



PAPEL DE LA TROPONINA I COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES ATENDIDOS EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS SIN DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Germán Eduardo Cediel Calderón

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

Germán Eduardo Cediel Calderón

**PAPEL DE LA TROPONINA I COMO BIOMARCADOR
PRONÓSTICO EN PACIENTES ATENDIDOS EN LOS
SERVICIOS DE URGENCIAS SIN DIAGNÓSTICO DE
SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

TESIS DOCTORAL

Dirigida por el Doctor

Alfredo Bardají Ruiz



**UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI**

Tarragona

2017

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

PAPEL DE LA TROPONINA I COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES ATENDIDOS EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS
SIN DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Germán Eduardo Cediel Calderón

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

PAPEL DE LA TROPONINA I COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES ATENDIDOS EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS
SIN DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Germán Eduardo Cediel Calderón

Germán Eduardo Cediel Calderón

**PAPEL DE LA TROPONINA I COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO EN
PACIENTES ATENDIDOS EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS SIN
DIAGNÓSTICO DE SINDROME CORONARIO AGUDO**

TESIS DOCTORAL

Dirigida por el Doctor

Alfredo Bardají Ruiz



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Departamento de Medicina y Cirugía

Tarragona, 2017

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

PAPEL DE LA TROPONINA I COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES ATENDIDOS EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS
SIN DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Germán Eduardo Cediel Calderón



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 Universidad Rovira i Virgili.

HAGO CONSTAR que el presente trabajo titulado “Papel de la troponina I como biomarcador pronóstico en pacientes atendidos en los servicios de urgencias sin diagnóstico de síndrome coronario agudo”, que presenta Germán Eduardo Cediel Calderón para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Medicina y Cirugía de esta universidad.

Tarragona, ocho de febrero de dos mil diecisiete

El director de la tesis doctoral

Alfredo Bardají Ruiz

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

PAPEL DE LA TROPONINA I COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES ATENDIDOS EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS
SIN DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Germán Eduardo Cediel Calderón

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

PAPEL DE LA TROPONINA I COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES ATENDIDOS EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS
SIN DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Germán Eduardo Cediel Calderón

A Fiorella, mi esposa

A Mateo, mi hijo

A mis padres y hermanos

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

PAPEL DE LA TROPONINA I COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES ATENDIDOS EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS
SIN DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Germán Eduardo Cediel Calderón

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

PAPEL DE LA TROPONINA I COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES ATENDIDOS EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS
SIN DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Germán Eduardo Cediel Calderón

ABREVIATURAS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

PAPEL DE LA TROPONINA I COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES ATENDIDOS EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS
SIN DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Germán Eduardo Cediel Calderón

ACC	American College of Cardiology
AST	Aspartato aminotransferasa
ATP	Adenosin trifosfato
CK	Creatinquinasa
CKMB	Creatinquinasa isoforma MB
cTn	Troponina cardiaca
cTnI	Troponina I cardiaca
cTnT	Troponina T cardiaca
CV	Coeficiente de variación
ECG	Electrocardiograma
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ESC	European Society of Cardiology
HR	Hazard Ratio
IAM	Infarto agudo de miocardio
IAMSEST	Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
IAMST	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
LDH	Lactato deshidrogenasa
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry
SCA	Síndrome coronario agudo

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

PAPEL DE LA TROPONINA I COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES ATENDIDOS EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS
SIN DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Germán Eduardo Cediel Calderón

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	15
1. INTRODUCCIÓN.....	19
<i>1.1 Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares.....</i>	<i>11</i>
<i>1.2 Diagnóstico del infarto agudo de miocardio.....</i>	<i>22</i>
<i>1.3 Fisiopatología del infarto agudo de miocardio.....</i>	<i>25</i>
<i>1.4 Clasificación clínica del infarto agudo de miocardio.....</i>	<i>26</i>
1.4.1 Infarto de miocardio tipo 1.....	27
1.4.2 Infarto de miocardio tipo 2	28
1.4.3 Infarto de miocardio tipo 3.....	29
1.4.4 Infarto de miocardio asociado a procedimientos de revascularización.....	29
<i>1.5 Biomarcadores para el diagnóstico de lesión miocárdica.....</i>	<i>30</i>
1.5.1 Estructura y fisiología de la troponina	31
1.5.2 Técnicas de determinación de troponina	33
1.5.3 Mecanismos celulares para liberación de troponina.....	35
1.5.4 Entidades clínicas diferentes al infarto de miocardio y asociadas a elevación de troponina	36
1.5.4.1 Insuficiencia cardiaca aguda y crónica.....	36
1.5.4.2 Embolia pulmonar.....	37
1.5.4.3 Taquiarritmias.....	37
1.5.4.4 Enfermedad renal crónica.....	38
1.5.4.5 Ictus	39
1.5.4.6 Sepsis.....	39
1.5.4.7 Otras situaciones clínicas.....	40
<i>1.6 Determinación de troponina en los servicios de urgencias.....</i>	<i>41</i>
2. HIPÓTESIS.....	45
3. OBJETIVOS.....	49
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	53
<i>4.1 Población de estudio.....</i>	<i>55</i>

4.2	Diseño de los estudios.....	55
4.3	Metodología estadística.....	56
5. RESULTADOS		
5.1	Primer estudio	61
	Troponina elevada en pacientes sin síndrome coronario agudo	
	Rev Esp Cardiol. 2015;68:469–476	
5.2	Segundo estudio	71
	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	
5.3	Tercer estudio	81
	Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial Injury	
	Heart doi:10.1136/heartjnl-2016-310243	
6.	DISCUSIÓN	91
7.	LIMITACIONES.....	105
8.	CONCLUSIONES.....	109
9.	BIBLIOGRAFIA.....	113

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral es el fruto del trabajo y esfuerzo continuo de un equipo de profesionales con cualidades y talentos excepcionales. Su contribución a lo largo del todo el proceso de investigación ha sido notoria e imprescindible. A todos, gracias por siempre.

Quiero expresar mi agradecimiento al director de la tesis, Alfredo Bardají Ruíz, por su capacidad de motivación, su valiosa dedicación a la actividad clínica y científica y por su admirable espíritu de docencia y liderazgo. Siempre estaré agradecido por sus enseñanzas y su apoyo en mi proceso de formación profesional.

El más sincero de los agradecimientos a Anna y Maribel por su compañía, paciencia y dedicación a lo largo de todo este proceso. Su ayuda ha sido de vital importancia en todas las fases de este trabajo. A Carmen Boqué y a Rafael Sánchez por su apoyo.

A Ramón de Castro mi tutor de residencia y a todo el equipo de adjuntos del servicio de Cardiología del Hospital Joan XXIII quienes han sabido dar lo mejor de sí durante mi periodo de formación.

El más sincero de los agradecimientos a mis padres, Germán y Marta, a quienes debo todo. Gracias por sus sacrificios, sus cuidados, sus enseñanzas y por su compañía en los momentos buenos y los malos. Cada uno de los éxitos y logros alcanzados también les pertenecen. A mis hermanos Viviana, Andrés Felipe y Santiago por su apoyo incondicional.

Toda mi gratitud y amor con Fiorella, mi esposa, mi amiga incondicional y mi persona ideal. Gracias por ser fuerte ante la dificultad y por ser paciente en los momentos en los que el trabajo precisaba de máxima atención. A Mateo, mi inspiración y mi fortaleza. Ustedes dos son la fuente de vida que me permite continuar cada día. Alcanzar nuestras metas siempre será más fácil si estamos juntos.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares

En la actualidad, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los países industrializados y se espera que lo sean también en los países emergentes en el año 2020¹. A nivel mundial, la cardiopatía isquémica ha sido la causa de aproximadamente un tercio de todas las muertes en sujetos mayores de 35 años² y en el año 2010, fue la primera causa de muerte seguida por la enfermedad cerebrovascular³. En Europa se estima que cada año la enfermedad cardiovascular causa en total, unos 4 millones de fallecimientos, la mayor parte de ellos por enfermedad coronaria, lo que conlleva un coste total estimado de la enfermedad cardiovascular de unos 196 billones de euros anuales, aproximadamente el 54% de la inversión total en salud⁴.

Durante más de 30 años, la enfermedad coronaria ha sido la principal causa individual de muerte en la población española y el síndrome coronario agudo (SCA), la manifestación clínica más frecuente, una de las principales causas de mortalidad, morbilidad y coste sanitario. Datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística sobre las causas de defunción del año 2014, sitúan a la enfermedad cardiovascular como la primera causa de muerte, representando el 29.66% del total de fallecimientos, por encima del cáncer y de las enfermedades del sistema respiratorio, con un 6% de fallecimientos más en las mujeres que en los hombres. El estudio OFRECE, estima que la prevalencia de la angina estable en la población española de edad superior a 40 años es del 2,6%⁵, mientras que en el registro DIOCLES (Descripción de la Cardiopatía Isquémica en Territorio Español) promovido por la Sección de Cardiopatía Isquémica y Cuidado Agudos Cardiovasculares de la Sociedad Española de Cardiología y por la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y de Unidades Coronarias, se estima que la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con SCA en España es del 4.1% y a los 6 meses de seguimiento del 3.8%⁶.

Aunque de forma global la tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares disminuye, hay un número creciente de hombres y mujeres que conviven con enfermedad cardiovascular, lo que, sumado al envejecimiento progresivo de la población y la inmigración, permite estimar que los casos de SCA aumentarán en España en las próximas décadas con repercusiones a nivel social, económico y de salud pública en el sistema sanitario español⁷.

1.2 Diagnóstico de infarto agudo de miocardio

Durante décadas, el diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM) se basó en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud que se fundamentaban en la tríada de dolor torácico de tipo isquémico, alteraciones electrocardiográficas y elevación de marcadores de necrosis cardiaca; el diagnóstico se establecía cuando al menos dos de las tres condiciones estaban presentes. El continuo desarrollo y evolución en los test de detección de marcadores de lesión cardiaca, con evidentes mejoras en su precisión analítica, condujeron en el año 2000 a la redefinición del IAM aprobado por la *European Society of Cardiology* (ESC) y el *American College of Cardiology* (ACC), en donde la troponina pasó a jugar un papel fundamental y obligatorio a la hora de establecer el diagnóstico⁸, considerándose como determinación positiva a todo valor que excediera el percentil 99 de un grupo control de referencia, con una imprecisión aceptable a dicho nivel valorada a través del coeficiente de variación (CV) debiendo ser inferior o igual al 10%. Se vaticinaba bajo este nuevo abordaje un incremento de hasta el 30% en la incidencia del IAM, así como un descenso en su mortalidad global⁹. Análisis posteriores de este cambio de paradigma y sus implicaciones, llevaron a un acuerdo general de que el término IAM, no se debía utilizar sin algunos atributos tales como la cantidad de la pérdida de miocitos (tamaño del infarto), las circunstancias bajo las cuales esta se presentaba y el tiempo de evolución de la necrosis en relación al momento de la observación. Como consecuencia de ello, se presentó en el año 2007 una actualización de la

definición universal del infarto¹⁰ en la que destacaban dos aspectos fundamentales: la revalidación de la troponina cardíaca (cTn) como pilar fundamental para el diagnóstico y la aparición de 5 tipos de IAM.

Se definió entonces al IAM como la necrosis de cardiomiocitos en un contexto clínico consistente con isquemia miocárdica aguda, siendo un requisito necesario para establecer dicho diagnóstico la detección de un aumento y/o disminución de cTn junto a la evidencia de isquemia miocárdica reconocida a través de síntomas de isquemia, cambios significativos de la onda ST-T o bloqueo de rama izquierda en el electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, desarrollo de ondas Q patológicas en el ECG, evidencia en pruebas de imagen de pérdida reciente de miocardio viable o la presencia de nuevas alteraciones de la contractilidad segmentaria. No se recomendó a partir de aquel momento el uso de ensayos de cTn que no tuviesen validación independiente de una precisión óptima ($CV \leq 10\%$).

Los estudios que valoraron el impacto en la práctica clínica de esta nueva definición no se hicieron esperar, analizándose la mortalidad de pacientes ingresados por SCA en relación a la presencia o ausencia de infarto de miocardio según la definición clásica y reciente, encontrándose un aumento en el número de infartos con el nuevo enfoque bioquímico, así como una mejor capacidad de detección de pacientes de perfil de riesgo mayor¹¹.

La aceptación de las limitaciones de dicha definición y la constante evolución en los test de detección de marcadores bioquímicos de injuria cardíaca, demandaban una nueva revisión, en especial, en aquellos casos donde la necrosis ocurría en el contexto de pacientes críticamente enfermos o tras procedimientos de revascularización percutánea o quirúrgica, emitiéndose un nuevo documento de consenso en el año 2012¹². En este nuevo consenso, se reconoce que cantidades muy pequeñas de injuria miocárdica o necrosis pueden ser detectadas por marcadores bioquímicos o pruebas de imagen. Esta nueva revisión contempla,

además, la existencia de la *injuria miocárdica no isquémica* como la evidencia histológica de injuria miocárdica con necrosis asociada a diversas condiciones clínicas como la insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o miocarditis entre otras. En estas circunstancias, se recomienda evitar su clasificación como infarto de miocardio, a pesar de que se reconoce la complejidad de las circunstancias clínicas que puede en ocasiones, dificultar dicha categorización. De la misma forma, se reconoce también en este documento, la dificultad en la interpretación de la elevación de cTn en los pacientes ingresados en unidades de cuidado intensivo, considerándose necesaria una individualización en cada caso que determine la necesidad de realizar estudios que evalúen la presencia de enfermedad coronaria o cardiopatía estructural.

1.3 Fisiopatología del infarto agudo de miocardio

La isquemia miocárdica es una entidad multifactorial en la que el desequilibrio existente entre la oferta y la demanda de oxígeno por el miocardio trae como consecuencia la pérdida de su capacidad contráctil. Para el correcto funcionamiento del miocito, es fundamental la participación del metabolismo aeróbico que proporciona la energía necesaria en forma de adenosin trifosfato (ATP)¹³.

Ante una reducción crítica del flujo sanguíneo, el metabolismo intracelular aeróbico se convierte predominantemente en metabolismo de tipo anaeróbico, trayendo como consecuencia un acumulo de lactatos y diferentes productos metabólicos que generan acidosis celular, con agotamiento de las reservas de ATP y déficit energético secundario. En fases tempranas, la isquemia miocárdica trae como consecuencia la liberación de sustancias intermedias del metabolismo celular y diversos iones a la circulación sistémica, lo que da lugar a una apariencia histológica característica de necrosis en bandas de contracción, en la que los cardiomiocitos individuales se encuentran masivamente acortados y con una desorganización completa de su estructura sarcomérica¹⁴. El desplazamiento de los iones de calcio de las

miofibrillas por los radicales de hidrogeno generados por la acidosis, la salida de los iones de potasio al espacio extracelular y la entrada de iones de sodio al espacio intracelular, producen cambios significativos en el potencial transmembrana, desequilibrio osmótico y activación de proteasas y fosfolipasas generando desorganización celular estructural¹⁵⁻¹⁶. En estadios avanzados y cuando la lesión miocárdica es irreversible, se liberan macromoléculas citoplasmáticas con actividad enzimática como la Creatinquinasa (CK), lactato deshidrogenasa (LDH), aspartato aminotransferasa (AST) o mioglobina, así como también proteínas estructurales. La proteína estructural predominante es la troponina que se libera inicialmente como cTnT libre, y posteriormente como cTnI libre y complejos terciarios (cTnT-cTnI-cTnC). Los complejos se disocian posteriormente en cTnT libre y complejos binarios (cTnI-TnC). Una vez en el plasma, cTnI y sus complejos pueden ser fosforilados, desfosforilados o degradados proteolíticamente¹⁷.

Se trata entonces de un proceso que aparece de forma progresiva, precisando desde pocos minutos en algunos modelos animales¹⁸, hasta varias horas antes de que sea posible su detección en análisis macro o microscópico. La necrosis total de las células en riesgo requiere de varias horas, dependiendo de la presencia de circulación colateral en la zona isquémica, oclusión arterial persistente o intermitente, la susceptibilidad de los miocitos a la isquemia, el preconditionamiento celular y la demanda individual de oxígeno y nutrientes.

