentraciones Tnc elevada sin sospecha inicial de SCA(70). Tnc-as: troponina cardíaca medida con métodos de alta sensibilidad. p99: percentil 99 de Tnc en una población de referencia. LSR: límite superior de referencia. Δ : Valor delta de 20%.

1.7 Definición de infarto agudo de miocardio

El término IAM hace referencia desde un punto de vista fisiopatológico a la necrosis de cardiomiocitos secundaria a la isquemia prolongada. Sin embargo, desde un punto de vista clínico, el infarto de miocardio (IM) se define como la presencia de daño miocárdico agudo

detectado por la elevación de biomarcadores cardíacos en el contexto de evidencia de isquemia miocárdica.

En el 2007 se introdujo la clasificación del IAM en 5 tipos, en función de los posibles desencadenantes que llevan a la necrosis miocárdica. Con la incorporación de los ensayos de Tnc de alta sensibilidad y la creciente importancia del daño miocárdico se creó una necesidad inminente de diferenciar el daño miocárdico y los distintos subtipos de IAM, lo que obligó a la publicación de un nuevo consenso para clarificar los términos y, ofrecer una secuencia lógica para su diagnóstico (Tabla 4)(28).

Tabla 4. Clasificación de los distintos tipos de infarto de miocardio (IM)(28).

Criterios de infarto de miocardio (IM tipos 1, 2 y 3)
<p>El término IAM se debe usar cuando haya daño miocárdico agudo con evidencia clínica de isquemia miocárdica aguda y detección de un aumento o caída de los valores de Tnc con al menos 1 valor por encima del LSR del percentil 99 y al menos 1 de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síntomas de isquemia miocárdica - Cambios isquémicos nuevos en el ECG - Aparición de ondas Q patológicas - Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable o anomalías regionales de la motilidad de la pared nuevas siguiendo un patrón compatible con una etiología isquémica - Identificación de un trombo coronario por angiografía o autopsia (no en los IM tipos 2 o 3)
<p>La demostración post mortem de aterotrombosis aguda en la arteria culpable del miocardio infartado cumple los criterios de IM tipo 1</p>
<p>La evidencia de un desequilibrio miocárdico entre el aporte y la demanda de oxígeno no relacionado con la aterotrombosis aguda cumple los criterios de IM tipo 2</p>
<p>La muerte cardíaca de pacientes con síntomas compatibles con isquemia miocárdica y cambios isquémicos presuntamente nuevos en el ECG antes de disponer de valores de Tnc o de que estos estén alterados cumple los criterios de IM tipo 3</p>
Criterios de infarto de miocardio relacionado con procedimientos coronarios (IM tipos 4 y 5)
<p>El IM relacionado con la ICP se denomina IM tipo 4a. El IM relacionado con la CABG se denomina IM tipo 5 El IM relacionado con un procedimiento coronario hasta 48 h tras el procedimiento índice se define arbitrariamente por la elevación de los valores de Tnc > 5 veces el LSR del percentil 99 en el IM tipo 4a y > 10 veces en el IM tipo 5 en pacientes con valores basales normales. Los pacientes con valores de Tnc antes de la intervención elevados pero estables (variación ≤ 20%) o en descenso, deben cumplir los criterios de un aumento > 5 o > 10 veces y mostrar cambios > 20% del valor basal. Además, deben cumplir al menos 1 de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambios isquémicos nuevos en el ECG (este criterio solo se aplica al IM tipo 4a) - Aparición de ondas Q patológicas nuevas - Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable presuntamente nueva siguiendo un patrón compatible con una etiología isquémica - Hallazgos angiográficos compatibles con una complicación del procedimiento que limita el flujo, como disección coronaria, oclusión de una arteria epicárdica mayor o del injerto, oclusión/trombo de una rama lateral, alteración del flujo colateral o embolización distal
<p>Otros tipos de IM tipo 4 son el IM tipo 4b por trombosis del stent y el IM tipo 4c por reestenosis; ambos cumplen los criterios de IM tipo 1.</p> <p>La demostración post mortem de un trombo relacionado con un procedimiento cumple los criterios de IM tipo 4a o IM tipo 4b si se asocia con un stent.</p>

1.7.1 Infarto de miocardio tipo 1

El IM tipo 1 se caracteriza por la presencia de enfermedad coronaria aterotrombótica precipitada por la rotura o erosión de una placa aterosclerótica(71). Desde un punto de vista fisiopatológico, la isquemia miocárdica progresiva conduce al infarto a través de la agregación plaquetaria intraluminal, la liberación de microagregados con microembolización distal y la formación de trombos, dando lugar a la oclusión parcial o total de la arteria epicárdica. Los pacientes con un IM tipo 1 suelen requerir un tratamiento invasivo inmediato para reducir el daño miocárdico(72) y, con ello, mejorar el pronóstico en términos de mortalidad, reinfarto e isquemia refractaria(73).

1.7.2 Infarto de miocardio tipo 2

El IM tipo 2 se define como un daño miocárdico isquémico debido al desajuste entre el aporte y la demanda de oxígeno, sin estar implicada la rotura o erosión de una placa de ateroma. Desde un punto de vista etiológico, se puede deber a causas cardíacas (vasoespasmos coronarios, embolismo coronario, vasculitis coronaria, disfunción microvascular coronaria, arritmias cardíacas), o causas extracardíacas (anemia severa, shock, insuficiencia respiratoria, crisis hipertensiva). A pesar del creciente reconocimiento de esta entidad, sigue habiendo poca comprensión sobre su fisiopatología, pronóstico y manejo.

Hay una gran incertidumbre en la comunidad científica acerca de los criterios diagnósticos más apropiados para este subtipo de IM. Saaby et al.(74,75) propuso los siguientes criterios con el objetivo de evitar toda subjetividad en el proceso de evaluación:

- anemia severa, definida por hemoglobina < 5.5 mmol/L;
- shock, definido como tensión arterial sistólica < 90 mmHg asociado a signos de hipoperfusión orgánica;
- bradiarritmias que precisen de estimulación o tratamiento médico;
- embolia coronaria en presencia de una vegetación o un trombo ventricular;
- insuficiencia respiratoria con presión parcial de O₂ < 60 mmHg, asociada a signos de insuficiencia respiratoria aguda de más de 20 min de duración;
- taquiarritmia ventricular de más de 20 min de duración;
- taquicardia supraventricular a > 150 latidos/min de más de 20 min de duración;
- edema agudo de pulmón hipertensivo definido como la presencia de una tensión arterial sistólica > 160 mmHg, signos de edema pulmonar y la necesidad de nitratos o diuréticos;

- crisis hipertensiva con tensión arterial sistólica > 160 mmHg e hipertrofia ventricular izquierda en la ecocardiografía o en el ECG.

Sandoval et al.(76) puntualizó que el uso de criterios tan estrictos para el diagnóstico de IM tipo 2 no es aplicable de forma global a todos los pacientes. El desequilibrio entre el aporte y la demanda puede ocurrir en presencia, o no, de estenosis coronarias limitantes del flujo y, por tanto, el umbral isquémico puede variar notablemente de un individuo a otro, no sólo dependiendo del grado de enfermedad coronaria subyacente, sino también de la magnitud del factor estresante, la presencia de comorbilidades no cardíacas y las anomalías estructurales cardíacas. Por lo tanto, el diagnóstico de IM tipo 2 debe de ser individualizado, atendiendo a las características del paciente. En cuanto al mecanismo de liberación de Tnc, al tratarse de una entidad con una etiología tan multifactorial, no está tan claro qué mecanismo subyacente justifica la presencia de elevación de Tnc y, además, si ésta se correlaciona siempre con necrosis miocárdica.

El IM tipo 2 y el daño miocárdico agudo son frecuentes en la práctica clínica, sin embargo la mayoría de los estudios muestran una incidencia muy variable, que se explica por la variedad de criterios diagnósticos usados en los estudios ante la falta de concreción de los mismos en la tercera definición universal del IM. Con la publicación de la cuarta definición, se han establecido criterios más exactos, dado que para diagnosticar actualmente a un paciente de IM tipo 2 es obligada la evidencia de isquemia miocárdica, bien sea clínica, en el ecocardiograma o con cambios electrocardiográficos. Con esta puntualización y con la realización de estudios prospectivos en el IM tipo 2, usando definiciones y enfoques robustos, se podrá abordar la epidemiología de estas entidades.

El IM tipo 2 y el daño miocárdico agudo se relacionan con eventos adversos en el seguimiento(63,64,77–79), observándose un pronóstico similar para ambos y peor en comparación con el IM tipo 1(77). Esto se explica porque este grupo poblacional se caracteriza por un peor perfil de riesgo cardiovascular, una edad más avanzada y un mayor número de comorbilidades(77,80). Por otro lado, la aterosclerosis coronaria puede ser otro factor pronóstico, dado que en determinados estudios en pacientes con IM tipo 2 en los que se realizó coronariografía, su presencia marcó una peor evolución(75,81–85). Sin embargo, otros autores describieron en el seguimiento a largo plazo de los pacientes con IM tipo 2, en comparación con aquellos con IM tipo 1, una menor proporción de reingreso por reinfarto, sugiriendo que la carga de enfermedad aterosclerótica no desempeña un papel tan importante como se pensó. La mortalidad de los pacientes con IM tipo 2 o daño miocárdico agudo varía entre las distintas series retrospectivas, ocurriendo en general en más de dos tercios de los pacientes a los 5 años

de seguimiento y, debiéndose principalmente a expensas de la mortalidad no cardiovascular, lo cual se explica por su perfil de riesgo(85). Se han identificado los predictores independientes de mortalidad, entre los que destaca el tabaquismo, la edad avanzada, el IM tipo 1 previo, el IM tipo 2, la hipercolesterolemia, la insuficiencia renal y la diabetes mellitus(75). En estudios prospectivos de cohortes de pacientes no seleccionadas se han confirmado dichos hallazgos, al demostrarse, tanto en el estudio TRITON-TIMI 38 como en el estudio CASABLANCA, que los pacientes con IM tipo 2 tienen un peor pronóstico a largo plazo(80,86).

Sobre la base de todo lo anteriormente expuesto, se deben de tratar las causas del desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno, no obstante, se desconoce cuál es el beneficio de las estrategias de reducción de riesgo cardiovascular en el IM tipo 2. Por tanto, hay gran interés en caracterizar esta población y establecer estrategias de tratamiento basadas en la evidencia.

1.7.3 Infarto de miocardio tipo 3

El IM tipo 3 se identifica en pacientes con síntomas compatibles con isquemia miocárdica y que fallecen antes de que se pueda realizar una determinación de Tnc.

1.7.4 Infarto de miocardio tipo 4

El IM tipo 4a es aquel que ocurre tras la realización de un procedimiento coronario, demostrándose elevación de los valores de Tnc y, al menos, un criterio de isquemia miocárdica. El daño miocárdico periprocedimiento ocurre en hasta el 30% de los pacientes estables sometidos a un procedimiento de angioplastia coronaria programada y en el 80% de las angioplastias coronarias urgentes(87). Dada su elevada incidencia, se debe enfatizar la importancia de su diagnóstico, a pesar de que la implicación pronóstica del daño siga siendo controvertida. Testa et al.(88) estudió el significado pronóstico de la elevación de Tnc en 7.578 pacientes sometidos a un procedimiento de angioplastia coronaria percutánea, observándose un aumento de niveles de Tnc en el 28,7% de los procedimientos. Tras un seguimiento de 18 meses, la elevación de Tnc se asoció a un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares mayores, de mortalidad total, de reinfarto y de nueva revascularización. En un metaanálisis de 20 estudios estudiando 15.581 pacientes, la presencia de una elevación de Tnc post angioplastia se asoció, de forma significativa, con la mortalidad a largo plazo, así como con el combinado de muerte o infarto no fatal(89). La etiología del daño miocárdico relacionado con la revascularización coronaria percutánea se debe principalmente a un daño isquémico agudo,

secundario a oclusiones de ramas distales y a embolización coronaria. Sin embargo, no se conocen ni los mecanismos exactos asociados a la necrosis miocárdica periprocedimiento ni la causa de la asociación con la mortalidad a largo plazo. Se especula que, por un lado, pueda deberse al daño miocárdico per se y que esté asociado a un aumento en la mortalidad, o bien a que el aumento de Tnc post procedimiento refleje un proceso aterosclerótico más severo, asociado a un peor pronóstico adverso.

Otros tipos de IM tipo 4 son el IM tipo 4b por trombosis del stent y el IM tipo 4c por reestenosis, cumpliendo ambos los criterios de IM tipo 1.

1.7.5 Infarto de miocardio tipo 5

El IM tipo 5 está asociado con la cirugía de revascularización miocárdica y se basa en la elevación de los valores de Tnc en las primeras 48h tras la cirugía, con la presencia de, al menos, un criterio de isquemia miocárdica aguda. La isquemia miocárdica peri y postoperatoria conduce a un daño miocárdico, teniendo un impacto pronóstico(90). La elevación de Tnc en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca fue descrita por primera vez en 1991 y ocurre en la mayoría de los pacientes, debiéndose, por un lado, al tipo de procedimiento per se y a su complejidad y, por otro, a las comorbilidades y a la cardiopatía estructural subyacente de los pacientes. Sin embargo, independientemente de la etiología de la elevación de Tnc, la extensión del daño miocárdico es un determinante de los eventos clínicos tras la cirugía cardíaca. Januzzi et al.(91) observó que, en una población de pacientes sometidos a cirugía cardíaca, la elevación de TncT en el quintil superior fue un predictor independiente de las complicaciones intrahospitalarias y de la mortalidad a 1 año. En una cohorte de 1.366 pacientes intervenidos de revascularización coronaria quirúrgica, la elevación de TncI a las 24 horas de la intervención se asoció de forma consistente e independiente con la mortalidad a 30 días, a 1 año y a 3 años(92). Por lo tanto, a pesar de la existencia de diferentes mecanismos de daño miocárdico tras la revascularización coronaria quirúrgica, la asociación pronóstica de la elevación de Tnc con la mortalidad se mantiene constante.

1.8 Utilidad de la troponina cardíaca en los Servicios de Urgencias

El SCA es un entidad que se sospecha con mucha frecuencia en los Servicios de Urgencias, sin embargo, no se diagnostica tan frecuentemente y, de hecho, ocurre aproximadamente en el 10% de todos los pacientes atendidos(93). Por lo tanto, la determinación de Tnc en los Servicios de Urgencias es una herramienta fundamental,

permitiendo el diagnóstico de IAM y facilitando la estratificación de riesgo para establecer la mejor estrategia terapéutica. Además, en la literatura hay amplia evidencia de que la troponina elevada es un marcador de eventos adversos en pacientes con SCA a corto y largo plazo, siendo el evento adverso de infarto y muerte a 30 días, hasta 3,2 veces más frecuente en aquellos con elevación de TncI respecto aquellos sin elevación de Tnc(94,95).

Como se ha descrito previamente, el hecho que se obtenga una Tnc elevada no indica específicamente un IM tipo 1, dado que se observan niveles elevados en pacientes con síntomas que podrían ser isquémicos o equivalentes isquémicos, pero que tienen enfermedades concomitantes en las que se ha descrito la elevación de Tnc (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, etc.). Debido a que la presencia de Tnc elevada se asocia a una mayor mortalidad total y a complicaciones cardiovasculares, un resultado positivo obliga a una evaluación más minuciosa(96).

El uso generalizado de la determinación de troponina en los Servicios de Urgencias constituye un gran reto diagnóstico ante un resultado positivo. En los hospitales australianos, se solicita una Tnc a un 10% de la población atendida y de forma indiscriminada. Se decide el ingreso hospitalario en hasta el 40% de todos los pacientes e ingresan el 96,4% con Tnc elevada, por lo que es muy infrecuente que un paciente con Tnc elevada no sea hospitalizado, al contrario de lo que sucede en otros centros(97). En hospitales norteamericanos de moderado volumen de actividad, se solicita una determinación de TncI (Tnl-Ultra, Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, New York) a un 21% de todos los pacientes atendidos en Urgencias por diferentes motivos y, sólo un 11% de los que tuvieron una determinación positiva fueron diagnosticados de IM tipo 1, por lo que hay una amplia proporción de pacientes con Tnc positiva sin diagnóstico de SCA. Los diagnósticos de pacientes con Tnc elevada y sin un SCA fueron en un 55% no cardiovasculares (infecciones o anemia) y en un 34% cardiovasculares (50% insuficiencia cardíaca, 18% taquiarritmias o 10% crisis hipertensiva)(98). Igualmente, en la serie de Cediel et al. (99), se estudió a los pacientes dados de alta en un hospital español tras determinación de Tnc apareados mediante propensity score, teniendo un 13,7% Tnc elevada y un 86,3% con Tnc no elevada. El perfil clínico de los pacientes dados de alta con Tnc elevada fue de mayor riesgo y tuvieron una mayor prevalencia de diagnósticos al alta de insuficiencia cardíaca 19%, taquiarritmias 16,4% y sólo un 10,6% de dolor torácico no coronario, correlacionándose la elevación de Tnc con la mortalidad, el reingreso por SCA y el reingreso por insuficiencia cardíaca, independientemente del diagnóstico al alta u otras variables clínicas. En los pacientes con elevación de Tnc sin un SCA, la decisión de un ingreso hospitalario generalmente se establece en función del diagnóstico principal y la necesidad de cuidados médicos y de enfermería que no

puedan ofrecerse en el medio extrahospitalario. Por ello, no es infrecuente que pacientes con Tnc elevada y diagnósticos alternativos al de un SCA no sean ingresados en el hospital.

El principal motivo de determinación de Tnc es descartar un SCA en pacientes con dolor torácico. Sin embargo, también se solicita en pacientes sin dolor torácico pero con sospecha de SCA por otras circunstancias, como alteraciones del ECG, antecedentes de diabetes o disnea. En una serie de 10.783 sujetos con sospecha de SCA, se confirmó el diagnóstico de SCA en el 24%, de los cuáles el 9,8% no presentó dolor torácico. Los pacientes sin dolor torácico, comparados con aquellos con dolor, fueron más frecuentemente mujeres, tuvieron una edad más avanzada y más comorbilidades asociadas. La ausencia de dolor torácico se asoció con una mayor mortalidad intrahospitalaria y se identificaron como predictores de ausencia de dolor torácico la edad, la insuficiencia cardíaca y la diabetes(100). Por lo tanto, el SCA puede manifestarse de forma muy diversa, por lo que es habitual realizar incluso varias determinaciones de Tnc con intención diagnóstica y pronóstica(101).

En algunos centros la Tnc se ha llegado a utilizar como prueba de cribado, independientemente de la presentación clínica inicial(98). En una cohorte de pacientes atendidos en los Servicios de Urgencias de Estados Unidos, la Tnc se midió en 1 de cada 5 pacientes a modo de cribado y más de la mitad de los pacientes con un resultado positivo fueron ingresados y un tercio de estos no presentó síntomas cardíacos(102). Estos hallazgos cobraron tal importancia que Lee et al.(103) estudió de forma prospectiva durante 10 días a todos los pacientes que acudieron a Urgencias sin sospecha de un SCA y a quienes determinó niveles TncI de alta sensibilidad. De los 918 pacientes atendidos, el 12,4% tuvo niveles elevados de Tnc, estando asociados a pacientes con más comorbilidades y de edad avanzada, siendo un marcador independiente de mortalidad a 1 año.

Concluyendo, la determinación de Tnc es habitual en los Servicios de Urgencias(104), variando su indicación según el centro e independientemente de la presentación clínica(102). Estos estudios permitieron observar que existen procesos clínicos muy diversos en los que se puede elevar la Tnc desde un triatlón(105) hasta un paciente con una taquiarritmia(66). Los Servicios de Urgencias presentan un gran interés para identificar a los sujetos con troponina positiva y para consensuar estrategias para su adecuado manejo.

1.9 Implicación pronóstica de la elevación de troponina cardíaca en pacientes atendidos en Urgencias

La elevación de Tnc en situaciones clínicas diferentes a un SCA plantean la pregunta de por qué ocurren y qué relevancia clínica tienen. Previamente se ha remarcado como la

importancia de los valores de Tnc va más allá del concepto como mero indicador de daño miocárdico. Actualmente, aún no se ha concretado cómo diferenciar exactamente en los sujetos el daño reversible del irreversible. Lo que si se sabe es que independientemente de la etiología, la elevación de Tnc se asocia a un peor pronóstico, tanto en pacientes con enfermedad cardíaca(63,64) o extracardíaca(106) como incluso en sujetos sanos(107). A continuación, se desarrolla la evidencia existente de la elevación de Tnc en distintas entidades en las que confiere un pronóstico adverso.

1.9.1 Población general

Con el uso de las técnicas de detección de troponina convencionales se pueden determinar niveles elevados en el 0,7% de toda la población, mientras que utilizando los análisis de Tnc de alta sensibilidad se aumenta esta proporción. En cohortes de sujetos sanos, la elevación de TncT se asoció con la presencia de comorbilidades como la insuficiencia cardíaca, la enfermedad renal crónica, la diabetes mellitus o la hipertrofia ventricular izquierda. Destaca que incluso niveles de Tnc detectables, pero no elevados, podrían reflejar un daño miocárdico subclínico que tenga una relevancia clínica importante(108). Para confirmarlo, se realizaron varios estudios prospectivos. De Lemos et al.(109) estudió a 3.546 sujetos sanos durante un seguimiento medio de 6,4 años y concluyó que la elevación de TncT de alta sensibilidad se asoció con la presencia de cardiopatía estructural y la mortalidad a largo plazo.

La relevancia pronóstica de la elevación de la troponina, incluso cuando ésta es leve, se ha demostrado en numerosos estudios clínicos y poblacionales, tanto en sujetos sanos como en pacientes de alto riesgo. En la cohorte poblacional del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) se observaron niveles detectables de TncT de alta sensibilidad en el 66,5% de la población y se asociaron con el riesgo de mortalidad e insuficiencia cardíaca. Además, al añadir la TncT a los factores de riesgo tradicionales, se consiguió mejorar la capacidad predictiva del modelo(110). En el estudio PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition) en pacientes con cardiopatía isquémica estable se estudió el valor pronóstico de la TncT, demostrándose también su valor pronóstico en términos de mortalidad cardiovascular y de insuficiencia cardíaca, mientras que no se asoció con la incidencia de reinfarto(111). De acuerdo a la evidencia disponible parece que la elevación de Tnc permite discriminar entre sujetos de mayor riesgo con respecto aquellos de menor riesgo de sufrir un evento cardiovascular(108).

A día de hoy, aún no se sabe cuál es el mecanismo exacto por el que sujetos sanos tienen elevación de Tnc, pero se sugiere que se debe a múltiples factores: la enfermedad coronaria

microvascular, frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca o diabetes; el aumento de la tensión parietal; la presencia de disfunción endotelial y la reducción en la perfusión subendocárdica.

1.9.2 Ejercicio físico

La práctica de ejercicio físico regular es una recomendación establecida por sus beneficios cardiovasculares; sin embargo, se ha descrito en varios estudios la elevación de biomarcadores cardíacos tras ejercicio físico prolongado en sujetos aparentemente sanos, describiéndose en el metaanálisis de Shave et al.(112) una incidencia de elevación de TncT del 47%. De ahí, surgió el interés de estudiar la relación del ejercicio físico como un evento desencadenante para la liberación de biomarcadores: de CK-MB, de mioglobina y de Tnc(113). El análisis de la CK-MB o de la mioglobina no tiene interés, dada su abundancia dentro del músculo esquelético, pero la detección de Tnc traduce un daño estructural o un daño miocárdico agudo en relación al estrés físico y que puede manifestarse como disfunción sistólica y diastólica transitoria(114).

Varios autores han incidido en la importancia de no equiparar la elevación de Tnc a un daño irreversible. Mousavi et al.(115) observó en 14 corredores de maratón que elevaron niveles de TncT, la presencia ecocardiográfica de una alteración transitoria de la función sistólica del ventrículo derecho y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Sin embargo, en las imágenes de cardioresonancia magnética con gadolinio, no se observó edema, por lo que se concluyó que se trata de un daño miocárdico sin necrosis. Se sabe que el patrón de liberación de Tnc suele ser monofásico con normalización a sus valores basales en las primeras 24 a 48 horas, reafirmando el concepto de daño reversible. Esto se puede explicar por la liberación de Tnc desde el pool citosólico debido al aumento de la permeabilidad de la membrana del cardiomiocito(116). Este concepto fue ilustrado por Aw et al.(117) al estudiar dos individuos de mediana edad tras un paseo de 50 km en bicicleta (Ilustración 9 A y B) y determinando niveles de TncT de alta sensibilidad en ambos. Se observó un patrón monofásico en el individuo A, con normalización de los valores a concentraciones basales a las 24 h, mientras que en el individuo B se observaron niveles por encima del percentil 99. Este último fue sometido a una coronariografía, revelando una lesión severa en la arteria coronaria derecha y posteriormente a una angioplastia percutánea. Tras ello, se repitió el ejercicio en bicicleta, observando un patrón dinámico de TncT de alta sensibilidad pero por debajo del percentil 99 (Ilustración 9 C). Esto llevo a los autores a sugerir que la liberación de troponina en estos dos individuos fue reversible y debido a un aumento en la demanda de flujo.

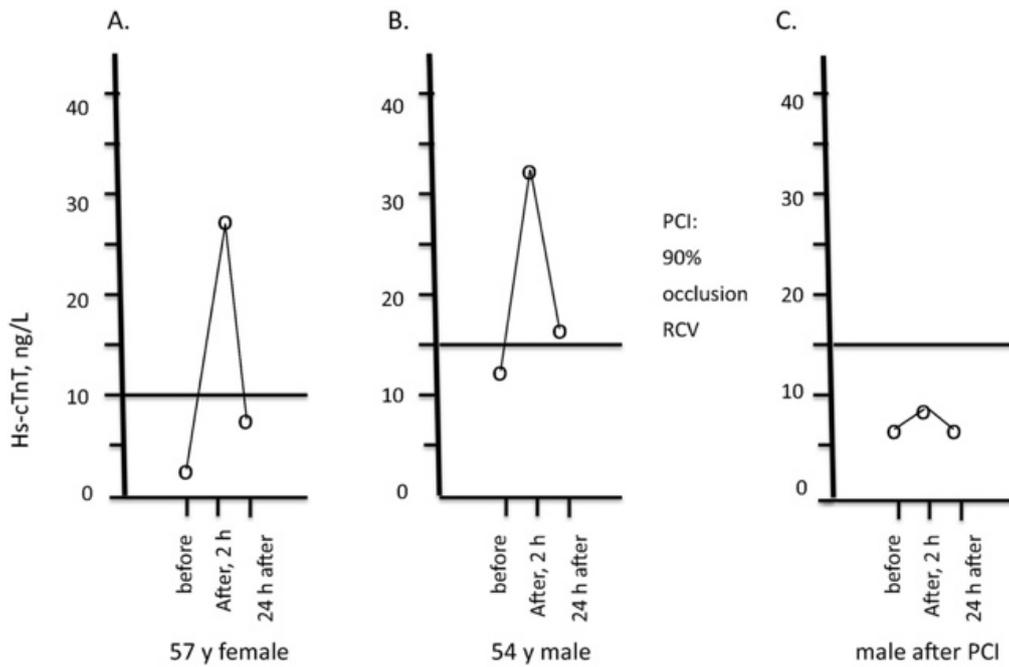


Ilustración 9. Se refleja en el gráfico la concentración de TncI de alta sensibilidad antes, inmediatamente después y a las 24 horas de un trayecto de 50 km en bicicleta de un individuo sano (A) con una elevación precoz y normalización de los valores y de un individuo con enfermedad coronaria (B) que mantiene niveles elevados de troponina tras el cese del esfuerzo. En el mismo sujeto de B (C), se repite el esfuerzo tras la revascularización coronaria, manteniendo niveles basales normales(117).

La lesión miocárdica inducida por el ejercicio puede generar alteraciones a largo plazo, con remodelado del ventrículo izquierdo, fibrosis del tabique interventricular y una reducción de la función sistólica del ventrículo derecho(105,118). Sin embargo, actualmente no hay datos suficientes para contraindicar el ejercicio de resistencia en individuos con Tnc elevada tras el esfuerzo.