1.4 Clasificación clínica del infarto agudo de miocardio

En la práctica clínica habitual y con el objetivo de proporcionar a los pacientes tratamientos específicos (en especial estrategias de reperfusión), que tienen como objetivo minimizar el impacto clínico del IAM en el corto y largo plazo, se designa como IAM con elevación del segmento ST (IAMST) a aquellos pacientes que, presentándose con dolor torácico o equivalente isquémico, tienen en el ECG de superficie una elevación del segmento ST en al

Introducción

menos dos derivaciones contiguas. Por el contrario, en aquellos casos en los que no se objetiva dicha elevación se establece el diagnóstico de IAM sin elevación del ST (IAMSEST). La angina inestable se utiliza para categorizar a aquellos pacientes en los que no se objetiva elevación de biomarcadores. En función de su presentación clínica, su fisiopatología y pronóstico, desde el año 2007¹⁰, se han descrito cinco tipos diferentes de infarto de miocardio (tabla 1):

TABLA 1.- Clasificación del infarto agudo de miocardio según la definición universal del infarto del año 2007 (10)	
IAM tipo 1	Infarto de miocardio espontáneo relacionado con la ruptura, ulceración, fisura, erosión o disección de placa aterosclerótica y la resultante formación de trombo endoluminal en una o más arterias coronarias.
IAM tipo 2	Injuria miocárdica con necrosis en el contexto de una condición, diferente a una placa de ateroma complicada que contribuye a un desequilibrio entre la oferta y demanda miocárdicas de oxígeno (por ejemplo, disfunción endotelial, espasmo coronario, embolia coronaria, taqui/bradiarritmias, anemia, insuficiencia respiratoria, hipotensión e hipertensión con o sin hipertrofia ventricular izquierda).
IAM tipo 3	Muerte cardíaca con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica y alteraciones electrocardiográficas presumiblemente nuevas. La muerte ocurre antes de que los niveles plasmáticos de los biomarcadores pudieran elevarse, o en casos en que no se llegó a tomar una muestra de sangre.
IAM tipo 4a	Se define de forma arbitraria por la elevación de niveles de troponina >5 veces el percentil 99 del rango de referencia en pacientes con valores basales normales, o >20% ante valores basales elevados sin ser estables o en descenso. A esto debe sumarse la presencia de síntomas sugestivos de isquemia miocárdica o cambios isquémicos en ECG o una oclusión de una arteria coronaria mayor o un colateral con flujo lento persistente o embolización o imágenes que evidencien una pérdida nueva de miocardio viable o alteraciones de la contractilidad segmentaria.
IAM tipo 4b	Infarto asociado a trombosis del stent detectada por angiografía o autopsia en el escenario de isquemia miocárdica y ascenso y/o descenso de los niveles biomarcadores, con al menos un valor por encima del percentil 99 del rango de referencia.
IAM tipo 5	Se define en forma arbitraria por una elevación de los biomarcadores cardíacos >10 veces el percentil 99 del rango de referencia. A esto debe sumarse la aparición de nuevas ondas Q patológicas o BRIHH o nueva oclusión de puente o arteria coronaria nativa, documentada por angiografía o imágenes que evidencien una pérdida nueva de miocardio viable o alteraciones de la contractilidad segmentaria.

1.4.1 Infarto de miocardio tipo 1

Se define al infarto de miocardio tipo 1, como aquella necrosis de miocardiocitos relacionada directamente con la ruptura, ulceración, fisura o erosión de una placa aterosclerótica que trae como consecuencia la presencia de trombo intraluminal en una o más arterias coronarias. Bajo estas circunstancias la necrosis del miocardio es una consecuencia de la reducción del flujo sanguíneo y/o embolización distal de material trombótico¹⁹. En la práctica clínica, el diagnóstico de infarto tipo 1, en especial en los servicios de urgencias, es estrictamente clínico, a pesar de que su definición hace referencia al mecanismo fisiopatológico subyacente en el que se especifican únicamente sus características histopatológicas. Este diagnóstico se sospecha ante todo paciente cuyo síntoma de presentación predominante es el dolor torácico de características isquémicas, en ausencia de otras patologías concomitantes y asociado a la existencia de daño miocárdico a través de la elevación de cTn y la presencia de cambios electrocardiográficos.

Diferentes estrategias terapéuticas invasivas y no invasivas han demostrado en diversos ensayos clínicos su impacto en el pronóstico a corto y largo plazo en este grupo de pacientes quedando reflejadas en las guías de práctica clínica actual²⁰⁻²². La mortalidad en este grupo de pacientes ha disminuido de manera constante en los últimos años²³⁻²⁵ en parte por una disminución en la incidencia del IAMST (sustituída en parte por un aumento en la tasa de angina inestable e IAMSEST) y por una disminución en la tasa de letalidad tras la ocurrencia del evento clínico²⁶.

1.4.2 Infarto de miocardio tipo 2

El término infarto de miocardio tipo 2 hace referencia a diversas situaciones clínicas, que condicionan un aumento en la demanda o una disminución en el aporte de oxígeno al miocardio con la consecuente necrosis de miocardiocitos. Diferentes mecanismos fisiopatológicos pueden observarse bajo esta perspectiva, incluyendo la presencia de efectos tóxicos derivados de niveles elevados de catecolaminas endógenas o exógenas, vasoespasmo coronario, disfunción endotelial, embolismo coronario, taquiarritmias, bradiarritmias, anemia, insuficiencia respiratoria, hipotensión severa o hipertensión asociada a hipertrofia ventricular izquierda.

Esta entidad representa un reto para el clínico que se encuentra con serias dificultades en el entendimiento de lo que, en la práctica clínica diaria, constituye verdaderamente un infarto de miocardio tipo 2, lo que ha llevado a establecer dicho diagnóstico en una amplia variedad de situaciones clínicas. En estas situaciones predomina la presencia de sintomatología atípica y la ausencia de cambios electrocardiográficos y en ellas, se sospecha que la elevación de cTn, traduce la presencia de injuria miocárdica por mecanismos fisiopatológicos diferentes al de la complicación de una placa aterosclerótica. Esta incerteza en el diagnóstico clínico se ve reflejada no solo en los diferentes diseños de los estudios que han intentado describir la naturaleza de esta entidad, sino también, en la heterogeneidad de la población incluida en dichos estudios. A pesar de ello, se estima una incidencia entre el 5% y el 71% en pacientes atendidos en los servicios de urgencias, caracterizándose fundamentalmente por ser una entidad con pronóstico clínico adverso en el seguimiento²⁷⁻³⁴.

Hasta la fecha no existen guías de práctica clínica para el tratamiento de esta entidad, sin embargo, en la fase aguda de la enfermedad es razonable seguir las estrategias

terapéuticas recomendadas para la condición clínica subyacente que ha condicionado la aparición de desbalance entre el aporte y la demanda de oxígeno.

1.4.3 Infarto de miocardio tipo 3

Hace referencia a aquellos pacientes que presentan parada cardiorrespiratoria con síntomas previos o alteraciones electrocardiográficas sugestivos de isquemia sin que haya sido posible realizar determinación de biomarcadores (debido a fallecimiento previo a la extracción de muestras o antes de que se hubiese objetivado elevación de biomarcadores).

1.4.4 Infarto de miocardio asociado a procedimientos de revascularización

La necrosis de miocardiocitos ocurre en diferentes etapas en los procesos de revascularización cardíaca (percutánea o quirúrgica), denominándose infarto tipo 4a a aquella relacionada directamente con el intervencionismo coronario percutáneo, 4b a la necrosis asociada con trombosis del stent y tipo 5 a la relacionada con la revascularización quirúrgica. El incremento en los niveles de cTn en el contexto del intervencionismo percutáneo, solo puede interpretarse si los valores previos a la realización del procedimiento eran normales o estaban elevados y estables o en descenso. En pacientes con niveles basales normales, una elevación de cTn 5 veces por encima del percentil 99 de referencia en las primeras 48 horas es indicativo de infarto tipo 4a. Si los valores previos estaban elevados y estables o en descenso, se requiere una elevación >20% para establecer dicho diagnóstico. Para el caso del infarto tipo 5, se ha establecido por consenso y de forma arbitraria, que dicho diagnóstico debe realizarse en aquellos casos con niveles basales normales y con una elevación de cTn 10 veces por encima del percentil 99 de referencia en las primeras 48 horas tras la realización del procedimiento¹². Son diferentes los mecanismos por los cuales se produce la muerte celular tras los

procedimientos de revascularización cardíaca³⁵⁻³⁸, habiéndose demostrado en varios estudios, su relación con la aparición de eventos adversos en el seguimiento³⁹⁻⁴¹.

1.5 Biomarcadores para el diagnóstico de lesión miocárdica.

Hasta la fecha han sido utilizados diferentes marcadores de necrosis miocárdica para el diagnóstico de IAM con mejoras en su sensibilidad y especificidad capaces de detectar necrosis miocárdica de pequeña extensión, sin embargo, sin aclarar el mecanismo fisiopatológico subyacente⁴². A finales de los años 50 se utilizó la AST, que tenía como principal limitación su elevación en hepatopatías y en las lesiones del músculo esquelético; en los años 60 se usó la CK al demostrar superioridad frente a la AST como marcador cardiospecífico, con una característica elevación tras pocas horas del inicio de los síntomas, sin embargo, con la limitación de que no era una molécula del todo cardiospecífica, pudiendo elevarse en una gran cantidad de patologías sin existencia de necrosis miocárdica. Posteriormente se desarrollaron inmunoensayos para la medición de la enzima LDH con sus isoformas LDH1 y LDH2⁴³ y para la detección de la mioglobina, una proteína citoplasmática presente en el músculo esquelético y miocárdico y detectable a partir de la primera o segunda hora desde el inicio de los síntomas con un elevado valor predictivo negativo en las primeras horas del IAM⁴⁴⁴⁵. A finales de los años 80 se comercializaron inmunoensayos para la medición de la concentración de masa de la creatinquinasa isoforma MB (CKMB), permitiendo su detección en plasma tras 4-6 horas de iniciados los síntomas y permaneciendo elevada durante 24-36 horas⁴⁶, sin embargo, con la importante limitación de no tener una cardiospecificidad suficiente y no tener la capacidad de detección precoz de pequeñas cantidades de necrosis. A mediados de los años 90 aparecieron los primeros inmunoensayos para la detección de cTn, hecho que supuso un gran impacto en la gestión y estratificación del riesgo en el SCA. Inicialmente los ensayos de cTn eran relativamente insensibles, no obstante, superiores a las

mediciones de enzimas cardíacas como la CK y la CKMB como marcadores pronósticos de aparición de muerte y nuevo evento coronario en pacientes por angina inestable o IAM⁴⁷⁻⁴⁸. Desde entonces, la constante evolución en los diferentes ensayos para la detección de cTn, les ha conferido una alta sensibilidad clínica y una alta especificidad por el tejido miocárdico, así como también la capacidad de detección precoz de mínimas cantidades de necrosis, convirtiéndola en el marcador por excelencia de daño miocárdico y el biomarcador preferido para el diagnóstico de IAM.

1.5.1 Estructura y fisiología de la troponina

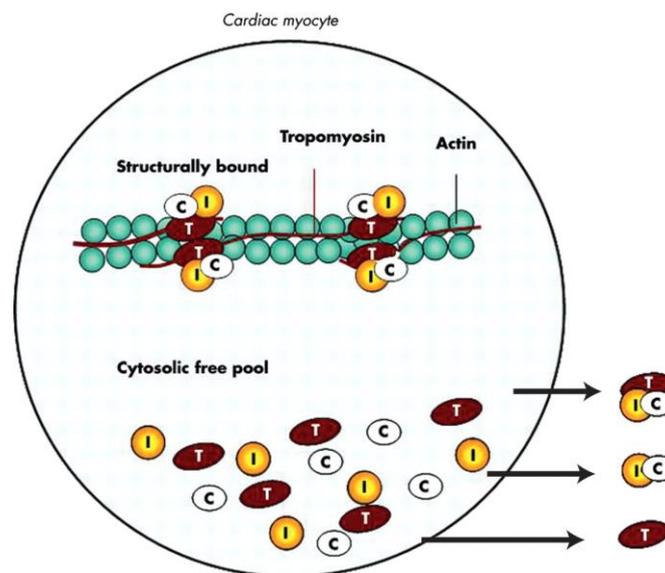
Las troponinas se organizan en un complejo heterotrimérico consistente en 3 moléculas de troponina cuyos nombres derivan de la función que cumplen. La troponina T (37 kDa) es la proteína encargada de fijar el complejo de troponina a la tropomiosina del filamento delgado. La Troponina C (18 kDa), es una proteína que se une a los iones de calcio liberados desde el retículo sarcoplásmico. La Troponina I (24 kDa), es una proteína que inhibe la hidrólisis enzimática de trifosfato de adenosina que potencia la contracción muscular.

Debido a la presencia de diferentes estructuras genéticamente determinadas en algunas de las proteínas miofibrilares, los distintos tipos de músculo del organismo presentan características diferentes de contracción. Las formas existentes de troponina I y troponina T en el músculo esquelético y cardíaco están codificadas por diferentes genes teniendo estructuras completamente diferenciadas⁴⁹. Las formas que se encuentran en las fibras de tipo 2 y el músculo cardíaco son idénticas para la troponina C, lo que ha descartado su uso como marcador diferencial, mientras que las subunidades troponina T e I difieren significativamente entre el músculo cardíaco y esquelético, lo que ha permitido desarrollar inmunoensayos específicos para las isoformas cardíacas de cada una de ellas⁵⁰⁻⁵². La troponina T cardíaca (cTnT) y la troponina I cardíaca (cTnI) se encuentran mayoritariamente unidas a la

Introducción

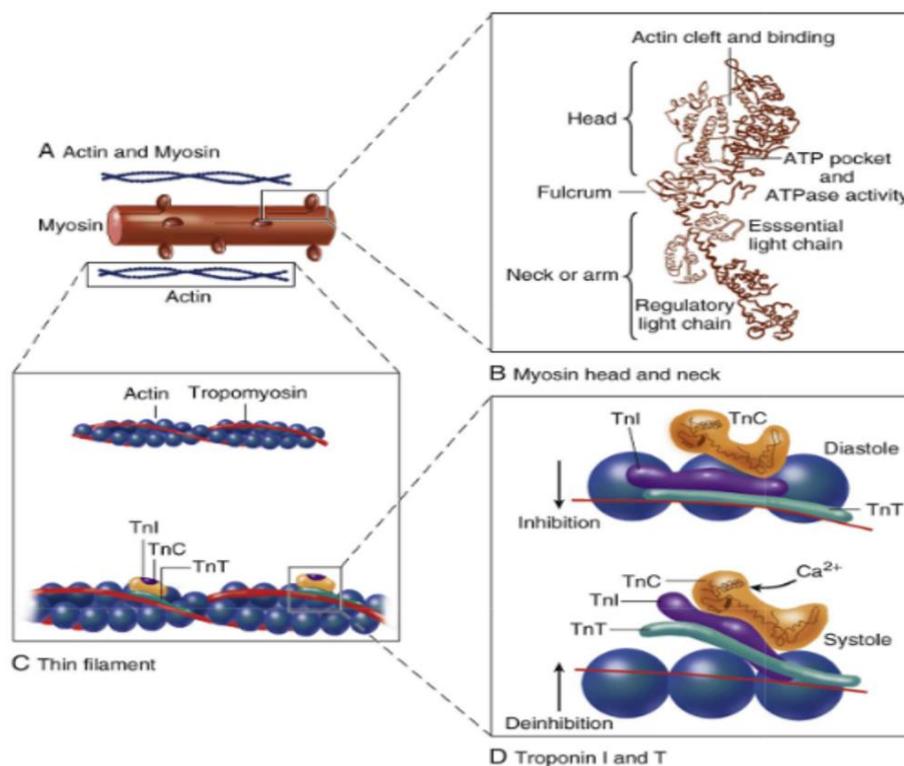
tropomiosina en el filamento delgado de la miofibrilla, mientras que una pequeña porción se encuentra libre en el citoplasma de los cardiomiocitos.

Figura 1. Representación del filamento fibrilar cardíaco. La troponina se encuentra formando parte de la estructura del complejo contráctil y en el pool citosólico; su liberación es factible como complejos o como formas libres (53).



El complejo heterotrimérico juega un papel fundamental en la regulación de la contracción muscular a través de señales mediadas por calcio. En ausencia de calcio, la cTnI, une el heterotrímico al filamento delgado. La unión del calcio a través de la TnC, induce un cambio conformacional en el complejo, exponiendo una sección hidrofóbica a la cual se une preferentemente la cTnI, permitiendo la unión de la cTnT a la tropomiosina y exponiendo los sitios de unión de la actina (previamente cubiertos por la cTnI), lo que genera finalmente la contracción muscular.