1.9.3 Dolor torácico

El dolor torácico es uno de los síntomas más frecuentes, entre el 5% y el 10% de todas las visitas, por el que los sujetos acuden al Servicio de Urgencias y, además, es el síntoma clásico asociado a un SCA. Con el desarrollo de técnicas de alta sensibilidad de Tnc y el uso del percentil 99 como límite de decisión para el diagnóstico del IAM, se ha observado un aumento en la detección de niveles elevados de Tnc en pacientes que acuden a Urgencias con dolor torácico y que se clasifica de etiología no isquémica. Aunque la determinación de niveles de Tnc no se recomiende de forma rutinaria, sino solamente dentro de un contexto clínico correcto(119), lo cierto es que más del 50% de los pacientes que presentan dolor torácico tienen niveles de Tnc elevados por encima del percentil 99(48). Sin embargo, en ausencia de signos clínicos de

isquemia, dicha elevación de troponina no indica necesariamente un IAM. En el estudio MASCARA el 9% de los casos de sospecha inicial de SCA tuvieron al alta otros diagnósticos, como angina estable o dolor torácico no debido a cardiopatía isquémica(120).

Según Irfan et al. (121), en otra cohorte de 572 pacientes atendidos en Urgencias por dolor torácico de causa no coronaria, se observó una elevación de TncT de alta sensibilidad en el 15%. Entre los factores asociados a la elevación de Tnc, la edad era el más importante, seguido de la disminución del filtrado glomerular, la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica previa y la enfermedad renal crónica. Además, los pacientes con dolor torácico y elevación de Tnl se asociaron a una mayor mortalidad total.

1.9.4 Taquiarritmias

Las arritmias cardíacas constituyen un motivo frecuente de atención en los Servicios de Urgencias. Se ha descrito su asociación con el SCA y su presentación con una gran variabilidad de síntomas como el dolor torácico, el síncope o las palpitaciones. Por ello, no es infrecuente que se determine la Tnc en los pacientes con taquiarritmias con el objetivo de descartar un SCA. No obstante, una vez descartado un IAM, no se conoce en profundidad la implicación clínica y el valor pronóstico del biomarcador en este subgrupo de pacientes.

Se ha descrito la elevación de Tnc en un tercio de los sujetos por una taquicardia paroxística supraventricular y, en los que el antecedentes de enfermedad coronaria, la frecuencia cardíaca de llegada y la disfunción ventricular ,fueron los predictores de la elevación del biomarcador(122). No obstante, Bakshi et al.(66) estudió a 21 pacientes con arterias coronarias sin lesiones obstructivas, atribuyéndose la elevación de Tnc en el 28% de ellos a una taquiarritmia. Es decir, que se puede generar un daño miocárdico isquémico, en ausencia de lesiones coronarias significativas. Este supuesto se corroboró con estudios de estimulación auricular rápida, al detectarse una liberación de TncT progresiva, determinada a nivel del seno coronario y de la circulación periférica y no correlacionarse dicha elevación con lesiones angiográficas. La presencia de enfermedad coronaria subyacente en pacientes con taquiarritmias y elevación de Tnc continúa siendo objeto de controversia e investigación.

En cuanto al significado pronóstico de haber sufrido una taquicardia supraventricular paroxística, esta no se asoció por si misma a un evento clínico adverso; sin embargo, en contexto de una elevación de Tnc, se describió un aumento en las tasas de mortalidad que se atribuyó a la elevación del biomarcador(123–126).

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes para la elevación de Tnc en este contexto son multifactoriales. En primer lugar, se ha planteado que el acortamiento del tiempo diastólico

pueda dar lugar a isquemia subendocárdica y por tanto a la elevación de troponina(49). En segundo lugar, se ha observado que, en modelos animales sometidos a una estimulación auricular rápida, el aumento de la frecuencia cardíaca inducía cambios en el citoesqueleto y un remodelado de la matriz extracelular debido a la alteración en la regulación del calcio, al aumento de los niveles de catecolaminas, a la disminución del receptor adrenérgico beta-1, el estrés oxidativo, el agotamiento de las reservas de energía miocárdica y la isquemia miocárdica inducida(127). Por último, también se ha demostrado que un estiramiento miocárdico excesivo podría ser otro posible mecanismo, al observarse un ascenso paralelo entre los niveles de péptido natriurético tipo B y de Tnc en este contexto(128). En cuanto al mecanismo celular para la liberación de Tnc se ha postulado que dado que se trata de un daño reversible, al observarse una cinética rápida de la Tnc, podría estar mediado por integrinas sensibles al estiramiento, cuyo papel es mantener la unión entre la matriz extracelular y el citoesqueleto(57).

Entre las arritmias cardíacas, la fibrilación auricular (FA) es la más frecuente en los Servicios de Urgencias y se asocia con un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos, de mortalidad y de morbilidad(129). Su incidencia aumenta con la edad y la presencia de factores de riesgo cardiovascular. Para poder predecir el riesgo tromboembólico se han desarrollado varios esquemas de estratificación de riesgo, siendo la más conocida, la escala CHA₂DS₂-VAsc. En un metaanálisis se planteó la utilidad de la escala CHADS₂ para desarrollar estrategias de prevención en pacientes con FA, dado que una puntuación CHADS₂ > 2 puntos tiene un riesgo tres veces superior de ictus o muerte(130). Además, se observó que el impacto de cada punto en la escala CHADS₂ tiene un efecto lineal negativo sobre la supervivencia, tanto en pacientes con o sin FA(131). Asimismo, la escala CHA₂DS₂-VAsc también demostró ser un instrumento para predecir eventos adversos, más allá de la valoración del riesgo tromboembólico(132).

Los biomarcadores pueden ser una herramienta útil para mejorar la estratificación de riesgo de esta población. De hecho, la elevación de troponina en pacientes con FA no es tan infrecuente y se asocia con un mayor riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares adversos. Incluso niveles detectables por, debajo del percentil 99, también se relacionaron con un peor pronóstico con tasas de mortalidad a 3 años del 38%, ascendiendo al 43% en aquellos con niveles elevados de Tnc(133). En un subestudio del ensayo clínico RELY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy) realizado en 6.189 pacientes ambulatorios con FA y anticoagulados o no, con warfarina o dabigatrán, se observaron niveles elevados de TncI de forma persistente en la mitad de ellos. La TncI fue un marcador de eventos tromboembólicos y de mortalidad cardiovascular(134). En el subestudio de biomarcadores del ensayo clínico ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial

fibrillation) se confirmaron dichos hallazgos, pues se objetivó un aumento de TncT de alta sensibilidad en el 73% de los pacientes, que se relación de forma independiente con el riesgo de muerte total(135). Estos resultados han sido confirmados en vida real en un registro de pacientes con FA, tanto a nivel ambulatorio(136) como en Urgencias(137,138).

Por lo tanto, la elevación de Tnc en pacientes con FA es una cuestión relevante en los Servicios de Urgencias que se asocia a síntomas como disnea y dolor torácico, complicando la interpretación de la elevación de Tnc. Dicha sintomatología es frecuente en pacientes con FA con diagnóstico primario e incluso pueden asociar cambios electrocardiográficos sin estar en relación con lesiones coronarias significativas(137). De hecho, los factores independientes en el análisis regresión multivariable para la presencia de dolor torácico en contexto de una FA fueron factores hemodinámicos, como la elevada frecuencia cardíaca, una menor fracción de eyección, el aumento de niveles de creatinina y la anemia.

En cuanto a los mecanismos que se asocian con la elevación de Tnc en los pacientes con FA, la taquicardia puede producir un desajuste entre el flujo coronario y la demanda miocárdica de oxígeno, que favorece la aparición de hipoxia celular y repolarización anormal(139). Por este motivo, en un paciente con FA de novo, los niveles elevados de Tnc no deben clasificarse automáticamente como IM tipo 2 y, por lo tanto, en ausencia de evidencia de isquemia miocárdica, la etiología de los valores de Tnc elevados debe atribuirse a un daño miocárdico.

En resumen, la elevación de Tnc se observa en una proporción significativa de pacientes con FA y es un predictor de eventos cardiovasculares en el seguimiento.

1.9.5 Tromboembolismo pulmonar

Varios estudios clínicos han demostrado que la troponina cardíaca se libera en el contexto de una embolia pulmonar aguda. En este contexto, se puede observar elevación de los niveles de TncI o TncT en el 30% de los pacientes usando métodos convencionales (140) o en el 60% usando métodos de alta sensibilidad(141).

En el tromboembolismo pulmonar, concentraciones elevadas de TncI se asociaron a un peor pronóstico en la fase aguda. En un metaanálisis(142) de 20 estudios con 1.985 pacientes con un tromboembolismo pulmonar se demostró que los niveles elevados de Tnc se asociaron, de forma significativa, a un aumento del riesgo de mortalidad en pacientes no seleccionados (Odds ratio 5,2 , Intervalo de confianza del 95%: 3,3 – 8,4) e incluso en aquellos hemodinámicamente estables (Odds ratio 5,9 , Intervalo de confianza del 95%: 2,7 – 13,0). Se desconoce la causa exacta del aumento de los niveles séricos de Tnc, dado que pudo observarse en pacientes hemodinámicamente estables. Se especula que podría ser secundaria al daño

miocárdico inducido en el ventrículo derecho, al estar sometido a una aumentada tensión parietal por la elevación brusca de la resistencia vascular pulmonar. Esto podría justificar que se observen niveles elevados de Tnc en el 63% de los casos con dilatación del ventrículo derecho, pero es que también se detectan estos niveles elevados en el 29% de pacientes con diámetros telediastólicos del ventrículo derecho normales(143). Por ello, se ha planteado que sea debido a tres circunstancias: la hipoxemia inducida por la alteración de ventilación/perfusión, la hipoperfusión secundaria a una disminución del gasto cardíaco o la reducción del flujo coronario(144).

La elevación de Tnc en pacientes normotensos con tromboembolismo pulmonar tiene poca especificidad, así como valor predictivo positivo para mortalidad precoz. Sin embargo, cuando se combina la elevación de biomarcadores con hallazgos clínicos y de imagen, estos pueden optimizar la identificación de pacientes de mayor riesgo y la estratificación pronóstica adicional. Por otro lado, hay que considerar que la elevación de Tnc de alta sensibilidad tiene un valor predictivo negativo alto para mortalidad en el contexto de la embolia pulmonar aguda(145).

1.9.6 Sepsis

En las unidades de cuidados intensivos se han descrito elevaciones de Tnc en el 43% de los pacientes ingresados por sepsis(146). Se estima que la mitad de los pacientes atendidos por una sepsis grave o shock séptico desarrollan disfunción ventricular y que la alteración en la función sistólica se correlaciona con la elevación de los niveles de Tnc(147,148).

Se desconoce si una mayor elevación de Tnc se asocia a una lesión irreversible o reversible en el shock séptico. En el estudio de Elst et al.(148) no se detectaron zonas de necrosis miocitaria en las autopsias de pacientes con shock séptico con Tnc elevada, por lo que se especula que pueda tratarse de un daño miocárdico reversible.

Dada la alta prevalencia de niveles elevados de Tnc en pacientes sépticos, se ha intentado elucidar los mecanismos subyacentes de la disfunción miocárdica inducida. Se cree que se debe a una isquemia miocárdica global causada por alteraciones en el aporte y la demanda de oxígeno (por la fiebre, la taquicardia, la hipotensión, la insuficiencia respiratoria y la disfunción microvascular), que conducen a la elevación de Tnc y, por lo tanto, corresponde a un IM tipo 2. Sin embargo, los estudios con catéteres de termodilución situados en el seno coronario en pacientes con shock séptico, que constataron un flujo coronario normal con una extracción miocárdica de lactato en rango, van en contra de la hipótesis de la isquemia global(149). Por ello, se ha concluido que son múltiples los factores que contribuyen al daño

miocárdico en un contexto infeccioso, desde el efecto miocitotóxico producido por endotoxinas y citoquinas hasta la presencia de radiales de oxígeno libres, generados por neutrófilos activados y macrófagos(150).

El estudio FINNSEPSIS (Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland) realizado en 207 pacientes sépticos objetivó en el 60% una elevación de TncT, concluyendo que la elevación de TncT se correlacionaba con la gravedad de la enfermedad y con la mortalidad. Sin embargo, cuando se añadía la TncT a la puntuación SAPS II, no mejoraba el modelo predictivo(151). Actualmente, no hay un consenso sobre el uso apropiado de la Tnc en pacientes atendidos por sepsis, aunque podría ser útil como marcador precoz del shock séptico.

1.9.7 Insuficiencia cardíaca

En el Servicio de Urgencias, los pacientes con insuficiencia cardíaca o edema agudo de pulmón constituyen una gran parte de los ingresos y son la primera causa de hospitalización. La presencia de Tnc en la insuficiencia cardíaca es bien conocida y su valor pronóstico se ha demostrado en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, como descrito en el registro Val-HeFT(152) que incluyó 4.053 pacientes con esta patología, de los cuáles el 10,4% tenían niveles de TncT elevados, aumentando esta proporción al 92% con la utilización de ensayos de alta sensibilidad. En cambio, en el contexto de un episodio agudo en Urgencias, la incidencia de niveles elevados de Tnc, es muy variable, desde un 31% en el estudio TROPICA(153)(TROPOnina en Insuficiencia Cardíaca Aguda) hasta un 83,9% en el estudio del Carlo et al.(154).

En cuanto al pronóstico, se han descrito varios marcadores pronósticos, entre los que destacan los péptidos natriuréticos y la troponina. En el registro ADHERE(155)(Acute Decompensated Heart Failure National Registry) se analizaron 67.924 pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y los valores positivos de Tnc se asociaron con una mayor mortalidad intrahospitalaria respecto a aquellos con Tnc negativa (Odds ratio 2,55). Además, en el estudio TROPICA la determinación de Tnc positiva discriminó entre aquellos con una mayor mortalidad a 30 días de la visita a Urgencias y, a mayor niveles detectados, mayor incremento en la mortalidad(153,156).

En lo que respecta a la etiología de la elevación de Tnc, hay múltiples mecanismos que lo explican. Se ha postulado el aumento de la precarga ventricular a través de una hiperdistensión miocárdica que genera un estrés biomecánico suficiente para dar lugar, tanto a una elevación de Tnc, como a una respuesta neurohormonal con elevación de los péptidos natriuréticos(53). También se ha especulado que pueda deberse a una pérdida de

miocardiocitos, aunque no queda claro en qué medida contribuye la necrosis o la apoptosis en este sentido(157). No obstante, la elevación de Tnc aporta una información pronóstica importante con independencia de cuál sea su mecanismo, permitiendo optimizar el tratamiento, de forma más agresiva en aquellos con niveles elevados. Actualmente, en las guías de insuficiencia cardíaca se recomienda la utilización de Tnc de alta sensibilidad para los pacientes atendidos en Urgencias para descartar un SCA y realizar una estratificación pronóstica. Estos resultados son de gran interés para el médico de Urgencias que atiende a pacientes complejos y en los que se plantea un diagnóstico diferencial amplio.

1.9.8 Accidente cerebrovascular

Se han objetivado niveles elevados de Tnc en todo tipo de accidentes cerebrovasculares (ACV), isquémicos o hemorrágicos y en la hemorragia subaracnoidea (HSA). Específicamente en el caso de la HSA, se han observado prevalencias del 20%-40%(158).

Aunque no se sabe el mecanismo exacto, sí que hay causas posibles para explicar la elevación de Tnc tras un ACV. Se ha planteado que la causa del daño miocárdico en un ACV podría ser secundario a un vasoespasmio coronario o a una enfermedad aterosclerótica, aunque esta hipótesis no se ha podido correlacionar angiográficamente. Por otro lado, la taquicardia y la hipertensión arterial, podrían dar lugar a un aumento brusco de la precarga, postcarga y a la liberación de Tnc. Sin embargo, la teoría más aceptada es la hipótesis de las catecolaminas, en las que su liberación exagerada desemboca en un aumento brusco de la concentración intracelular de calcio, dando lugar a una disfunción miocárdica transitoria, taquicardia e hipertensión arterial, que lleva al daño miocárdico(159).

Se ha observado una fuerte correlación positiva entre el aumento de Tnc y la gravedad del ACV(160). Así mismo, la elevación de Tnc tiene importancia pronóstica en términos de mortalidad(160), aunque no en todos los estudios se ha visto dicha correlación(161). Sandhu et al.(162) estudió todo el espectro de lesiones intracerebrales en 175 pacientes y observó la asociación de una elevación de Tnc con la mortalidad intrahospitalaria respecto con aquellos sin elevación: en el ACV isquémico, (65% vs. 4%, $p < 0,001$), el ACV hemorrágico (64% vs. 28%, $p < 0,005$) y la HSA (40% vs. 11%, $p < 0,005$). En un reciente metaanálisis de 15 estudios que incluyó 2.901 pacientes con un ACV, el 18% tuvo elevación de Tnc y esta elevación se asoció a una mayor mortalidad a corto plazo (Odds ratio 2,87)(163). En conclusión, la Tnc puede usarse como un marcador de mal pronóstico.

1.9.9 Insuficiencia renal crónica

La insuficiencia renal crónica se asocia a niveles aumentados de Tnc de alta sensibilidad, sobre todo de TncT más que de TncI, a partir de un filtrado glomerular $< 60 \text{ mL/minuto}/1.73\text{m}^2$, por lo que su interpretación ha sido controvertida. Aunque no se conoce la prevalencia exacta de niveles elevados de Tnc en estos pacientes, en una cohorte de pacientes asintomáticos con insuficiencia renal crónica avanzada, se observó una concentración de TncT de alta sensibilidad que excede el valor del percentil 99 en el 100% de los mismos(164).

Se ha propuesto que la reducción del aclaramiento de la Tnc puede justificar su elevación en plasma. Sin embargo, las Tnc son macromoléculas como la CK-MB y la albúmina, que son eliminadas por el sistema reticuloendotelial. Además, estudios recientes han observado que la Tnc es fragmentada en partículas más pequeñas e inmunoactivas de 8-25 kilo Dalton, siendo lo suficientemente pequeñas para ser eliminadas a nivel renal(165).

En pacientes con diálisis se ha evidenciado que una elevación de TncT de alta sensibilidad, en ausencia de un evento isquémico agudo, es un predictor de mortalidad a largo plazo(166,167). En aquellos pacientes con enfermedad renal terminal que no están en hemodiálisis, la presencia de TncI o TncT detectables se asociaron a hipertrofia ventricular izquierda y a un mayor riesgo cardiovascular.

2. HIPÓTESIS

Hipótesis fundamental de los estudios:

Los pacientes atendidos en Urgencias por una variedad de patologías cardíacas y extracardíacas que presentan Tncl elevada y no son diagnosticados de un IM tipo 1, tienen una elevada mortalidad y alto riesgo de aparición de eventos cardiovasculares adversos en el seguimiento.

Hipótesis secundarias de los estudios:

Los pacientes atendidos en Urgencias con ausencia de dolor torácico y Tncl elevada tienen una menor proporción de diagnósticos de SCA, pero un perfil de alto riesgo cardiovascular. Pertenecer a este grupo de pacientes implica un peor pronóstico a corto y largo plazo.

Los pacientes atendidos en Urgencias con determinación de Tncl elevada y una amplia variedad de diagnósticos, no relacionados con un IM tipo 1, ingresan en diferentes servicios hospitalarios, incluidos el de Cardiología. En la mayoría de los pacientes, el diagnóstico específico asociado con la elevación de troponina no queda reflejado en el informe médico e, incluso, no concuerda con la categorización según la definición universal del IM.

En pacientes atendidos por una taquiarritmia primaria en un Servicio de Urgencias la determinación de Tncl elevada se asocia con un incremento en la mortalidad global y con la aparición de eventos cardiovasculares adversos en el seguimiento.

En pacientes atendidos en los Servicios de Urgencias con determinación de Tncl y evidencia de FA en el ECG, la elevación de Tncl se asocia con un pronóstico vital adverso. Además, la Tncl permite una mejor estratificación del riesgo de mortalidad y de eventos adversos que la escala CHA₂DS₂-VASc.

3. OBJETIVOS

Bajo la hipótesis global de que la determinación de Tnc elevada es un marcador de mal pronóstico en pacientes atendidos por diversos motivos en los Servicios de Urgencias, los principales objetivos de esta tesis doctoral son los siguientes:

Primer Objetivo. Caracterizar la población atendida en los Servicios de Urgencias, en presencia o ausencia de dolor torácico y con determinación de niveles de Tncl elevados o no elevados, analizar los diagnósticos clínicos al alta de estos grupos y comparar el pronóstico a un año de seguimiento en aquellos con ausencia de dolor torácico y Tncl elevada, respecto al resto de grupos.

Segundo Objetivo. Describir la población atendida en un Servicio de Urgencias con niveles de Tnc I elevados en función del ingreso hospitalario en los Servicios de Urgencias, Cardiología, Medicina interna u otros. Revisar la especificación del diagnóstico relacionado con la elevación de troponina en los informes de alta y analizar la concordancia entre este diagnóstico y la categorización en base a la definición de IM tipo 2 o lesión miocárdica sin SCA.

Tercer Objetivo. Describir la población de pacientes atendida en un Servicio de Urgencias por una taquiarritmia primaria y estudiar la implicación pronóstica a largo plazo de una Tncl elevada.

Cuarto Objetivo. Evaluar en una cohorte de pacientes con FA en el ECG atendidos en un Servicio de Urgencias y con determinación de Tncl la utilidad pronóstica de una Tncl elevada y de la puntuación CHA₂DS₂-VASc para predecir la evolución cardiovascular adversa y la mortalidad.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño y población de los estudios

Los cuatro trabajos presentados en esta tesis doctoral son registros observacionales y retrospectivos, que provienen de una cohorte de 160.970 pacientes atendidos de forma consecutiva por cualquier causa en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Joan XXIII, entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2013. De dicha población, fueron elegibles los 3.789 pacientes, a quienes se les había solicitado al menos una determinación de Tncl a criterio del médico responsable de la atención.

El proyecto de investigación, en su totalidad, tuvo la aprobación del Comité de Ética de Investigación del centro y se ajustan a los principios de la Declaración de Helsinki.

Para cada uno de los trabajos, los sujetos debían cumplir unos criterios de inclusión para ser elegibles, de acuerdo con las hipótesis y los objetivos de los mismos.

En el primer estudio, se incluyeron 3.789 sujetos atendidos en el Servicio de Urgencias con al menos una determinación de Tncl y se excluyeron aquellos de edad menor a 18 años, aquellos con diagnóstico de parada cardíaca o ausencia de datos de seguimiento por residir fuera del área de referencia, quedando seleccionados 3.629 pacientes, que se distribuyeron en cuatro grupos según el síntoma fundamental a la llegada a Urgencias y la positividad de la determinación de Tncl: 1.379 pacientes con dolor torácico y Tncl no elevada, 1.196 pacientes con ausencia de dolor torácico y Tncl no elevada, 517 pacientes con dolor torácico y Tncl elevada y 537 pacientes con ausencia de dolor torácico y Tncl elevada.

En el segundo estudio, se incluyeron de los 3.789 sujetos atendidos en el Servicio de Urgencias con determinación de Tnc, aquellos sujetos con determinación de Tnc superior al percentil 99 de referencia y se excluyeron los de edad menor a 18 años, aquellos con diagnóstico de parada cardíaca, de miocarditis o de IM tipo 1 y aquellos con ausencia de datos de seguimiento por residir fuera del área de referencia. La población de estudio comprendió por lo tanto a 652 pacientes, que fueron distribuidos en función del servicio clínico que gestionaba el alta hospitalaria: 303 pacientes dados de alta desde el Servicio de Urgencias, 125 pacientes dados de alta desde otros servicios (Digestivo, Neurología, Hematología), 119 pacientes dados de alta desde Cardiología y 105 pacientes dados de alta desde Medicina Interna.

En el tercer estudio, de los 3.789 sujetos atendidos en el Servicio de Urgencias con determinación de Tnc, se seleccionaron únicamente los sujetos con diagnóstico primario de una taquiarritmia. Se definió como taquiarritmia primaria a la presencia de las siguientes arritmias en el ECG de 12 derivaciones en el momento de la atención en Urgencias: FA o flúter auricular, taquicardia paroxística supraventricular y taquicardia ventricular. Se excluyeron aquellos

pacientes con una taquiarritmia secundaria a la descompensación de otra patología (a insuficiencia cardíaca, infección respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada o diagnóstico de IM tipo 1) y aquellos con edad menor a 18 años, con diagnóstico de parada cardíaca o ausencia de datos de seguimiento por residir fuera del área de referencia. Así, quedaron incluidos en el estudio 222 pacientes atendidos por una taquiarritmia, distribuidos según la elevación de la Tnc: 73 sujetos con niveles de Tncl elevada y 149 sujetos con niveles de Tncl no elevada.

En el cuarto estudio, de los 3.789 sujetos atendidos en el Servicio de Urgencias con determinación de Tnc, se seleccionaron únicamente aquellos con diagnóstico de FA en el ECG de ingreso y se excluyeron los menores de 18 años, aquellos con diagnóstico de parada cardíaca o con ausencia de datos de seguimiento por residir fuera del área de referencia. Finalmente, quedaron incluidos 578 pacientes, de los cuales 252 mostraron elevación de Tncl y 326 no presentaron elevación de Tncl.

4.2 Variables de los estudios

Los pacientes fueron identificados a partir de los registros de las determinaciones analíticas urgentes de Tncl, realizadas por el laboratorio del centro hospitalario. En aquellos con más de una determinación, se seleccionó el valor de Tncl más elevado. Para la recogida de datos, se hizo uso de la historia clínica electrónica de los pacientes. Se recogieron los datos demográficos, las características basales (factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades previas), las variables clínicas de presentación, las variables analíticas, los hallazgos electrocardiográficos y las exploraciones cardíacas realizadas (prueba de esfuerzo, ecocardiograma, cateterismo cardíaco). Se revisó el diagnóstico al alta del paciente y si precisó ingreso hospitalario o fue dado de alta directamente desde Urgencias.

En el segundo y tercer estudio, se realizó una categorización diagnóstica de la elevación de Tncl por consenso de dos cardiólogos. Para ello se cuantificó el número de determinaciones de Tncl de cada paciente, su valor máximo, así como el patrón de cambio de la troponina en términos absolutos y porcentuales en aquellos con dos determinaciones de Tncl. Los pacientes con evidencia de un patrón dinámico de aumento y descenso, con cambios superiores al 20% en los niveles de Tncl, se clasificaron como IM tipo 2 atendiendo a los criterios de Saaby et al.(74), o como daño miocárdico agudo o lesión miocárdica sin SCA si no los cumplían. En aquellos sujetos sin delta del 20% en los niveles de Tncl, se atribuyó el diagnóstico de daño miocárdico crónico.

Para el segundo estudio, se revisaron los diagnósticos asociados con la elevación de la Tnc en los informes de alta hospitalaria y se clasificaron en cinco categorías: IM tipo 2, lesión miocárdica sin SCA, diagnóstico no especificado y otros diagnósticos.

Para el cuarto estudio, se calculó la puntuación correspondiente de la escala CHA₂DS₂-VASc.

4.3 Análisis de la Troponina cardíaca

Las determinaciones de TncI fueron realizadas en todos los pacientes con la misma técnica de inmunoensayo, cTnI-Ultra de Siemens Advia Centaur, en el laboratorio del centro. El límite de referencia para el límite inferior y superior de detección fueron los establecidos por el fabricante, 0,006 y 50.000 ng/L, respectivamente. El límite de referencia para la positividad de niveles de TncI fue > 0,039 ng/L, lo que corresponde al percentil 99 del grupo control de referencia, con una imprecisión analítica expresada por un coeficiente de variación < 10%. El rendimiento diagnóstico de este inmunoensayo ha sido validado previamente(168).

4.4 Seguimiento y variable de resultado principal

Los pacientes fueron seguidos durante un año en el primer estudio y, durante cinco años en los restantes a través de la revisión de la historia clínica electrónica ambulatoria y de los registros de mortalidad.

En el primer estudio, la variable de resultado principal fue la mortalidad por cualquier causa a los 30 días y al año de seguimiento. También se analizó el reingreso por IAM y el reingreso por insuficiencia cardíaca, tanto a 30 días, como al año.

En el segundo estudio, el objetivo fue evaluar la concordancia entre el diagnóstico asociado con la elevación de Tnc en los informes médicos, frente al diagnóstico según la definición universal del IM.

En el tercer estudio, el objetivo principal fue la mortalidad total a 5 años de seguimiento y se analizaron como objetivos secundarios, el reingreso por IAM, el reingreso por insuficiencia cardíaca, así como, el evento combinado a 5 años de mortalidad total, de reingreso por IAM o de reingreso por insuficiencia cardíaca.

En el cuarto estudio, la variable de resultado principal, fue la mortalidad total a 5 años y la variable secundaria, fue el evento cardiovascular compuesto por la mortalidad por todas las causas, el ingreso por insuficiencia cardíaca y el ingreso por IAM.

4.5 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables basales para conocer las características generales de la población de estudio. Las variables cuantitativas se presentaron como media y desviación estándar o bien como mediana y rango intercuartílico y, las variables cualitativas como frecuencias y proporciones. El estudio de la normalidad de las distribuciones se realizó con el test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de variables cuantitativas y categórica se realizó el test de la t de Student, el análisis de la varianza o la prueba no paramétrica de U-Mann Whitney y, para la comparación de variables categóricas, la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher. Para el segundo estudio, se analizó la concordancia entre el diagnóstico de IM tipo 2 y de lesión miocárdica sin SCA, mediante el coeficiente kappa y los índices de acuerdo. Para el tercer estudio, se realizó un análisis de la mejoría predictiva de un modelo clínico con Tncl (como variable continua), basándose en medidas de discriminación (Índice C de Harrell) y reclasificación (Índice de mejoría neta de reclasificación NRI). El análisis de supervivencia se realizó con el método de Kaplan-Meier y la comparación entre los grupos mediante el log-rank test. La asociación entre variables cuantitativas y cualitativas con la supervivencia se analizó con el método de riesgos regresión de Cox univariable y multivariable. En el modelo ajustado para el análisis multivariable, se introdujeron todas las variables que habían resultado significativas en el análisis univariable, además de la edad y el sexo. La variable elevación de Tncl y la puntuación CHA₂DS₂-VASc se analizaron como variables dicotómicas. Se utilizó la técnica de eliminación escalonada retrógrada (con un valor de p de entrada < 0,05 y un valor de p de salida > 0,1). Los resultados se presentan en forma de hazard ratio, junto con los intervalos de confianza del 95%. El valor considerado como estadísticamente significativo fue el valor de p < 0,05. Para la realización del análisis estadístico del primer estudio se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL) y, en los restantes, el programa STATA V13.0 (College Station, Texas, USA).

5. RESULTADOS

5.1 Primer estudio

Implicaciones diagnósticas y en el pronóstico de la elevación de troponina en ausencia de dolor torácico en pacientes atendidos en Urgencias

Maribel González-del-Hoyo, Germán Cediél, Anna Carrasquer, Gil Bonet, Luciano Consuegra-Sánchez, Alfredo Bardají

Emergencias 2018;30(2): 77-83

ORIGINAL

Implicaciones diagnósticas y en el pronóstico de la elevación de troponina en ausencia de dolor torácico en pacientes atendidos en urgencias

Maribel González-del-Hoyo¹, Germán Cediell¹, Anna Carrasquer¹, Gil Bonet¹, Luciano Consuegra-Sánchez², Alfredo Bardají¹

Objetivos. Analizar la implicación en el pronóstico de la ausencia de dolor torácico en pacientes con troponina elevada atendidos en urgencias.

Métodos. Estudio observacional de cohortes retrospectivo realizado en un servicio de urgencias entre enero 2012 y diciembre de 2013, que incluyó a todos los pacientes a los que se les había solicitado al menos una determinación de troponina I. Se recogieron las características clínicas de los pacientes y se realizó un modelo de supervivencia.

Resultados. Un total de 3.629 pacientes quedaron distribuidos en 4 grupos: dolor torácico y troponina I no elevada (n = 1.379), ausencia de dolor torácico y troponina I no elevada (n = 1.196), dolor torácico y troponina I elevada (n = 517) y ausencia de dolor torácico y troponina I elevada (n = 537). Los pacientes con ausencia de dolor torácico y troponina I elevada fueron de mayor edad y tuvieron mayor carga de comorbilidad, así como otros diagnósticos alternativos al de síndrome coronario agudo con respecto a los otros grupos estudiados. En el análisis de supervivencia a los 12 meses tuvieron mayor mortalidad (*log rank test* < 0,001). En el análisis multivariado la ausencia de dolor torácico con elevación de troponina I demostró ser factor independiente de exceso de mortalidad con respecto a los otros grupos diagnósticos (*hazard ratio* con respecto al grupo dolor torácico con troponina no elevada = 5,130; intervalo de confianza del 95% 3,291-7,996; p < 0,001).

Conclusiones. La ausencia de dolor torácico y troponina I elevada identifica a un grupo heterogéneo de pacientes con un pronóstico al año adverso.

Palabras clave: Dolor torácico. Troponina I. Urgencias.

Diagnostic and prognostic implications of troponin elevation without chest pain in the emergency department

Objective. To analyze the prognostic implications of the absence of chest pain in emergency department patients with elevated troponin I levels.

Methods. Observational retrospective study of patients for whom troponin I level was analyzed at least once between January 2012 and December 2013. Patient characteristics were recorded and survival was modeled.

Results. A total of 3629 patients were distributed in 4 groups according to troponin I level and chest pain as follows: chest pain without troponin I elevation (n = 1379), no chest pain and no troponin I elevation (n = 1196), chest pain with troponin I elevation (n = 517), and troponin I elevation but no chest pain (n = 537). The patients with troponin I elevation but no chest pain were older and had more chronic conditions as well as more alternative diagnoses to consider other than acute coronary syndrome. Mortality was also higher at 12 months (*log rank test* < 0.001) in these patients. Multivariate analysis showed that absence of chest pain accompanying troponin I elevation was an independent predictor of mortality (*hazard ratio*, 5.130; 95% CI, 3.291–7.996; P<.001) vs patients with chest pain but no troponin I elevation.

Conclusion. The absence of chest pain in the presence of troponin I elevation identifies a heterogeneous group of patients with a worse 12-month prognosis.

Key words: Chest pain. Troponin I. Emergency department.

Introducción

El dolor torácico (DT) es el síntoma cardinal en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo (SCA) y el motivo fundamental por el que la determinación de troponina en un servicio de urgencias (SU) tie-

ne una alta indicación¹. La determinación de troponinas en un paciente con DT compatible con isquemia miocárdica, acompañado o no de alteraciones en el electrocardiograma (ECG), permite no solo el diagnóstico de infarto de miocardio², sino la estratificación del riesgo para establecer la mejor estrategia terapéutica³.

Filiación de los autores:

¹Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII. IISPV. Universidad Rovira Virgili, Tarragona, España.

²Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia.

Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia:

Alfredo Bardají
Servicio de Cardiología
Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII
C/ Dr. Mallfré Guasch, 4
43007 Tarragona, España

Correo electrónico:

abardaji@comt.es

Información del artículo:

Recibido: 18-5-2017

Aceptado: 23-7-2017

Online: 00-00-2017

Editor responsable:

Aitor Alquézar, MD, PhD.

En los SU es frecuente la determinación de troponina por diferentes motivos. El principal es descartar un SCA en pacientes con DT. Sin embargo, también se solicita en pacientes sin DT y sospecha de SCA por otros motivos (alteraciones del ECG, antecedentes de diabetes, etc.)⁴. Algunos pacientes con SCA se presentan con clínica de disnea, síncope u otros síntomas, y en estos casos el DT no es percibido o expresado por el paciente. Este hecho condiciona que, en la práctica clínica, a una importante proporción de pacientes atendidos en el SU por sintomatología variada pero en ausencia de DT, se realice determinación seriada de troponina con intención diagnóstica (infarto de miocardio)⁵ o para establecer el pronóstico (por ejemplo, en la insuficiencia cardiaca)⁶.

Esta circunstancia hace que nos encontremos con cuatro grupos de sujetos, según la presencia o no de DT y la elevación o no de troponina. Estudios previos demuestran que en los pacientes atendidos en un SU que no tienen un SCA, la elevación de troponina identifica a un grupo heterogéneo de pacientes con variadas etiologías⁷, pero con un pronóstico adverso a corto y largo plazo tanto si son ingresados⁵ como si son dados de alta directamente desde urgencias⁸.

La hipótesis de nuestro estudio es que, en los pacientes con ausencia de DT y elevación de troponina, la probabilidad de SCA es mucho menor que con DT lo que condiciona no solo la presencia de diagnósticos alternativos sino también un manejo clínico/farmacológico diferente, con un peor pronóstico a corto y largo plazo. El objetivo de nuestro estudio fue caracterizar la población atendida en un SU con presencia o ausencia de DT y troponina elevada o no elevada, analizar los diagnósticos clínicos finales en estos grupos, y comparar el pronóstico en un seguimiento a un año en los pacientes con ausencia de DT y troponina elevada en relación al resto de grupos.

Método

Estudio observacional de cohortes retrospectivo que incluyó a todos los pacientes atendidos por cualquier causa en el SU de un hospital universitario entre enero 2012 y diciembre de 2013 y a los que se les había solicitado al menos una determinación de troponina I (Tnc I). Nuestro protocolo establece la determinación de una primera Tnc I a la llegada y otra adicional a las 6-8 horas siguientes. La identificación de los pacientes se realizó a partir de los listados de determinaciones analíticas urgentes realizadas por el laboratorio del centro y se cuantificaron el número de determinaciones de troponina de cada paciente, y el valor máximo detectado. Los criterios de exclusión fueron la presencia inicial de parada cardiaca, pacientes menores de 18 años y aquellos con imposibilidad para el seguimiento por residencia fuera de nuestra área de referencia directa. El comité de ética local aprobó la realización de este proyecto.

Las determinaciones de Tnc I se realizaron con la técnica de inmunoanálisis (Tnc I-Ultra de Siemens, Advia Centaur) en un mismo laboratorio. Los límites infe-

rior y superior de detección fueron los establecidos por el fabricante, 6 y 5.000 ng/L respectivamente. En determinaciones inferiores al límite detectable se asumió el valor 0 y en las superiores al valor 5.000 ng/L, se utilizó el valor 5.000. El punto de decisión utilizado para considerar el valor de Tnc I elevado fue 40 ng/L, que corresponde al percentil 99, determinado con un coeficiente de variación inferior al 10%.

Se recogieron los datos demográficos, antecedentes personales, motivo de la atención en urgencias, variables clínicas, analíticas, ECG y exploraciones realizadas (prueba de esfuerzo, ecocardiograma, cateterismo cardiaco). Se analizó si el paciente ingresaba en el hospital o era dado de alta directamente desde urgencias, y el diagnóstico clínico final, establecido a criterio del médico tratante.

La población analizada fue distribuida en cuatro grupos según el síntoma fundamental a la llegada a urgencias y la positividad en la determinación de troponina: DT con Tnc I no elevada, ausencia de DT con Tnc I no elevada, DT con Tnc I elevada, y ausencia de DT con Tnc I elevada. En todos los grupos podían existir otros síntomas acompañantes, que no se tuvieron en cuenta para una nueva subclasificación de los pacientes (dolor epigástrico, dolor dorsal, etc.).

El seguimiento se realizó durante un año, a través de la revisión de la historia clínica electrónica ambulatoria y de los registros de mortalidad, o en su defecto por contactos telefónicos con el paciente, o con los familiares del mismo en caso de haber fallecido. Se obtuvo datos de seguimiento en el 96% de los pacientes de la muestra. La variable de resultado principal fue la mortalidad por cualquier causa a los 30 días y al año de seguimiento. También se analizó el reingreso por infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardiaca a 30 días y al año de seguimiento.

Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar, y las variables categóricas mediante valores absolutos y porcentajes. La asociación entre variables cuantitativas y categóricas se realizó con el análisis de la varianza, y la asociación entre variables categóricas mediante el análisis de las tablas de contingencia y el test de la ji cuadrado. El análisis de supervivencia de los cuatro grupos diagnósticos se realizó con el método de Kaplan-Meier, comparándose mediante el log rank test. La asociación entre variables cuantitativas y cualitativas con la supervivencia se analizó con el método de riesgos proporcionales de Cox bivariante y multivariante. En el modelo ajustado para el análisis multivariante, se introdujeron todas las variables que habían resultado significativas en el análisis bivariante, además de la edad y el sexo. Para la comparación entre los cuatro grupos diagnósticos se tomó como referencia al grupo con DT y Tnc I no elevada. Se utilizó la técnica de eliminación escalonada retrógrada (con un valor de p de entrada < 0,05 y un valor de p de salida > 0,1). Los resultados se presentan en forma de *hazard ratio* (HR), junto con los intervalos de confianza (IC) del 95%. El nivel de significación estadística se estableció en p < 0,05. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS 23 para Windows (SPSS, Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

Resultados

La población total incluida en el estudio fue de 3.629 pacientes, quedando distribuidos en los cuatro grupos que muestra la Figura 1. En la Tabla 1 se presentan las características clínicas de los grupos analizados. Los pacientes con ausencia de DT y Tnc I elevada, con respecto a otros grupos, eran de mayor edad, tenían más factores de riesgo cardiovascular (diabetes e hipertensión) y más comorbilidades (antecedente de insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar crónica e insuficiencia renal moderada a grave). El grupo diagnóstico sin DT y Tnc I elevada se presentaba con un peor estado hemodinámico, con mayor taquicardia e hipoxemia. En el ECG presentaban en mayor proporción fibrilación auricular y trastornos de la conducción intraventricular. En la analítica realizada destacaba la presencia de mayor hiperglucemia, anemia y peor filtrado glomerular. Fueron sometidos con menor frecuencia a exploraciones como prueba de esfuerzo, ecocardiograma y coronariografía, respecto a aquellos con presencia de DT. Se decidió el ingreso hospitalario en el 62,6% de los pacientes con ausencia de DT y Tnc I elevada, en contraste con un ingreso del 80,1% entre los pacientes con DT y Tnc I elevada. La mortalidad hospitalaria en pacientes con ausencia de DT y Tnc I elevada fue del 11,9%, significativamente superior a la de los otros grupos analizados.

El diagnóstico fundamental entre los pacientes con DT y Tnc I elevada fue el SCA, que contrasta con un diagnóstico de SCA en tan solo el 13,6% de los pacientes sin DT con Tnc I elevada. En estos últimos pacientes, el diagnóstico más frecuente fue el de insuficiencia cardíaca, patología respiratoria y taquiarritmias, seguido de otros múltiples y variados diagnósticos (Tabla 2).

En el análisis de supervivencia a los 12 meses de se-

guimiento, los cuatro grupos de pacientes tuvieron una tendencia significativamente diferente, con un exceso de mortalidad en el grupo de ausencia de DT y Tnc I elevada (log rank test $p < 0,001$) (Figura 2). La Tabla 3 muestra los eventos cardiovasculares a 30 días y un año. Durante el seguimiento se objetivó una mayor mortalidad en el grupo diagnóstico sin DT y con elevación de Tnc I a partir de los 30 días de seguimiento, manteniéndose la tendencia hasta el año de seguimiento. Se demostró mayor proporción de reingreso por insuficiencia cardíaca al año de seguimiento en pacientes sin DT con Tnc I elevada con respecto a los otros grupos analizados, sin diferencias significativas a los 30 días. Sin embargo, los reingresos por infarto de miocardio fueron significativamente más frecuentes en pacientes con DT y Tnc I elevada a partir del mes de seguimiento.

La Tabla 4 presenta el modelo multivariable para la predicción de mortalidad a un año para los distintos grupos diagnósticos. La edad y los antecedentes de insuficiencia cardíaca y de enfermedad cerebrovascular, así como la presencia de anemia, hiperglicemia y creatinina elevada, fueron factores independientes relacionados con mayor mortalidad. Los pacientes con troponina elevada sin DT tuvieron peor supervivencia (HR para pacientes con ausencia de DT y Tnc I elevada respecto a DT con Tnc I no elevada = 5,130; IC 95%, 3,291-7,996; $p < 0,001$).

Discusión

Nuestro estudio pone en evidencia que la ausencia de DT en pacientes atendidos en urgencias que tienen una Tnc I elevada identifica a un grupo heterogéneo de pacientes con un peor pronóstico, en comparación con el resto de grupos estudiados. Este peor pronóstico es

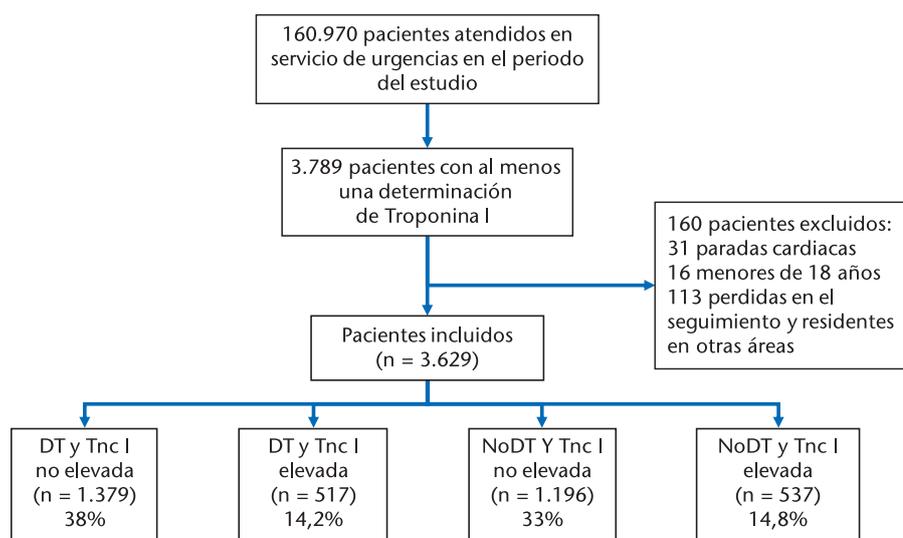


Figura 1. Flujograma de pacientes. DT: dolor torácico; NoDT: ausencia de dolor torácico; Tnc I: troponina I.

Tabla 1. Características basales y diagnóstico final, según grupos diagnósticos

	DT y Tnc I no elevada N = 1.379 n (%)	NoDT y Tnc I no elevada N = 1.196 n (%)	DT y Tnc I elevada N = 517 n (%)	NoDT y Tnc I elevada N = 537 n (%)	P
Datos demográficos					
Edad años, [media (DE)]	61,37 (16,4)	66,78 (15,9)	66,95 (15,4)	74,92 (13,6)	< 0,001
Mujer	627 (45,5)	525 (43,9)	173 (33,5)	229 (42,6)	< 0,001
Antecedentes y comorbilidades					
Diabetes	264 (19,1)	289 (24,2)	169 (32,7)	203 (37,8)	< 0,001
Hipertensión	725 (52,6)	697 (58,3)	365 (70,6)	410 (76,4)	< 0,001
Tabaquismo activo	449 (32,6)	341 (28,5)	256 (49,5)	172 (32,0)	< 0,001
Infarto de miocardio	261 (18,9)	175 (14,6)	149 (28,8)	134 (25)	< 0,001
Insuficiencia cardiaca	44 (3,2)	79 (6,6)	33 (6,4)	101 (18,8)	< 0,001
Enfermedad vascular periférica	51 (3,7)	60 (5,0)	60 (11,6)	73 (13,6)	< 0,001
Enfermedad cerebrovascular	61 (4,4)	90 (7,5)	41 (7,9)	93 (17,3)	< 0,001
Enfermedad pulmonar crónica	196 (14,2)	221 (18,5)	95 (18,4)	140 (26,1)	< 0,001
IRC moderada o severa	34 (2,5)	70 (5,9)	72 (13,9)	121 (22,5)	< 0,001
Constantes clínicas					
FC (lpm) [media (DE)]	78 (20)	81 (25)	85 (26)	91 (30)	< 0,001
PA sistólica (mmHg) [media (DE)]	139 (23)	138 (26)	141 (28)	133 (32)	< 0,001
Sat. O ₂ [media (DE)]	98 (2)	98 (3)	97 (3)	93 (6)	< 0,001
Electrocardiograma					
ST elevado	25 (1,9)	10 (0,9)	103 (20,2)	16 (3,2)	< 0,001
ST deprimido	36 (2,7)	14 (1,3)	105 (20,6)	32 (6,5)	< 0,001
T negativa	155 (11,7)	100 (9,1)	119 (23,4)	44 (8,9)	< 0,001
BRI o BRD	147 (11,1)	158 (14,4)	92 (18,1)	138 (26)	< 0,001
Fibrilación auricular	124 (9,3)	189 (17,2)	85 (16,7)	158 (32,0)	< 0,001
Análítica					
Glucemia (mg/dl) [media (DE)]	116,00 (42,8)	131,22 (66,8)	148,76 (73,3)	166,55 (86,0)	< 0,001
Creatinina (mg/dl) [media (DE)]	0,92 (0,6)	1,0 (0,6)	1,28 (1,3)	1,73 (2,2)	< 0,001
Hemoglobina (g/100 ml) [media (DE)]	13,58 (1,8)	13,34 (2,1)	13,36 (2,1)	12,40 (2,4)	< 0,001
FG (mL/min/1,73 m ²) [media (DE)]	89,05 (27,7)	84,14 (40,9)	77,0 (32,7)	57,53 (33,4)	< 0,001
Exploraciones					
Ergometría	204 (4,8)	12 (1)	25 (4,8)	4 (0,7)	< 0,001
Ecocardiograma	207 (15)	155 (13)	400 (77,4)	215 (40)	< 0,001
Cateterismo	59 (4,3)	8 (0,7)	278 (53,8)	45 (8,4)	< 0,001
Ingreso hospitalario	171 (12,4)	278 (23,2)	414 (80,1)	336 (62,6)	< 0,001
Muerte en hospital	2 (0,1)	20 (1,7)	16 (3,1)	64 (11,9)	< 0,001

DT: dolor torácico; NoDT: ausencia de dolor torácico; Tnc I: troponina I; IRC: insuficiencia renal crónica; FC: frecuencia cardiaca; PA: presión arterial; Sat. O₂: saturación arterial de oxígeno; BRI: bloqueo de rama izquierda; BRD: bloqueo de rama derecha; FG: filtrado glomerular.

debido, por un lado, a la mayor carga de comorbilidad que tienen estos pacientes, por otro, a los diferentes

diagnósticos en los que la elevación de troponinas conlleva una evolución adversa. Es probable que la ausencia

Tabla 2. Diagnóstico principal al alta según grupos diagnósticos

	DT y Tnc I no elevada N = 1.379 n (%)	NoDT y Tnc I no elevada N = 1.196 n (%)	DT y Tnc I elevada N = 517 n (%)	NoDT y Tnc I elevada N = 537 n (%)	P
Síndrome coronario agudo	58 (4,2)	1 (0,1)	339 (65,6)	39 (7,3)	< 0,001
Dolor torácico	892 (64,7)	0	32 (6,2)	0	< 0,001
Insuficiencia cardiaca	21 (1,5)	79 (6,6)	22 (4,3)	117 (21,8)	< 0,001
Tromboembolismo pulmonar	4 (0,3)	6 (0,5)	6 (1,2)	10 (1,9)	0,001
Patología respiratoria*	76 (5,5)	112 (9,4)	17 (3,3)	91 (16,9)	< 0,001
Taquiarritmia	66 (4,8)	96 (8,0)	37 (7,2)	35 (6,5)	0,009
Bradiarritmia	5 (0,4)	32 (2,7)	1 (0,2)	21 (3,9)	< 0,001
Crisis hipertensiva	22 (1,6)	25 (2,1)	3 (0,6)	3 (0,6)	0,026
Miocarditis/Pericarditis	42 (3,0)	3 (0,3)	22 (4,3)	0 (0)	< 0,001
Enfermedad cerebrovascular	5 (0,4)	40 (3,3)	1 (0,2)	25 (4,7)	< 0,001
Patología digestiva*	33 (2,4)	222 (18,6)	5 (1,0)	26 (4,8)	< 0,001
Insuficiencia renal	0 (0)	5 (0,4)	2 (0,4)	16 (3,0)	< 0,001
Anemia	15 (1,1)	12 (1)	6 (1,2)	4 (0,7)	0,903
Patología infecciosa*	10 (0,7)	24 (2,0)	5 (1,0)	14 (2,6)	0,006
Síncope	3 (0,2)	168 (14)	0 (0)	26 (4,8)	< 0,001
Otros diagnósticos	127 (9,2)	371 (31,1)	19 (3,6)	110 (20,4)	< 0,001

T: dolor torácico; NoDT: ausencia de dolor torácico; Tnc I: troponina I.

*La variable "patología respiratoria" incluye infección de vías respiratorias o exacerbación de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). La variable "patología digestiva" no incluye las hemorragias gastrointestinales.

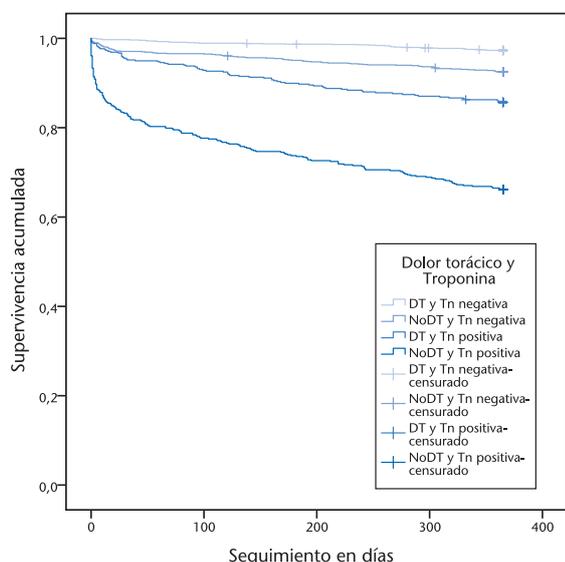


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad a 12 meses en cuatro grupos de pacientes. DT: dolor torácico NoDT: ausencia de dolor torácico; Tnl: troponina I.

de herramientas terapéuticas para minimizar el daño miocárdico en pacientes con ausencia de SCA también pueda contribuir en este sentido. Además, el diagnóstico más frecuente en este grupo es la insuficiencia cardiaca aguda, la cual sabemos que tiene una elevada mortalidad⁹, especialmente en aquellos pacientes con troponina elevada¹⁰⁻¹¹. Estos resultados son de gran interés para el médico de urgencias que atiende a pacientes complejos en los que se plantea un diagnóstico diferencial amplio.

La implementación de ensayos analíticos con troponinas sensibles y ultrasensibles en la práctica clínica ha facilitado el rápido descarte de un SCA en pacientes con sospecha clínica que acuden a SU debido a su alta sensibilidad y alto valor predictivo negativo comparado con ensayos analíticos convencionales¹²⁻¹³. Sin embargo, debido a la escasa especificidad, la correcta identificación de pacientes con SCA sigue siendo un gran reto. Los síntomas por los que el paciente se presenta en urgencias determinan la probabilidad pretest para un SCA y tienen que ser tenidos en cuenta para el correcto diagnóstico final del paciente. Los pacientes que se

Tabla 4. Análisis multivariable por regresión de Cox para mortalidad a un año

	HR	IC95%		p
		Inferior	Superior	
Edad (años)	1,039	1,028	1,050	< 0,001
Hombres	1,305	1,011	1,686	0,041
Antecedentes de ECV	1,498	1,099	2,043	0,011
PA Sistólica	0,989	0,985	0,993	< 0,001
Sat. O ₂	0,961	0,943	0,979	< 0,001
Primera glucemia	1,002	1,001	1,004	0,001
Primera creatinina	1,173	1,083	1,272	< 0,001
Hemoglobina	0,909	0,862	0,958	< 0,001
Grupos diagnósticos				
DT y Tnc I no elevada	1 (Ref.)			
NoDT y Tnc I no elevada	1,943	1,225	3,081	0,005
DT y Tnc I elevada	3,856	2,441	6,093	< 0,001
NoDT y Tnc I elevada	5,130	3,291	7,996	< 0,001

Valores ajustados por: edad, sexo, antecedentes de insuficiencia cardiaca, de infarto de miocardio, de hipertensión arterial, de tabaquismo, de diabetes, de patología renal, enfermedad pulmonar y enfermedad cerebrovascular, presión arterial sistólica, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno, glucemia, creatinina, hemoglobina, fibrilación auricular.