Figura 2. Representación esquemática del sistema contráctil. El filamento fino de actina (A) interactúa con la miosina (B) cuando los iones Ca^{2+} se unen con la troponina C (C) del filamento fibrilar cardíaco permitiendo un cambio conformacional que expone un sitio específico de actina al cual se une la miosina (D) (54).



1.5.2 Técnicas de determinación de troponina cardíaca

Los inmunoensayos para la cuantificación de las isoformas de cTnT y cTnI se desarrollaron a finales de los años ochenta, encontrándose disponibles para su comercialización a principios de los años noventa en Europa y Estados Unidos. La primera generación de análisis para la determinación de niveles de cTnT, solo era capaz de medir valores relativamente elevados de cTn y mostraba reacción cruzada con la troponina T del músculo esquelético en humanos al haber utilizado troponina bovina como material de referencia, dificultando de esta forma, la diferenciación fiable del origen esquelético o

Introducción

miocárdico de dicho biomarcador. Evolutivamente, con el desarrollo de inmunoensayos que utilizaban cTnT recombinante humana como referencia, dicha limitación fue solventada, permitiendo además la medición de concentraciones hasta 20 veces inferior a los ensayos iniciales.

Inicialmente, el desarrollo de diversos test de detección cualitativa rápida de cTn, les otorgaba un perfil de alta sensibilidad en comparación con a la CKMB en la detección precoz de lesión miocárdica, permitiendo a su vez, catalogar a los pacientes con dolor torácico admitidos en urgencias y con resultado negativo, como pacientes de bajo riesgo y tributarios de alta precoz⁵⁵. Dichos test mostraban en sus fases iniciales una elevada imprecisión analítica que permitiera medir con exactitud el límite superior de referencia, que constituye el valor de corte recomendado para diagnosticar lesión miocárdica, dificultad que fue superada con la creación de los métodos denominados sensibles y ultrasensibles⁵⁶.

Por consenso, una concentración de cTn elevada se define como un valor que excede el percentil 99 de una población de referencia normal (límite de referencia superior). Este nivel discriminatorio se designa como el nivel de decisión para el diagnóstico de IAM y debe ser estimado para cada ensayo específico con un control de calidad apropiado en cada laboratorio⁵⁷⁻⁵⁸. Los criterios para el incremento de dichos valores de cTn deben definirse a partir de un perfil de precisión óptimo que se describe por el CV en el límite superior de referencia del percentil 99 y que debe ser $\leq 10\%$. Una mejor precisión permite realizar ensayos más sensibles y facilita la detección de valores cambiantes de cTn⁵⁹. Los ensayos de cTn sensibles miden valores de cTn por encima del nivel mínimo de detección en menos del 35% de la población de referencia⁶⁰, mientras que un ensayo se define como de alta sensibilidad o ultrasensible si es capaz de detectar niveles de cTn por encima del nivel mínimo de detección en más del 50% de la población de referencia y tiene un CV $\leq 10\%$ en el percentil 99. Los

diferentes ensayos disponibles actualmente se basan en el uso de anticuerpos monoclonales para la detección de las diferentes isoformas de troponina (cTnT y cTnI) (tabla 2).

Tabla 2. Características analíticas de los diferentes métodos aprobados para la determinación de troponina en el año 2014 (octubre) según la International Federation of Clinical Chemistry (IFCC).				
Concentración de troponina (µg /L)				
Fabricante/Analizador – Ensayo	LoB	LoD	99th% (CV%)	10% CV
Abbott AxSYM ADV	0.02		0.04 (14.0)	0.16
Abbott Architect	<0.01		0.028 (14.0)	0.032
Abbott ARCHITECT STAT - hs-cTnI	0.0007 - 0.0013	0.0011-0.0019	0.0262 (4.0)	0.0047
Abbott i-STAT	0.02		0.08 (16.5)	0.10
Alere Triage Cardio 3	0.002	0.01	0.02 (17.0)	0.04
Beckman Coulter Access Accu	0.01		0.04 (14.0)	0.06
Beckman Coulter Access AccuTnI+3 /Access 2	<0.01	0.01	0.04/0.02 (10.0/20.0)	0.04
bioMerieux Vidas Ultra	<0.01	<0.01	0.01(27.7)	0.11
Mitsubishi PATHFAST cTnI		0.001	0.020 (5.2)	0.0031
Mitsubishi PATHFAST cTnI-II	0.002	0.008	0.029 (5.0)	0.014
Ortho VITROS Troponin I ES	0.007	0.012	0.034(10.0)	0.034
Radiometer AQT90 FLEX TnI		0.0095	0.023 (12.3)	0.027
Radiometer AQT90 FLEX TnT		0.0080	0.017 (15.2)	0.026
Response Biomedical RAMP	0.03		0.1 (20.0)	0.21
Roche E 2010/cobas e 411 / E 170 / cobas e 601 / 602 hs-TnT		0.005	0.014 (10.0)	0.013
Roche E 2010/cobas e 411 / Roche E 170/cobas e 601 / 602 cTnI		0.16	0.16 (ND)	0.3
Siemens ADVIA Centaur® TnI-Ultra™	0.006		0.04 (8.8)	0.03
Siemens Dimension® EXL™ TNI	0.010	0.017	0.056 (10.0)	0.05
Siemens Dimension® RxL CTNI	0.04		0.07 (15.0-22.0)	0.14
Siemens Dimension VISTA® CTNI	0.015		0.045 (10.0)	0.04
Siemens IMMULITE® 1000 Turbo	0.15		0.30 (14.0)	0.59
Siemens IMMULITE® 1000	0.1		0.19 (11.0)	0.22
Siemens IMMULITE® 2000 XPi	0.2		0.29 (10.3)	0.32
Siemens Stratus® CS cTnI	0.03		0.07 (10.0)	0.06
Tosoh ST AIA-PACK cTnI (2nd gen)	0.06		0.06 (8.5)	ND
Tosoh ST AIA-PACK cTnI (3rd gen)		0.008	0.04 (10.0)	0.035

LoB: Límite de blanco, anteriormente denominado límite de detección; LoD: Límite de detección, establecido según el Clinical and Laboratory Standards Institute guideline protocol CLSI EP17-A; ND: no disponible.

1.5.3 Mecanismos celulares para liberación de troponina

La detección plasmática de cTn se ha interpretado históricamente como marcador de lesión miocárdica irreversible, comparable con la necrosis de los cardiomiocitos. Sin embargo, en los últimos años datos provenientes de estudios experimentales, sugieren que la cTn puede ser liberada al torrente sanguíneo por diferentes procesos fisiológicos normales o en circunstancias asociadas a lesión miocárdica reversible⁶¹. Entre estos mecanismos se encuentra la *apoptosis*, que en los casos en los que se presenta preservando la integridad de la membrana celular, se ha asociado con la activación de caspasas que median la escisión de proteínas estructurales, permitiendo así, la liberación de cTn y su detección plasmática⁶². Otro mecanismo descrito es la *liberación celular de diferentes productos de degradación proteolítica de la troponina* en ausencia de muerte celular o disrupción de la membrana celular, y que tienen la capacidad de atravesar dicha membrana, permitiendo la detección de la cTn a nivel plasmático⁶³. La *regeneración normal de miocitos* es otro mecanismo hipotético, basándose en estudios que han demostrado la capacidad de regeneración del miocardio a través de la integración del carbono-14 en el ADN de las células miocárdicas; se estima que a lo largo de la vida se regeneran un 50% de los miocitos⁶⁴. El *incremento en la permeabilidad de la membrana celular* sin necrosis asociada se puede presentar en casos de injuria reversible; la simulación de integrinas sensibles a la sobre distensión muscular ha demostrado que es posible la liberación de cTn intacta a partir de cardiomiocitos viables cultivados sin un aumento en la producción de lactato, deduciéndose que la liberación de cTn puede ocurrir sin isquemia ni necrosis⁶⁵. Se ha planteado también la hipótesis de que la secreción activa de vesículas (“blebs”) membranosas es un mecanismo viable para la liberación de cTn; estudios experimentales han evidenciado que, en cultivos de células miocárdicas, se forman vesículas durante la anoxia con liberación de enzimas citosólicas sin objetivarse necrosis celular⁶⁶.

1.5.4 Entidades clínicas diferentes al infarto de miocardio y asociadas a elevación de troponina

1.5.4.1 Insuficiencia cardíaca aguda y crónica

La elevación de cTn en los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca se ha asociado tradicionalmente a disfunción y dilatación del ventrículo izquierdo y se ha correlacionado con la severidad y el pronóstico de dichos pacientes. Estudios recientes sugieren que la elevación de la precarga también juega un papel importante al originar sobredistensión miocárdica con la subsecuente elevación de cTn⁶⁷. La progresión de la enfermedad ya sea de origen isquémico o no isquémico causa pérdida progresiva de miocitos secundaria a necrosis y apoptosis, sin embargo, los niveles basales de cTn podrían ser inferiores en los pacientes con miocardiopatías dilatadas de origen no isquémico⁶⁸. Estudios realizados demuestran que en pacientes con insuficiencia cardíaca y con elevación de cTn, existe de forma característica una peor clase funcional valorada a través de la escala NYHA (New York Heart Association) y una peor estimación en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo⁶⁹. El estudio *TROPICA*, realizado en hospitales españoles, objetivó una alta prevalencia de cTn elevada en pacientes atendidos por insuficiencia cardíaca aguda, condicionando en ellos un peor pronóstico hospitalario y a 30 días de seguimiento⁷⁰.

1.5.4.2 Tromboembolismo pulmonar

La obstrucción arterial pulmonar y la elevada resistencia vascular pulmonar en la embolia pulmonar, generan un incremento en la postcarga del ventrículo derecho con aumento en la tensión parietal hasta niveles patológicos, condicionando la aparición de dilatación e isquemia⁷¹. La cinética de la liberación de cTn muestra un pico más bajo y que persiste por un periodo de tiempo más corto cuando se compara con la cinética de la elevación de cTn en el IAM⁷². La elevación de la cTn contribuye además a la identificación de pacientes

con embolia pulmonar que se encuentran en alto riesgo de mortalidad intrahospitalaria y eventos adversos en el seguimiento, convirtiéndola en una herramienta útil para la estratificación del riesgo en este grupo específico de pacientes⁷³⁻⁷⁵.

1.5.4.3 Taquiarritmias

Niveles elevados de biomarcadores cardiacos son ocasionalmente detectables en pacientes con episodios prolongados de taquicardia, incluso en sujetos presumiblemente sanos. El principal mecanismo que explicaría dicha elevación es un acortamiento de la diástole con isquemia subendocárdica subsecuente⁷⁶. Otros mecanismos propuestos son la sobre distensión de miocardiocitos⁷⁷ y la estimulación de integrinas sensibles a la sobre distensión⁷⁸. A pesar de que un estudio observacional reciente no ha encontrado diferencias en el diagnóstico de enfermedad coronaria entre pacientes admitidos con taquicardia supraventricular y elevación de cTn⁷⁹, aún es objeto de controversia si la taquicardia *per se* tiene la capacidad de generar niveles elevados de cTn en ausencia de enfermedad estructural cardíaca o si se trata de un real desbalance entre aporte y consumo de oxígeno en pacientes con enfermedad cardíaca subclínica.

1.5.4.4 Enfermedad renal crónica

En pacientes con enfermedad renal crónica en estadios avanzados se observan con frecuencia niveles elevados de cTn. Se estima una prevalencia que varía entre el 12% y el 71% utilizando diferentes tipos ensayos sensibles o ultrasensibles en pacientes admitidos en los servicios de urgencias con diagnóstico definitivo diferente al SCA⁸⁰. Varios mecanismos fisiopatológicos podrían justificar este hecho, entre ellos, la reducción del aclaramiento renal de troponina⁸¹ y la elevación de dicho biomarcador en el contexto de enfermedades concomitantes y frecuentes en pacientes con enfermedad renal como la insuficiencia cardíaca,

la hipertrofia ventricular izquierda (que condiciona isquemia subendocárdica) o anemia⁸². Varios estudios observacionales han demostrado que la elevación de la cTn en este grupo de pacientes constituye un predictor independiente de muerte cardíaca en el corto y largo plazo⁸³⁻⁸⁴. Debido a que en estos pacientes es característica una elevación más prolongada en el tiempo y con picos más elevados⁸⁵, las guías emitidas por la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) han recomendado, ante la sospecha de isquemia miocárdica aguda, un cambio en la concentración de cTn superior al 20% para realizar el diagnóstico de IAM⁸⁶.

1.5.4.5 Ictus

La detección de niveles elevados de cTn, así como también diferentes cambios electrocardiográficos han sido descritos en pacientes con enfermedad cerebrovascular (ictus isquémico, hemorragia intracraneal o hemorragia subaracnoidea)⁸⁷⁻⁸⁸. Aunque la causa específica de dicha elevación no ha sido del todo clarificada, la explicación más probable está en un desbalance en el sistema nervioso autónomo que trae como resultado una excesiva actividad simpática con incremento de la cantidad de catecolaminas circulantes y un mayor efecto de las mismas a nivel miocárdico⁸⁹. Un estudio reciente demuestra que solo en un bajo porcentaje de pacientes se logra identificar la presencia de lesiones coronarias culpables en la angiografía⁹⁰. La mayoría de los estudios que han estudiado la asociación del ictus y la elevación secundaria de cTn, han demostrado también, una relación directa entre la elevación de dicho biomarcador en estos pacientes con la aparición de eventos adversos en el seguimiento como muerte o IAM⁹¹.

1.5.4.6 Sepsis

En pacientes admitidos por sepsis en unidades de cuidados intensivos, la elevación de cTn ha sido detectada frecuentemente, correlacionándose en este contexto con disfunción

ventricular izquierda⁹²⁻⁹³ y asociándose a un aumento en la mortalidad en el seguimiento⁹⁴⁻⁹⁵.

La disfunción miocárdica se presenta como consecuencia de isquemia miocárdica global secundaria a un aumento en la demanda de oxígeno ante la presencia de fiebre y taquicardia y a una reducción simultánea en el aporte de oxígeno debido a hipoxemia en los casos de insuficiencia respiratoria, disfunción microcirculatoria, hipotensión y en ocasiones anemia. Otros mecanismos asociados son la injuria miocárdica directa por efectos citotóxicos de endotoxinas, citoquinas, factor de necrosis tumoral o radicales de oxígeno generados por neutrófilos o macrófagos⁹⁶.

1.5.4.7 Miopericarditis y miocarditis

A pesar de que la cTn no está presente en el pericardio, su elevación ha sido descrita en un importante número de casos de pericarditis probablemente, como consecuencia del compromiso del epicardio en el proceso inflamatorio⁹⁷⁻⁹⁸. De esta forma, la elevación de cTn refleja lesión miocárdica asociada, siendo en la mayoría de los casos un proceso inflamatorio autolimitado y de buen pronóstico⁹⁹. En la miocarditis el rango de elevación de cTn es bastante amplio y se considera es una consecuencia de infección viral aguda, respuesta autoinmune post-viral o vasoespasmo coronario¹⁰⁰.

1.5.4.7 Otras situaciones clínicas

La elevación de marcadores de daño miocárdico ha sido descrita en diversas situaciones clínicas. En la miocardiopatía de estrés o síndrome de Tako-tsubo, diversos mecanismos explican la elevación de dicho biomarcador, incluyendo el aturdimiento miocárdico inducido por catecolaminas o la isquemia secundaria a espasmo microvascular o epicárdico multivaso¹⁰¹⁻¹⁰². En pacientes con exacerbación de enfermedad pulmonar de base, especialmente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la elevación de cTn no es

un hecho infrecuente, asociándose a mal pronóstico en el seguimiento¹⁰³⁻¹⁰⁴. Tras la realización de cardioversión eléctrica, desfibrilación o procedimientos de ablación se han objetivado elevaciones ligeras de cTn¹⁰⁵⁻¹⁰⁶. De la misma forma, la elevación de cTn también ha sido descrita tras la realización de ejercicio físico extenuante¹⁰⁷, de forma secundaria a traumatismo torácico con contusión miocárdica asociada¹⁰⁸, tras la realización de quimioterapia con cardiotoxicidad asociada¹⁰⁹⁻¹¹⁰ o en patologías infiltrativas que comprometen al miocardio¹¹¹⁻¹¹².

1.6 Determinación de troponina en los servicios de urgencias

Los médicos en los servicios de urgencias se encuentran ante el reto continuo de identificar de forma rápida a los pacientes con patologías potencialmente fatales que requieren de admisión y tratamiento urgente y a los pacientes con patologías no críticas en quienes la hospitalización y evaluación extensiva podrían ser innecesarias, forjando, además, un uso ineficiente de los recursos sanitarios.