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ECV: enfermedad cerebrovascular; PA: presión arterial; Sat. O₂: saturación arterial de oxígeno; DT: dolor torácico; NoDT: ausencia de dolor torácico; Tnc I: troponina I. Ref: referencia.

presentan en urgencias tienen gran variedad de síntomas, pero el DT atípico y la disnea son las causas principales por las que se solicita una determinación de troponina¹⁴.

Nuestro estudio es similar a otros reportados previamente, pero aporta importantes novedades. En primer lugar, se ha realizado con una troponina contemporánea, considerada sensible, que tiene un coeficiente de variación inferior al 10% en su nivel percentil 99 para considerar la posibilidad de infarto de miocardio¹⁵. En este sentido, contrasta con el estudio de Swinkels *et al.*, realizado en una serie retrospectiva de un hospital docente holandés en el que midieron la troponina en todos los pacientes que no tenían DT¹⁶ y que utilizaron una troponina de primera generación (Troponina Abbot AxSYM con un nivel de positividad de 2 ug/l). Los síntomas en estos pacientes era muy variados: disnea, pérdida de conciencia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, etc. Solo observaron troponinas elevadas en un 3,6% de todos los pacientes analizados. De todos ellos, se diagnosticó un infarto de miocardio en un paciente e infarto subagudo en otros 4, siendo los diagnósticos más fre-

Tabla 3. Eventos en seguimiento a 30 días y al año

	DT y Tnc I no elevada N = 1.379 n (%)	NoDT y Tnc I no elevada N = 1.196 n (%)	DT y Tnc I elevada N = 517 n (%)	NoDT y Tnc I elevada N = 537 n (%)	P
Reingreso por IAM a los 30 días	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	2 (0,4)	0,039
Reingreso por IAM al año	2 (0,1)	2 (0,2)	11 (2,1)	5 (0,9)	< 0,001
Reingreso por IC a los 30 días	0 (0)	1 (0,13)	1 (0,1)	0 (0)	0,387
Reingreso por IC al año	5 (0,4)	6 (0,5)	9 (1,7)	17 (3,2)	< 0,001
Mortalidad a los 30 días	4 (0,3)	35 (2,9)	23 (4,4)	90 (16,8)	< 0,001
Mortalidad al año	37 (2,7)	90 (7,5)	74 (14,3)	182 (33,9)	< 0,001

Los valores se expresan en n (%). DT: dolor torácico; NoDT: ausencia de dolor torácico; Tnc I: troponina I; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardiaca.

cuentas neumonía, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, etc. La mortalidad entre los pacientes con troponina elevada a un año fue del 63%, pero solo el 4,9% tuvieron un infarto no fatal. El estudio de Ritter *et al.*, realizado en un solo centro y con un ensayo analítico de primera generación, es más similar al nuestro, ya que analiza a todos los pacientes atendidos en urgencias a los que se les solicita una determinación de troponina¹⁷. La mayoría de pacientes con troponina determinada (61%) no tenían DT. Estos pacientes raramente fueron diagnosticados de SCA y tuvieron una mortalidad del 22% en un seguimiento a 200 días, en contraste a la mortalidad del 6% en pacientes con DT.

En segundo lugar, nuestro estudio analiza a todos los pacientes atendidos en urgencias que, por cualquier motivo (DT o no), se les solicita una determinación de troponina, sean ingresados o dados de alta. Este aspecto nos evita sesgos en la selección de los pacientes, como ocurre en el estudio de Carlson *et al.*, en el que solo analiza 92 pacientes ingresados sin DT con troponina elevada y los compara con un grupo control de 91 pacientes también ingresados con DT y troponina elevada¹⁸. El síntoma fundamental en los pacientes que no tenían DT era la disnea, seguida de alteración del estado mental y síncope. En este grupo de pacientes el diagnóstico final fue de infección (24%) seguido de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) agudizada (7,6%), urgencia hipertensiva (6,5%), sangrado gastrointestinal (5,4%) y otros. Solamente el 1,1% tenía infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

En tercer lugar, nuestro estudio focaliza y cuantifica los síntomas por los que un médico de urgencias solicita una determinación de troponina y los diagnósticos finales que tienen los pacientes con ausencia de DT. En este sentido, Kamali *et al.* han analizado de otra manera los síntomas por los que los médicos de urgencias solicitan una determinación de troponina¹⁹. En esta serie de 1.151 pacientes analizados de forma retrospectiva, los síntomas fueron obvios de SCA en el 1,8% de los pacientes, en el 21,7% existía una fuerte sospecha de SCA, en el 38,1% tenían una vaga sospecha de SCA y en el 38,3% no había sospecha de SCA.

Finalmente, nuestro estudio pone de manifiesto el diferente rendimiento diagnóstico para el diagnóstico de SCA en función del síntoma por el que se presenta el paciente, y en el que el diagnóstico final es el que decide el médico tratante y no unos expertos que recodifican los diagnósticos en función de la revisión de las historias clínicas. En este sentido, el estudio de Biener *et al.* también analiza el diagnóstico de SCA en función de si el paciente tiene DT típico (82,7%), disnea (10,4%) o síntomas atípicos (21,4%)²⁰. En estos 3 grupos de pacientes, el rendimiento diagnóstico de la troponina fue diferente, siendo el grupo con DT típico en el que la troponina tenía una mejor área debajo de la curva ROC (0,823). En esta serie, de forma similar a la nuestra, la disnea se asoció a un incremento de mortalidad a un año (HR 2,26; IC95%:1,26-4,43, $p = 0,008$) con respecto a los pacientes con DT típico.

Se trata de un estudio retrospectivo realizado en un único centro hospitalario, lo cual constituye una limitación, dado lo heterogéneo de los servicios de urgencias hospitalarios en España, algunos con unidades de dolor torácico, con otros tipos de troponina, presencia o no de especialista en cardiología, etc. Entre los criterios de exclusión hemos excluido pacientes con parada cardíaca, que en algunos casos podría tratarse de un SCA. En nuestro estudio la solicitud de troponina ha sido a criterio del médico tratante, así como la realización de otras exploraciones para llegar al diagnóstico final en cada uno de los pacientes²¹. Así mismo, el diagnóstico final es el que ha asignado el médico tratante, y no los autores de este estudio. Otra limitación es el hecho de que nosotros hemos analizado la variable Tnc I como categórica elevada/no elevada, y que no hemos realizado un análisis de la cinética de la troponina, lo que no ha permitido identificar el momento de máxima elevación de la Tnc I, con lo que es posible que hayamos perdido información pronóstica. Finalmente, no hemos podido caracterizar el DT en típico, atípico o no coronario por información insuficiente en los datos de la historia clínica electrónica.

En conclusión, este estudio pone de manifiesto que ante un paciente atendido en urgencias en ausencia de DT y que tiene troponina elevada, existe un amplio espectro de diferentes diagnósticos, todos ellos marcados por un pronóstico adverso que depende fundamentalmente de la elevada edad de los pacientes y de su comorbilidad, pero también de la misma elevación de troponina. Así, la troponina elevada en estos pacientes sirve para identificar un grupo de alto riesgo en el que serían necesarias estrategias, todavía por definir, para intentar mejorar su pronóstico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con el presente artículo.

Financiación

Los autores declaran la no existencia de financiación en relación al presente artículo.

Responsabilidades éticas

El Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Joan XXIII de Tarragona aprobó la realización del estudio y eximió la solicitud de consentimiento informado.

Todos los pacientes otorgaron su consentimiento para participar en el estudio.

Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares

Bibliografía

- 1 Barrabes J. Comments on the 2015 ESC Guidelines for the Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:1061-7.
- 2 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;7:275-95.
- 3 Roffi M. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;17:831-72.
- 4 Coronado BE, Pope JH, Griffith JL, Beshansky JR, Selker HP. Clinical features, triage, and outcome of patients presenting to the ED with suspected acute coronary syndromes but without pain: a multicenter study. *Am J Emerg Med.* 2004;22:568-74.
- 5 Bardají A, Cediél G, Carrasquer A, de Castro R, Sánchez R, Boqué C. Troponin elevation in patients without acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2015;6:469-76.
- 6 Kociol RD, Pang PS, Gheroghiade M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1071-8.
- 7 Cediél G, González del Hoyo M, Carrasquer A, Sánchez R, Boque C, Bardaji A, et al. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial injury. *Heart.* 2017;103:616-22.
- 8 Cediél G, Carrasquer A, Sánchez R, Boqué C, González-del-Hoyo M, Bardaji A. Pronóstico a un año de la elevación de troponina I en los pacientes dados de alta directamente desde un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias.* 2016;28:298-304.
- 9 Llorens P, Escoda R, Miró O, Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, et al. Características clínicas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda atendidos en servicios de urgencias españoles: Registro EAHFE (Epidemiology of Acute Heart Failure in Spanish Emergency Departments). *Emergencias.* 2015;27:11-22.
- 10 Jacob J, Martín-Sánchez FJ, Herrero P, Miró O, Llorens P. Valor pronóstico de la troponina en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda atendidos en los Servicios de Urgencias hospitalarios españoles: estudio TROPICA (TROPOnina en Insuficiencia Cardiaca Aguda). *Med Clin (Barc).* 2013;140:145-51.
- 11 Jacob J, Roset A, Miró O, Alquézar A, Herrero P, Martín-Sánchez FJ, et al. EAHFE – TROPICA2 study. Prognostic value of troponin in patients with acute heart failure treated in Spanish hospital emergency departments. *Biomarkers.* 2017;22:337-44.
- 12 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;361:858-67.
- 13 Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp D, Sinning C, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;361:868-77.
- 14 Goodman DA, Kavsak PA, Hill SA, Worster A. Presenting characteristics of patients undergoing cardiac troponin measurements in the emergency department. *CJEM.* 2015;17:62-6.
- 15 Apple FS, Collinson PO; IFCC Task Force of high-sensitivity cardiac troponin assays. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem.* 2012;58:54-61.
- 16 Swinkels BM, Sonke GS, Muller HP, Peters RH. Prevalence and clinical significance of an elevated cardiac troponin I in patients presenting to the Emergency Department without chest pain. *Eur J Intern Med.* 2006;17:92-5.
- 17 Ritter D, Lee PA, Taylor JF, Hsu L, Cohen JD, Chung HD et al. Troponin I in patients without chest pain. *Clin Chem.* 2004;50:112-9.
- 18 Carlson ER, Percy RF, Angiolillo DJ, Conetta DA. Prognostic significance of troponin T elevation in patients without chest pain. *Am J Cardiol.* 2008;102:668-71.
- 19 Kamali A, Söderholm M, Ekelund U. What decides the suspicion of acute coronary syndrome in acute chest pain patients?. *BMC Emerg Med.* 2014;14:9.
- 20 Biener M, Mueller M, Vafaie M, Katus HA, Giannitsis E. Impact of leading presenting symptoms on the diagnostic performance of high-sensitivity cardiac troponin T and on outcomes in patients with suspected acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2015;61:744-51.
- 21 Rubini M, Lopez B, Rubini S, Mueller Ch. Biomarcadores en el paciente con dolor torácico: pasado, presente y futuro. *Emergencias.* 2016; 26:221-6.

5.2 Segundo estudio

Aceptación clínica de la definición universal del infarto de miocardio.

Germán Cediél, Maribel González-del-Hoyo, Gil Bonet, Anna Carrasquer, Carme Boqué,
Alfredo Bardají

Revista Española Cardiología. 2019;72(4):346–361. Doi: 10.1016/j.recesp.2018.03.018

A Coruña, España

^bServicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: jnicolas.lopez.canoa@gmail.com

(J.N. López Canoa).

On-line el 13 de abril de 2018

2. Kawaji T, Shiomi H, Morimoto T, et al. Clinical impact of left ventricular outflow tract obstruction in takotsubo cardiomyopathy. *Circ J*. 2015;79:839-846.
3. Yeh RW, Yu PB, Drachman DE. Takotsubo cardiomyopathy complicated by tamponade: classic hemodynamic findings with a new disease. *Circ J*. 2010;122:1239-1241.
4. Eitel I, Lücke C, Grothoff M, et al. Inflammation in takotsubo cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2010;20:422-431.
5. Núñez Gil JJ, Andrés M, Almedro Delia M, et al. Characterization of tako-tsubo cardiomyopathy in Spain: results from the RETAKO national registry. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:505-512.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez-Castellanos A, Martínez-Sellés M, Mejía-Rentería H, et al. Tako-tsubo syndrome in men: rare, but with poor prognosis. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:703-708.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.03.013>

0300-8932/

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Aceptación clínica de la definición universal del infarto de miocardio



Clinical Acceptance of the Universal Definition of Myocardial Infarction

Sr. Editor:

La determinación de troponina en los servicios de urgencias es de utilidad para distinguir entre el infarto de miocardio (IM) sin elevación del segmento ST y la angina inestable. En la práctica

clínica, las lesiones miocárdicas aguda y crónica son reconocibles debido a un amplio espectro de causas cardíacas y no cardíacas¹. En 2007, la definición universal del IM estableció la clasificación de los pacientes según su etiología². Desde entonces, el término IM tipo 2 se utiliza para describir condiciones clínicas asociadas con lesión miocárdica isquémica en ausencia de placas ateromatosas complicadas. A pesar de que diversos estudios han evidenciado en los pacientes con IM tipo 2 mayores tasas de mortalidad que en los pacientes con IM tipo 1, aún hay discrepancias en dicho pronóstico, posiblemente por los diferentes criterios diagnósticos utilizados³⁻⁵. No obstante, ningún estudio ha demostrado la

Tabla 1

Características clínicas basales de los pacientes según el servicio que da el alta

	Cardiología (n = 119)	Medicina interna (n = 105)	Otros (n = 125)	Urgencias (n = 303)	p
Edad (años)	75 [63-81]	84 [75-88]	72 [59-81]	81 [72-85]	< 0,001
Varones	73 (61,34)	52 (49,52)	76 (60,80)	159 (52,48)	0,128
Infarto de miocardio	29 (24,37)	21 (20,00)	30 (24,00)	80 (26,40)	0,624
Insuficiencia cardíaca	19 (15,97)	21 (20,00)	16 (12,80)	63 (20,79)	0,218
Ictus o AIT	18 (15,13)	19 (18,10)	11 (8,80)	14 (4,61)	0,200
EPOC	23 (19,33)	38 (36,19)	24 (19,20)	94 (31,02)	0,003
Diabetes	41 (34,45)	37 (35,24)	42 (33,60)	118 (38,94)	0,677
Hipertensión arterial	91 (76,47)	80 (76,19)	86 (68,80)	239 (78,88)	0,175
Enfermedad renal crónica	27 (22,69)	17 (16,19)	34 (27,20)	71 (23,43)	0,257
Índice de Charlson	2 [1-3]	2 [1-4]	2 [0-4]	2 [1-4]	0,255
Síntomas					
Dolor torácico	27 (22,69)	17 (16,19)	15 (12,00)	97 (32,01)	< 0,001
Disnea	44 (36,97)	65 (61,90)	30 (24,00)	103 (33,99)	< 0,001
Síncope	25 (21,01)	4 (3,81)	13 (10,40)	17 (5,61)	< 0,001
Otros	30 (25,21)	29 (27,62)	72 (57,60)	127 (41,91)	< 0,001
Electrocardiograma*					
Fibrilación auricular	36 (31,30)	34 (33,66)	21 (19,09)	114 (40,43)	0,001
Signos vitales					
FC (lpm)	90 [67-117]	100 [81-112]	87 [73-109]	87,5 [69-113]	0,126
PAS (mmHg)	134 [119-159]	129 [116-148]	134 [110-159]	134 [119-156]	0,368
SaO ₂ (%)	96 [93-98]	93 [89-96]	97 [92-99]	97 [94-99]	< 0,001
Determinaciones analíticas					
TFGe (ml/min/1,73 m ²)	58,6 [40,2-78,0]	59,3 [39,0-80,2]	45,8 [19,8-82,3]	53,7 [41,0-74,1]	0,021
Hemoglobina (g/l)	130 [109-140]	123 [110-134]	123 [98-139]	124 [112-140]	0,282
TnI máxima (ng/ml)	0,25 [0,08-1,09]	0,12 [0,06-0,46]	0,14 [0,08-0,67]	0,09 [0,06-0,17]	< 0,001

AIT: accidente isquémico transitorio; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; TnI: troponina I.

Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

* Disponibles los datos de electrocardiograma de 115 pacientes admitidos en cardiología, 101 admitidos en medicina interna, 110 admitidos en otros departamentos y 282 no admitidos.

aceptación de dicha clasificación o su uso generalizado en la práctica clínica. Nuestro objetivo es evaluar la concordancia entre el diagnóstico asociado con la elevación de troponina en informes médicos frente al diagnóstico según la definición universal de IM en pacientes con troponina positiva sin síndrome coronario agudo (SCA).

Se realizó un estudio retrospectivo en un hospital universitario que incluyó a todos los pacientes consecutivos ingresados en el servicio de urgencias entre enero de 2012 y diciembre de 2013 con al menos una determinación de troponina. Se excluyó a los pacientes con determinación de troponina inferior al percentil 99 de referencia, edad menor de 18 años, recuperados de parada cardíaca, con miocarditis, residencia fuera del área de referencia e IM tipo 1. Las determinaciones de troponina se realizaron utilizando el mismo inmunoanálisis (troponina I-Ultra de Siemens, Advia Centaur; percentil 99 de referencia, 0,039 ng/ml y coeficiente de variación < 10%). La categorización diagnóstica se realizó por consenso de 2 cardiólogos: a) IM tipo 2 según los criterios utilizados por Saaby et al.⁶ (que utilizó una prueba de troponina contemporánea con mayor imprecisión analítica que el inmunoanálisis utilizado en nuestro estudio), y b) lesión miocárdica sin SCA: pacientes con cifras de troponina altas que no cumplían los criterios de IM tipo 2. El comité ético local aprobó el estudio. Se clasificó a los

pacientes en 4 grupos basados en el servicio que da el alta hospitalaria (cardiología, medicina interna, urgencias y otros). Los diagnósticos asociados con la elevación de la troponina en los informes de alta se clasificaron en 5 categorías: IM de tipo 2, lesión miocárdica sin SCA, SCA secundario, no especificado y otros.

Se incluyó a 652 pacientes en el análisis. La **tabla 1** muestra las características basales. Los pacientes ingresados en medicina interna tenían con más frecuencia antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica; los pacientes ingresados en cardiología y en medicina interna presentaron disnea como principal síntoma, mientras que los síntomas atípicos fueron más frecuentes en los ingresados en otros servicios y en los dados de alta directamente del servicio de urgencias. Entre los 188 pacientes categorizados como IM tipo 2, solo en 6 casos (3,2%) se especificó este diagnóstico en los informes de alta; de los 464 pacientes con lesión miocárdica, solo en 11 (2,4%) se especificó este diagnóstico en los informes de alta. La concordancia general entre esta categorización y el diagnóstico especificado en los informes de alta fue del 2,61% ($\kappa = 0,006$; intervalo de confianza del 95%, -0,002 a 0,013). La **tabla 2** muestra además el análisis según el servicio de alta.

Nuestro estudio demuestra que, en la práctica habitual, algunos pacientes de los servicios de urgencias presentan valores de

Tabla 2

Análisis de la concordancia entre los diagnósticos en los informes de alta frente a la clasificación según la definición universal del IM en el total de la muestra y según el servicio de alta

Diagnósticos al alta	Clasificación según la definición universal del IM		Total
	IM tipo 2	Lesión miocárdica sin SCA	
Total de pacientes			
IM tipo 2	6	1	7
Lesión miocárdica sin SCA	5	11	16
Otros	17	30	47
No especificado	160	422	582
Total	188	464	652
Concordancia, 2,61%; $\kappa = 0,006$ (IC95%, -0,002 a 0,013)			
Cardiología (n = 119)			
IM tipo 2	4	1	5
Lesión miocárdica sin SCA	2	8	10
Otros	7	5	12
No especificado	45	47	92
Concordancia, 10,08%; $\kappa = 0,039$ (IC95%, 0,006-0,074)			
Medicina interna (n = 105)			
IM tipo 2	2	0	2
Lesión miocárdica sin SCA	0	0	0
Otros	3	4	7
No especificado	27	69	96
Concordancia, 1,90%; $\kappa = 0,013$ (IC95%, -0,005 a 0,031)			
Otros (n = 125)			
IM tipo 2	0	0	0
Lesión miocárdica sin SCA	0	1	1
Otros	3	8	11
No especificado	32	81	113
Concordancia, 0,80%; $\kappa = 0,002$ (IC95%, -0,002 a 0,006)			
Urgencias (n = 303)			
IM tipo 2	0	0	0
Lesión miocárdica sin SCA	3	2	5
Otros	4	13	17
No especificado	56	225	281
Concordancia, 0,66%; $\kappa = -0,006$ (IC95%, -0,015 a 0,002)			

IC95%: intervalo de confianza del 95%; IM: infarto de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo.

troponina elevados con una amplia variedad de diagnósticos clínicos. Entre ellos, hay una muy baja especificación del diagnóstico relacionado con la elevación de troponina en los informes de alta, lo que indica falta de aceptación de los términos IM tipo 2 o lesión miocárdica. En algunos casos, los clínicos dudan en asignar el diagnóstico de IM tipo 2 y, en cambio, «aceptan» el diagnóstico de lesión miocárdica. Numerosos motivos pueden explicar este hallazgo: los médicos pueden eludir la clasificación de un paciente con IM tipo 2 o lesión miocárdica debido a la incerteza de que haya enfermedad coronaria subyacente o simplemente para evitar tratamientos con evidencia científica en el IM tipo 1 pero sin suficiente evidencia que respalde su uso en ausencia de una placa aterotrombótica complicada; otra posible explicación es la falta de comprensión de lo que realmente constituye un IM tipo 2. Se considera que, para que el IM de tipo 2 o la lesión miocárdica sean diagnósticos aceptados de manera universal, debe haber un amplio consenso sobre sus criterios diagnósticos; esto debería permitir la homogeneización de la investigación y la identificación de estrategias terapéuticas que modifiquen su pronóstico. Quizá cuando la evidencia llegue a este punto, la aceptación clínica de la terminología incluida en la definición universal del IM estará ampliamente reconocida. Este estudio tiene limitaciones inherentes a su diseño unicéntrico y a la inclusión de pacientes con una sola determinación de troponina, lo que podría influir la asignación de algunos diagnósticos.

German Cediel^{a*}, Maribel González-del-Hoyo^b, Gil Bonet^b, Anna Carrasquer^b, Carme Boqué^c y Alfredo Bardají^b

^aDepartamento de Cardiología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^bDepartamento de Cardiología, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España

^cServicio de Urgencias, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España

* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: gecediel@yahoo.com (G. Cediel).

On-line el 24 de abril de 2018

BIBLIOGRAFÍA

- Bardají A, Cediel G, Carrasquer A, de Castro R, Sánchez R, Boqué C. Troponin Elevation in Patients Without Acute Coronary Syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:469–476.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2007;116:2634–2653.
- Nestelberger T, Boedinghaus J, Badertscher P, et al. Effect of definition on incidence and prognosis of Type 2 myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1558–1568.
- Smilowitz NR, Weiss MC, Mauricio R, et al. Provoking conditions, management and outcomes of type 2 myocardial infarction and myocardial necrosis. *Int J Cardiol.* 2016;218:196–201.
- Cediel G, Gonzalez-Del-Hoyo M, Carrasquer A, Sánchez R, Boqué C, Bardají A. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial injury. *Heart.* 2016;103:616–622.
- Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, et al. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med.* 2013;126:789–797.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.03.018>
0300-8932/

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Ablación con catéter de taquicardia auricular perihisiana desde el seno de Valsalva no coronario tras reemplazo de válvula aórtica



Catheter Ablation of Peri-Hisian Atrial Tachycardia From the Noncoronary Sinus of Valsalva After Aortic Valve Replacement

Sr. Editor:

Una mujer de 77 años, con estenosis aórtica reumática grave y fibrilación auricular paroxística, ingresó para reemplazo de válvula aórtica. Tras la cirugía (bioprótesis aórtica sin sutura Perceval S de 21 mm [Sorin Group] y aislamiento de venas pulmonares con pinza de ablación bipolar por radiofrecuencia), la paciente pasó a la unidad de cuidados intensivos posquirúrgicos. Dos días después, aparecieron rachas incesantes de taquicardia auricular (TA) (figura 1A) con repercusión hemodinámica. Ante la refractariedad al tratamiento con amiodarona y atenolol, se realizó ablación urgente.

Se colocó un catéter de 24 polos (Orbiter, Bard Medical) alrededor del anillo tricuspídeo, con su porción distal en el seno coronario. En la paciente se presentaban espontáneamente rachas de taquicardia de QRS estrecho, con relación A:V 1:1, que alternaba con secuencias de Wenckebach con intervalo A-A constante y V-A variable, lo que permitió confirmar el diagnóstico de TA. El electrograma auricular más precoz en el catéter de 24 polos se encontraba en el *ostium* del seno coronario. Se creó un mapa electroanatómico de la aurícula derecha (sistema de navegación Carto, catéter de ablación irrigado ThermoCool, SmartTouch curva J para mapeo; Biosense Webster) (figura 2), en el que el electrograma auricular más precoz se localizó en el septo interauricular anterior, 8,8 mm posterior al haz de His. Dicha distancia se consideró segura para la ablación con radiofrecuencia (en lugar de

crioablación). La ablación focal (2 aplicaciones; 45 y 65 s; potencia, 35–40 W) finalizó la taquicardia sin que se modificara el intervalo PR (tras 21 y 25 s respectivamente), pero con recurrencia (con la misma longitud de ciclo) tras pocos minutos. Se realizó una extensión superior de la ablación (40 s, 35 W), sin éxito. Por dicho motivo, se creó un mapa electroanatómico de la raíz aórtica, cartografiando específicamente el seno de Valsalva no coronario. La presencia de la prótesis aórtica no dificultó el mapeo. La precocidad máxima de los electrogramas auriculares locales fue similar a la encontrada en el septo interauricular derecho (figura 1B); la distancia entre el punto de máxima precocidad y la prótesis aórtica se consideró segura para la ablación. La ablación focal (aplicación inicial: 45 s, 45–50 W, exitosa; aplicación de seguridad adyacente de 30 s a 50 W) condujo en 17 s a la finalización de la taquicardia (figura 1C), que no volvió a ser inducible. Se dio de alta a la paciente 3 días después, y tras 6 meses de seguimiento se encontraba libre de arritmias sin fármacos antiarrítmicos.

Las TA que surgen del septo interauricular cerca del haz de His son relativamente infrecuentes^{1,2}. La porción anterior del septo interauricular se relaciona con la parte posterior de la raíz aórtica, de modo que estas taquicardias pueden ablacionarse desde el seno no coronario (más raramente desde otros senos de Valsalva). De hecho, su origen teórico es un remanente del tejido que embriológicamente constituye el nódulo retroaórtico³, extensión del nódulo auriculoventricular que se sitúa por debajo del seno no coronario. La ablación desde la raíz aórtica tiene mayores tasas de éxito (88–100%) y menores tasas de recurrencia (0–4%)^{4–6} que la ablación desde el septo interauricular derecho o izquierdo, y además evita el riesgo de bloqueo auriculoventricular que supone la ablación perihisiana desde las aurículas. Por ello, nuestro grupo realiza de manera sistemática el mapeo de la raíz aórtica en la TA,

5.3 Tercer estudio

Prognostic implications of troponin I elevation in emergency department patients with tachyarrhythmia

Maribel González-del-Hoyo, Germán Cediél, Anna Carrasquer, Gil Bonet, Karla Vásquez-Nuñez, Carme Boqué, Samuel Alí, Alfredo Bardají

Clinical Cardiology. 2019 May; 42(5): 546–552. Doi: 10.1002/clc.23175

Prognostic implications of troponin I elevation in emergency department patients with tachyarrhythmia

Maribel González-Del-Hoyo¹  | Germán Cediel²  | Anna Carrasquer¹ | Gil Bonet¹ |
 Karla Vásquez-Nuñez¹ | Carme Boqué³ | Samuel Alí⁴ | Alfredo Bardají¹ 

¹Cardiology Department, University Hospital of Tarragona Joan XXIII, IISPV, Rovira i Virgili University, Tarragona, Spain

²Cardiology Department, University Hospital Germans Trias Pujol, Badalona, Spain

³Emergency Service Department, University Hospital of Tarragona Joan XXIII, IISPV, Rovira i Virgili University, Tarragona, Spain

⁴Clinical Analysis Service, University Hospital of Tarragona Joan XXIII, IISPV, Rovira i Virgili University, Tarragona, Spain

Correspondence

Alfredo Bardají. Cardiology Department, University Hospital of Tarragona Joan XXIII, IISPV, Rovira i Virgili University, Tarragona, Spain, Calle Dr Mallafre Guash 4. 43007. Tarragona, Spain.
 Email: abardaji.hj23.ics@gencat.cat; abardaji@comt.es;

Background: Tachyarrhythmias are very common in emergency medicine, and little is known about the long-term prognostic implications of troponin I levels in these patients.

Hypothesis: This study aimed to investigate the correlation of cardiac troponin I (cTnI) levels and long-term prognosis in patients admitted to the emergency department (ED) with a primary diagnosis of tachyarrhythmia.

Methods: A retrospective cohort study was conducted between January 2012 and December 2013, enrolling patients admitted to the ED with a primary diagnosis of tachyarrhythmia and having documented cTnI measurements. Clinical characteristics and 5-year all-cause mortality were analyzed.

Results: Of a total of 222 subjects with a primary diagnosis of tachyarrhythmia, 73 patients had elevated levels of cTnI (32.9%). Patients with elevated cTnI levels were older and presented significantly more cardiovascular risk factors. At the 5-year follow-up, mortality was higher among patients with elevated cTnI levels (log-rank test $P < 0.001$). In the multivariable Cox regression analysis, elevated cTnI was an independent predictor of all-cause death (hazard ratio, 1.95, 95% confidence interval: 1.08-3.50, $P = 0.026$), in addition to age and prior heart failure.

Conclusion: Patients admitted to the ED with a primary diagnosis of tachyarrhythmia and high cTnI levels have higher long-term mortality rates than patients with low cTnI levels. cTnI is thus a biomarker with predictive capacity for mortality in late follow-up, conferring utility in the risk stratification of this population.

KEYWORDS

arrhythmia, cardiac troponin, emergency department

1 | INTRODUCTION

Cardiac troponin I (cTnI) is a marker of myocardial injury used in establishing a diagnosis of myocardial infarction (MI). This marker is used in addition to ischemic signs and symptoms, with chest pain being one of the most common symptom.¹ However, certain populations, including elderly, diabetic and female patients, may have atypical presentation, leading to worse prognosis. In these populations, the suspicion of acute coronary syndrome (ACS) leads to troponin testing.²⁻⁵ Consequently, it is common for patients admitted to the emergency

department (ED) to undergo cTnI determination, despite not presenting cardiac-related symptoms, such as chest pain.

Likewise, cardiac arrhythmias are very common in the ED and are a reason for cTnI determination as they may occur in the case of MI and may be associated with chest pain, syncope or palpitations. Therefore, it is common to request cTnI to rule out ACS in patients with a primary diagnosis of tachyarrhythmia in the ED. Elevated cTnI levels have been described in patients with cardiac arrhythmias not related to ACS,⁶⁻⁹ but the long-term prognostic value of this elevation is not yet known.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2019 The Authors. *Clinical Cardiology* published by Wiley Periodicals, Inc.

The hypothesis of this study was that patients with a primary diagnosis of tachyarrhythmia and high cTnI levels would have a worse long-term prognosis. Therefore, our study aimed to characterize the population admitted to an ED with a principal diagnosis of tachyarrhythmia in the presence or absence of high cTnI levels, to evaluate the 5-year all-cause mortality and to study the prognostic implications of elevated cTnI.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Study population

A retrospective cohort study involving all patients admitted to the ED with a primary diagnosis of tachyarrhythmia between January 2012 and December 2013 who underwent determination of cTnI levels at the discretion of the attending physician. The principal diagnosis of tachyarrhythmia included atrial fibrillation (AF) or atrial flutter (AFL), paroxysmal supraventricular tachycardia (PSVT) and ventricular tachycardia (VT) and was confirmed by a 12-lead electrocardiogram. We excluded patients living outside the referral area, those below 18 years of age and those with tachyarrhythmia due to acute decompensation resulting from an underlying pathology, such as heart failure (HF), respiratory infection, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or secondary to type 1 MI.

2.2 | Study variables

Patients were identified using laboratory records, and their electronic clinical records were reviewed. The study encompassed the following: demographic variables (sex and age); comorbidities, and cardiovascular risk factors; clinical variables, including reason for consultation, heart rate, blood pressure (BP), oxygen saturation (SaO₂), electrocardiographic findings, laboratory tests (cTnI, hemoglobin, glycemia (blood glucose concentration) and glomerular filtration rate [eGFR] estimated using the Modification of Diet in Renal Disease-4 [MDRD-4]); main cardiac explorations (echocardiogram and exercise stress test). The Ethics Committee of the institution approved the study with no further need for additional informed consent.

2.3 | Troponin I

All analyses of cTnI levels were performed using the same immunoassay techniques (cTnI-Ultra Siemens, Advia Centaur) in the same laboratory. The reference limit for the positivity of the cTnI test was >39 ng/L, corresponding to the 99th percentile of a reference control group, with analytical imprecision expressed by a coefficient of variation below 10%. The analytic performance of this assay has been previously validated.¹⁰ cTnI levels were determined at the time of admission and 6 hours later. We recorded the number of cTnI determinations for each patient, the maximum value and the dynamic rise/fall patterns (changes >20% in cTnI levels). Patients with evidence of a dynamic pattern were classified as acute myocardial injury or as type 2 MI, following Saaby's criteria¹¹; those without evidence of a dynamic pattern were considered to have a chronic myocardial injury.

2.4 | Events

The primary outcome of the study was all-cause mortality at the 5-year follow-up. The secondary outcomes were readmission rates for HF and for MI and the combination of all-cause mortality and readmission rates for MI or HF at the 5-year follow-up. The follow-up events were obtained from patients' electronic clinical records and death registers.

2.5 | Statistical analysis

Continuous variables are reported as median and interquartile range (IQR). Categorical variables are presented as counts and percentages. The baseline characteristics of patients were compared using the Kruskal-Wallis test for continuous variables and Pearson's χ^2 test for categorical variables. Proportions were compared using Fisher's exact test. Survival analysis was performed with the Kaplan-Meier method and compared using the log-rank test. The associations of quantitative and qualitative variables with survival were analyzed using the univariate and multivariate Cox proportional risk models. In the adjusted model for the multivariate mortality analysis, all the variables that were significant in the univariate analysis were introduced. Backward stepwise selection was used with the input *P*-value <0.05 to determine the predictors of mortality. To assess the discrimination benefit of adding cTnI (in a continuous manner) to a clinical model, Harrell's C statistics were used; continuous net reclassification improvement (NRI) was used for reclassification prediction. The results are presented as a hazard ratio (HR) with 95% confidence intervals (CIs). Differences were considered statistically significant at *P* < 0.05. STATA 13.0 (College Station, Texas) was used for all analyses.

3 | RESULTS

3.1 | Baseline characteristics

A total of 1021 patients were admitted to the ED with a primary diagnosis of tachyarrhythmia between January 2012 and December 2013; of these patients, 222 patients had their cTnI levels tested (21.7%) (Figure 1). The median age was 69 years, and half were male. Of these patients, 73 (32.9%) had elevated cTnI levels. Table 1 shows the demographic, clinical and analytical variables according to the presence or absence of elevated cTnI levels. Patients with elevated cTnI levels were older, with a higher prevalence of hypertension, prior history of MI and chronic kidney disease. There were no differences in sex or in comorbidities, such as smoking, COPD, or cerebral or peripheral vascular disease, and the most frequent symptom was chest pain in both groups. At the time of admission, patients with elevated cTnI levels had higher HR (147 vs 133 bpm, *P* < 0.001), a tendency to lower SaO₂, a lower eGFR (64.2 vs 84.1 mL/min/1.73 m², *P* < 0.001), as well as lower values of hemoglobin (12.4 vs 13.9 g/dL, *P* = 0.050) and higher glycemia (143 vs 122 mg/dL, *P* = 0.043). Of all the patients admitted, 28% of those with elevated cTnI levels needed hospital admission compared to 6% without elevated cTnI levels (*P* < 0.001). Hospital mortality was similar in both groups (*P* = 0.55). There were differences in the need for hospital admission depending on the type

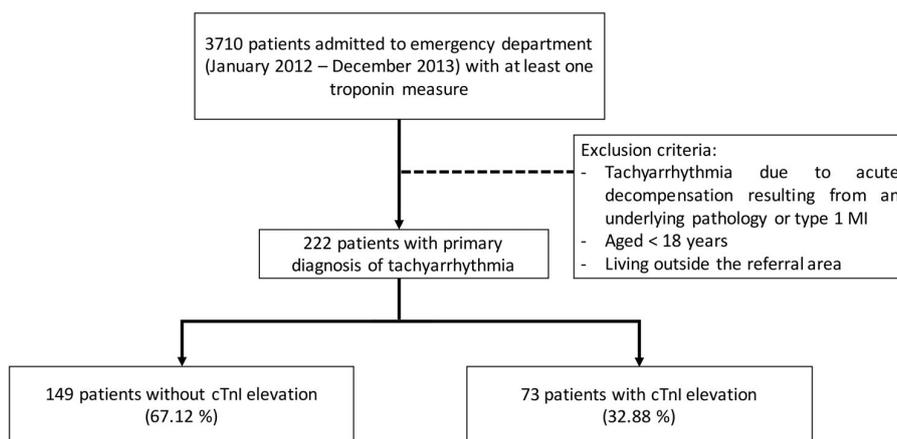


FIGURE 1 Flow diagram of patients. Distribution of patients in the two groups of the study. cTnI, cardiac troponin I; MI, myocardial infarction

TABLE 1 Clinical baseline characteristics of patients

	Not elevated cTnI (n = 149)	Elevated cTnI (n = 73)	P-value
Age, years	67 (60-79)	73 (67-83)	0.002
Female sex	75 (50)	38 (52.1)	0.738
Clinical history			
Diabetes	25 (16.8)	15 (20.6)	0.492
Arterial Hypertension	88 (59.1)	60 (82.2)	0.001
Current or previous smoker	38 (25.5)	20 (27.4)	0.763
Prior MI	17 (11.4)	21 (28.8)	0.001
Congestive heart failure	7 (4.7)	7 (9.6)	0.159
Peripheral arterial disease	6 (4.0)	3 (4.1)	0.977
Stroke or TIA	14 (9.4)	6 (8.2)	0.774
COPD	22 (14.8)	14 (19.2)	0.402
Renal disease	5 (3.4)	10 (13.7)	0.004
Clinical symptoms			
Chest pain	58 (38.9)	37 (50.7)	0.096
Dyspnoea	19 (12.8)	7 (9.6)	0.491
Syncope	4 (2.7)	6 (8.22)	0.062
Other	86 (57.7)	32 (43.8)	0.051
Electrocardiogram			
ST-segment depression	4 (2.7)	5 (7.2)	0.148
Negative T wave	7 (4.8)	5 (7.2)	0.527
Vital signs on admission			
Maximum HR, bpm	133 (113-153)	147 (133-160)	<0.001
SBP, mmHg	130 (113-145)	129 (115-150)	0.928
SaO ₂ , %	98 (96-100)	97 (96-99)	0.053
Laboratory tests			
Glycemia, mg/dL	122 (97-129)	143 (103-153)	0.009
Hemoglobin, g/dL	14 (13-15)	12 (12-15)	0.050
eGFR, mL/min/1.73 m ²	84 (66-100)	64 (46-80)	<0.001
Maximum level of cTnI, ng/L	0.01 (0.01-0.02)	1.61 (0.08-0.63)	<0.001
Clinical management			
Echocardiogram	13 (8.72)	25 (34.25)	<0.001
Exercise stress test	1 (0.67)	2 (2.74)	0.252

Data are presented as No. (%) or median and interquartile range (IQR).

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; cTnI, cardiac troponin I; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HR, heart rate. SBP, systolic blood pressure; SaO₂, arterial oxygen saturation; TIA, transient ischemic attack.

of tachyarrhythmia as follows: 85% of patients with VT, 12% with PSVT and 9% with AF/AFL ($P < 0.001$). The most common type of tachyarrhythmia in the total cohort was AF/AFL in 78.8% of patients, followed by PSVT in 15.3% of patients and VT in 5.9% of patients. Patients with cTnI elevation displayed higher proportions of VT compared to the group of patients without cTnI elevation (16.4% vs 0.7%, $P < 0.001$). The main diagnoses for patients with tachyarrhythmia and elevated cTnI levels according to the presence or absence of a dynamic pattern of cTnI were as follows: 29 patients (45%) had type 2 MI; 24 patients (37%) had acute myocardial injury; and 11 patients (17%) had chronic myocardial injury.

3.2 | Events

During a median follow-up of 56 months (IQR 49-64), 51 patients died (23%), 21 patients were readmitted for HF (10%), and 5 patients were readmitted for MI (2%). Patients with elevated cTnI levels had a higher 5-year all-cause mortality (log-rank test $P < 0.001$) (Figure 2), evident 2 years after diagnosis and increasing after that (Table 2). There were no differences in readmission due to HF or MI. In combined events at 5 years, patients with cTnI elevation had a worse prognosis, mainly driven by increased mortality. It is notable that within the first 30 days, there were no differences in mortality or readmissions due to HF between the two groups, and none of the patients were readmitted for MI. Elevated cTnI levels were found to be a marker associated with higher mortality at the 5-year follow-up in the univariate Cox regression analysis (HR: 2.67, 95% CI: 1.54-4.63, $P < 0.001$), together with other variables, such as age, prior MI, prior HF and initial presentation with syncope, glycemia, eGFR and anemia. In the multivariate Cox regression analysis, cTnI elevation remained associated with mortality (HR: 1.95, 95%CI: 1.08-3.50, $P = 0.026$), in addition to age and prior HF (Table 3). The addition of cTnI to a clinical model (containing variables independently associated with the primary endpoint as follows: age, prior HF, and glycaemia) improved discrimination, increasing Harrell's C statistics from 0.78 to 0.81; the associated continuous NRI was 0.43 (95%CI: 0.09-0.84), corresponding to 15.1% of patients being reclassified.

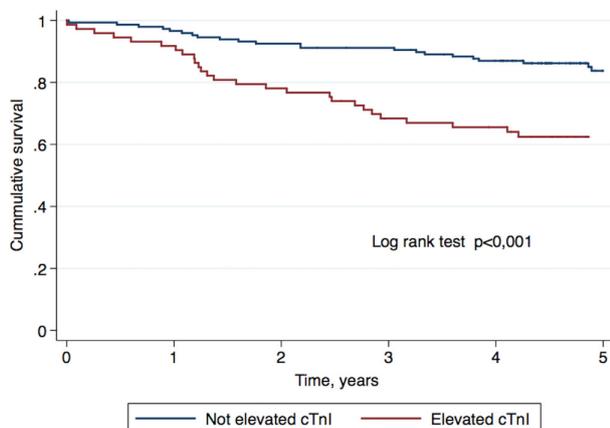


FIGURE 2 Kaplan-Meier survival at 5-year follow-up in patients with and without elevated cardiac troponin I levels

TABLE 2 Five-year follow-up events in different time ranges

Event	Follow up	Not elevated cTnI (n = 149)	Elevated cTnI (n = 73)	P-value
Mortality	30 days	1 (0.67)	1 (1.37)	0.605
	1 year	5 (3.36)	6 (8.22)	0.117
	2 years	11 (7.38)	16 (21.92)	0.002
	4 years	19 (12.75)	25(34.25)	<0.001
	5 years	22 (14.77)	27(36.99)	<0.001
Readmission for MI	30 days	0 (0)	0 (0)	1.000
	1 year	2 (1.34)	0 (0)	1.000
	2 years	3 (2.01)	0 (0)	0.553
	4 years	4 (2.68)	1 (1.37)	1.000
	5 years	4 (2.68)	1 (1.37)	1.000
Readmission for HF	30 days	3 (2.01)	1 (1.37)	1.000
	1 year	3 (2.01)	2 (2.74)	0.665
	2 years	4 (2.68)	5 (6.85)	0.159
	4 years	8 (5.37)	7 (9.59)	0.239
	5 years	13 (8.72)	7 (9.59)	0.833
Combined event (mortality, readmission for MI, readmission for HF)	30 days	4 (2.68)	2 (2.74)	0.643
	1 year	9 (6.04)	8 (10.96)	0.195
	2 years	16 (10.74)	19 (26.03)	0.003
	4 years	27 (18.12)	30 (41.10)	<0.001
	5 years	35 (23.49)	32 (43.84)	0.002

Abbreviations: cTnI, cardiac troponin I; HF, heart failure; MI, myocardial infarction.

4 | DISCUSSION

This study shows that one-third of patients with a principal diagnosis of tachyarrhythmia admitted to the ED had elevated cTnI levels. This group of patients was identified as a high-risk population due to older age, worse cardiovascular risk profile, and higher long-term mortality. Therefore, cTnI emerges as a biomarker with predictive capacity for mortality in long-term follow-up, conferring utility in the stratification of risk in this population. In the ED, cTnI testing is a common tool used for the diagnosis of MI. However, elevated cTnI levels are frequently encountered in various clinical situations, such as pulmonary thromboembolism, HF, and sepsis and is associated with poor prognosis.¹²⁻¹⁴ In previous studies, it has been shown that a high proportion of patients admitted to the ED present cTnI elevation in clinical contexts other than acute atherothrombotic plaque disruption (type 1 MI) and that this elevation is associated with a worse prognosis in follow-ups.^{15,16} In addition, it has been observed that the prognosis was similar in patients who fulfill diagnostic criteria for type 2 MI and for non-ischemic myocardial injury, being worse compared to patients with type 1 MI.¹⁷ Moreover, patients with cTnI elevation and without chest pain have been found to present higher mortality rates.¹⁸ In addition, when comparing different laboratory troponin testing in patients in the ED without ACS, cTnT, and cTnI elevations have both important prognostic information regarding all-cause mortality.¹⁹ In conclusion, these data indicate that cTnI elevation is a reflection of acute or chronic myocardial injury that is not always attributable to ACS and should be considered an entity in itself.²⁰

TABLE 3 Univariate and multivariate predictors for 5-year all-cause mortality

	Univariate HR 95% CI	P-value	Multivariate HR 95% CI	P-value
Age	1.10 (1.06-1.14)	<0.001	1.09(1.05-1.13)	<0.001
Female sex	1.05 (0.61-1.82)	0.852	—	—
MI	2.25 (1.23-4.10)	0.008	—	—
HF	3.70 (1.73-7.91)	0.001	2.55(1.15-5.65)	0.021
Syncope	3.81 (1.62-8.95)	0.002	—	—
cTnI elevation	2.67 (1.54-4.63)	<0.001	1.95 (1.08-3.50)	0.026
Hemoglobin	0.76 (0.67-0.87)	<0.001	—	—
eGFR(mL/min/1.73 m ²)	0.97 (0.95-0.98)	<0.001	—	—
Glycemia	1.01 (1.00-1.01)	<0.001	1.00(1.00-1.01)	0.035

Abbreviations: CI, confidence interval; cTnI, cardiac troponin I; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF, heart failure; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction.

From a diagnostic point of view, it is possible that a significant proportion of our patients met the diagnostic criteria for type 2 MI or non-ischemic myocardial injury, as described in other works.^{6,10,21} However, it can be difficult to differentiate between the two as they may coexist. In our study, 83% of the patients with a primary diagnosis of tachyarrhythmia and elevated cTnI showed a dynamic pattern, meeting the criteria for type 2 MI and acute myocardial injury in similar proportions. Nonetheless, during follow-up, short- and long-term prognoses were worse, regardless of the type of myocardial injury.

In patients with a primary diagnosis of tachyarrhythmia, several studies have described the presence of cTnI elevation. Chow et al²² retrospectively studied 78 patients who attended an ED due to PSVT. Elevated cTnI levels were observed in 37.2% of the patients, which was a proportion similar to that observed in our study, despite the population being younger and with fewer cardiovascular risk factors. In the multivariate analysis, prior coronary heart disease, HR at admission and ventricular dysfunction were predictors of cTnI elevation. At the 4-year follow-up, elevated cTnI levels were associated with an increased risk of the combined event of all-cause death, MI, and cardiovascular readmission (HR: 3.67, 95% CI: 1.22-11.1, *P* = 0.02). This result was mainly driven by cardiovascular readmissions, unlike the observations in this study. Mariathas et al²³ observed elevated cTnI levels (Beckman Coulter Access) in 46.8% of patients in a retrospective study of patients with different types of primary tachyarrhythmia. Consistent with our results, patients with elevated cTnI levels showed a higher mortality rate compared to patients without cTnI elevation, with mortality rates similar to patients with MI and without ST-segment elevation.

The presence of underlying coronary disease in patients with tachyarrhythmia and elevated cTnI levels has been the subject of controversy and research. In a study by Yedder et al,²⁴ 73 patients with PSVT were analyzed, and 32.9% presented elevated cTnI levels. After carrying out MI detection studies in 9 patients with elevated cTnI levels and in 11 without cTnI elevation, only 1 patient had significant coronary artery disease requiring revascularization. They concluded that tachyarrhythmia is associated with elevated cTnI levels, but less than 10% of these patients show significant severe coronary disease. This finding is consistent with that of Schueler et al study.²⁵ They analyzed the association between intranodal tachycardia and ultrasensitive cTnT elevation (Roche Diagnostics, Mannheim,

Germany) in 139 patients, reporting elevation in 45 patients (32.3%), which is a proportion similar to this study. To rule out underlying coronary disease, non-invasive angiography was performed in 12 patients and invasive coronary angiography in 32 patients, demonstrating significant coronary disease in 50% of patients. The authors concluded that the cTnT elevation in patients with intranodal tachycardia occurred even in the absence of coronary disease. Sayadnik et al²⁶ studied 70 patients admitted to an ED with PSVT, 74% of whom had elevated levels of ultrasensitive cTnT (Elecsys 2010 Platform Roche Diagnostics, Penzberg, Germany). The patients were older in that study than in this study and presented mainly with chest pain. Those patients underwent screening for ischemic heart disease (with a nuclear stress test performed on 23 patients, coronary angiography on 8 patients and coronary computed tomography on 5 patients), which was positive in 21.7% of the patients. Comparable to our results, the authors observed that the increase in cTnT was higher and of greater duration in those with underlying coronary disease. The aforementioned studies show that underlying coronary disease is not present in a significant proportion of patients with primary tachyarrhythmia or troponin elevation, explaining only partially the elevation of the cardiac biomarker in this clinical setting.

HF patients are predisposed to develop arrhythmias. It has been described that highly complex, interactive, and dynamic changes in mechanical, structural neurohormonal properties might predispose the failing heart to tachyarrhythmias. In our study, there were no differences in the history of HF between the cTnI elevation groups or readmission for HF in the long term, but prior HF was an independent mortality risk factor in the long term. This result may reflect a relationship between tachyarrhythmias and structural changes describing an underlying structural heart disease, which might explain cTnI elevation.

Therefore, the mechanisms justifying elevated cTnI concentrations in tachyarrhythmia may be multiple and influenced by other factors that are not yet fully clear. It is possible that shortening of the diastolic period during tachyarrhythmia leads to the appearance of subendocardial ischemia, which explains the elevation of cardiac biomarkers.²⁷ Another potential pathophysiological mechanism was described by Goette et al²⁸ in a porcine model subjected to rapid atrial stimulation, showing that a decrease in coronary flow reserves may induce an alteration in the microcirculation of the left ventricle. In this

study, several markers of oxidative stress mediated by angiotensin II were increased in pigs subjected to rapid atrial pacing. In other experimental studies, it has been observed that myocardial overdistension represents another tachycardia-dependent mechanism that would justify the troponin elevation, since there is a direct association between the parallel increase in proBNP and troponins.²⁹ It is also possible that changes in the permeability of the cardiac myocyte membrane secondary to myocardial injury may be sufficient to generate the release of cardiac troponin to the cytoplasm, without structural damage being seen.³⁰ Thus, overall, it seems very likely that the cause of cTnI elevation in tachyarrhythmia is multifactorial and is more frequent in the elderly population and in patients with multiple cardiovascular risk factors and comorbidities.

Because in our study, the adverse prognosis of patients with elevated cTnI levels was determined on an all-cause basis and not by readmission rates for cardiovascular causes, we consider that the performance of ischemia detection studies should be established individually, according to the pre-test probability of ischemic heart disease and the clinical characteristics of the acute episode. An important potential practical implication of our observations is the expectation of elevated cTnI levels among one-third of patients admitted to the ED with tachyarrhythmias. Thus, our findings suggest that cTnI assessment in these patients could be a useful tool for long-term mortality risk prediction, in parallel to a clinical assessment of conventional risk factors. To date, no interventions have been described that are capable of modifying the adverse prognosis in this population. Hence, close monitoring seems to be the most reasonable therapeutic strategy.

4.1 | Limitations

This study has certain limitations. First, cTnI testing in the ED was left to the decision of the treating physician, who may not have measured cTnI in patients with a lower risk perception, such as younger adults with fewer cardiovascular risk factors. This decision could represent a selection bias. Despite this limitation, the study reflects the real-life clinical scenario in the ED. Second, as it was a retrospective study, the evaluation of coronary heart disease was not performed in all patients with elevated cTnI; hence, we cannot draw conclusions on this aspect. However, in the short- and long-term follow-up, we did not observe readmission for MI or HF. This result strongly suggests that elevated cTnI levels do not correlate closely with the burden of coronary atherosclerotic disease. Third, the study did not aim to identify the mechanism by which elevated cTnI levels predict cardiovascular risk in the context of tachyarrhythmia.

5 | CONCLUSIONS

This study shows that cTnI elevation in patients with a primary diagnosis of tachyarrhythmia admitted to the ED is frequent and is associated with an increased risk of long-term mortality. These patients presented a worse cardiovascular risk profile and more comorbidities. Our data prompt the need for more research to understand the mechanisms of elevated cTnI levels in patients with tachyarrhythmia and the association with cardiovascular risk.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no potential conflict of interests.

ORCID

Maribel González-Del-Hoyo  <https://orcid.org/0000-0003-0587-050X>

Germán Cediél  <https://orcid.org/0000-0001-9667-7507>

Alfredo Bardají  <https://orcid.org/0000-0003-1900-6974>

REFERENCES

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126:2020-2035.
2. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA*. 2000;283:3223-3229.
3. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA*. 2012;307:813-822.
4. Vaccarino V, Badimon L, Corti L, et al. Presentation, management, and outcomes of ischaemic heart disease in women. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:508-510.
5. Manfrini O, Ricci B, Cenko E, et al. Association between comorbidities and absence of chest pain in acute coronary syndrome with in-hospital outcome. *Int J Cardiol*. 2016;Suppl(217);217:S37-S43.
6. Orejarena LA, Vidaillet H, DeStefano F, et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:150-157.
7. Zellweger MJ, Schaer BA, Cron TA, Pfisterer ME, Osswald S. Elevated troponin levels in absence of coronary artery disease after supraventricular tachycardia. *Swiss Med*. 2003;133(31-2):439-441.
8. Redfearn DP, Ratib K, Marshall HJ, Griffith MJ. Supraventricular tachycardia promotes release of troponin I in patients with normal coronary arteries. *Int J Cardiol*. 2005;102(3):521-522.
9. Miranda RC, Machado MN, Takakura IT, et al. Elevated troponin levels after prolonged supraventricular tachycardia in patient with normal coronary angiography. *Cardiology*. 2006;106:10-13.
10. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, et al. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med*. 2013;126:789-797.
11. Apple FS, Smith SW, Pearce LA, Ler R, Murakami MM. Use of the centaur TnI-ultra assay for detection of myocardial infarction and adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2008;54:723-728.
12. Jacob J, Martín-Sánchez FJ, Herrero P, et al. EAHFE – TROPICA2 study. Prognostic value of troponin in patients with acute heart failure treated in Spanish hospital emergency departments. *Biomarkers*. 2016;22:1-19.
13. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2010;31:1836-1844.
14. John J, Woodward DB, Wang Y, et al. Troponin-I as a prognosticator of mortality in severe sepsis patients. *J Crit Care*. 2010;25:270-275.
15. Bardají A, Cediél G, Carrasquer A, de Castro R, Sánchez R, Boqué C. Troponin elevation in patients without acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:469-476.
16. Cediél G, Carrasquer A, Sánchez R, Boqué C, González del Hoyo M, Bardají A. Pronóstico a un año de la elevación de troponina I en los pacientes dados de alta directamente desde un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias*. 2016;28:298-304.
17. Cediél G, González-del-Hoyo M, Carrasquer A, et al. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial injury. *Heart*. 2017;103:616-622.
18. González-del-Hoyo M, Cediél G, Carrasquer A, Bonet G, Consuegra-Sánchez L, Bardají A. Implicaciones diagnósticas y en el pronóstico de la elevación de troponina en ausencia de dolor torácico en pacientes atendidos en urgencias. *Emergencias*. 2018;30:77-83.