Aunque el dolor torácico no traumático es uno de los síntomas más frecuentes que motiva la asistencia de los pacientes a los servicios de urgencias¹¹³⁻¹¹⁴, la determinación de marcadores de lesión cardíaca no se recomienda de forma rutinaria en sujetos con baja sospecha clínica de SCA, ya que, en este grupo de pacientes una elevación de cTn probablemente represente un resultado falso positivo, antes que un verdadero IAM debido a complicación de una placa aterosclerótica¹¹⁵. Además, es probable que, en esta población con baja probabilidad de enfermedad coronaria, un resultado falso positivo desencadene la realización de pruebas diagnósticos inapropiadas, la administración de tratamientos innecesarios y quizás condicione el ingreso hospitalario¹¹⁶. Sin embargo, se ha demostrado que el fracaso en la detección de pacientes con SCA y el alta inadvertida de estos pacientes desde urgencias puede llegar a superar el 2% con un riesgo ajustado de mortalidad 2 veces superior al de los pacientes que ingresan por SCA¹¹⁷. Es por este motivo que, a pesar del

Introducción

desarrollo de métodos de alta sensibilidad y ante la no existencia de herramientas adecuadas para la estimación de la probabilidad a priori de SCA, la decisión de solicitar una determinación de cTn en los servicios de urgencias siempre debe ser considerada en el contexto clínico adecuado¹¹⁸.

Como consecuencia, en la práctica habitual, a una alta proporción de pacientes que acuden a urgencias se les solicita la determinación de niveles séricos de cTn por diferentes motivos. En hospitales estadounidenses, se estima que del total de pacientes admitidos en los servicios de urgencias un 8,8% lo hacen por dolor torácico, un 30.1% por síntomas atípicos sugestivos de isquemia miocárdica y un 61.1% por sintomatología no sugestiva de patología isquémica aguda. La solicitud de marcadores de lesión miocárdica se realiza en un 16.9% de todos los pacientes atendidos de los cuales, un tercio no presentan síntomas sugestivos de isquemia y solo una cuarta parte lo hacen por dolor torácico. Además, la determinación de cTn se realiza en un 47% de los pacientes hospitalizados por cualquier razón, siendo más frecuente en pacientes en los que se solicita un mayor número de pruebas diagnósticas independientemente de la presentación clínica. La tendencia a solicitar una determinación de cTn en pacientes con ausencia de síntomas típicos de SCA es más frecuente en pacientes de edad avanzada debido probablemente a incerteza diagnóstica, medicina defensiva, presión asistencial o cultura de práctica clínica¹¹⁹.

De forma similar, en hospitales australianos en donde el porcentaje de hospitalizaciones en pacientes atendidos en los servicios de urgencias es superior al 70%, se estima que la determinación de niveles de cTn se realiza en un 10% de los pacientes que consultan a dicho servicio de forma predominante por dolor torácico con resultados anormales en menos del 10% de los casos¹²⁰. En hospitales suecos, en donde el dolor torácico constituye el segundo motivo de consulta más frecuente a los servicios de urgencias (aproximadamente el

4.7%), la determinación de cTn solo se hace en un 28% de los pacientes con clínica típica, mientras que en el 34% y el 38% restante, la determinación se realiza en pacientes con síntomas atípicos o por síntomas no sugestivos de isquemia miocárdica¹²¹.

Estudios realizados en los servicios de urgencias de los hospitales españoles, en donde se estima que un 13.6% de todos los pacientes son hospitalizados, han demostrado que la solicitud de cTn se realiza en cerca del 10% de todos los pacientes, mientras que la determinación de CKMB se realiza aproximadamente a un 11% de los pacientes, siendo similar el patrón de solicitud en función de la complejidad de los hospitales¹²²⁻¹²³.

Estos datos evidencian una gran variabilidad en la determinación de cTn en los servicios de urgencias en diferentes regiones del mundo, realizándose a una proporción importante de pacientes con síntomas atípicos no sugestivos de isquemia miocárdica. Todavía son necesarios nuevos estudios que ayuden a obtener una visión integral de la influencia que tiene la solicitud de niveles de cTn en pacientes atendidos en los servicios de urgencias y que no presentan síntomas sugestivos de isquemia miocárdica, ya que a pesar de que una cTn elevada en patologías no cardíacas se ha asociado a un incremento en la mortalidad y eventos adversos en el seguimiento, hay pocos datos que justifiquen su uso rutinario como una herramienta guía en el manejo clínico en estas condiciones.

2. HIPÓTESIS

Hipótesis fundamental

La detección de niveles elevados de troponina I en los servicios de urgencias en un contexto clínico diferente al síndrome coronario agudo contribuye a la identificación de pacientes con elevada comorbilidad y con un alto riesgo de aparición de eventos cardiovasculares adversos en el seguimiento.

Hipótesis secundarias

- Una concentración de troponina I elevada constituye un predictor independiente de mortalidad en el seguimiento de pacientes atendidos en un servicio de urgencias y con diagnóstico principal diferente al síndrome coronario agudo.
- En pacientes dados de alta directamente desde el servicio de urgencias, una determinación de troponina I elevada se asocia con un incremento en la mortalidad global y con la aparición de eventos cardiovasculares adversos en el seguimiento.
- Los pacientes con elevación de troponina I y que cumplen criterios diagnósticos de infarto de miocardio tipo 2 tienen un pronóstico adverso en el seguimiento.
- El pronóstico de los pacientes con niveles de troponina I elevados en ausencia de síntomas sugestivos de isquemia miocárdica es comparable al de los pacientes con elevación de troponina en el contexto de isquemia miocárdica y que cumplen criterios diagnósticos de infarto tipo 2.

3. OBJETIVOS

Objetivo 1

Establecer el valor pronóstico de una troponina I elevada en el seguimiento a un año en una cohorte de pacientes atendidos de forma consecutiva en un servicio de urgencias, con al menos una determinación de troponina positiva y que no son diagnosticados de síndrome coronario agudo.

Objetivo 2

Estudiar el papel pronóstico de una troponina I elevada en el seguimiento a un año en una cohorte de pacientes consecutivos atendidos en un servicio de urgencias y dados de alta directamente por no precisar ingreso hospitalario.

Objetivo 3

Identificar a los pacientes atendidos en urgencias con al menos una determinación de troponina positiva y con diagnóstico de infarto de miocardio tipo 2 o injuria miocárdica no isquémica y comparar su mortalidad y eventos cardiovasculares en el seguimiento a dos años.

4. MATERIAL Y METODOS

4.1 Población de estudio

En los tres trabajos que se presentan, se han incluido tres cohortes de pacientes que se caracterizan por haber sido atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Joan XXIII y a quienes se solicitó al menos una determinación de cTnI según criterio del médico responsable de la atención, basado en el protocolo de dolor torácico disponible en el centro y que en la práctica habitual también se aplica a pacientes con otros síntomas que obligan a realizar un diagnóstico diferencial con un SCA.

En el primer estudio se incluyeron 1032 pacientes atendidos entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2012, 139 con diagnóstico de SCA, 212 con cTn elevada sin diagnóstico de SCA y 681 con cTn negativa; en el segundo estudio se incluyeron 1381 pacientes atendidos entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2012 y que fueron dados de alta directamente desde urgencias, 1192 con cTn negativa y 189 con cTn positiva. En el tercer estudio 1010 pacientes atendidos entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2013, 376 con diagnóstico de infarto tipo 1, 194 con diagnóstico de infarto tipo 2 y 440 con diagnóstico de injuria miocárdica no isquémica. Los criterios de exclusión fueron: edad menor de 18 años, diagnóstico de parada cardíaca o infarto tipo 3, perdidas en el seguimiento y además en el tercer estudio, el diagnóstico de miocarditis, embolia pulmonar, y un nivel de cTn máximo negativo. Los tres estudios se realizaron tras la aprobación del Comité de Ética de Investigación del centro.

4.2 Diseños de los estudios

Los tres trabajos que se presentan, están basados en un estudio de cohortes observacional y retrospectivo. Los pacientes fueron identificados a partir de los registros de las determinaciones analíticas urgentes realizadas por el laboratorio del centro hospitalario. La recolección de la información se realizó tomando como referencia la historia clínica electrónica

Material y métodos

de los pacientes y el seguimiento se realizó a través de la revisión de la misma historia electrónica y de los registros de mortalidad disponibles. Se identificaron las variables demográficas, las características basales (factores de riesgo cardiovascular, antecedentes personales y el grado de comorbilidad según el índice de Charlson), el motivo de consulta, datos clínicos y analíticos del episodio agudo, hallazgos electrocardiográficos y las principales exploraciones cardiacas realizadas. Las determinaciones de cTn fueron realizadas en todos los pacientes con la misma técnica de inmunoensayo (Tn I-Ultra de Siemens, Advia Centaur) en un mismo laboratorio. Los límites inferior y superior de detección fueron los establecidos por el fabricante, 0.006 y 50 ng/mL respectivamente. En determinaciones inferiores al límite detectable se asumió el valor 0 y en las superiores al valor 50 ng/mL se utilizó el valor 50. El límite de referencia para la positividad de TnI fue > 0.039 ng/mL que corresponde al percentil 99 de un grupo control de referencia, con una imprecisión analítica expresada por un CV inferior al 10%.

4.3 Metodología estadística

En el primer estudio se estableció la asociación entre variables cuantitativas y categóricas mediante el test de la t de student o el análisis de la varianza y entre variables categóricas mediante el χ^2 ; en ambos se realizaron pruebas a posteriori mediante la técnica de Bonferroni. El análisis de supervivencia se realizó con el método de Kaplan-Meier y la asociación entre variables cuantitativas y cualitativas con la supervivencia se analizó con el método de riesgos proporcionales de Cox univariable y multivariable. En el segundo estudio se realizó la comparación entre variables cuantitativas a través de la prueba paramétrica de t de student o la prueba no paramétrica de U-Mann Whitney; la asociación entre variables categóricas se analizó mediante el test del χ^2 . El análisis de supervivencia se realizó con el método de Kaplan-Meier y la comparación entre los grupos mediante el log-rank test. A través del método de riesgos proporcionales de Cox se estableció la asociación entre variables

cuantitativas y cualitativas con la supervivencia. Dada la naturaleza observacional de este estudio, se utilizó la técnica del propensity score estableciendo una nueva cohorte de pacientes vivos y fallecidos a partir de un emparejamiento 1:1 realizándose sobre ella un nuevo análisis de supervivencia mediante el método de riesgos proporcionales de Cox de forma similar al realizado en la cohorte inicial. En el tercer estudio, la comparación entre variables cualitativas se realizó a través del test de Kruskal-Wallis o el test de Wilcoxon y la comparación entre variables categóricas se realizó a través del X^2 de Pearson. Para el análisis de la mortalidad se utilizó el método de riesgos proporcionales de Cox y para el estudio de los reingresos por SCA e insuficiencia cardiaca se realizó un análisis de eventos competitivos considerando a la muerte un evento competitivo en el seguimiento. Para la realización del análisis estadístico de los dos primeros estudios se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL) y en el tercero se utilizó el programa STATA V13.0 (College Station, Texas, USA).

5. RESULTADOS

5.1 Primer estudio

Troponina elevada en pacientes sin síndrome coronario agudo

Alfredo Bardají, Germán Cediél, Anna Carrasquer, Ramón de Castro, Rafael Sánchez y Carmen Boqué.

Rev Esp Cardiol. 2015;68(6):469–476

Artículo original

Troponina elevada en pacientes sin síndrome coronario agudo

Alfredo Bardají^{a,*}, Germán Cediel^a, Anna Carrasquer^a, Ramón de Castro^a, Rafael Sánchez^b y Carmen Boqué^c^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, IISPV, Universidad Rovira Virgili, Tarragona, España^bServicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, IISPV, Universidad Rovira Virgili, Tarragona, España^cServicio de Urgencias, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, IISPV, Universidad Rovira Virgili, Tarragona, España

Historia del artículo:

Recibido el 18 de agosto de 2014

Aceptado el 17 de octubre de 2014

On-line el 21 de marzo de 2015

Palabras clave:

Síndrome coronario agudo

Troponina

Pronóstico

RESUMEN

Introducción y objetivos: Las troponinas son biomarcadores específicos de daño miocárdico y tienen implicación en el diagnóstico y el pronóstico de pacientes con síndrome coronario agudo. El objetivo es determinar las características clínicas y el pronóstico en pacientes con elevación de troponina no diagnosticados de síndrome coronario agudo.**Métodos:** Se estudió retrospectivamente a 1.032 pacientes con determinación de troponinas en un servicio de urgencias, que quedaron distribuidos en tres grupos: 681 pacientes sin elevación de troponina y sin síndrome coronario agudo, 139 con síndrome coronario agudo y 212 con troponina elevada sin diagnóstico de síndrome coronario agudo. Se compararon las características clínicas de estos tres grupos y su mortalidad hospitalaria y a los 12 meses de seguimiento.**Resultados:** Los pacientes con troponina elevada sin diagnóstico de síndrome coronario agudo eran de mayor edad y tenían mayor comorbilidad que los pacientes con síndrome coronario agudo o sin elevación de troponina. La mortalidad a 12 meses fue del 30,2%, comparada con el 15,1 y el 4,7% de los otros grupos (*log rank test* $p < 0,001$). En el modelo de regresión logística de Cox ajustado por variables de confusión, los pacientes con troponina elevada sin diagnóstico de síndrome coronario agudo tuvieron un exceso de mortalidad con respecto a los pacientes con troponina negativa sin síndrome coronario agudo (*hazard ratio* = 3,99; intervalo de confianza del 95%, 2,36-6,75; $p < 0,001$) y similar pronóstico que los pacientes con síndrome coronario agudo.**Conclusiones:** La troponina elevada es un importante predictor de mortalidad, independientemente del diagnóstico definitivo del paciente.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Troponin Elevation in Patients Without Acute Coronary Syndrome

ABSTRACT

Introduction and objectives: Troponins are specific biomarkers of myocardial injury and are implicated in the diagnosis and prognosis of patients with acute coronary syndrome. Our purpose was to determine the clinical characteristics and prognosis of patients with troponin elevation who are not diagnosed with acute coronary syndrome.**Methods:** A total of 1032 patients with an emergency room troponin measurement were studied retrospectively, dividing them into 3 groups: 681 patients with no troponin elevation and without acute coronary syndrome, 139 with acute coronary syndrome, and 212 with troponin elevation and not diagnosed with acute coronary syndrome. The clinical characteristics and in-hospital and 12-month mortality of these 3 groups were compared.**Results:** Patients with troponin elevation not diagnosed with acute coronary syndrome were older and had greater comorbidity than patients with acute coronary syndrome or no troponin elevation. The 12-month mortality was 30.2%, compared with 15.1% and 4.7% in the other groups (*log rank test*, $P < .001$). In the Cox logistic regression model adjusted for confounding variables, patients with troponin elevation and no diagnosis of acute coronary syndrome had higher mortality compared with patients with negative troponin without acute coronary syndrome (*hazard ratio* = 3.99; 95% confidence interval, 2.36-6.75; $P < .001$) and similar prognosis as patients with acute coronary syndrome.**Conclusions:** Troponin elevation is an important predictor of mortality, regardless of the patient's final diagnosis.Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Acute coronary syndrome

Troponin

Prognosis

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.12.021>, Rev Esp Cardiol. 2015;68:457-9.* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Dr. Mallafré Guasch 4, 43007 Tarragona, España. Correo electrónico: abardaji@comt.es (A. Bardají).<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.10.018>

0300-8932/© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Abreviaturas

ECG: electrocardiograma
SCA: síndrome coronario agudo

INTRODUCCIÓN

Las troponinas son marcadores específicos de daño miocárdico y se están utilizando en práctica clínica desde hace más de 20 años. Inicialmente fueron un marcador de «angina inestable»¹; posteriormente tuvieron un papel fundamental para la estratificación y para guiar la terapia de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA)^{2,3}; después fueron incluidas en la definición de infarto de miocardio⁴, y finalmente se están constituyendo como una herramienta diagnóstica fundamental en los servicios de urgencias^{5,6}, además de un importante marcador pronóstico incluso en pacientes asintomáticos⁷.