19. Árnadóttir Á, Vestergaard KR, Pallisgaard J, et al. High-sensitivity cardiac troponin T is superior to troponin I in the prediction of mortality in patients without acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2018;259:186-191.
20. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, et al. Mortality rate in type 2 myocardial infarction: observations from an unselected hospital cohort. *Am J Med.* 2014;127:295-302.
21. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury and non-elevated troponins. *Am J Med.* 2016;129:446.
22. Chow G, Hirsch G, Spragg D, et al. Prognostic significance of cardiac troponin I levels in hospitalized patients presenting with supraventricular tachycardia. *Medicine (Baltimore).* 2010;89:141-148.
23. Mariathas M, Gemmell C, Olechowski B, Nicholas Z, Mahmoudi M, Curzen N. High sensitivity troponin in the management of tachyarrhythmias. *Cardiovasc Revasc Med.* 2018;19:487-492.
24. Yedder BN, Roux JF, Paredes FA. Troponin elevation in supraventricular tachycardia: primary dependence on heart rate. *Can J Cardiol.* 2011;271:105-109.
25. Schueler M, Vafaie M, Becker R, et al. Prevalence, kinetic changes and possible reasons of elevated cardiac troponin T in patients with AV nodal reentrant tachycardia. *Acute Card Care.* 2012;144:131-137.
26. Sayadnik M, Shafiee A, Jenab Y, Jalali A, Sadeghian S. Predictors of high-sensitivity cardiac troponin T elevation in patients with acute paroxysmal supraventricular tachycardia and ischaemic heart disease. *Tex Heart Inst J.* 2017;44:306-311.
27. Jeremias A, Gibson M. Alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med.* 2005;142:786-791.
28. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, et al. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J.* 2009;30:1411-1420.
29. Qi W, Kjekshus H, Klinge R, Kjekshus JK, Hall C. Cardiac natriuretic peptides and continuously monitored atrial pressures during chronic rapid pacing in pigs. *Acta Physiol Scand.* 2000;169:95-102.
30. Baig MA, Ali S, Khan MU, et al. Cardiac troponin I release in non-ischaemic reversible myocardial injury from parvovirus B19 myocarditis. *Int J Cardiol.* 2006;113:109-110.

How to cite this article: González-Del-Hoyo M, Cediél G, Carrasquer A, et al. Prognostic implications of troponin I elevation in emergency department patients with tachyarrhythmia. *Clin Cardiol.* 2019;42:546-552. <https://doi.org/10.1002/clc.23175>

5.4 Cuarto estudio

Comparative prediction of long-term mortality by the CHA₂DS₂-VASc score and cardiac troponin I levels in patients with atrial fibrillation at the emergency department

Maribel González-del-Hoyo, Anna Carrasquer, Gil Bonet, Isabel Fort-Gallifa, Alfredo Bardají

European Journal of Internal Medicine. 2020 Apr 14. Doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.021



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim

Letter to the Editor

Comparative prediction of long-term mortality by the CHA₂DS₂-VASc score and cardiac troponin I levels in patients with atrial fibrillation at the emergency department

ARTICLE INFO

Keywords:

Atrial fibrillation
 Cardiac troponin
 CHA₂DS₂-VASc score
 Mortality
 Prognosis
 Emergency department

To the Editor,

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice, and is associated with an increased risk of stroke, heart failure (HF) and mortality [1]. In this regard, the CHA₂DS₂-VASc score is a well-known predictor of stroke in patients with AF, with some studies evaluating its use as a marker for predicting all-cause death [2,3]. Cardiac troponin I (cTnI) has consistently provided prognostic information on the risk of stroke, vascular events and mortality in patients with AF [4]. However, it is not known whether the prognostic value of cTnI prevails or is better than the CHA₂DS₂-VASc score in patients attending the emergency department (ED) for a variety of reasons, but having documented AF on the admission electrocardiogram (ECG). Therefore, our study sought to determine the prognostic value of cTnI and the CHA₂DS₂-VASc score in predicting a 5-year all-cause mortality and readmission for HF or myocardial infarction (MI) in a cohort of unselected AF patients, attending the ED.

This was a retrospective cohort study, conducted between January 2012 and December 2013 in patients admitted to the ED, who presented AF on the admission ECG, and for whom serum cTnI levels were available. We excluded patients living outside our referral area, patients aged < 18 years, and those who had suffered a cardiac arrest. We collected data on clinical history, ECGs and laboratory investigations. The study protocol was approved by the local Ethics Committee. Analyses of cTnI levels were performed using the same immunoassay techniques (cTnI-Ultra Siemens, Advia Centaur; 99th percentile > 0.039 µg/L, coefficient of variation < 10%). The primary study endpoint was defined as a 5-year all-cause mortality. Continuous and categorical variables were expressed as medians and interquartile ranges (IQR) and were compared by *t* tests, Mann–Whitney U tests or χ^2 tests. Survival analysis was performed using the Kaplan–Meier method. *p* < 0.05 was considered significant.

We included 3710 patients attending the ED whose cTnI levels had been determined and of whom 578 had AF (15.6%). Elevated levels of cTnI were found in 252 cases (43.6%). The median age was 76 years (IQR 69–84), and 50.9% were male. The most common comorbidities were arterial hypertension (77%), followed by diabetes (27.3%), chronic obstructive pulmonary disease (25.1%), prior MI (21.6%), prior

HF (18%) and cerebrovascular disease (14%). The median CHA₂DS₂-VASc score of the overall group was 4 points (IQR 3–5), and 57.8% had a CHA₂DS₂-VASc score > 3. There were significant differences in baseline characteristics between patients with and without cTnI elevation (Table 1). Patients with cTnI elevation tended to be older, had a higher CHA₂DS₂-VASc score, more frequent cardiovascular comorbidities and higher ischemic risk, and present on admission with lower hemoglobin levels and renal glomerular filtration rate. The main diagnoses after clinical evaluation were tachyarrhythmias (30.3%), followed by HF (17.7%), respiratory infections (9.5%) and acute coronary syndrome (7.3%).

After a median follow-up of 39 months (IQR 22–54), a higher 5-year all-cause mortality occurred in patients with elevated cTnI levels (56.4% vs. 27.0%, log-rank test *p* < 0.001) and for those with a CHA₂DS₂-VASc score > 3 (54.5% vs. 19.7%, log-rank test *p* < 0.001). For the combined outcome, the incidence rate was significantly higher among patients with cTnI elevation, than in those without (65.5% vs. 40.0%, *p* < 0.001), with no significant differences in the incidence of readmission for HF and MI for patients with elevated or non-elevated cTnI levels (19.8% vs. 16.6%, *p* = 0.309; and 4.8% vs. 2.2%, *p* = 0.080; respectively). In contrast to cTnI, a CHA₂DS₂-VASc score > 3 was associated with a higher combined outcome (67.4% vs. 28.7%, *p* < 0.001), with higher readmission rates for HF (22.5% vs. 11.9%, *p* = 0.001) and MI (5.4% vs. 0.4%, *p* = 0.001) when compared with patients with a CHA₂DS₂-VASc score < 3. The results of multivariate Cox regression analysis showed that cTnI elevation emerged as an independent predictor of 5-year all-cause mortality (HR, 1.57; 95%CI, 1.17–2.13; *p* = 0.003) and MACE (HR, 1.40; 95%CI, 1.09–1.80; *p* = 0.007), but did not reach statistical significance for readmissions for MI or HF. The CHA₂DS₂-VASc score showed a significant association with mortality, HF, MI and the combined event in the univariate Cox regression models, but it lost significance in the multivariable analysis. (Table 2)

Our results show that cTnI elevated plasma levels predicted the 5-year mortality risk better than the CHA₂DS₂-VASc score, in patients attending the ED, who presented with AF on the admission ECG. However, the incidence of readmissions for HF and MI were better predicted by a CHA₂DS₂-VASc score > 3. To our knowledge, this is the

<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.021>

Received 21 January 2020; Received in revised form 28 March 2020; Accepted 6 April 2020

0953-6205/© 2020 European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Table 1
Demographic and clinical baseline characteristics of patients with and without cardiac troponin I plasma elevation.

	Non elevated cTnI levels (n = 326)	Elevated cTnI levels (n = 252)	p-value
Age, years (median, IQR)	73 (67–82)	78 (72–86)	<0.001
Female sex	164 (50.3)	130 (51.6)	0.760
Clinical history			
Diabetes	83 (25.5)	75 (29.8)	0.250
Arterial hypertension	231 (70.9)	214 (85.0)	<0.001
Current or previous smoker	89 (27.3)	68 (27.0)	0.932
Prior myocardial infarction	52 (15.0)	73 (29.0)	<0.001
Congestive heart failure	44 (13.5)	60 (23.8)	0.001
Peripheral arterial disease	18 (5.5)	26 (10.3)	0.031
Stroke or Transient ischemic attack	38 (11.7)	43 (17.1)	0.063
Chronic obstructive pulmonary disease	73 (22.4)	72 (28.6)	0.089
Renal disease	17 (5.2)	54 (21.4)	<0.001
Dementia	16 (4.9)	17 (6.8)	0.345
Clinical symptoms			
Chest pain	125 (38.3)	89 (35.3)	0.455
Dyspnea	86 (26.4)	88 (35.0)	0.026
Syncope	18 (5.5)	16 (6.4)	0.675
Other	133 (40.8)	89 (35.3)	0.179
CHA ₂ DS ₂ -VAsC (median, IQR)	3.3 (2–5)	4.2 (3–5)	<0.001
CHA ₂ DS ₂ -VAsC > 3	155 (47.6)	179 (71.0)	<0.001
Vital signs on admission			
Maximum heart rate, bpm (median, IQR)	104 (76–130)	103 (75–130)	0.893
Systolic blood pressure, mm Hg (median, IQR)	135 (118–150)	135 (117–153)	0.947
Laboratory tests			
Hemoglobin, g/dl (median, iqr)	13.2 (11.8–14.8)	12.7 (11.3–14.2)	0.006
eGFR, mL/min/1.73 m ² (median, IQR)	77 (58–95)	58 (40–74)	<0.001
Maximum level of cTnI, ng/L (median, IQR)	0.02 (0.06–0.23)	3.56 (0.07–0.68)	<0.001

Values are expressed as numbers (percentages) unless otherwise indicated. IQR, interquartile range. cTnI: Cardiac troponin I. Bpm: beats per minute. eGFR: Estimated glomerular filtration rate by Modification of Diet in Renal Disease Study.

first study investigating the prognostic value of both cTnI levels and the CHA₂DS₂-VAsC score, in a non-selected group of patients presenting at the ED, with AF on the admission ECG.

Previous studies demonstrated elevated cTnI levels in patients

presenting at the ED, with a primary diagnosis of AF [5]. Furthermore, it was reported that cTnI elevation was a significant predictor of both mortality and a composite endpoint of mortality, stroke and HF in a cohort of 274 patients with a first episode of AF at the ED [6]. However, in our study, we demonstrated that MACE was only positive at the expense of all-cause death. Although elevated cardiac troponins are specific in indicating damage to the myocardium, they are not specific for injury etiology, and as such, our study demonstrated that cTnI elevation did not significantly correlate with MI or HF. Moreover, elevated high-sensitivity cardiac troponin T levels have also been validated for mortality prediction in a cohort of 2898 patients presenting at the ED with AF [7]. Consequently, the presence of cTnI elevation is a strong independent prognosis predictor in patients with AF. The CHA₂DS₂-VAsC score was primarily proposed for predicting stroke in patients with AF, but thereafter its use has been extended to the prediction of mortality and adverse cardiovascular outcomes in patients free of AF [8,9]. Our data is in agreement with these findings, as we observed that the CHA₂DS₂-VAsC score predicted mortality and MACE using univariate analysis but lost its prognostic value when elevated cTnI levels were introduced to the multivariate analyses. These findings have been confirmed in patients with AF in an outpatient clinic setting, where high-sensitivity cardiac troponin improved the prediction of cardiovascular death when added to the CHA₂DS₂-VAsC score [4]. Furthermore, our study focused on an unselected ED patient population with AF, and demonstrated that cTnI elevation was an independent prognostic indicator of mortality and MACE in the long-term, regardless of the risk estimated by the CHA₂DS₂-VAsC score. Our results strengthen the value of cTnI elevation as a reliable tool for risk stratification of patients with AF at the ED, identifying vulnerability to poor outcomes in this population.

We acknowledge several limitations of our study. Firstly, the decision to perform cTnI testing was left to the treating physician, and secondly, patients were included based on the detection of AF on the admission ECG, and not on whether arrhythmias were the cause for consultation, which may lead to a selection bias. However, our patients reflect real-life settings in the ED.

In conclusion, patients attending the ED with AF and cTnI elevation have a worse long-term prognosis, and cTnI elevation can identify higher-risk patients while the CHA₂DS₂-VAsC score cannot. Preventative strategies to reduce mortality in this large patient population requires further investigation.

Funding

None.

Table 2

Results of the univariate and multivariate Cox regression analysis to predict 5-year MACE (all-cause mortality, myocardial infarction or heart failure).

	MACE 5 year Univariate analysis, <i>p</i> value	Multivariate analysis, <i>p</i> value
Age	1.07(1.06–1.10), <i>p</i> < 0.001	1.06(1.05–1.08), <i>p</i> < 0.001
Diabetes	1.97(1.54–2.50), <i>p</i> < 0.001	1.76(1.35–2.31), <i>p</i> < 0.001
Hypertension	2.11(1.51–2.93), <i>p</i> < 0.001	–
Prior myocardial infarction	1.91(1.48–2.46), <i>p</i> < 0.001	1.62(1.22–2.14), <i>p</i> = 0.001
Prior heart failure	2.34(1.79–3.06), <i>p</i> < 0.001	1.71(1.28–2.28), <i>p</i> < 0.001
Vascular disease	1.74(1.19–2.55), <i>p</i> = 0.004	–
Chronic renal failure	2.14(1.56–2.91), <i>p</i> < 0.001	–
Chronic obstructive pulmonary disease	1.94(1.51–2.48), <i>p</i> < 0.001	1.70(1.25–2.21), <i>p</i> < 0.001
Dementia	2.32(1.53–3.51), <i>p</i> < 0.001	–
cTnI elevation	2.16(1.71–2.74), <i>p</i> < 0.001	1.51(1.17–2.00), <i>p</i> = 0.002
CHA ₂ DS ₂ -VAsC score > 3	1.41(1.32–1.51), <i>p</i> < 0.001	–
Egfr	0.98(0.08–0.99), <i>p</i> < 0.001	–
Hemoglobin	0.82(0.78–0.86), <i>p</i> < 0.001	0.87(0.81–0.92), <i>p</i> < 0.001

cTnI: Cardiac troponin I. eGFR: Estimated glomerular filtration rate.

Declaration of Competing Interest

We wish to confirm that there are no known conflicts of interest associated with this publication. Our work is original and all authors meet the criteria for authorship, including acceptance of responsibility for the scientific content of the manuscript. Please see below our signed disclosures and/or conflict of interest for each author.

References

- [1] Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015;386:154–62 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61774-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61774-8).
- [2] Crandall MA, Horne BD, Day JD, Anderson JL, Muhlestein JB, Crandall BG, et al. Atrial fibrillation significantly increases total mortality and stroke risk beyond that conveyed by the CHADS₂ risk factors. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:981–6 <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2009.02427.x>.
- [3] Ntaios G, Lip GYH, Makaritsis K, Papavasileiou V, Vemmou A, Koroboki E, et al. CHADS₂, CHA₂DS₂-VAsC, and long-term stroke outcome in patients without atrial fibrillation. *Neurology* 2013;80:1009–17 <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318287281b>.
- [4] Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH, et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) substudy. *Circulation* 2012;125:1605–16 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038729>.
- [5] Parwani AS, Boldt LH, Huemer M, Wutzler A, Blaschke D, Rolf S, et al. Atrial fibrillation-induced cardiac troponin I release. *Int J Cardiol* 2013;168:2734–7 <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.03.087>.
- [6] Naffaa ME, Nasser R, Manassa E, Younis M, Azzam ZS, Aronson D. Cardiac troponin-I as a predictor of mortality in patients with first episode acute atrial fibrillation. *QJM* 2017;110:507–11 <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcx060>.
- [7] Stoyanov KM, Giannitsis E, Biener M, Mueller-Hennessen M, Arens K, Katus HA, et al. Prognostic value of elevated high-sensitivity cardiac troponin T in patients admitted to an emergency department with atrial fibrillation. *Europace* 2018;20:582–8 <https://doi.org/10.1093/europace/eux063>.
- [8] Rozenbaum Z, Elis A, Shuvy M, Vorobeichik D, Shlomo N, Shlezinger M, et al. CHA₂DS₂-VAsC score and clinical outcomes of patients with acute coronary syndrome. *Eur J Intern Med* 2016;36:57–61 <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.09.010>.
- [9] Mitchell LB, Southern DA, Galbraith D, Ghali WA, Knudtson M, Wilton SB. Prediction of stroke or TIA in patients without atrial fibrillation using CHADS₂ and CHA₂DS₂-VAsC scores. *Heart* 2014;100:1524–30 <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305303>.

Maribel González-del-Hoyo^a, Anna Carrasquer^a, Gil Bonet^a,
Isabel Fort-Gallifa^b, Alfredo Bardají^{a,*}
^a Cardiology Department, University Hospital of Tarragona Joan XXIII,
IISPV, Rovira i Virgili University, Tarragona, Spain
^b Clinical Analysis Service, University Hospital of Tarragona Joan XXIII,
IISPV, Rovira i Virgili University, Tarragona, Spain
E-mail address: alfredo.bardaji@urv.cat (A. Bardají).

* Corresponding author at: Cardiology Department, University Hospital of Tarragona Joan XXIII, IISPV, Rovira i Virgili University, Tarragona, Spain Calle Dr Mallafre Guasch 4, 43007, Tarragona, Spain.

6. DISCUSIÓN

Discusión general:

En el siguiente apartado se analizan los resultados de esta tesis doctoral centrada en evaluar el papel pronóstico a largo plazo de la Tncl en una población atendida por diferentes diagnósticos en un Servicio de Urgencias y se sugieren una serie de observaciones importantes.

En primer lugar, la elevación de Tncl ocurre en un tercio de los pacientes atendidos en Urgencias y tiene una mayor prevalencia en aquellos de edad más avanzada, con un peor perfil de riesgo cardiovascular y con una mayor carga de comorbilidades. Los diagnósticos más frecuentes en pacientes con ausencia de dolor torácico y elevación de Tncl fueron la insuficiencia cardíaca, las taquiarritmias y la patología respiratoria, en concordancia con estudios previos.

En segundo lugar, los pacientes con elevación de Tncl y con ausencia de dolor torácico, sin un SCA, con una taquiarritmia o con FA tienen un peor pronóstico, comparado con aquellos sin elevación de Tncl, con tasas de mortalidad a los 2 y 5 años de seguimiento próximas al 40% y 50%, respectivamente. Las causas de la elevada mortalidad son actualmente poco conocidas, pero se postula que puedan estar relacionadas con la necrosis miocárdica con pérdida de cardiomiocitos o con la presencia de enfermedad coronaria. Sin embargo, en los resultados expuestos no se observó una mayor tasa de reingresos por SCA, apoyando la idea que la isquemia miocárdica no sea el mecanismo principal de liberación de troponina. Por lo tanto, seguramente la elevación de niveles de Tncl y la elevada incidencia de mortalidad, no se deba al daño miocárdico per se, sino a la naturaleza y la severidad de la enfermedad que ha precipitado la atención en Urgencias.

En tercer lugar, se confirma la elevación de Tncl como un predictor independiente para eventos adversos. Además, se demuestra una fuerte asociación entre incidencia de eventos cardiovasculares y las comorbilidades como la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal y la anemia. Por todo ello, parece razonable no enfocar los esfuerzos en tratar la lesión miocárdica, sino en evaluar y atender las enfermedades subyacentes. Se podrían plantear redes de atención al paciente con elevación de Tnc, para coordinar la optimización de tratamientos y su seguimiento estrecho ambulatorio, con el fin de modificar el pronóstico desfavorable.

En cuarto lugar, se constata la falta de adopción de la definición universal del IM por parte de los clínicos, a pesar del amplio reconocimiento de entidades como el IM tipo 2 y el daño miocárdico por las sociedades científicas. Probablemente se deba a la ambigüedad y subjetividad en el diagnóstico de IM tipo 2, al desafío de discriminar entre un daño miocárdico isquémico y no isquémico, y a la imposibilidad de conocer el mecanismo exacto de liberación de troponina. También puede haber contribuido la falta de una codificación específica de los

subtipos de IM y de daño miocárdico en el ICD-9(169) y la ausencia de terapias específicas para reducir el riesgo de eventos en este grupo de pacientes.

Por último, se evidencia que en pacientes con FA la elevación de Tncl tiene una mayor implicación pronóstica en términos de muerte que la escala CHA₂DS₂-VASc, confiriéndole utilidad en la estratificación de riesgo en la población atendida en Urgencias. Dada la evidencia acumulada en los últimos años en relación al valor diagnóstico y pronóstico de la Tnc, potencialmente podría llegar a considerarse un marcador de mortalidad, además de un indicador de daño miocárdico.

A raíz de los resultados descritos, es importante seguir estudiando a los pacientes atendidos en Urgencias con elevación de troponina, para implementar estrategias terapéuticas y desarrollar y evaluar programas de prevención, a la luz de el pronóstico adverso que confiere una determinación de Tncl elevada.

Implicaciones diagnósticas y en el pronóstico de la elevación de troponina en ausencia de dolor torácico en pacientes atendidos en Urgencias. *Emergencias 2018.*

Maribel González-del-Hoyo, Germán Cediél, Anna Carrasquer, Gil Bonet, Luciano Conuegra-Sánchez, Alfredo Bardají.

El dolor torácico es uno de los motivos de consulta más frecuentes en los Servicios de Urgencias. En ese aspecto, la Tnc forma parte del algoritmo para la valoración y el manejo de los pacientes con un posible SCA. Sin embargo, la diversidad en la expresión clínica del SCA plantea un reto para el facultativo. Por ello, puede ser apropiado solicitar niveles de Tnc en pacientes sin dolor torácico, dado que con la edad avanzada y en presencia de otras comorbilidades las manifestaciones de un SCA suelen ser atípicas y similares a otras patologías(170). La implicación pronóstica de la elevación de Tnc en aquellos pacientes sin dolor torácico, con independencia del diagnóstico final, no ha sido estudiada en profundidad.

El objetivo de este estudio fue evaluar el papel pronóstico de la ausencia de dolor torácico y Tncl elevada en pacientes atendidos en Urgencias.

Se incluyeron un total de 3.629 pacientes, de los cuales presentaron el 38% con dolor torácico y Tncl no elevada, el 14,2% con dolor torácico y Tncl elevada, el 33% con ausencia de dolor torácico y Tncl no elevada y el 14,8% con ausencia de dolor torácico y Tncl elevada. El grupo de pacientes con ausencia de dolor torácico y Tncl elevada fueron de mayor edad, tuvieron un mayor grado de comorbilidad y mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Además, el diagnóstico de insuficiencia cardíaca y de patología respiratoria fue más frecuente en los pacientes con ausencia de dolor torácico y Tncl elevada, mientras que el diagnóstico de SCA y miocarditis lo fue en el grupo de pacientes con dolor torácico y Tncl elevada. En el seguimiento a 30 días no se detectaron diferencias en el reingreso por IAM o en el reingreso por insuficiencia cardíaca entre los grupos, pero sí en la mortalidad total, que fue mayor en el grupo de pacientes con ausencia de dolor torácico y Tncl elevada. A un año, la mortalidad por cualquier causa y el reingreso por insuficiencia cardíaca fueron significativamente mayores en los pacientes con ausencia de dolor torácico y Tncl elevada con respecto al resto de los grupos, mientras que el reingreso por SCA fue más frecuente en aquellos con dolor torácico y Tncl elevada. En el análisis multivariado por regresión de Cox, el grupo de ausencia de dolor torácico y Tncl elevada constituyó un factor independiente asociado a la mortalidad.

En este trabajo se demuestra que un tercio de los pacientes atendidos en Urgencias corresponden a aquellos con niveles de Tncl elevada y ausencia de dolor torácico, perteneciendo

al grupo de pacientes con peor pronóstico a corto y largo plazo a expensas de una mayor mortalidad. Nuestros hallazgos están en consonancia con otros trabajos realizados, en los que se demostró que la mayoría de los pacientes atendidos en Urgencias a quienes se solicitaron niveles de Tnc, no presentaron síntomas típicos de SCA y, tan solo, un 30% tuvieron dolor torácico o disnea(171).

Estos datos permiten establecer que la elevación de TncI es el reflejo de una lesión miocárdica aguda o crónica que no siempre es atribuible a un SCA, sino que es una entidad en sí. La elevación de Tnc podría reflejar la presencia y gravedad de una patología cardíaca o extracardíaca. De hecho, en estudios previos se observó que, incluso en ausencia de cardiopatía isquémica aguda, las concentraciones de Tnc se correlacionaron con la presencia y la gravedad de la enfermedad cardíaca estructural, incluida la enfermedad coronaria estable(172,173). A parte de los niveles elevados de TncI y la ausencia de dolor torácico, existen otros factores independientes asociados con la mortalidad, como la edad, los antecedentes de enfermedad cardiovascular, la presión arterial sistólica reducida, la hipoxemia y la insuficiencia renal, todos ellos relacionados con enfermedades cardíacas avanzadas y con un peor pronóstico. En nuestro estudio, los pacientes con ausencia de dolor torácico y TncI elevada tuvieron una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de comorbilidades, además de ser diagnosticados con mayor frecuencia de insuficiencia cardíaca y de patologías respiratorias, que explica su peor evolución. Posiblemente, la TncI sea un marcador biológico que refleje un conjunto de enfermedades y no sea específico de enfermedad coronaria, dado que principalmente se asoció de forma independiente con la mortalidad global y no con el reingreso por un SCA. Por lo tanto, la Tnc podría servir para evaluar la carga de comorbilidad subyacente de un paciente.