El uso generalizado de la determinación de troponina en los servicios de urgencias constituye un gran reto diagnóstico ante cifras anormales de este biomarcador en pacientes con síntomas que podrían ser isquémicos o equivalentes isquémicos, pero que tienen enfermedades concomitantes en las que se ha descrito su elevación⁸⁻¹⁰. Para establecer que la elevación de troponina se debe a un SCA, se ha propuesto la identificación de incrementos porcentuales o cambios absolutos¹¹ en determinaciones seriadas¹². En la práctica diaria, normalmente se descarta un SCA en pacientes con troponina elevada con base en los datos de la historia clínica, electrocardiograma (ECG), contexto general del paciente y otras exploraciones complementarias realizadas en urgencias o durante el curso hospitalario. En la mayoría de las revisiones recientes se enfatiza la necesidad de tener mayor conocimiento de las situaciones clínicas diarias que plantean estas dudas diagnósticas¹².

El objetivo de este estudio es determinar la proporción de pacientes atendidos en un servicio de urgencias que presentan troponinas elevadas sin diagnóstico de SCA, caracterizar esta población y saber cuál es su pronóstico hospitalario y a 1 año de seguimiento.

MÉTODOS

Muestra en estudio

Se incluyó retrospectivamente a todos los pacientes consecutivos que acudieron al servicio de urgencias médicas de un hospital universitario entre el 1 de enero de 2012 y el 30 de junio de 2012 y tuvieron por lo menos una determinación de troponina (figura 1). En el centro existe un protocolo por escrito y consensuado con el servicio de urgencias que establece que a todo paciente con dolor torácico no traumático se le practique un ECG a la llegada, así como una determinación de troponina inicial y a las 8 h del dolor¹³. Cuando el dolor ha sucedido 6-8 h antes de la llegada a urgencias, no es necesario repetir la determinación de troponina si esta resulta negativa. En la práctica, este protocolo, diseñado específicamente para pacientes con dolor torácico (ECG inicial y una o dos determinaciones de troponina), también se aplica a pacientes que tienen otros síntomas (p. ej., disnea) que, a criterio del médico de urgencias, obligan a un diagnóstico diferencial con un SCA.

Se identificó a los pacientes a partir de los listados de determinaciones analíticas urgentes realizadas por el laboratorio del centro. Se cuantificaron el número de determinaciones de troponina de cada paciente, así como el valor máximo detectado en alguna de ellas. La muestra estuvo constituida por 1.063 pacientes, de los que se excluyó del análisis a 31: 3 pacientes por edad pediátrica, 9 por parada cardíaca, 1 por infarto de miocardio tipo 3 y otros 18 por residencia fuera del área de referencia directa. Así pues, la cohorte final estudiada fue de 1.032 pacientes, sin ningún caso de pérdida de seguimiento. Estos pacientes quedaron distribuidos en tres grupos: 681 pacientes con troponina negativa y sin diagnóstico de SCA, 139 pacientes con diagnóstico de SCA (122 pacientes con infarto de miocardio y 17 con angina inestable) y 212 pacientes con troponina positiva sin diagnóstico de SCA. En el grupo de pacientes con SCA, el diagnóstico de infarto de miocardio se estableció por el consenso de, por lo menos, dos cardiólogos según criterios clínicos, electrocardiográficos y la demostración de al menos una determinación de troponina por encima de su valor máximo de referencia, mientras que el diagnóstico de angina inestable se estableció con base en criterios clínicos y demostración de isquemia por cambios transitorios del segmento ST en el ECG, prueba de esfuerzo positiva o lesiones significativas en la coronariografía, en ausencia de elevación de troponina. El comité de ética local aprobó la realización de este proyecto.

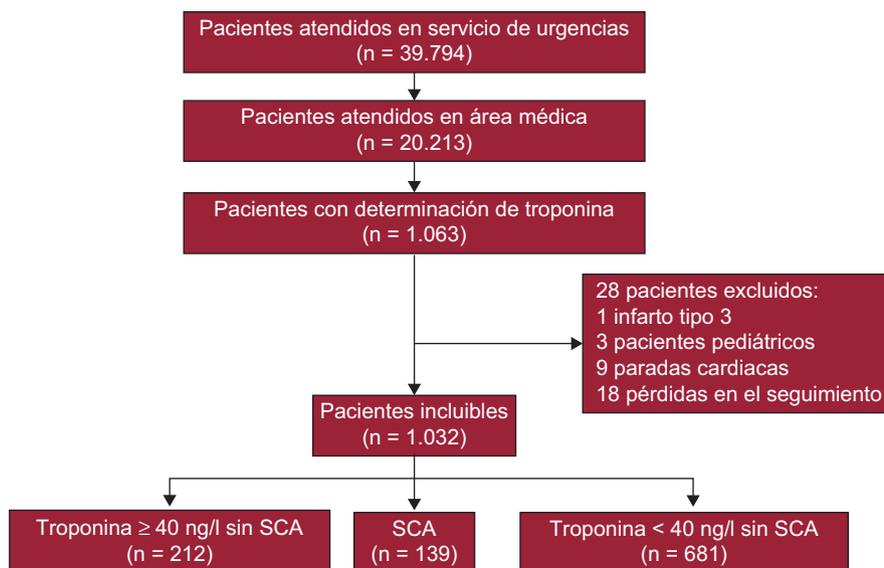


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos. SCA: síndrome coronario agudo.

Tabla 1
 Índice de comorbilidad de Charlson

Peso asignado por patología	Condición
1	Infarto de miocardio Insuficiencia cardiaca Enfermedad vascular periférica Enfermedad cerebrovascular Demencia Enfermedad pulmonar crónica Enfermedad del tejido conectivo Enfermedad ulcerosa Enfermedad hepática ligera ^a Diabetes mellitus
2	Hemiplejía Enfermedad renal moderada o grave ^b Diabetes mellitus con afección de órgano Cualquier tumor Leucemia Linfoma
3	Enfermedad hepática moderada o grave ^c
6	Tumor sólido metastásico Sida

La puntuación de Charlson es la suma de los pesos asignados que tiene cada paciente.

^a Enfermedad hepática ligera: cirrosis sin hipertensión portal o hepatitis crónica.

^b Enfermedad renal moderada o grave: pacientes en diálisis o trasplantados.

^c Enfermedad hepática moderada o grave: cirrosis con hipertensión portal, con o sin hemorragia gastrointestinal.

Variables estudiadas

Mediante la revisión de las historias clínicas, se recogieron las variables demográficas, los antecedentes médicos, incluidos todos los antecedentes que se valoran en el índice de Charlson (tabla 1), los datos principales de la exploración física a la llegada a urgencias, datos del ECG y datos de la analítica básica inicial. Se calculó el filtrado glomerular mediante la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease-4*. En todos los pacientes se analizó la realización de las principales exploraciones cardiológicas (ecocardiograma, prueba de esfuerzo y cateterismo cardiaco). Se recogieron los principales diagnósticos, tanto si el paciente ingresaba como si se le daba de alta del servicio de urgencias. Se analizó la mortalidad hospitalaria y la proporción de reingresos por infarto de miocardio, reingresos por insuficiencia cardiaca y mortalidad total a 1 año de seguimiento.

Análisis bioquímico

Las determinaciones de troponina I se realizaron con el mismo inmunoanálisis (Troponina I-Ultra, Siemens, Advia Centaur) en un mismo laboratorio. Los límites inferior 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 límite de referencia para la positividad de troponina I fue el utilizado por el laboratorio de urgencias (> 39 ng/l), valor que muestra un coeficiente de variación $\leq 10\%$ en el percentil 99 de un grupo control de referencia.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describen como media \pm desviación estándar. Las variables categóricas se describen como frecuencias y porcentajes. La asociación entre variables cuantitativas y categóricas se analizó mediante el test de la t de Student o el análisis de la varianza, en función de si existían dos o más categorías. La asociación entre variables categóricas se estudió mediante el análisis de las tablas de contingencia y el test de la χ^2 . En ambos casos se realizaron pruebas *a posteriori* para valorar la posible existencia de

grupos cuyas medias o proporciones no diferían entre sí mediante la técnica de Bonferroni. El análisis de supervivencia de los tres 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 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. 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 nivel de significación estadística quedó establecido en $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS 15.0 para Windows (SPSS, Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

Características basales y presentación clínica

Las características fundamentales de los pacientes se expresan en la tabla 2. Los pacientes con troponina elevada sin SCA, con respecto a los diagnosticados de SCA y los que no presentan elevación de troponina, se caracterizaron por tener mayor edad y mayor comorbilidad, con un índice de Charlson significativamente peor.

Los síntomas fundamentales para la solicitud de troponinas y los datos básicos de la exploración física, ECG y analítica realizada en urgencias se recogen en la tabla 3. Los pacientes con troponina positiva no diagnosticados de SCA presentaban más frecuentemente disnea y, con menos frecuencia, dolor torácico como manifestación clínica inicial. Su estado hemodinámico en urgencias era significativamente peor por el hecho de estar ligeramente más taquicárdicos y más hipoxémicos. El ECG de estos pacientes mostraba con menos frecuencia alteraciones sugestivas de isquemia (elevación o depresión del ST, ondas T negativas) y más frecuentemente trastorno de la conducción interventricular y fibrilación auricular. Desde el punto de vista analítico, presentaban peor cifra de glucemia y de creatinina, así como menor concentración de hemoglobina.

Del total de 1.032 pacientes, 519 tuvieron una sola determinación de troponina, la gran mayoría de ellos negativa, 289 tuvieron dos determinaciones de troponina y 224 más de dos determinaciones. En la presente serie, de los 284 pacientes que acudieron por dolor torácico como síntoma exclusivo, en 174 la determinación de troponinas fue negativa. En la mayoría de estos pacientes se consultó al cardiólogo de guardia y en 15 de ellos se estableció el diagnóstico de angina inestable con base en los datos de historia clínica, el ECG y el resultado de la prueba de esfuerzo o del cateterismo cardiaco. A cerca de la mitad de los pacientes con troponina positiva no diagnosticados de SCA se les dio de alta, lo que contrasta con los pacientes diagnosticados de SCA, que en su gran mayoría permanecieron ingresados (tabla 4). Los pacientes diagnosticados de SCA que no ingresaron presentaban generalmente edad avanzada con importante comorbilidad, o procesos médicos terminales. Los diagnósticos principales de pacientes con troponina positiva y no diagnosticados de SCA se muestran en la tabla 5. Es de notar la alta prevalencia de los diagnósticos de insuficiencia cardiaca y enfermedad pulmonar obstructiva crónica agudizada o infección respiratoria. Es necesaria una aclaración sobre los pacientes con troponina positiva que tienen el diagnóstico final de dolor torácico. Este grupo está constituido por 9 pacientes a los que se revisó específicamente. Hay que señalar que todos estos pacientes tuvieron una mínima elevación de troponina. En la mayoría de estos pacientes el dolor torácico era muy atípico y su edad era superior a 80 años. Ninguno de estos 9 pacientes tuvo eventos o reingresos en los 3 meses siguientes a la

Tabla 2
 Pacientes, factores de riesgo, antecedentes y comorbilidades, según grupos diagnósticos

	Total (n = 1.032)	Tn negativa sin SCA (n = 681)	SCA (n = 139)	Tn positiva sin SCA (n = 212)	p [*]
Edad (años)	66,72 ± 16,31	64,82 ± 16,48 ^a	67,66 ± 14,91 ^a	72,19 ± 15,35 ^b	< 0,001 ^{**}
Mujeres	443 (42,9)	303 (44,5) ^a	35 (25,2) ^b	105 (49,5) ^a	< 0,001
Factores de riesgo					
Diabetes mellitus	265 (25,7)	154 (22,6) ^a	42 (30,2) ^{a,b}	69 (32,5) ^b	0,006
Hipertensión	612 (59,3)	362 (53,2) ^a	92 (66,2) ^b	158 (74,5) ^b	< 0,001
Tabaquismo	276 (26,7)	166 (24,4) ^a	64 (46,0) ^b	46 (21,7) ^a	< 0,001
Antecedentes y comorbilidades					
Infarto de miocardio	282 (27,3)	158 (23,2) ^a	65 (46,8) ^b	59 (27,8) ^a	< 0,001
Insuficiencia cardiaca	79 (7,7)	33 (4,8) ^a	5 (3,6) ^a	41 (19,3) ^b	< 0,001
Enfermedad vascular periférica	76 (7,4)	27 (4,0) ^a	19 (13,7) ^b	30 (14,2) ^b	< 0,001
Enfermedad cerebrovascular	79 (7,7)	36 (5,3) ^a	11 (0,9) ^{a,b}	32 (15,1) ^b	< 0,001
Demencia	34 (3,3)	20 (2,9) ^{a,b}	1 (0,7) ^a	13 (6,1) ^b	0,015
Enfermedad pulmonar crónica	225 (21,8)	145 (21,3)	30 (21,6)	50 (23,6)	0,778
Enfermedad del tejido conectivo	7 (0,7)	4 (0,6)	0 (0,0)	3 (1,4)	0,254
Enfermedad ulcerosa	67 (6,5)	38 (5,6)	12 (8,6)	17 (8,0)	0,247
Enfermedad hepática ligera	19 (1,8)	12 (1,8)	5 (3,6)	2 (0,9)	0,188
Enfermedad hepática moderada o grave	16 (1,6)	8 (1,2)	2 (1,4)	6 (2,8)	0,233
Diabetes mellitus y lesión de órgano	33 (3,2)	18 (2,6)	5 (3,6)	10 (4,7)	0,312
Hemiplejía	6 (0,6)	3 (0,4)	0 (0,0)	3 (1,4)	0,166
Enfermedad renal	94 (9,1)	38 (5,6) ^a	14 (10,1) ^a	42 (19,8) ^b	< 0,001
Neoplasias	129 (12,5)	79 (11,6)	16 (11,5)	34 (16,0)	0,217
Leucemias	5 (0,5)	4 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0,661
Linfoma	3 (0,3)	2 (0,3)	1 (0,7)	0 (0,0)	0,472
Índice de Charlson	1,64 ± 1,73	1,35 ± 1,52 ^a	1,90 ± 1,73 ^b	2,38 ± 2,05 ^c	< 0,001 ^{**}

SCA: síndrome coronario agudo; Tn: troponina.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

^{*} Salvo otra indicación, el grado de significación se analiza mediante el test de la χ^2 .

^{**} Test de análisis de la varianza. Cada letra de superíndice indica un subconjunto de los tres grupos analizados cuyas medias o proporciones no difieren entre sí en el nivel 0,05.

fecha índice de inclusión en el registro, pero 4 pacientes murieron en el seguimiento (3 pacientes de edad avanzada y un paciente joven de 52 años con cardiopatía isquémica grave, insuficiencia cardiaca, enfermedad arterial periférica grave y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, respectivamente).

Hay un grupo de pacientes que conviene especificar y es el de aquellos con antecedente de infarto de miocardio (282 pacientes) que tienen troponina positiva (113 pacientes): en 54 pacientes se estableció el diagnóstico de SCA y los 59 pacientes restantes quedaron en el grupo de troponina elevada sin SCA. Solo 2 pacientes de estos 59 acudieron a urgencias por dolor torácico exclusivamente. Los demás fueron por otros síntomas, la mayoría por disnea o combinación de diferentes síntomas, y se pudo establecer un diagnóstico final alternativo al de SCA (insuficiencia cardiaca y enfermedad respiratoria, fundamentalmente).

Seguimiento a los 12 meses

La mortalidad hospitalaria de los pacientes con troponina elevada sin diagnóstico de SCA fue significativamente mayor, así como los reingresos por insuficiencia cardiaca y la mortalidad a 12 meses (tabla 4). Las curvas de supervivencia a 1 año de seguimiento en los tres grupos de pacientes fueron significativamente diferentes (*log rank test*) (figura 2). Se analizaron las variables relacionadas con la supervivencia (tabla 6). Los pacientes con troponina elevada no diagnosticados de SCA tuvieron peor supervivencia que los pacientes con SCA y los pacientes con troponina negativa sin SCA en el análisis univariable (tabla 7). Esta peor supervivencia entre pacientes con troponina elevada sin SCA y sin elevación de troponina permaneció como variable independiente en el análisis multivariable (*hazard ratio* = 3,536; intervalo

de confianza del 95%, 2,067-6,048; $p < 0,001$) (tabla 8) y sin diferencias con los pacientes con SCA (*hazard ratio* = 0,962; intervalo de confianza del 95%, 0,540-1,713; $p = 0,895$).

DISCUSIÓN

Este estudio pone en evidencia que una proporción importante de pacientes atendidos en un servicio de urgencias y que tienen una concentración de troponina elevada no se diagnostican de SCA. El diagnóstico de estos pacientes es muy heterogéneo y su perfil clínico es de alto riesgo. Su pronóstico a medio plazo es muy desfavorable, claramente peor que en el grupo de pacientes que no tienen elevación de troponina y similar al de pacientes con SCA.

Pacientes con troponina elevada sin síndrome coronario agudo

Se ha descrito que un porcentaje importante de pacientes con troponina elevada detectada en el servicio de urgencias y que son hospitalizados no tienen un SCA¹⁴. Un primer aspecto que comentar es que, especialmente en varones de edad avanzada, puede detectarse basalmente troponina elevada (por encima del percentil 99), independientemente de cualquier afección cardiovascular o sistémica aguda¹⁵. En la serie de Javed et al¹⁶, el 65% de los pacientes con troponina elevada no fueron catalogados de infarto de miocardio, porcentaje muy similar al detectado en los datos del presente estudio. Estos pacientes tienen alta mortalidad hospitalaria y a los 6 meses¹⁷ respecto a los que no presentan elevación de troponina y similar¹⁶ o superior a la de los que tienen un SCA¹⁸. El diagnóstico en este grupo de pacientes también fue muy heterogéneo y muy parecido al de la presente serie. Es posible que entre estos pacientes haya algunos con criterios de infarto tipo 2¹⁹, pero,

Tabla 3

Síntomas, constantes clínicas, electrocardiograma, analítica inicial y exploraciones básicas según grupos diagnósticos

	Total (n = 1.032)	Tn negativa sin SCA (n = 681)	SCA (n = 139)	Tn positiva sin SCA (n = 212)	p*
Síntomas					
Solo dolor torácico	284 (27,5)	159 (23,3) ^a	111 (79,9) ^b	14 (6,6) ^c	< 0,001
Disnea	233 (22,6)	128 (18,8) ^a	20 (14,4) ^a	85 (40,1) ^b	< 0,001
Síncope	81 (7,8)	61 (9,0) ^a	1 (0,7) ^b	19 (9,0) ^a	0,004
Otros	434 (42,1)	333 (48,9) ^a	7 (5,0) ^b	94 (44,3) ^a	< 0,001
Constantes clínicas					
Frecuencia cardiaca (lpm)	80,6 ± 21,9	79,4 ± 20,4 ^a	79,9 ± 17,4 ^a	84,9 ± 24,9 ^b	0,005**
PA sistólica (mmHg)	137,3 ± 26,6	137,8 ± 25,0	138,2 ± 27,4	134,8 ± 30,8	0,358
SaO ₂	96,9 ± 4,5	97,5 ± 3,6 ^a	96,9 ± 3,7 ^b	94,9 ± 6,3 ^b	< 0,001**
ECG					
ST elevado	36 (3,5)	10 (1,6) ^a	18 (13,1) ^b	8 (4,2) ^a	< 0,001
ST deprimido	53 (5,1)	16 (2,5) ^a	30 (21,9) ^b	7 (3,6) ^a	< 0,001
Onda T negativa	114 (11,0)	61 (9,7) ^a	33 (24,1) ^b	20 (10,4) ^a	< 0,001
BRI o BRD	168 (16,3)	93 (14,7) ^a	29 (21,2) ^{a,b}	46 (21,6) ^a	0,007
FA	161 (15,6)	84 (13,3) ^a	16 (11,8) ^a	61 (31,8) ^b	< 0,001
Analítica					
Glucemia (mg/dl)	134 ± 65,0	127 ± 63,6 ^a	152 ± 75,2 ^b	147 ± 62,5 ^b	< 0,001**
Creatinina (mg/dl)	1,19 ± 1,05	1,04 ± 0,78 ^a	1,30 ± 1,25 ^b	1,61 ± 1,45 ^c	< 0,001**
Hemoglobina (g/100 ml)	13,0 ± 1,9	13,2 ± 1,8 ^a	13,3 ± 1,7 ^a	12,2 ± 2,2 ^b	< 0,001**
FG (ml/min/1,73 m ²)	75,9 ± 30,9	80,9 ± 28,0 ^a	75,9 ± 30 ^b	58,4 ± 31,0 ^b	< 0,001**
Exploraciones					
Ergometría	80 (7,8)	63 (9,3) ^a	13 (9,4) ^b	4 (1,9) ^b	0,002
Ecocardiograma	251 (24,3)	76 (11,2) ^a	123 (88,5) ^b	52 (24,5) ^c	< 0,001
Cateterismo	102 (9,9)	6 (0,9) ^a	86 (61,9) ^b	10 (4,7) ^c	< 0,001

BRD: bloqueo de rama derecha; BRI: bloqueo de rama izquierda; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; FG: filtrado glomerular; PA: presión arterial; SCA: síndrome coronario agudo; Tn: troponina.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

* Salvo otra indicación, el grado de significación se analiza mediante el test de la χ^2 .

** Test de análisis de la varianza. Cada letra superíndice indica un subconjunto de los tres grupos analizados cuyas medias o proporciones no difieren entre sí en el nivel 0,05.

Tabla 4

Datos de ingreso hospitalario y eventos en el seguimiento a 12 meses

	Tn negativa sin SCA (n = 681)	SCA (n = 139)	Tn positiva sin SCA (n = 212)	p*
Ingreso hospitalario	122 (17,9)	129 (92,8)	112 (52,8)	< 0,001
Muerte en hospital	4 (0,6)	5 (3,6)	12 (5,7)	< 0,001
Reingreso por infarto	4 (0,6)	11 (7,9)	8 (3,8)	< 0,001
Reingreso por IC	12 (1,8)	3 (2,2)	17 (8,0)	< 0,001
Muerte en el seguimiento	32 (4,7)	21 (15,1)	64 (30,2)	< 0,001

IC: insuficiencia cardiaca; SCA: síndrome coronario agudo; Tn: troponina.

Los valores expresan n (%).

* El grado de significación se analiza mediante el test de la χ^2 .

en cualquier caso, en este medio es todavía muy infrecuente que dicho diagnóstico se explicita en un informe de alta, y muchas veces solo se hace referencia a «daño mínimo miocárdico», «lesión miocárdica» o similar. La alta mortalidad hospitalaria y en el seguimiento de estos pacientes probablemente esté muy condicionada por su mayor edad y por su comorbilidad, como lo demuestra que tengan puntuaciones en el índice de Charlson significativamente mayores. El índice de Charlson, pese a ser una escala de morbilidad descrita hace muchos años, tiene un interés creciente en la estratificación pronóstica de todo tipo de pacientes e incluso en pacientes con SCA²⁰. En estos pacientes es prevalente el diagnóstico de insuficiencia cardiaca entre sus antecedentes o como diagnóstico principal como motivo de su atención en urgencias. En la práctica clínica, en ocasiones es muy difícil el diagnóstico diferencial de infarto tipo 1 en pacientes con insuficiencia cardiaca y elevación de troponinas. En esta serie establecer el diagnóstico se adjudicó según criterios clínicos (síntomas típicos de insuficiencia cardiaca y, en la gran mayoría de los casos,

ausencia de dolor torácico), ausencia de cambios evolutivos en el ECG y muy ligera elevación de troponinas. El estudio TROPICA²¹, realizado en hospitales españoles, también ha demostrado la alta prevalencia de troponina elevada en pacientes atendidos por insuficiencia cardiaca aguda, algo que marcó un peor pronóstico hospitalario y a 30 días de seguimiento.

A casi la mitad de estos pacientes con troponina elevada que no se diagnosticaron de SCA, se les dio el alta del servicio de urgencias sin ingreso hospitalario. Este porcentaje puede parecer muy alto, pero también lo han descrito otros autores²² y probablemente sea similar al de la mayoría de los servicios de urgencias que han de ajustar mucho los ingresos hospitalarios al diagnóstico principal del paciente, la necesidad de cuidados agudos de enfermería y la disponibilidad de camas para hospitalización. Por lo tanto, no es de extrañar que no se ingrese a pacientes de edad avanzada con un perfil clínico de riesgo pero con un diagnóstico alternativo al de SCA, a pesar de aumento del troponina, y su manejo sea ambulatorio.

Tabla 5

Diagnóstico principal de pacientes con troponina elevada no diagnosticados de síndrome coronario agudo (n = 212)

	n (%)
Insuficiencia cardiaca	55 (25,9)
Infección respiratoria o EPOC	46 (21,7)
Taquicardia	25 (11,8)
Insuficiencia renal	16 (7,5)
ACV	12 (5,7)
Enfermedad digestiva	10 (4,7)
Dolor torácico	9 (4,2)
Infección	7 (3,3)
Bradiarritmia	6 (2,8)
Síncope	6 (2,8)
Hemorragia digestiva	5 (2,4)
Miocarditis	4 (1,9)
Crisis hipertensiva	3 (1,4)
Otros diagnósticos	8 (3,7)

ACV: accidente cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Valor predictivo e implicaciones clínicas de la troponina elevada

En la bibliografía existe numerosa evidencia de que la elevación de troponina es un predictor independiente para la mortalidad a corto y largo plazo en pacientes hospitalizados por diversos motivos²³⁻²⁵. Normalmente, dicha evidencia se basa en estudios realizados en pacientes críticos admitidos en unidades de cuidados

Tabla 6

Asociación entre variables clínicas y supervivencia a 12 meses

	Vivos (n=918)	Fallecidos (n=117)	p ^a
Edad (años)	63,9 ± 16,2	79 ± 13,2	< 0,001 ^b
Mujeres	392 (43,7)	53 (45,3)	0,331
Factores de riesgo			
Diabetes mellitus	205 (22,3)	27 (23,1)	0,468
Hipertensión	524 (57,1)	90 (76,9)	< 0,001
Tabaquismo	251 (27,3)	26 (22,2)	0,142
Comorbilidad			
Charlson	1,51 ± 1,65	2,61 ± 1,71	< 0,001 ^b
Síntomas			
Dolor torácico	538 (58,0)	43 (36,8)	< 0,001
Disnea	191 (20,8)	49 (41,9)	< 0,001
Síncope	85 (9,3)	12 (10,3)	0,415
Constantes			
Frecuencia cardiaca (lpm)	79,9 ± 21,1	85,5 ± 20,7	0,008 ^b
PA sistólica (mmHg)	138,5 ± 26,2	127,9 ± 27,9	< 0,001 ^b
SaO ₂	97,2 ± 3,6	93,8 ± 7,7	< 0,001 ^b
ECG			
ST elevado	31 (3,6)	5 (4,7)	0,363
ST deprimido	44 (5,1)	9 (8,4)	0,117
Onda T negativa	104 (12,1)	10 (9,4)	0,263
BRI o BRD	144 (16,8)	24 (22,6)	0,090
FA	125 (14,6)	37 (34,9)	< 0,001
Analítica			
Glucemia (mg/l)	131,5 ± 62,9	158,9 ± 81,1	< 0,001 ^b
Hemoglobina (g/100 ml)	13,1 ± 1,9	11,8 ± 1,9	< 0,001 ^b
FG (ml/min/1,73 m ²)	78,54 ± 30,38	57,08 ± 30,63	< 0,001 ^b

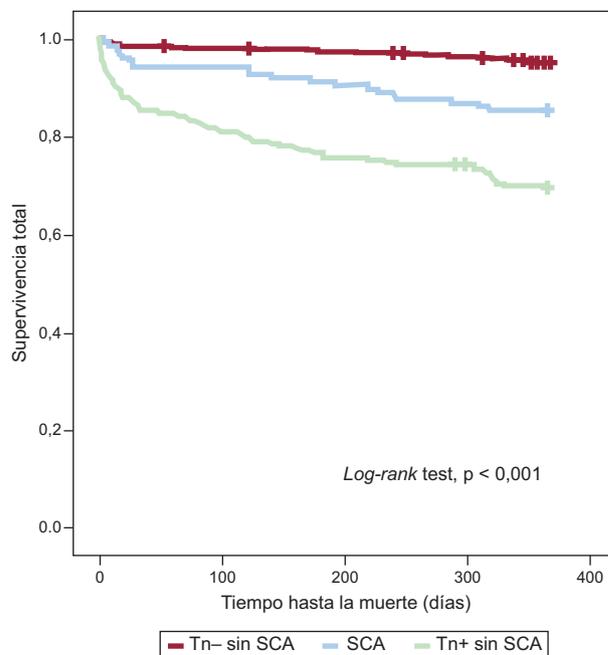


Figura 2. Curvas de supervivencia a 12 meses en tres grupos de pacientes: sin elevación de troponina y sin síndrome coronario agudo; con síndrome coronario agudo, y con troponina elevada sin síndrome coronario agudo. SCA: síndrome coronario agudo; Tn+: troponina elevada; Tn -: sin elevación de troponina.

intensivos. El presente estudio demuestra que el valor predictivo de mortalidad de la troponina elevada también se da en pacientes mucho menos críticos, cuyo ingreso hospitalario en muchas ocasiones no se considera.

Tabla 6 (Continuación)
 Asociación entre variables clínicas y supervivencia a 12 meses

	Vivos (n=918)	Fallecidos (n=117)	p ^a
Grupos diagnósticos			
Tn negativa (n=681)	649 (95,0)	32 (4,7)	< 0,001
SCA (n=139)	118 (84,9)	21 (15,1)	
Tn positiva sin SCA (n=212)	148 (69,8)	64 (30,2)	

BRD: bloqueo rama derecha; BRI: bloqueo rama izquierda; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; FG: filtrado glomerular; PA: presión arterial; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; SCA: síndrome coronario agudo; Tn: troponina.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar. En la variable «Grupos diagnósticos», el porcentaje se expresa respecto a la n de cada grupo.

^a Salvo otra indicación, el grado de significación se analiza mediante el test de la χ^2 .

^b Test de la t de Student.

Limitaciones

La determinación de troponinas normalmente está protocolizada en todos los servicios de urgencias. Sin embargo, se sabe que

Tabla 7
 Análisis de la asociación entre las diferentes variables y la supervivencia mediante regresión de Cox

	HR (IC95%)	p
<i>Edad (años)</i>	1,039 (1,025-1,054)	< 0,001
<i>Mujeres</i>	0,913 (0,635-1,313)	0,623
Factores de riesgo		
Diabetes mellitus	1,184 (0,794-1,765)	0,412
Hipertensión	2,389 (1,554-3,673)	< 0,001
Tabaquismo	0,777 (0,503-1,202)	0,246
Comorbilidad		
Charlson	1,289 (1,192-1,392)	< 0,001
Antecedentes		
Infarto de miocardio	1,401 (0,956-2,053)	0,084
Insuficiencia cardiaca	3,374 (2,154-5,285)	< 0,001
Enfermedad renal moderada o grave	2,533 (1,593-4,028)	< 0,001
Dolor torácico	0,368 (0,214-0,633)	< 0,001
Disnea	2,299 (1,584-3,337)	< 0,001
Síncope	0,967 (0,490-1,908)	0,922
Constantes		
Frecuencia cardiaca (lpm)	1,011 (1,003-1,019)	0,012
PA sistólica (mmHg)	0,985 (0,977-0,992)	< 0,001
SaO ₂	0,916 (0,896-0,937)	< 0,001
ECG		
ST elevado	1,338 (0,545-3,285)	0,543
ST deprimido	1,658 (0,837-3,282)	0,176
Onda T negativa	0,766 (0,399-1,470)	0,406
BRI o BRD	1,417 (0,899-2,232)	0,147
FA	2,705 (1,810-5,044)	< 0,001
Análítica		
Glucemia	1,004 (1,002-1,006)	< 0,001
Hemoglobina	0,772 (0,717-0,832)	< 0,001
FG	0,978 (0,972-0,984)	< 0,001
Procedimientos		
Cateterismo	0,567 (0,264-1,216)	0,145
Grupo diagnóstico		
SCA frente a Tn negativa sin SCA	3,371 (1,944-5,846)	< 0,001
Tn positiva sin SCA frente a Tn negativa sin SCA	7,594 (4,966-11,611)	< 0,001
SCA frente a Tn positiva sin SCA	0,132 (0,086-0,201)	< 0,001

BRD: bloqueo de rama derecha; BRI: bloqueo de rama izquierda; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; FG: filtrado glomerular; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; PA: presión arterial; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; SCA: síndrome coronario agudo; Tn: troponina.

en muchas ocasiones se solicita la determinación de troponinas ante cuadros clínicos que claramente no corresponden a un SCA, cuando se analiza los datos de forma retrospectiva o cuando se obtiene un diagnóstico definitivo *a posteriori*. En cualquier caso, dado que el SCA puede presentarse con otros síntomas aparte del dolor torácico, es normal que los médicos de urgencias utilicen frecuentemente la determinación de troponina para descartar un infarto de miocardio, aunque a veces pueda parecer una solicitud con criterios subjetivos.