Nuestros hallazgos pueden contribuir a enfatizar la importancia de reevaluar los pacientes sin dolor torácico y TncI elevada, dada su elevada mortalidad a 30 días y a un año, que fue del 16,8% y 33,9% respectivamente, siendo incluso más del doble respecto a aquellos con dolor torácico y TncI elevada. La menor mortalidad en aquellos con dolor torácico y TncI elevada puede atribuirse al hecho que la mayoría son diagnosticados de SCA, a que fueron ingresados y sometidos a una intervención terapéutica, lo que proporcionó una mejor supervivencia en el seguimiento. Por el contrario, se postula que en aquellos sin dolor torácico y con TncI elevada, el ingreso hospitalario pueda influir de forma positiva en la supervivencia de estos pacientes. En nuestra serie ingresan el 62,6% de estos, respecto al 80,1% de aquellos con dolor torácico y TncI elevada, a pesar de lo cual, a 30 días ya se objetiva un aumento de mortalidad. Por lo tanto, es posible que un ingreso hospitalario de por sí tenga poca repercusión en la evolución de los

pacientes y que estos precisen, además, de un manejo cercano y precoz a nivel ambulatorio. Se necesitan estudios prospectivos que evalúen si una hospitalización inmediata puede o no mejorar su pronóstico adverso. Así mismo, estos hallazgos sugieren que la ausencia de dolor torácico en pacientes con Tnc elevada permite identificar un grupo poblacional con elevada mortalidad tanto a corto como largo plazo, para quienes hay que redefinir estrategias en el manejo clínico. El seguimiento más estrecho desde atención primaria o desde unidades de hospitalización para la atención completa del paciente, que abarque desde la optimización del tratamiento hasta el seguimiento de la evolución clínica, podría modificar el pronóstico desfavorable. Sin embargo, hacen falta estudios prospectivos y ensayos clínicos randomizados para confirmar si ello supone una ventaja.

Aceptación clínica de la definición universal del infarto de miocardio. *Revista Española Cardiología 2018.*

Germán Cediel, Maribel González-del-Hoyo, Gil Bonet, Anna Carrasquer, Carme Boqué, Alfredo Bardají.

La generalización del uso de la Tnc en los Servicio de Urgencias, ha supuesto un aumento del número de pacientes con diagnóstico de daño miocárdico. Tras aceptarse que el IM puede no solo ser secundario a una rotura de placa de ateroma, sino también a otros procesos fisiopatológicos que lleven al daño de los cardiomiocitos y a la necrosis miocárdica, se crearon documentos de consenso para definir subtipos de IM en función del mecanismo fisiopatológico subyacente, entre ellos el IM tipo 2. Sin embargo, la incertidumbre en torno a la definición más apropiada y la falta de evidencia para decidir la mejor opción terapéutica de los pacientes sin un IM tipo 1, ha contribuido a la falta de reconocimiento de esta entidad en la práctica clínica(74,81,174).

Por ello, nuestro objetivo fue analizar en una población de pacientes visitados en Urgencias con elevación de Tnc y sin un SCA, la concordancia entre el diagnóstico relacionado con la troponina especificado por el servicio médico tratante, con la clasificación en base a la definición universal del IM, en función del servicio de ingreso.

Se incluyeron 652 pacientes con diversos diagnósticos clínicos y con TncI elevada, de los cuáles el 46,5% fue dado de alta desde el Servicio de Urgencias, el 18,2% desde Cardiología, el 16,1% desde Medicina Interna y el 19,2% desde otros servicios. Los pacientes ingresados en Medicina Interna y en Urgencias fueron de mayor edad y, tuvieron con más frecuencia antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, comparado con aquellos ingresados en Cardiología, cuyos síntomas predominantes fueron el dolor torácico y la disnea. En cuanto a la clasificación diagnóstica de la elevación de TncI, de acuerdo a la definición universal del IM, se atribuyó el diagnóstico de IM tipo 2 a 188 pacientes (28,8%) y sólo en 6 de ellos quedó reflejado el diagnóstico en el informe de alta. Se asignó el diagnóstico de lesión miocárdica sin SCA a 464 pacientes (71,2%), quedando descrito el diagnóstico en el informe clínico únicamente en 11 de ellos. La concordancia entre la categorización correcta de acuerdo a la definición universal del infarto y el diagnóstico especificado fue baja.

Este trabajo pone de relevancia la existencia de una población de pacientes atendidos en los Servicios de Urgencias que presentan valores de Tnc elevados sin diagnóstico de SCA y que ingresan no sólo en Cardiología, sino principalmente en otros servicios. Se trata de un grupo poblacional heterogéneo, desde sus antecedentes personales, el motivo de consulta, hasta la

entidad clínica desencadenante del daño miocárdico. En nuestra serie, un tercio de los pacientes tuvieron un IM tipo 2, concordando con la prevalencia descrita en otras cohortes poblacionales que se situaron entre el 26% y el 58%(78,175,176). El amplio rango de prevalencia de IM tipo 2 se debe probablemente, por un lado, a la discrepancia entre los clínicos de distinguir el IM tipo 2, del daño miocárdico agudo y crónico y, por otro lado, a las diferencias metodológicas, a la sensibilidad y los umbrales diagnósticos de los inmunoanálisis de Tnc, y a la selección de pacientes.

En nuestro estudio intentamos evaluar en qué medida los médicos se ajustan a la clasificación de IM y daño miocárdico propuesta por la tercera definición universal del IM. Lo cierto es que diferenciar entre los distintos subtipos de daño miocárdico puede llegar a ser un desafío y queda reflejado en la baja especificación del diagnóstico relacionado con la troponina en el informe de alta. En términos generales, varias razones pueden explicar este bajo uso del sistema de clasificación. Por un lado, una de las controversias más importantes es, si entre los criterios para IM tipo 2 debería definirse la presencia de enfermedad coronaria como criterio, o no debería incluirse en absoluto. Si no se incluyese la enfermedad coronaria como criterio, se duplicaría la incidencia de IM tipo 2, al reclasificar a los pacientes de lesión miocárdica sin SCA a IM tipo 2(177). Además, se observó que la presencia de aterosclerosis coronaria podría ser un factor modificador de la respuesta individual de cada paciente ante una alteración del equilibrio entre el aporte y la demanda(178). Sin embargo, es sabido que hasta un 30% de los pacientes con IM tipo 2 pueden tener lesiones coronarias(80). Asimismo, el pronóstico de ambas entidades es similar(77), por lo que incluir el criterio de enfermedad coronaria para la definición de IM tipo 2 obligaría a conocer la anatomía y fisiología coronaria de todos los pacientes. Por lo tanto, esta cuestión sigue siendo objeto de debate y hay una necesidad fundamental de hallar unos criterios, posiblemente más clínicos, con el fin de lograr codificar adecuadamente el diagnóstico de los pacientes. Por otro lado, no se conoce exactamente la historia natural del IM tipo 2, las consecuencias de una determinada intervención terapéutica ni la mortalidad a largo plazo de estos pacientes. También puede generar cierto desasosiego atribuir el diagnóstico de IM tipo 2 a un paciente atendido por una infección respiratoria, una gastroenteritis o una taquiarritmia. Por dicho motivo, el clínico puede inclinarse a interpretarlo como lesión miocárdica en un intento de mitigar el diagnóstico de IAM. Sin embargo, aunque no se entienda bien que es un IM tipo 2, sí hay consenso en que hay que tratar de corregir el desencadenante del desequilibrio entre el aporte y la demanda, como por ejemplo, la hipotensión, la anemia, la taquicardia o la infección.

Algunos estudios clínicos han analizado la proporción de concordancia entre distintos especialistas para diferenciar el diagnóstico de los distintos subtipos de IM y de daño miocárdico. La concordancia varía ampliamente según las series que se analicen, desde un estudio con una concordancia moderada para la clasificación de IM y daño miocárdico (concordancia kappa = 0,55)(179), hasta otras series con una proporción de concordancia casi perfecta (concordancia kappa = 0,92 realizada por el Servicio de Cardiología y concordancia kappa = 0,87 realizada por el Servicio de Medicina Interna)(78). En estos estudios dos expertos revisaron de forma retrospectiva todos los datos, a diferencia de nuestro trabajo que refleja la realidad de los Servicios de Urgencias, en la que médicos de cualquier especialidad deben atribuir un diagnóstico al paciente. Además, estos datos reflejan que las definiciones actuales de estas entidades no son lo suficientemente precisas. Por ello, es conveniente conseguir un acuerdo entre todos los especialistas para distinguir entre las diferentes entidades, dado que el manejo varía significativamente de un contexto clínico a otro.

Además, sería conveniente insistir en la importancia de crear conciencia científica de esta realidad. Bien es cierto que distinguir desde un punto de vista clínico entre un IM tipo 2 y un daño miocárdico es difícil, no obstante, se dedica un menor esfuerzo para conseguirlo, dado que no existe ningún consenso que establezca una recomendación ni una estrategia terapéutica específica para estas entidades diagnósticas.

Dicho esto, todavía queda margen para aclarar los criterios diagnósticos de IM tipo 2 y daño miocárdico agudo, para que el médico pueda adoptar el sistema de clasificación propuesto por la definición universal del infarto y dejarlo reflejado en el informe de alta. Este trabajo destaca la necesidad de más estudios para optimizar la elección de los criterios para IM tipo 2 y daño miocárdico agudo, estipulados en la cuarta definición universal del infarto, para facilitar el diagnóstico a pie de cama y decidir un tratamiento.

Prognostic implications of troponin I elevation in emergency department patients with tachyarrhythmia. *Clinical Cardiology* 2019.

Maribel González-del-Hoyo, Germán Cediel, Anna Carrasquer, Gil Bonet, Karla Vásquez-Nuñez, Carme Boqué, Samuel Alí, Alfredo Bardají.

Las arritmias cardíacas son un motivo frecuente de atención en Urgencias, así como de determinación de Tncl, dada su asociación con el SCA y su manifestación clínica con síntomas similares. A pesar de haberse descrito la elevación de Tnc en pacientes con arritmias cardíacas no relacionadas con un SCA, no se ha estudiado el valor pronóstico de la elevación de Tnc a largo plazo.

El objetivo de este trabajo fue describir las características generales de la población atendida por una taquiarritmia en Urgencias y estudiar la implicación pronóstica de los niveles elevados de Tncl elevada a largo plazo.

Se incluyeron 222 pacientes con diagnóstico primario de taquiarritmia, de los cuáles 73 presentaron elevación de Tncl y 149 no presentaron elevación de Tncl. Los pacientes con Tncl elevada fueron de mayor edad, tuvieron mayor prevalencia de hipertensión arterial, de antecedentes de cardiopatía isquémica y de enfermedad renal crónica, en comparación a los pacientes sin Tncl elevada. No se detectaron diferencias en el sexo o en antecedentes como tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad vascular cerebral o periférica. Al final del seguimiento a 5 años, fallecieron el 37% de los pacientes con Tnc elevada y el 14,8% de aquellos sin Tncl elevada. En el análisis multivariado ajustado por regresión de Cox, la Tncl elevada se mostró como variable independiente para la predicción de muerte. No se observaron diferencias en la proporción de reingresos por insuficiencia cardíaca o por IAM entre ambos grupos y en el evento combinado de muerte, reingreso por insuficiencia cardíaca o reingreso por IAM a 5 años, los pacientes con Tncl elevada tuvieron un peor pronóstico respecto a aquellos sin elevación de Tncl.

Este estudio pone en evidencia que, en un tercio de los pacientes con diagnóstico primario de taquiarritmia atendidos en Urgencias, se objetivan niveles elevados de Tncl y que dicha elevación se asocia a un riesgo elevado de mortalidad a largo plazo. Los pacientes con elevación de Tncl se caracterizaron por tener una edad avanzada, un peor perfil de riesgo cardiovascular y más comorbilidades de base.

En estudios previos se ha descrito la elevación de Tncl en sujetos con taquiarritmias, en una prevalencia similar a la nuestra y con un riesgo de mortalidad comparable. Los mecanismos

fisiopatológicos subyacentes para la elevación de Tnc en este contexto son multifactoriales, pudiendo deberse por un lado a isquemia subendocárdica debidas al acortamiento del tiempo diastólico(49) o a un estiramiento miocárdico excesivo(128), dando lugar en ambas situaciones a la liberación de Tnc directamente desde el pool citoplasmático(57). Probablemente, estos hallazgos ocurren más frecuentemente en pacientes con cierto grado de cardiopatía estructural. Estos supuestos están en concordancia con los resultados de nuestro estudio, al evidenciarse en los pacientes con taquiarritmias y TncI elevada, una mayor prevalencia de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y frecuencias cardíacas más elevadas respecto a aquellos sin elevación de TncI.

Generalmente, los pacientes atendidos por taquiarritmias suelen asociar dolor torácico o cambios electrocardiográficos, planteando un reto diagnóstico con el SCA, motivo por el cual se solicita una Tnc. En nuestro estudio, los sujetos con niveles elevados de TncI, fueron sometidos a más exploraciones cardíacas, como la realización de un ecocardiograma, una prueba de esfuerzo e incluso un cateterismo cardíaco. Sin embargo, este manejo que integra múltiples pruebas complementarias es correcto si orientamos la taquiarritmia dentro del contexto de un IM tipo 1. No obstante, la mayoría de estos pacientes no tienen un IM tipo 1 y, por tanto, someterlos a una evaluación y un tratamiento invasivo es innecesario. Asimismo, está bien descrito en la literatura que la elevación de Tnc es frecuente en contexto de taquiarritmias como FA, taquicardia supraventricular y taquicardia ventricular y, además que, ello ocurre en pacientes sin enfermedad coronaria(180,181). En este sentido, nuestro estudio corrobora estas observaciones, dado que los pacientes con o sin Tnc elevada tuvieron tasas similares de reingreso por insuficiencia cardíaca o de reingreso por IAM, sospechando que la elevación de TncI no guarda una relación estrecha con la carga de enfermedad coronaria. Por ello, ampliar el estudio en estos pacientes con pruebas complementarias o iniciar tratamientos invasivos, posiblemente no sea lo más adecuado.

Desde el punto de vista diagnóstico, en nuestra serie, la prevalencia de IM tipo 2 fue del 45%, de daño miocárdico agudo del 37% y de daño miocárdico crónico del 17%. El pronóstico de los pacientes con elevación de Tnc fue el mismo, independientemente de la clasificación clínica de la lesión miocárdica, estando estos resultados en concordancia con otros estudios(182). La explicación de este resultado se encuentra en que la población con TncI elevada tiene una edad avanzada y una elevada carga de comorbilidades, en la que cualquier nivel elevado de TncI, con o sin cinética demostrada supone un peor pronóstico. Cabe señalar que la clasificación de la lesión miocárdica se realizó de forma retrospectiva, dada la ausencia de mención del significado de la elevación de TncI en el informe de alta hospitalaria. Esto refleja las dificultades

del clínico en cuanto a la interpretación de la elevación del biomarcador y la identificación del diagnóstico correcto, para que quede descrito y codificado de forma precisa en el informe clínico.

La elevación de Tnc en el contexto de una taquiarritmia se asocia por lo tanto a un peor pronóstico. Sin embargo, no se sabe en qué medida se puede modificar la evolución de los pacientes. Es posible que un seguimiento a nivel ambulatorio sea lo más razonable, dado que en nuestro estudio la diferencia en las tasas de mortalidad entre ambos grupos ocurre a partir de los dos años de seguimiento y no en los primeros meses tras el episodio índice. Se necesitan más líneas de investigación para comprender los mecanismos de la elevación de Tnc relacionada con la taquiarritmia y su asociación con el riesgo cardiovascular, así como para la elaboración de un protocolo sobre el manejo tras la visita en Urgencias.

Estos hallazgos ponen de relieve la necesidad de estandarizar los protocolos de determinación de troponina en los Servicios de Urgencias, cuyo objetivo sea realizar una estratificación pronóstica de los pacientes atendidos por taquiarritmias. En base a los resultados retrospectivos que aquí se presentan, la troponina es un marcador biológico de mortalidad total en pacientes con taquiarritmias. Sin embargo, se necesitan estudios prospectivos y un consenso de expertos para establecer recomendaciones más precisas.

Comparative prediction of long-term mortality by the CHA₂DS₂-VASc score and cardiac troponin I levels in patients with atrial fibrillation at the emergency department. *European Journal of Internal Medicine* 2020.

Maribel González-del-Hoyo, Anna Carrasquer, Gil Bonet, Isabel Fort-Gallifa, Alfredo Bardají.

La FA es la arritmia cardíaca más frecuente en la práctica clínica diaria y se asocia con un riesgo aumentado de mortalidad y morbilidad atribuida a los eventos tromboembólicos(183). La escala CHA₂DS₂-VASc se ha desarrollado para estratificar el riesgo tromboembólico. Sin embargo, posteriormente se ha utilizado con fines pronósticos para la valoración de la mortalidad en cohortes de ensayos clínicos de pacientes con FA y en registros retrospectivos de pacientes sin FA. Recientemente, la elevación de Tnc ha demostrado ser un buen marcador de mortalidad en pacientes con FA(134,135). Incluso, está descrito que, niveles detectables de Tnc pero por debajo del percentil 99, son predictores de eventos adversos(133).

En este sentido, el propósito de nuestro estudio fue estudiar la prevalencia de elevación de Tnc en una población de pacientes no seleccionada con FA y comparar la capacidad predictiva de mortalidad de la TncI y de la escala CHA₂DS₂-VASc.

Se incluyeron un total de 578 pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias con FA en el ECG y determinación de TncI, de los cuáles el 43,6% tuvieron niveles elevados de TncI y se caracterizaron por ser de mayor edad, tener una mayor puntuación CHA₂DS₂-VASc y mayor proporción de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, vasculopatía periférica e insuficiencia renal, en comparación con los pacientes sin elevación de TncI. A los 5 años de seguimiento, las tasas de mortalidad total fueron más altas en aquellos individuos con Tnc elevada, así como en aquellos con una puntuación CHA₂DS₂-VASc >3. En el análisis univariado por regresión de Cox para mortalidad, tanto la TncI como la puntuación CHA₂DS₂-VASc fueron predictores. Sin embargo, en el análisis multivariado, únicamente a elevación de TncI se asoció de forma independiente con la mortalidad y los eventos cardiovasculares mayores.

En este estudio hemos evidenciado que la elevación de Tnc es un factor de riesgo independiente para la mortalidad a largo plazo en pacientes atendidos en Urgencias con FA, mientras que la puntuación CHA₂DS₂-VASc no ejerce influencia sobre la mortalidad. Más de la mitad de los pacientes atendidos con FA y niveles elevados de TncI, no sobrevivieron cinco años tras la visita a Urgencias. Esta elevada tasa de mortalidad se explica por la mayor comorbilidad y el perfil de riesgo de los pacientes. Por el contrario, los pacientes con FA sin elevación de TncI

tienen una tasa de supervivencia a 5 años del 73%. Este hallazgo reafirma que la Tncl, como marcador biológico, es un instrumento útil para predecir eventos adversos en pacientes con FA atendidos en Urgencias.

La escala CHA₂DS₂-VASc es útil para la evaluación del riesgo tromboembólico y, como anteriormente descrito, también aporta información pronóstica en pacientes atendidos con FA a nivel ambulatorio o en los Servicios de Urgencias. Aunque nunca estuvo previsto que fuese utilizada para la predicción de eventos no tromboembólicos, bien es cierto que en nuestro estudio la escala fue un predictor de mortalidad y de eventos cardiovasculares, tanto en el análisis univariado como en el multivariado, si no se incluye entre las variables la elevación de Tncl. Sin embargo, en presencia de la Tncl, la escala CHA₂DS₂-VASc no tiene impacto ni en la muerte ni en el evento combinado. Esto se puede explicar, al menos en parte, por el hecho que se estudió la mortalidad total en una población de un perfil de riesgo elevado, con una probable elevada incidencia de mortalidad no cardiovascular. Asimismo, en el análisis multivariable la edad, la diabetes y la insuficiencia cardíaca fueron predictores independientes de eventos cardiovasculares y estos son sólo tres de las ocho variables que conforman la escala de riesgo. Además de los factores anteriormente descritos, fueron predictores la cardiopatía isquémica, la demencia, la anemia y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Por lo tanto, la escala CHA₂DS₂-VASc no incluye todos los factores de riesgo para una evaluación integral del riesgo de mortalidad. Posiblemente, la elevación de Tnc sea un biomarcador que englobe el riesgo total, tanto cardiovascular como no cardiovascular y un factor de riesgo que comparten todas las comorbilidades anteriormente descritas, por lo que demostró ser un marcador de riesgo independiente tan robusto.

En nuestra serie, los pacientes con FA y Tncl elevada tuvieron una mayor proporción de diagnósticos de SCA y de insuficiencia cardíaca, mientras que, en aquellos con FA y Tncl no elevada, los diagnósticos primarios más frecuentes fueron las taquiarritmias y el dolor torácico. Se ha descrito previamente la utilidad pronóstica de la Tncl en pacientes atendidos en Urgencias por IC o SCA, de tal forma que la inclusión de este grupo podría influir en la asociación de la Tnc con la mortalidad. Sin embargo, al excluir los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca o de SCA, la significación estadística de la elevación de Tnc con la mortalidad se mantuvo.

Varios estudios han descrito la relación de la FA con la presencia de enfermedad coronaria, la elevación de Tnc y los eventos adversos en seguimiento. En un estudio de 3.541 pacientes atendidos en Urgencias con FA de diagnóstico reciente, se realizaron determinaciones de Tncl de alta sensibilidad. Se observó que los pacientes con FA y elevación de troponina fueron más propensos a reingresar por eventos coronarios adversos, por lo que los autores sugirieron

que la elevación de troponina podría ser un marcador de enfermedad coronaria subyacente(184). Por el contrario, en una cohorte retrospectiva de 231 pacientes atendidos por FA sintomática y determinación de Tnc, la elevación de Tnc no fue un factor predictivo de enfermedad coronaria(185). Asimismo, en nuestro trabajo, los pacientes con FA y Tnc elevada no reingresaron por eventos relacionados con un SCA ni con un episodio de insuficiencia cardíaca y, por tanto, la correlación entre la elevación de Tnc y los eventos cardiovasculares es débil.

Respecto a los posibles mecanismos relacionados con la elevación plasmática de Tnc en pacientes con FA parecen ser multifactoriales. El daño miocárdico puede ser secundario a mecanismos relacionados con la taquicardia per se, como el acortamiento del tiempo diastólico y el aumento de la tensión parietal que dan lugar al estiramiento miocárdico excesivo que altera la estructura de las integrinas y permite la liberación de Tnc(66). Por otro lado, puede ser secundario a la reducción de la perfusión coronaria en presencia de enfermedad coronaria o bien deberse a un episodio de embolismo coronario durante la taquiarritmia. Para poder entender adecuadamente la causa exacta de la elevación de Tnc en pacientes con FA, hacen falta más estudios dirigidos a analizar los mecanismos específicos involucrados.

La evaluación retrospectiva de pacientes atendidos en Urgencias con FA en el ECG y niveles elevados de TncI, permitió identificar a un grupo de pacientes con una elevada mortalidad a largo plazo. Hasta la fecha, no existen intervenciones descritas capaces de modificar el pronóstico adverso de esta población, por lo que un seguimiento estrecho a largo plazo parece ser la estrategia terapéutica más adecuada. Por eso, existe una necesidad inminente para mejorar las estrategias de prevención y terapéuticas en pacientes con FA, pudiendo ser la TncI una herramienta válida y segura para la estratificación pronóstica.

7. LIMITACIONES

A continuación, se presentan las limitaciones de los estudios realizados.

En primer lugar, se deben mencionar las limitaciones inherentes al diseño retrospectivo de los estudios. Se trata de una cohorte de pacientes atendidos en Urgencias, a los cuáles el médico tratante solicitó una Tnc, ajustándose a los protocolos específicos de dolor torácico. Esto puede suponer un sesgo de selección, dado que la decisión de la determinación de Tnc por parte del clínico puede haber dependido de las características basales de los pacientes, seleccionando aquellos de mayor edad y con un peor perfil de riesgo. Sin embargo, las cohortes poblacionales estudiadas reflejan lo que ocurre en la vida real, habiéndose recogido adecuadamente todas las variables relacionadas con la elevación de Tnc y realizado un seguimiento exhaustivo de los pacientes para evitar la pérdida de sujetos.

En segundo lugar, se deben considerar las limitaciones del análisis estadístico. La presencia de variables confusoras, asociadas a la elevación de Tnc, que no fueron recogidas, pudieron haber alterado la asociación con los eventos analizados. Para el modelo de regresión multivariante con fines pronósticos fue el investigador quien determinó el conjunto de las potenciales variables para su valoración, siendo posible que no fuesen incluidas otras variables que tuviesen relación con el objetivo del estudio y, por tanto, haya dado lugar a un resultado incorrecto o sesgado. Sin embargo, la identificación de estas variables se realizó a partir de los conocimientos teóricos y una sólida revisión bibliográfica previa, en las que fueron exploradas. Además, se aconseja mantener un número de variables ajustado para evitar la sobresaturación del modelo. Por otro lado, en el análisis de supervivencia se evaluó el compuesto de eventos cardiovasculares de forma no competitiva, influyendo la mortalidad como episodio adverso competitivo.

En tercer lugar, la clasificación retrospectiva del tipo de IM y daño miocárdico, por parte de dos investigadores entrenados, puede haber influido en los resultados. Es posible que hubiese información clínica que no estuviese recogida en el informe clínico y que pudiese cambiar la clasificación en algunos casos. Sin embargo, en realidad la clasificación puede ser aún más difícil, dado que debe hacerse en una fase muy precoz de la evolución del paciente, al inicio del ingreso en Urgencias u en otro servicio y contando con menos información disponible.

En cuarto lugar, el objetivo no ha sido intentar identificar el mecanismo por el cuál la TnIc se eleva ni tampoco la causa fisiopatológica por la que predice una mayor mortalidad.

Por último, el hecho de que la población de estudio fuera seleccionada de un hospital terciario y se utilizara un método de inmunoanálisis de TnIc específico, podría afectar la traslación de los resultados a otros centros.

8. CONCLUSIONES

En la evaluación de la troponina cardíaca I como biomarcador con utilidad pronóstica en pacientes atendidos por diferentes entidades clínicas en los Servicios de Urgencias y, siguiendo los objetivos planteados y los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, podemos concluir que:

1. Los pacientes atendidos en los Servicios de Urgencias con ausencia de dolor torácico y elevación de troponina cardíaca I presentan un peor perfil de riesgo cardiovascular y una elevada carga de comorbilidades. Independientemente del diagnóstico final, la elevación de troponina cardíaca I y la ausencia de dolor torácico constituyen un predictor independiente de mortalidad.
2. Una alta proporción de pacientes atendidos en Urgencias con diagnósticos diferentes al síndrome coronario agudo tienen niveles elevados de troponina cardíaca I e ingresan en diversos servicios hospitalarios. En este grupo de pacientes, el clínico mayoritariamente no atribuye un diagnóstico a la elevación de troponina y, cuando lo realiza, existe una ausencia de concordancia entre el diagnóstico atribuido y el correspondiente de acuerdo a la definición universal del infarto.
3. Una importante proporción de pacientes atendidos por taquiarritmias en Urgencias tienen niveles elevados de troponina cardíaca I. En esta población, la troponina cardíaca I es un marcador biológico de mortalidad total a largo plazo.
4. Una importante proporción de pacientes atendidos en los Servicios de Urgencias con fibrilación auricular tienen niveles elevados de troponina cardíaca I y una puntuación CHA₂DS₂-VASc elevada. En este subgrupo, la elevación de troponina cardíaca I constituye un marcador independiente de mortalidad y eventos cardiovasculares a 5 años de seguimiento. En presencia de la troponina cardíaca I, la escala CHA₂DS₂-VASc pierde capacidad predictiva en términos de mortalidad y de eventos cardiovasculares.