Tabla 8
 Análisis multivariable por regresión de Cox. Variables incluidas en el modelo bruto (inicial) y variables del modelo ajustado (final)

	HR (IC95%)	p*
Modelo inicial		
<i>Edad</i>	1,017 (1,000-1,033)	0,048
<i>Mujeres</i>	0,771 (0,474-1,256)	0,297
<i>HTA</i>	1,930 (1,065-3,497)	0,030
<i>Charlson</i>	0,967 (0,838-1,116)	0,647
<i>Insuficiencia cardiaca</i>	2,306 (1,267-4,196)	0,006
<i>Enfermedad renal</i>	1,447 (0,726-2,884)	0,293
<i>Dolor torácico</i>	0,549 (0,243-1,241)	0,150
<i>Disnea</i>	0,820 (0,497-1,356)	0,440
<i>Frecuencia cardiaca</i>	1,010 (1,000-1,020)	0,048
<i>PA sistólica</i>	0,984 (0,975-0,992)	< 0,001
<i>SaO₂</i>	0,942 (0,909-0,976)	< 0,001
<i>Fibrilación auricular</i>	1,076 (0,657-1,762)	0,771
<i>Glucemia</i>	1,002 (0,999-1,005)	0,226
<i>Hemoglobina</i>	0,810 (0,731-0,897)	0,001
<i>FG</i>	1,000 (0,990-1,010)	0,954
Grupos diagnósticos		
SCA frente a Tn negativa	4,210 (1,967-9,012)	< 0,001
Tn positiva sin SCA frente a Tn negativa	3,344 (1,909-5,858)	< 0,001
Modelo final		
<i>Edad</i>	1,016 (1,000-1,032)	0,054
<i>HTA</i>	2,125 (1,204-3,749)	0,009
<i>Insuficiencia cardiaca</i>	2,258 (1,330-3,834)	0,003
<i>Frecuencia cardiaca</i>	1,012 (1,002-1,021)	0,014
<i>PA sistólica</i>	0,983 (0,976-0,991)	< 0,001
<i>SaO₂</i>	0,936 (0,906-0,968)	< 0,001
<i>Hemoglobina</i>	0,818 (0,746-0,896)	< 0,001
Grupos diagnósticos		
SCA frente a Tn negativa	3,402 (1,832-6,316)	< 0,001
Tn positiva sin SCA frente a Tn negativa	3,536 (2,067-6,048)	< 0,001

FG: filtrado glomerular; HR: hazard ratio; HTA: hipertensión arterial; IC95%: intervalo de confianza del 95%; PA: presión arterial; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; SCA: síndrome coronario agudo; Tn: troponina.

En el presente estudio se analiza la mortalidad de los pacientes y sus variables predictoras sin tener en cuenta que, dependiendo de su diagnóstico inicial, han estado sometidos a un manejo clínico muy diferente. Esta puede parecer una importante limitación del estudio, pero conviene aclarar que cada proceso clínico tiene normalmente su manejo específico que condiciona su pronóstico y, por lo tanto, de alguna manera el pronóstico de los diferentes grupos analizados es inherente al manejo realizado. Es decir, normalmente se ingresa a los pacientes con SCA para tratamiento antiagregante, anticoagulante, estatinas, revascularización, etc., y con este manejo tienen un pronóstico determinado. Sin embargo, al paciente con insuficiencia cardíaca y troponina elevada se lo maneja según su protocolo específico de insuficiencia cardíaca, pero el hecho de tener troponina elevada, hoy por hoy, no condiciona ningún manejo diferente que si la troponina no está elevada. Este aspecto es lo que interesa resaltar en este estudio.

Las variables analizadas en el presente estudio provienen de los datos recogidos de manera retrospectiva del informe de alta de urgencias y de hospitalización de los pacientes con determinación de troponina. En ocasiones, historias clínicas pueden ser incompletas y es posible que los antecedentes médicos estén infravalorados. De cualquier forma, se ha podido calcular el índice de Charlson para tener una información general de la comorbilidad en los diferentes grupos de análisis. Otra limitación es que no se conoce la causa de la muerte de los pacientes fallecidos.

La determinación de troponina utilizada en el estudio está catalogada como método sensible contemporáneo²⁶. En la actualidad no existe un consenso aceptado universalmente sobre la definición de los métodos analíticos de troponinas considerados ultrasensibles. En opinión de los expertos²⁶, se puede considerar ultrasensible cuando el coeficiente de variación en el valor que determina el 99 percentil es < 10% y, además, cuando por lo menos el 50% de los sujetos sanos (idealmente el 95%) tienen valores detectables con dicho método analítico. La diferenciación entre un método analítico «sensible» y «ultrasensible» tampoco está universalmente aceptada aunque se ha propuesto que el término ultrasensible se reserve a los métodos que permiten detectar concentraciones por debajo del percentil 99 en al menos el 50% de la población sana y el término sensible cuando sea menor del 50%¹², como es el caso del método analítico empleado en este trabajo⁹.

CONCLUSIONES

Los datos obtenidos detectan que una proporción importante de pacientes con una determinación de troponina elevada solicitada en un servicio de urgencias no se diagnostican de SCA. Estos pacientes tienen un perfil clínico de alto riesgo, gran heterogeneidad en el diagnóstico principal y pronóstico adverso a 12 meses. Es importante seguir caracterizando a estos pacientes para implementar estrategias terapéuticas que mejoren su pronóstico.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jørgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med*. 1992;327:146-50.
- Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;340:1623-9.
- Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet*. 1999;354:1757-62.
- 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;21:1502-13.
- Sanchis J, Bardají A, Bosch X, Loma-Osorio P, Marín F, Sánchez PL, et al. Usefulness of high-sensitivity troponin T for the evaluation of patients with acute chest pain and no or minimal myocardial damage. *Am Heart J*. 2012;164:194-200.
- Sanchis J, Bardají A, Bosch X, Loma-Osorio P, Marín F, Sánchez PL, et al. Fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral y troponina ultrasensible en el dolor torácico agudo de origen incierto. Un subestudio del estudio PITAGORAS. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:532-8.
- Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, De Lemos JA, Røsjø H, Šaltyte Benth J, et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1240-9.
- Santaló M, Martín A, Velilla J, Povar J, Temboure F, Balaguer J, et al. Using high-sensitivity troponin T: the importance of the proper gold standard. *Am J Med*. 2013;126:709-17.
- Jaffe AS, Ordóñez-Llanos J. Troponina cardíaca ultrasensible: de la teoría a la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:687-91.
- Frankenstein L, Remppis A, Giannitis E, Frankenstein J, Hess G, Zdunek D, et al. Biological variation of high sensitive Troponin T in stable heart failure patients with ischemic or dilated cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol*. 2011;100:633-40.
- Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124:136-45.
- Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T, Reiter M, Mueller C. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J*. 2012;33:579-86.
- Bayón Fernández J, Alegría Ezquerro E, Bosch Genover X, Cabadés O'Callaghan A, Iglesias Garriz I, Jiménez Nacher JJ, et al. Unidades de dolor torácico. Organización y protocolo para el diagnóstico de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:143-54.
- Wong P, Murray S, Ramsewak A, Robinson A, Van Heyningen C, Rodrigues E. Raised cardiac troponin T levels in patients without acute coronary syndrome. *Postgrad Med J*. 2007;83:200-5.
- Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR, Nambi V, Christenson RH, Hashim IA, et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1441-8.
- Javed U, Aftab W, Ambrose JA, Wessel RJ, Mouanoutoua M, Huang G, et al. Frequency of elevated troponin I and diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009;104:9-13.
- Wong P, Ramsewak A, Murray S, Robinson A, Robinson D, Rodrigues E. Effects of comorbidity and hospital care on 6-month mortality in patients with elevated cardiac troponin T. *Postgrad Med J*. 2007;83:332-7.
- Wong PS, Jones JD, Ashrafi R, Khanzada O, Wickramarachchi U, Keen TH, et al. Early and late mortality in hospitalised patients with raised cardiac troponin T. *Postgrad Med J*. 2012;88:437-42.
- Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, Larsen TB, Diederichsen ACP, Hallas J, et al. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med*. 2013;126:789-97.
- Radovanovic D, Seifert B, Urban P, Eberli FR, Rickli H, Bertel O, et al. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002-2012. *Heart*. 2014;100:288-94.
- Jacob J, Martín-Sánchez FJ, Herrero P, Miró O, Llorens P. Valor pronóstico de la troponina en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda atendidos en los Servicios de Urgencias hospitalarios españoles: estudio TROPICA (TROPOnina en Insuficiencia Cardíaca Aguda). *Med Clin*. 2013;140:145-51.
- Brunner NW, Scheuermeyer FX, Grafstein E, Ramanathan K. Outcomes of non-acute coronary syndrome patients discharged from the emergency department with troponin positivity. *CJEM*. 2014;16:41-52.
- Ammann P, Fehr T, Minder EI, Günter C, Bertel O. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2001;27:965-9.
- 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;166:2446-54.
- 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;112:2851-6.
- Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem*. 2012;58:1574-81.

5.1 Segundo estudio

Pronóstico a un año de la elevación de troponina I en los pacientes dados de alta directamente desde un servicio de urgencias hospitalario

Germán Cediel, Anna Carrasquer, Rafael Sánchez, Carmen Boqué, Maribel Gonzalez-del-Hoyo y

Alfredo Bardají.

Emergencias 2016;28:298-304.

ORIGINAL

Pronóstico a un año de la elevación de troponina I en los pacientes dados de alta directamente desde un servicio de urgencias hospitalario

Germán Cediel¹, Anna Carrasquer², Rafael Sánchez², Carme Boqué³, Maribel González-del-Hoyo¹, Alfredo Bardaji¹

Objetivo. Estudiar el papel pronóstico a un año de la troponina I elevada en los pacientes dados de alta directamente desde un servicio de urgencias hospitalario.

Métodos. Estudio observacional de cohortes retrospectivo que incluyó a todos los pacientes atendidos por cualquier causa a los que se les había solicitado al menos una determinación de troponina I y fueron dados de alta directamente desde un servicio de urgencias de un hospital universitario entre enero y diciembre de 2012. Se recogieron datos demográficos, antecedentes personales y clínicos relacionados con el episodio agudo y el diagnóstico al alta. La variable de resultado principal fue la mortalidad por cualquier causa en el primer año tras el alta.

Resultados. Se incluyeron 1.381 pacientes dados de alta directamente desde urgencias, de los cuales, 1.192 (86,3%) tenían troponina I negativa y 189 (13,7%) troponina I positiva. Tras un análisis multivariado, la troponina I elevada se mostró como un factor de riesgo independiente para mortalidad a un año (HR = 2,41 IC 95%: 1,40-4,22, $p < 0,01$).

Conclusiones. La troponina I elevada es un marcador independiente de mortalidad al año en los pacientes dados de alta directamente desde urgencias a los que se les solicitó al menos una determinación por parte del *urgenciólogo*.

Palabras clave: Troponina I. Pronóstico. Urgencias.

Elevated troponin I level in patients discharged home directly from the emergency department: prognostic value for 1-year mortality

Objective. To study the prognostic role of elevated troponin I levels in patients discharged home directly from a hospital emergency department.

Methods. Observational study of a retrospective cohort of all patients attended for any emergency for whom troponin I tests were ordered and who were discharged home directly from our hospital emergency department between January and December 2012. We collected demographic information, medical histories, symptoms related to the acute coronary event, and diagnosis on discharge. The main outcome was all-cause mortality in the year following discharge.

Results. A total of 1381 patients discharged home directly from the emergency department were studied; 1192 (86.3%) had normal troponin I results and 189 (13.7%) had elevated levels. On multivariate analysis, troponin I elevation emerged as an independent risk factor for death within a year of discharge (hazard ratio, 2.41; 95% CI, 1.40–4.22; $P < .01$).

Conclusions. A raised troponin I level is an independent predictor of 1-year mortality in patients for whom this test is ordered at least once and who are discharged home directly from a hospital emergency service.

Keywords: Troponin I. Prognosis. Emergency health services.

Introducción

La determinación de troponina (Tn) en los servicios de urgencias (SU) es una herramienta fundamental ante la sospecha de un síndrome coronario agudo (SCA)¹, donde ha demostrado ser un importante marcador pronóstico² y determinante a la hora de la elección del tratamiento más adecuado³. Además, también resulta de utilidad pronóstica en otros procesos cardiovasculares, como la insuficiencia cardiaca (IC)⁴.

En el contexto de los SU, existen diversos procesos clínicos en los que se ha descrito una elevación de Tn⁵,

por lo que ante una Tn elevada y una vez descartado un SCA, es necesario plantearse diagnósticos alternativos. En los pacientes con elevación de Tn no relacionada a 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 pueden ofrecerse en el medio extrahospitalario. No es infrecuente, pues, que pacientes con Tn elevada y diagnósticos alternativos al de SCA, no sean ingresados en el hospital⁵⁻⁸. Hasta la fecha, se conocen las implicaciones pronósticas de una Tn elevada en pacientes dados de alta desde un SU con el diagnóstico

Filiación de los autores:

¹Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España.

²Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España.

³Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España.

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:

German Cediel
Hospital Universitario Joan XXIII
C/ Dr. Mallafre Guasch, 4
43005 Tarragona, España

Correo electrónico:

gcediel@yahoo.com

Información del artículo:

Recibido: 11-1-2016

Aceptado: 20-3-2016

Online: 20-6-2016

Editor responsable:

Francisco Javier Martín Sánchez,
MD, PhD.

de IC⁴, pero no en otros grupos diagnósticos. Teniendo en cuenta lo anteriormente escrito, el objetivo de nuestro trabajo fue estudiar el papel pronóstico a un año de la troponina I (TnI) elevada en los pacientes dados de alta directamente desde un SU.

Método

Estudio observacional de cohortes retrospectivo realizado en el SU de un hospital universitario entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2012. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del centro, que eximió la solicitud de consentimiento informado.

Se incluyeron a todos los pacientes de forma consecutiva, a quienes se les solicitó al menos una determinación de TnI. Los pacientes fueron identificados a partir de los registros de las determinaciones analíticas urgentes realizadas por el laboratorio del centro. En los pacientes que presentaron más de una determinación, se seleccionó el valor de TnI más elevado. Las solicitudes de TnI fueron realizadas a criterio del médico de urgencias responsable de la atención, basándose en el protocolo de dolor torácico que tiene el centro y que sigue las recomendaciones de consenso⁹. En la práctica, este protocolo diseñado específicamente para pacientes con dolor torácico, también se aplica a pacientes que tienen otros síntomas, por ejemplo, disnea, que obligan a un diagnóstico diferencial con un SCA. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años, con diagnóstico de parada cardíaca o infarto de miocardio tipo 3 y aquellos con imposibilidad para el seguimiento por residencia fuera de nuestra área de referencia directa. En los pacientes que tuvieron varias atenciones en urgencias, se consideró solo la primera del año de estudio, para evitar duplicidades. La toma de decisión de ingreso fue a cargo del médico responsable de la atención del paciente. En los pacientes con diagnóstico de SCA se decidió, por lo general, el ingreso hospitalario. En los pacientes en que se descartó un SCA, se tomó la decisión de ingreso en función del diagnóstico principal, comorbilidad, estabilidad clínica del paciente y otras situaciones individuales de cada paciente.

Se recogieron a partir de la historia clínica electrónica las siguientes variables: demográficas (edad y sexo), características basales (factores de riesgo cardiovasculares, antecedentes personales y el grado de comorbilidad según el índice de Charlson¹⁰), motivo de consulta (dolor torácico, disnea, síncope y otros), datos del episodio agudo (presión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno), electrocardiográficos (ritmo y alteraciones de la repolarización), analíticos (glucemia, cifra de hemoglobina, filtrado glomerular determinado con la fórmula MDRD-4, exploraciones cardíacas relevantes (ecocardiograma, ergometría, cateterismo cardíaco) y diagnóstico principal al alta. Los pacientes fueron seguidos durante un año a través de la revisión de la historia clínica electrónica ambulatoria y de los regis-

tros de mortalidad. La variable de resultado principal fue la mortalidad a un año por cualquier causa tras el alta. Las variables de resultado secundarias fueron el reingreso por SCA e IC en el primer año y la aparición de un evento cardiovascular compuesto (mortalidad por cualquier causa y reingreso por IC y SCA) en el primer año.

Las determinaciones de TnI fueron realizadas con la misma técnica de inmunoensayo (Tn I-Ultra de Siemens, Advia Centaur) en un mismo laboratorio. Los límites inferior 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 límite de referencia para la positividad de TnI fue > 39 ng/L, que corresponde al percentil 99 de un grupo control de referencia, con una imprecisión analítica expresada por un CV inferior al 10%.

Las variables cuantitativas se describieron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil de acuerdo la asunción de la distribución normal según la prueba Kolmogórov-Smirnov (KS). Para comparar las variables cuantitativas se utilizó la prueba paramétrica t Student o t Student Welch, según la prueba de Levene de igualdad de varianzas, o la prueba no paramétrica U-Mann Whitney. Las variables categóricas se mostraron como frecuencias y su porcentaje, y la asociación se analizó mediante el test ji al cuadrado. 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 las variables cuantitativas y cualitativas con la supervivencia se analizó con el método de riesgos proporcionales de Cox forma univariada y multivariada. En el modelo multivariable se introdujeron todas aquellas variables que habían resultado significativas en el análisis univariado, además de la edad y el sexo, mediante una técnica de inclusión por pasos hacia atrás (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 del 95% (IC95%). Dada la naturaleza observacional del estudio, se utilizó la técnica de *propensity score* (PS) con el objetivo de minimizar las diferencias en las características basales de los pacientes. El cálculo del PS se estimó a través de un modelo de regresión logística binaria que incluyó las variables: demográficas (edad y sexo), antecedentes personales (antecedente de hipertensión arterial, IC, enfermedad pulmonar crónica, diabetes, insuficiencia renal), motivos de consulta (dolor torácico y disnea), datos del episodio agudo (ritmo sinusal) y diagnósticos al alta (IC, patología respiratoria e insuficiencia renal crónica). Una nueva cohorte de pacientes vivos y fallecidos se construyó a partir de un emparejamiento 1:1 utilizando la puntuación PS, realizando sobre ella el análisis de supervivencia mediante el método de riesgos proporcionales de Cox de forma univariada y multivariada de forma similar al realizado en la cohorte inicial. La significación estadística quedó

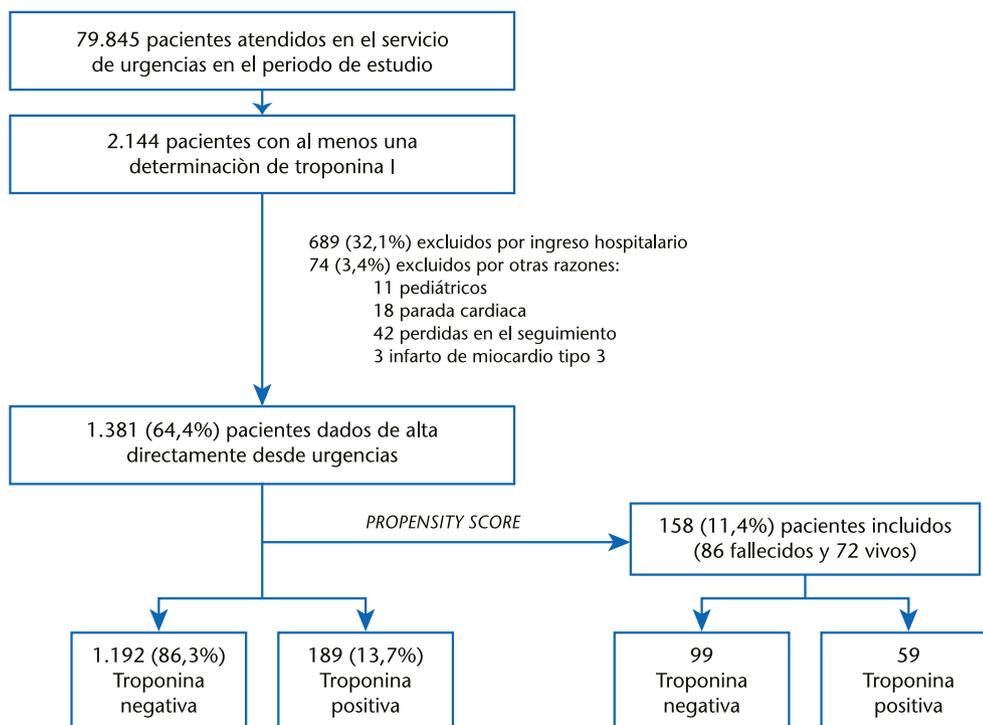


Figura 1. Flujograma de pacientes.

establecida para un valor de $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS 20.0 para Windows (SPSS, Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

Resultados

Del total de 79.845 pacientes atendidos en el SU, 1.381 fueron dados de alta directamente desde urgencias con al menos una determinación de TnI, de los cuales, 1.192 (86,3%) tuvieron un valor negativo y 189 (17,3%) positivo (Figura 1).

La Tabla 1 muestra las características de los pacientes dados de alta en función del resultado de la TnI. Los pacientes con TnI positiva tuvieron mayor edad y grado de comorbilidad, más frecuencia de factores de riesgo cardiovascular, un ritmo de fibrilación auricular en el electrocardiograma, cifras más elevadas de glucemia y menores de hemoglobina y de filtrado glomerular. La patología respiratoria y la IC, así como otros procesos médicos, eran más prevalentes en pacientes con TnI positiva. Sin embargo, el diagnóstico de dolor torácico era el mayoritario entre los pacientes dados de alta con TnI negativa. La mortalidad por cualquier causa (22,2% vs 3,7%, $p < 0,001$), el reingreso por SCA (4,2% vs 1,6%, $p = 0,02$), el reingreso por IC (16,4% vs 2,2%, $p < 0,001$), y el evento combinado (36,5% vs 6,6%, $p < 0,001$) en el primer año tras el alta fueron significativamente mayores en los pacientes con TnI positiva con respecto a los pacientes con TnI negativa.

La Tabla 2 refleja las características de los pacientes vivos y muertos en la muestra total y la cohorte forma-

da a partir del PS. La Figura 2 muestra el análisis multivariado por regresión de Cox. La TnI positiva fue un factor independiente asociado a mortalidad al año del alta del SU (HR = 2,40 IC95%:1,37-4,22, $p = 0,002$) en la muestra total y (HR = 2,10, IC95%: 1,25-3,55, $p = 0,005$) en la cohorte formada a partir del PS.

Discusión

El presente estudio muestra que una importante proporción de pacientes atendidos en SU con determinación de TnI positiva no son hospitalizados. El perfil clínico de estos pacientes se caracteriza por tener edad avanzada, factores de riesgo cardiovascular, un grado importante comorbilidad y diagnósticos principales en los que se ha descrito elevación de Tn. Estos pacientes tienen una elevada tasa de eventos cardiovasculares en el seguimiento y la presencia de TnI aparece como un factor de riesgo independiente de mortalidad en el primer año.

La determinación de Tn se ha convertido en un hecho muy frecuente en los SU, con amplia variabilidad en la solicitud entre diferentes hospitales¹¹⁻¹³. El alta directa desde urgencias en pacientes a los que se ha realizado una determinación de Tn que resulta positiva, y que no tienen un SCA, no es un hecho infrecuente. Este hecho probablemente depende de muchos factores, entre los que destaca, en primer lugar, la proporción de pacientes a los que se les determina en función o no de síntomas compatibles con SCA, como ya se ha mencio-

Tabla 1. Características de los grupos en función del resultado de la troponina I en la muestra total

	Troponina positiva n = 189	Troponina negativa n = 1.192	Valor de p
Edad (años) [mediana (RIC)]	78 (67-87)	67 (53-78)	< 0,001
Mujer [n (%)]	83 (44,1)	543 (45,6)	0,390
Características basales [n (%)]			
Diabetes mellitus	68 (36)	236 (19,8)	< 0,001
Hipertensión arterial	149 (78,8)	655 (54,9)	< 0,001
Tabaquismo	46 (24,3)	335 (28,1)	0,162
Infarto de miocardio	61 (32,3)	268 (22,5)	0,003
Insuficiencia cardiaca	36 (19,0)	60 (5,0)	< 0,001
Enfermedad cerebro vascular	22 (11,6)	62 (5,2)	0,001
Enfermedad pulmonar crónica	62 (32,8)	190 (15,9)	< 0,001
IRC moderada o grave	44 (23,3)	51 (4,3)	< 0,001
Índice de Charlson [mediana (RIC)]	2 (1-4)	1 (0-2)	< 0,001
Motivo de consulta [n (%)]			
Dolor torácico	67 (35,4)	651 (54,6)	< 0,001
Disnea	62 (32,8)	144 (12,1)	< 0,001
Síncope	9 (4,8)	87 (7,3)	0,129
Otros motivos de consulta	85 (45,0)	491 (41,2)	0,184
Datos del episodio agudo			
Frecuencia cardiaca (lpm) [mediana (RIC)]	83 (67-102)	75 (65-88)	< 0,001
PAS (mmHg) [media (DE)]	137,86 (29,9)	138,78 (23,47)	0,703
Saturación de oxígeno (%) [mediana (RIC)]	97 (95-99)	99 (97-100)	< 0,001
Alteración de repolarización en ECG [n (%)]	47 (24,9)	235 (19,7)	0,103
Fibrilación auricular en ECG [n (%)]	67/173 (38,7)	147/1.105 (13,3)	< 0,001
Ritmo sinusal en ECG [n (%)]	98/173 (56,6)	939/1.105 (84,9)	< 0,001
Primera glucemia (mg/dl) [mediana (RIC)]	126 (103-177)	105 (92-130)	< 0,001
Hemoglobina (g/dl) [media (DE)]	12,63 (2,18)	13,54 (1,86)	< 0,001
Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ²) [mediana (RIC)]	53,69 (43,0-72,4)	81,84 (65,2-98,4)	< 0,001
Troponina I (ng/L) [mediana (RIC)]	0,09 (0,06-0,17)	0,01 (0,01-0,01)	0,027
Diagnóstico final [n (%)]			
Síndrome coronario agudo	6 (3,2)	1 (0,1)	< 0,001
Insuficiencia cardiaca	36 (19,0)	37 (3,1)	< 0,001
Patología respiratoria	21 (11,1)	69 (5,8)	0,007
Taquiarritmia/Bradiarritmia	31 (16,4)	106 (8,9)	0,001
Enfermedad cerebrovascular	7 (3,7)	9 (0,8)	0,003
Patología digestiva	12 (6,3)	126 (10,6)	0,042
Dolor torácico	20 (10,6)	481 (40,4)	< 0,001
Otras infecciones	10 (5,3)	21 (1,8)	0,006
Síncope	15 (7,9)	99 (8,3)	0,500
Otros diagnósticos	13 (6,9)	30 (2,5)	0,001
Reingreso hospitalario [n (%)]			
Reingreso por SCA	8 (4,2)	19 (1,6)	0,023
Reingreso por insuficiencia cardiaca	31 (16,4)	26 (2,2)	< 0,001
MACE	69 (36,5)	79 (6,6)	< 0,001
Mortalidad al año	42 (22,2)	44 (3,7)	< 0,001

RIC: rango intercuartil; DE: desviación estándar; IRC: insuficiencia renal crónica; lpm: latidos por minuto; mmHg: milímetros de mercurio; ECG: electrocardiograma; SCA: síndrome coronario agudo. La variable "patología respiratoria" incluye infección de vías respiratorias o exacerbación de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). MACE: eventos cardiovasculares mayores. La variable "otras infecciones" hace referencia a infecciones localizadas en sitios diferentes a las vías respiratorias. La variable "patología digestiva" no incluye las hemorragias gastrointestinales.

nado, y, en segundo lugar, la situación funcional y comorbilidad de estos pacientes, optándose por otros tipos de tratamientos menos agresivos sin ingreso en hospital de agudos, como puede ser, el ingreso en unidades de subagudos, crónicos, paliativos o incluso distintos tipos de asistencia domiciliaria. En hospitales australianos, donde se solicita Tn a un 10% de la población atendida en urgencias, y que cuentan con un porcentaje de ingreso hospitalario llamativamente elevado, 40% del total de pacientes atendidos, es muy infrecuente que un paciente con Tn elevada no sea hospitalizado⁶. Por otro lado, en hospitales norteamericanos de moderado volumen de actividad, a un 21% de todos los pacientes atendidos en urgencias por diferentes motivos se les solicita una determinación de Tn y solo un

11% de los que la tuvieron positiva presentaron un diagnóstico final de infarto de miocardio tipo 1, por lo que muchos pacientes con Tn positiva sin diagnóstico de SCA no son hospitalizados¹⁴. Esto también lo revela la serie de Fundarò y Guzzeti, realizada en un hospital italiano, en el que casi la mitad de los pacientes dados de alta con Tn evaluadas en urgencias tenían un valor positivo⁸. En dicho estudio, al igual que en el presente, el perfil clínico de estos pacientes era de más riesgo que los que tenían Tn negativa y esto se correlacionaba con más efectos adversos a 30 días de seguimiento. En la serie de Brunner *et al.*⁷ se describe de forma similar a este estudio una alta incidencia de muerte y reingreso hospitalario en los pacientes dados de alta con Tn positiva desde el SU. Sin embargo, dicho estudio se realizó

Tabla 2. Características diferenciales de los pacientes vivos y muertos en la muestra total y en los grupos apareados mediante propensity score

	Grupo Total (n = 1.381)			Grupo Propensity Score (n = 158)	
	Vivos n = 1.295	Fallecidos n = 86	P	Vivos n = 72	P
Edad (años) [mediana (RIC)]	67 (54-78)	81 (74-88)	< 0,001	78 (73-83)	0,617
Mujer [n (%)]	587 (45,4)	39 (45,3)	0,545	34 (47,2)	0,470
Características basales [n (%)]					
Diabetes mellitus	290 (22,4)	33 (38,4)	0,001	25 (34,7)	0,379
Hipertensión arterial	733 (56,6)	71 (82,6)	< 0,001	50 (69,4)	0,040
Tabaquismo	357 (27,6)	24 (27,9)	0,516	11 (15,3)	0,042
Infarto de miocardio	304 (23,5)	25 (29,1)	0,147	21 (29,2)	0,564
Insuficiencia cardiaca	80 (6,2)	16 (18,6)	< 0,001	17 (23,6)	0,282
Enfermedad cerebrovascular	75 (5,8)	9 (10,5)	0,071	4 (5,60)	0,205
Enfermedad pulmonar crónica	226 (17,5)	26 (30,2)	0,004	20 (27,8)	0,436
IRC moderada o grave	76 (5,9)	19 (22,1)	< 0,001	13 (18,1)	0,335
Índice de Charlson [mediana (RIC)]	1 (0-2)	2 (1-4)	< 0,001	2 (1-4)	0,165
Motivo de consulta [n (%)]					
Dolor torácico	691 (53,4)	27 (31,4)	< 0,001	26 (36,1)	0,324
Disnea	177 (13,7)	29 (33,7)	< 0,001	30 (41,7)	0,194
Síncope	92 (7,1)	4 (4,7)	0,270	8 (11,1)	0,110
Otros motivos de consulta	536 (41,4)	40 (46,5)	0,206	25 (34,7)	0,090
Datos del episodio agudo					
Frecuencia cardiaca (lpm) [media (DE)]	79,95 (22,81)	84,97 (25,21)	0,060	82,87 (26,06)	0,618
PAS (mmHg) [mediana (RIC)]	138 (123-154)	129 (112-141)	0,001	140 (122-157)	0,011
Saturación de oxígeno (%) [mediana (RIC)]	99 (97-100)	97 (93-99)	< 0,001	98 (96-99)	0,062
Alteración de repolarización en ECG	259 (20,0)	23 (26,7)	0,133	15 (20,8)	0,387
Fibrilación auricular en ECG	185 (15,4)	29 (38,7)	< 0,001	25 (34,7)	0,373
Ritmo sinusal en ECG	997 (82,7)	40 (53,3)	< 0,001	44 (61,1)	0,216
Primera glucemia (mg/dl) [mediana (RIC)]	106 (93-133)	127 (106-177,5)	0,001	127 (101-159)	0,636
Hemoglobina (g/dl) [media (DE)]	13,48 (1,90)	12,4 (2,14)	< 0,001	12,55 (1,96)	0,654
Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ²) [mediana (RIC)]	80,33 (62,6-96,1)	51,68 (37,8-73,0)	< 0,001	68,13 (42,8-93,4)	0,004
Troponina I (ng/L) [mediana (RIC)]	0,01 (0,01-0,02)	0,04 (0,01-0,12)	< 0,001	0,02 (0,01-0,04)	0,002
Diagnóstico final [n (%)]					
Síndrome coronario agudo	6 (0,5)	1 (1,2)	0,363	0 (0,0)	0,544
Insuficiencia cardiaca	60 (4,6)	13 (15,1)	< 0,001	12 (16,7)	0,479
Patología respiratoria	78 (6,0)	12 (14,0)	0,008	13 (18,1)	0,313
Taquiarritmia/Bradiarritmia	133 (10,3)	4 (4,7)	0,091	8