Finalmente, la determinación de troponina cardíaca I es una herramienta útil para la estratificación pronóstica de los pacientes atendidos en un Servicio de Urgencias por una taquiarritmia, por fibrilación auricular y en ausencia de dolor torácico, lo que debería ser considerado para futuras investigaciones.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9064):1498–504.
2. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018 ;39(7):508–79.
3. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte - Año 2018. Cifras INE [Internet]. Disponible en: https://www.ine.es/prensa/edcm_2018.pdf
4. Yusuf PS, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanan F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–52.
5. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99(6):779–785.
6. Collins R, Peto R, MacMahon S, Godwin J, Qizilbash N, Collins R, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335(8693):827–38.
7. Ruiz-García A, Arranz-Martínez E, García-Álvarez JC, Morales-Cobos LE, García-Fernández ME, de la Peña-Antón N, et al. Población y metodología del estudio SIMETAP: Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, enfermedades cardiovasculares y enfermedades metabólicas relacionadas. *Clin Invest Arter*. 2018;30(5):197–208.
8. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe - Epidemiological update 2015. *Eur Heart J*. 2015;36(40):2696–705.
9. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e467–92.
10. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Española Cardiol*. 2002;55(4):337–46.
11. 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 Española Cardiol*. 2013;66(6):472–81.
12. Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction

- incidence. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(11):707–15.
13. Alonso JJ, Muñoz J, Gómez-Doblas JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Permanyer-Miralda G, et al. Prevalencia de angina estable en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Española Cardiol*. 2015;68(8):691–9.
 14. Ferreira-González I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Española Cardiol*. 2014;67(2):139–44.
 15. Royo-Bordonada MÁ, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro-Botet J, Villar Álvarez F, Elosua R, et al. Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Clin Investig Arter*. 2017;29(2):69–85.
 16. World Health Organization. Global Action Plan for the Prevention and Control of Non-Communicable Diseases 2013-2020. [Internet]. WHO. 2013. Disponible en: https://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/
 17. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *J Am Med Assoc*. 2003;290(7):898–904.
 18. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89–95.
 19. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation*. 1979;59(3):607–9.
 20. Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1987;113(6):1333–44.
 21. Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kübler W. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol*. 1989;21(2):1349–53.
 22. Collinson PO, Garrison L, Christenson RH. Cardiac biomarkers - A short biography. *Clin Biochem*. 2015;48(4–5):197–200.
 23. Wu AHB, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: Recommendations for the Use of Cardiac Markers in Coronary Artery Diseases. *Clin Chem*. 1999;45(7):1104–21.
 24. Alpert JS, Thygesen K, Antman EM BJ. Myocardial infarction redefined—A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J*. 2000;21(18):1502–

- 13.
25. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction: Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert and Harvey D. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J.* 2007;28(20):2525–38.
26. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Glob Heart.* 2012;7(4):275–95.
27. 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.
28. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2018;138(20):618–51.
29. Greaser ML, Gergely J. Purification and properties of the components from troponin. *J Biol Chem.* 1973;248(6):2125–33.
30. Robert O. Bonow, Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes PL founding editor and online editor EB, editor. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 9th ed. Elsevier/Saunders; 2012.
31. Opie LH. Regulation of myocardial contractility. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;26(1):1–9.
32. Bleier J, Vorderwinkler KP, Falkensammer J, Mair P, Dapunt O, Puschendorf B, et al. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: A causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem.* 1998;44(9):1912–8.
33. Gaze DC, Collinson PO. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: Analytical and clinical significance. *Ann Clin Biochem.* 2008;45(Pt 4):349–55.
34. McDonough JL, Van Eyk JE. Developing the next generation of cardiac markers: Disease-induced modifications of troponin I. *Prog Cardiovasc Dis.* 2004;47(3):207–16.
35. Wu AHB, Feng YJ, Moore R, Apple FS, Mcpherson PH, Buechler KF, et al. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization. *Clin Chem.* 1998;44(6 Pt 1):1198–208.
36. Katrukha AG, Bereznikova A V., Esakova T V., Pettersson K, Lovgren T, Severina ME, et al. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clin Chem.* 1997;43(8 Pt 1):1379–85.
37. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J.* 2011;32(4):404–11.

38. Santaló Bel M, Guindo Soldevila J, Ordóñez Llanos J. Marcadores biológicos de necrosis miocárdica. *Rev Española Cardiol.* 2003;56(7):730–720.
39. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem.* 2001;38(Pt 5):423–49.
40. 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(18):2197–204.
41. Wu AHB. Release of cardiac troponin from healthy and damaged myocardium. *Front Lab Med.* 2017;1(3):144–50.
42. Hickman PE, Potter JM, Aroney C, Koerbin G, Southcott E, Wu AHB, et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta.* 2010;411(5–6):318–23
43. Farah CS, Reinach FC. The troponin complex and regulation of muscle contraction. *FASEB J.* 1995;9(9):755–67.
44. Parmacek MS, Solaro RJ. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2004;47(3):159–76.
45. Katus HA, Scheffold T, Remppis A, Zehlein J. Proteins of the troponin complex. *Lab Med.* 1992;23(5):311–7.
46. Melanson SEF, Tanasijevic MJ, Jarolim P. Cardiac troponin assays: A view from the clinical chemistry laboratory. *Circulation.* 2007;116(18):501–4.
47. Wu AHB, Quynh AL, Todd J, Moecks J, Wians F. Short- and long-term biological variation in cardiac troponin I measured with a high-sensitivity assay: Implications for clinical practice. *Clin Chem.* 2009;55(1):52–8.
48. Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(11):623–34.
49. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: Alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med.* 2005;142(9):786–91.
50. Panteghini M. Assay-related issues in the measurement of cardiac troponins. *Clin Chim Acta.* 2009;402(1–2):88–93.
51. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: It's time to keep a scorecard. *Clin Chem.* 2009;55(7):1303–6.
52. Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, Mockel M, Ordonez-Llanos J, Lindahl B, et al. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity

- cardiac troponin assays. *Clin Biochem.* 2015;48(4–5):201–3.
53. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Canty J. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation.* 2001;103(16):2035–7.
 54. Weil BR, Young RF, Shen X, Suzuki G, Qu J, Malhotra S, et al. Brief Myocardial Ischemia Produces Cardiac Troponin I Release and Focal Myocyte Apoptosis in the Absence of Pathological Infarction in Swine. *JACC Basic to Transl Sci.* 2017;2(2):105–14.
 55. Weil BR, Suzuki G, Young RF, Iyer V, Canty JM. Troponin Release and Reversible Left Ventricular Dysfunction After Transient Pressure Overload. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(25):2906–16.
 56. Maximilian Buja L, Entman ML. Modes of myocardial cell injury and cell death in ischemic heart disease. *Circulation.* 1998;98(14):1355–7.
 57. Hessel MHM, Atsma DE, Van Der Valk EJM, Bax WH, Schalij MJ, Van Der Laarse A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch Eur J Physiol.* 2008;455(6):979–86.
 58. Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Müller C, Giannitsis E, Huber K, et al. How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care.* 2018;7(6):553–60.
 59. 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.
 60. Eschenhagen T, Bolli R, Braun T, Field LJ, Fleischmann BK, Frisen J, et al. Cardiomyocyte Regeneration: A Consensus Statement. *Circulation.* 2017;136(7):680–6.
 61. Bergmann O, Zdunek S, Felker A, Salehpour M, Alkass K, Bernard S, et al. Dynamics of Cell Generation and Turnover in the Human Heart. *Cell.* 2015;161(7):1566–75.
 62. Eggers KM, Lindahl B. Application of cardiac troponin in cardiovascular diseases other than acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2017;63(1):223–35.
 63. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Jangaard N, Hosbond S, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Myocardial Infarction, Myocardial Injury, and Nonelevated Troponins. *Am J Med.* 2016;129(4):446.e5-e21.
 64. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Hosbond S, Jangaard N, et al. Prognostic Impact of Myocardial Injury Related to Various Cardiac and Noncardiac Conditions. *Am J Med.* 2016;129(5):506-514.e1.
 65. Ooi DS, Isotalo PA, Veinot JP. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology. *Clin Chem.* 2000;46(3):338–44.

66. 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(24):2398–405.
67. 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(10):1492–4.
68. Kristian Thygesen, Joseph S Alpert, Allan S Jaffe, Bernard R Chaitman, Jeroen J Bax, David A Morrow, Harvey D White Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World. Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto. *Rev Española Cardiol.* 2019;72(1):72.e1-72.e27.
69. Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami MAM. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem.* 2009;55(5):930–7.
70. Alquezar-Arbe A, Sanchis J, Guillen E, Bardaji A, Miro O, Ordonez-Llanos J. Utilización e interpretación de la troponina cardiaca para el diagnóstico del infarto agudo miocárdico en los servicios de urgencias. *Emergencias.* 2018;30(5):336–49.
71. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.* 2014;114(12):1852–66.
72. Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, Van De Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(14):1454–71.
73. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand J-P, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360(21):2165–75.
74. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, Larsen TB, Pyndt Diederichsen AC, Hallas J, et al. Classification of myocardial infarction: Frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med.* 2013;126(9):789–97.
75. Saaby L, Poulsen TS, Diederichsen ACP, Hosbond S, Larsen TB, Schmidt H, et al. Mortality rate in type 2 myocardial infarction: Observations from an unselected hospital cohort. *Am J Med.* 2014;127(4):295–302.
76. Sandoval Y, Smith SW, Thordsen SE, Apple FS. Supply/demand type 2 myocardial infarction should we be paying more attention? *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(20):2079–87.
77. Cediél G, Gonzalez-Del-Hoyo M, Carrasquer A, Sanchez R, Boqué C, Bardají A. Outcomes

- with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial injury. *Heart*. 2017;103(8):616–22.
78. Shah ASV, McAllister DA, Mills R, Lee KK, Churchhouse AMD, Fleming KM, et al. Sensitive Troponin Assay and the Classification of Myocardial Infarction. *Am J Med*. 2015;128(5):493–501.
79. Januzzi JL, Sandoval Y. The Many Faces of Type 2 Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(13):1569–72.
80. Gaggin HK, Liu Y, Lyass A, van Kimmenade RR, Motiwala SR, Kelly N, et al. Incident Type 2 Myocardial Infarction in a Cohort of Patients Undergoing Coronary or Peripheral Arterial Angiography. *Circulation*. 2016;135(2):617–43.
81. Baron T, Hambraeus K, Sundström J, Erlinge D, Jernberg T, Lindahl B. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart*. 2015;101(2):101–6.
82. Gupta S, Vaidya SR, Arora S, Bahekar A, Devarapally SR. Type 2 versus type 1 myocardial infarction: A comparison of clinical characteristics and outcomes with a meta-analysis of observational studies. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(4):348–58.
83. Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial infarction type 2 and myocardial injury. *Clin Chem*. 2017;63(1):101–7.
84. Lambrecht S, Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Hosbond S, et al. Different Causes of Death in Patients with Myocardial Infarction Type 1, Type 2, and Myocardial Injury. *Am J Med*. 2018;131(5):548–54.
85. Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, Anand A, Francis O, Adamson P, et al. Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation*. 2018;137(12):1236–45.
86. Bonaca MP, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Ruff CT, Antman EM, et al. American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology/World Heart Federation universal definition of myocardial infarction classification system and the risk of cardiovascular death: observations from the TRITON-TIMI 38. *Circulation*. 2012;125(4):577–83.
87. Ioannidis JPA, Karvouni E, Katritsis DG. Mortality risk conferred by small elevations of creatine kinase-MB isoenzyme after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(8):1406–11.
88. Testa L, Van Gaal WJ, Biondi Zoccai GGL, Agostoni P, Latini RA, Bedogni F, et al. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition. *QJM*. 2009;102(6):369–78.

89. Nienhuis MB, Ottervanger JP, Bilo HJG, Dikkeschei BD, Zijlstra F. Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;71(3):318–24.
90. Thielmann M, Sharma V, Al-Attar N, Bulluck H, Bisleri G, Bunge J, et al. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Perioperative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J.* 2017;38(31):2392–407.
91. Kathiresan S, Servoss SJ, Newell JB, Trani D, MacGillivray TE, Lewandrowski K, et al. Cardiac troponin T elevation after coronary artery bypass grafting is associated with increased one-year mortality. *Am J Cardiol.* 2004;94(7):879–81.
92. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, Fazal MT, El-Shafei H, Gibson G, et al. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation.* 2006;114(14):1468–75.
93. Bhuiya FA, Pitts SR, McCaig LF. Emergency department visits for chest pain and abdominal pain: United States, 1999-2008. *NCHS Data Brief.* 2010;43:1–8.
94. Fleming SM, Daly KM. Cardiac troponins in suspected acute coronary syndrome: a meta-analysis of published trials. *Cardiology.* 2001;95(2):66–73.
95. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(2):478–85.
96. Gudmundsson GS, Kahn SE, Moran JF. Association of mild transient elevation of troponin I levels with increased mortality and major cardiovascular events in the general patient population. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(4):474–80.
97. Flindell JA, Finn JC, Gibson NP, Jacobs IG. Short-term risk of adverse outcome is significantly higher in patients returning an abnormal troponin result when tested in the emergency department. *Emerg Med Australas.* 2009;21(6):465–71.
98. Yiadom MY, Jarolim P, Jenkins C, Melanson SEF, Conrad M, Kosowsky JM. Diagnostic implications of an elevated troponin in the emergency department. *Dis Markers.* 2015;2015:157812.
99. Cediél G, Carrasquer A, Sánchez R, Boqué C, González-del-Hoyo M, Bardají Ruiz A. Pronóstico a un año de la elevación de troponina I en los pacientes dados de alta directamente desde un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias.* 2016;28(5):298–304.
100. Coronado BE, Pope JH, Griffith JL, Beshansky JR, Selker HP. Clinical features, triage, and

- outcome of patients presenting to the ED with suspected acute coronary syndromes but without pain: a multicenter study. *Am J Emerg Med*. 2004;22(7):568–74.
101. Bardají A, Cediél G, Carrasquer A, De Castro R, Sánchez R, Boqué C. Troponina elevada en pacientes sin síndrome coronario agudo. *Rev Española Cardiol*. 2015;68(6):469–76.
 102. Makam AN, Nguyen OK. Use of cardiac biomarker testing in the emergency department. *JAMA Intern Med*. 2015;175(1):67–75.
 103. Lee KK, Noaman A, Vaswani A, Gibbins M, Griffiths M, Chapman AR, et al. Prevalence, Determinants, and Clinical Associations of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients Attending Emergency Departments. *Am J Med*. 2019;132(1):110.e8–110.e21.
 104. Salinas M, López-Garrigós M, Uris J, Leiva-Salinas C, Pérez-Martínez A, Miralles A, et al. Variabilidad en la oferta y en la solicitud de determinaciones de laboratorio en pacientes de servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias*. 2014;26(6):450–8.
 105. Shave R, Baggish A, George K, Wood M, Scharhag J, Whyte G, et al. Exercise-induced cardiac troponin elevation: Evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(3):169–76.
 106. Guest TM, Ramanathan A V, Tuteur PG, Schechtman KB, Ladenson JH, Jaffe AS. Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication. *JAMA*. 1995;273(24):1945–9.
 107. McEvoy JW, Chen Y, Ndumele CE, Solomon SD, Nambi V, Ballantyne CM, et al. Six-Year Change in High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Risk of Subsequent Coronary Heart Disease, Heart Failure, and Death. *JAMA Cardiol*. 2016;1(5):519–28.
 108. Bardají A, Bonet G, Carrasquer A, González-Del Hoyo M, Domínguez F, Sánchez R, et al. Prognostic implications of detectable cardiac troponin I below the 99th percentile in patients admitted to an emergency department without acute coronary syndrome. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(11):1954–61.
 109. De Lemos J a, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA*. 2010;304(22):2503–12.
 110. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2011;123(13):1367–76.
 111. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*.

- 2009;361(26):2538–47.
112. Shave R, George KP, Atkinson G, Hart E, Middleton N, Whyte G, et al. Exercise-induced cardiac troponin T release: A meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(12):2099–106.
 113. Sahlén A, Gustafsson TP, Svensson JE, Marklund T, Winter R, Linde C, et al. Predisposing Factors and Consequences of Elevated Biomarker Levels in Long-Distance Runners Aged ≥55 Years. *Am J Cardiol.* 2009;104(10):1434–40.
 114. Douglas PS, O'Toole ML, Hiller WDB, Hackney K, Reichek N. Cardiac fatigue after prolonged exercise. *Circulation.* 1987;76(6):1206–13.
 115. Mousavi N, Czarnecki A, Kumar K, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Han SY, et al. Relation of Biomarkers and Cardiac Magnetic Resonance Imaging After Marathon Running. *Am J Cardiol.* 2009;103(10):1467–72.
 116. Chen Y, Serfass RC, Mackey-Bojack SM, Kelly KL, Titus JL, Apple FS. Cardiac troponin T alterations in myocardium and serum of rats after stressful, prolonged intense exercise. *J Appl Physiol.* 2000;88(5):1749–55.
 117. Aw TC, van Wijk XMR, Wu AHB, Jaffe AS. Release of cardiac troponin using a high sensitivity assay after exercise: Type 2 acute myocardial infarction? *Clin Chim Acta.* 2015;15(446):6–8.
 118. Siegel AJ, Sholar M, Yang J, Dhanak E, Lewandrowski KB. Elevated serum cardiac markers in asymptomatic marathon runners after competition: Is the myocardium stunned? *Cardiology.* 1997;88(6):487–91.
 119. Newby LK, Jesse RL, Babb JD, Christenson RH, Fer TM De, Diamond GA, et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(23):2427–63.
 120. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Española Cardiol.* 2008;61(8):803–16.
 121. Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Reichlin T, Stelzig C, Freese M, et al. Determinants of high-sensitivity troponin t among patients with a noncardiac cause of chest pain. *Am J Med.* 2012;125(5):491–8.
 122. Chow G V, Hirsch GA, Spragg DD, Cai JX, Cheng A, Ziegelstein RC, et al. Prognostic significance of cardiac troponin I levels in hospitalized patients presenting with supraventricular tachycardia. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(3):141–8.

123. Orejarena LA, Vidaillet HJ, DeStefano F, Nordstrom DL, Vierkant RA, Smith PN, et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(1):150–7.
124. Redfearn DP, Ratib K, Marshall HJ, Griffith MJ. Supraventricular tachycardia promotes release of troponin I in patients with normal coronary arteries. *Int J Cardiol.* 2005;102(3):521–2.
125. Zellweger MJ, Schaer BA, Cron TA, Pfisterer ME, Osswald S. Elevated troponin levels in absence of coronary artery disease after supraventricular tachycardia. *Swiss Med Wkly.* 2003;133(31–32):439–41.
126. Miranda RC, Machado M de N, Takakura IT, da Mata PF, da Fonseca CGB, Mouco OMCC, et al. Elevated troponin levels after prolonged supraventricular tachycardia in patient with normal coronary angiography. *Cardiology.* 2006;106(1):10–3.
127. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: A review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(4):709–15.
128. Qi W, Kjekshus H, Klinge R, Kjekshus JK, Hall C. Cardiac natriuretic peptides and continuously monitored atrial pressures during chronic rapid pacing in pigs. *Acta Physiol Scand.* 2000;169(2):95–102.
129. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(8):983–8.
130. Santos C, Pereira T, Conde J. CHADS2 Score in Predicting Cerebrovascular Events - A Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(3):294–301.
131. Henriksson KM, Farahmand B, Johansson S, Åsberg S, Terént A, Edvardsson N. Survival after stroke - The impact of CHADS2 score and atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2010;141(1):18–23.
132. Jover E, Roldan V, Gallego P, Hernandez-Romero D, Valdes M, Vicente V, et al. Predictive value of the CHA2DS2-VASc score in atrial fibrillation patients at high risk for stroke despite oral anticoagulation. *Rev Española Cardiol.* 2012;65(7):627–33.
133. Van Den Bos EJ, Constantinescu AA, Van Domburg RT, Akin S, Jordaens LJ, Kofflard MJM. Minor elevations in troponin i are associated with mortality and adverse cardiac events in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2011;32(5):611–7.
134. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH, et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: A randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY)

- substudy. *Circulation*. 2012;125(13):1605–16.
135. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Alexander JH, Atar D, et al. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(1):52–61.
 136. Roldan V, Marin F, Diaz J, Gallego P, Jover E, Romera M, et al. High sensitivity cardiac troponin T and interleukin-6 predict adverse cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost*. 2012;10(8):1500–7.
 137. Parwani AS, Boldt LH, Huemer M, Wutzler A, Blaschke D, Rolf S, et al. Atrial fibrillation-induced cardiac troponin I release. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2734–7.
 138. Naffaa ME, Nasser R, Manassa E, Younis M, Azzam ZS, Aronson D. Cardiac troponin-I as a predictor of mortality in patients with first episode acute atrial fibrillation. *QJM*. 2017;110(8):507–11.
 139. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Kartalis AN, et al. Transient ST-Segment Depression During Paroxysms of Atrial Fibrillation in Otherwise Normal Individuals. Relation With Underlying Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(19):1909–11.
 140. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. *Hear Lung*. 2015;44(4):327–34.
 141. Kaeberich A, Seeber V, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuß G, et al. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1323–31.
 142. Cecilia B, Cristina VM, Giancarlo A. Prognostic Value of Troponins in Acute Pulmonary Embolism. *Circulation*. 2007;116(4):427–33.
 143. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(5):1632–6.
 144. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez Onsurbe P, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 1988;9(5):534–40.
 145. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuß G, Katus H, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1836–44.
 146. Lim W, Qushmaq I, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, Lauzier F, Ismaila AS, et al. Elevated cardiac troponin measurements in critically ill patients. *Arch Intern Med*. 2006;166(22):2446–54.

147. Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, Jani K, Gowda RM, Smith PR. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *Int J Cardiol.* 2004;95(1):13–7.
148. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem.* 2000;46(5):650–7.
149. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation.* 1986;73(4):637–44.
150. Natanson C, Eichenholz PW, Danner RL, Eichacker PQ, Hoffman WD, Kuo GC, et al. Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock. *J Exp Med.* 1989;169(3):823–32.
151. Rosjo H, Varpula M, Hagve T-A, Karlsson S, Ruokonen E, Pettila V, et al. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Med.* 2011;37(1):77–85.
152. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation.* 2007;116(11):1242–9.
153. Jacob J, Roset A, Miró Ò, Alquézar A, Herrero P, Martín-Sánchez FJ, et al. EAHFE – TROPICA2 study. Prognostic value of troponin in patients with acute heart failure treated in Spanish hospital emergency departments. *Biomarkers.* 2017;22(3–4):337–44.
154. Del Carlo CH, Pereira-Barretto AC, Cassaro-Strunz C, Latorre MDRDO, Ramires JAF. Serial measure of cardiac troponin T levels for prediction of clinical events in decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2004;10(1):43–8.
155. Peacock IV WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358(20):2117–26.
156. Llorens P, Escoda R, Miro O, Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, et al. Características clínicas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda atendidos en servicios de urgencias españoles: Registro EAHFE (Epidemiology of Acute Heart Failure in Spanish Emergency Departments). *Emergencias.* 2015;27(1):11–22.
157. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Burnett JC, Jaffe AS. Troponin, B-type natriuretic peptides and outcomes in severe heart failure: Differences between ischemic and dilated cardiomyopathies. *Clin Cardiol.* 2007;30(5):245–50.
158. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich ND, Parra A, Commichau C, et al. Cardiac

- troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation*. 2005;112(18):2851–6.
159. Masuda T, Sato K, Yamamoto SI, Matsuyama N, Shimohama T, Matsunaga A, et al. Sympathetic nervous activity and myocardial damage immediately after subarachnoid hemorrhage in a unique animal model. *Stroke*. 2002;33(6):1671–6.
160. Chalela JA, Ezzeddine MA, Davis L, Warach S. Myocardial injury in acute stroke: A troponin I study. *Neurocrit Care*. 2004;1(3):343–6.
161. Etgen T, Baum H, Sander K, Sander D. Cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke do not relate to clinical prognosis. *Stroke*. 2005;36(2):270–5.
162. Sandhu R, Aronow WS, Rajdev A, Sukhija R, Amin H, D’aquila K, et al. Relation of cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol*. 2008;102(5):632–4.
163. Kerr G, Ray G, Wu O, Stott DJ, Langhorne P. Elevated troponin after stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28(3):220–6.
164. Jacobs LH, Van De Kerkhof J, Mingels AM, Kleijnen VW, Van Der Sande FM, Wodzig WK, et al. Haemodialysis patients longitudinally assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and cardiac troponin I assays. *Ann Clin Biochem*. 2009;46(Pt 5):283–90.
165. Diris JHC, Hackeng CM, Kooman JP, Pinto YM, Hermens WT, van Dieijen-Visser MP. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circulation*. 2004;109(1):23–5.
166. McGill D, Talaulikar G, Potter JM, Koerbin G, Hickman PE. Over time, high-sensitivity TnT replaces NT-proBNP as the most powerful predictor of death in patients with dialysis-dependent chronic renal failure. *Clin Chim Acta*. 2010;411(13–14):936–9.
167. Petrovic D, Stojimirovic BB. Cardiac troponins: outcome predictors in hemodialysis patients. *J Artif Organs*. 2009;12(4):258–63.
168. Apple FS, Smith SW, Pearce LA, Ler R, Murakami MM. Use of the Centaur TnI-Ultra assay for detection of myocardial infarction and adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2008;54(4):723–8.
169. Pierpont GL, McFalls EO. Interpreting troponin elevations: do we need multiple diagnoses? *Eur Heart J*. 2009;30(2):135–8.
170. Calle P, Jordaens L, De Buyzere M, Rubbens L, Lambrecht B, Clement DL. Age-related differences in presentation, treatment and outcome of acute myocardial infarction.

- Cardiology. 1994;85(2):111–20.
171. Goodman DA, Kavsak PA, Hill SA, Worster A. Presenting characteristics of patients undergoing cardiac troponin measurements in the emergency department. *CJEM*. 2015;17(1):62–6.
 172. Januzzi JL, Bamberg F, Lee H, Truong QA, Nichols JH, Karakas M, et al. High-sensitivity troponin T concentrations in acute chest pain patients evaluated with cardiac computed tomography. *Circulation*. 2010;121(10):1227–34.
 173. Laufer EM, Mingels AMA, Winkens MHM, Joosen IAPG, Schellings MWM, Leiner T, et al. The extent of coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(6):1269–75.
 174. Stein GY, Herscovici G, Korenfeld R, Matetzky S, Gottlieb S, Alon D, et al. Type-II myocardial infarction - Patient characteristics, management and outcomes. *PLoS One*. 2014;9(1):1–6.
 175. Sandoval Y, Smith SW, Sexter A, Thorsen SE, Bruen CA, Carlson MD, et al. Type 1 and 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury: Clinical Transition to High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *Am J Med*. 2017;130(12):1431–9.
 176. Meigher S, Thode HC, Peacock WF, Bock JL, Gruberg L, Singer AJ. Causes of Elevated Cardiac Troponins in the Emergency Department and Their Associated Mortality. *Acad Emerg Med*. 2016;23(11):1267–73.
 177. Nestelberger T, Boeddinghaus J, Badertscher P, Twerenbold R, Wildi K, Breitenbacher D, et al. Effect of Definition on Incidence and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(13):1558–68.
 178. Sandoval Y, Thorsen SE, Smith SW, Schulz KM, Murakami MM, Pearce LA, et al. Cardiac troponin changes to distinguish type 1 and type 2 myocardial infarction and 180-day mortality risk. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3(4):317–25.
 179. Gard A, Lindahl B, Batra G, Hadziosmanovic N, Hjort M, Szummer KE, et al. Interphysician agreement on subclassification of myocardial infarction. *Heart*. 2018;104(15):1284–91.
 180. Ben Yedder N, Roux JF, Paredes FA. Troponin elevation in supraventricular tachycardia: primary dependence on heart rate. *Can J Cardiol*. 2011;27(1):105–9.
 181. Schueler M, Vafaie M, Becker R, Biener M, Thomas D, Mueller M, et al. Prevalence, kinetic changes and possible reasons of elevated cardiac troponin T in patients with AV nodal re-entrant tachycardia. *Acute Card Care*. 2012;14(4):131–7.
 182. Mariathas M, Gemmell C, Olechowski B, Nicholas Z, Mahmoudi M, Curzen N. High sensitivity troponin in the management of tachyarrhythmias. *Cardiovasc*

- Revascularization Med. 2018;19(5 Pt A):487–92.
183. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946–52.
184. Conti A, Angeli E, Scorpiniti M, Alesi A, Trausi F, Lazzaretti D, et al. Coronary atherosclerosis and adverse outcomes in patients with recent-onset atrial fibrillation and troponin rise. *Am J Emerg Med*. 2015;33(10):1407–13.
185. Alghamry A, Hanna J, Pelecanos A, Kyranis S, Khelgi V, O'Rourke P, et al. Predictors of significant coronary artery disease in atrial fibrillation: Are cardiac troponins a useful measure. *Int J Cardiol*. 2016;15(223):744–9.



UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI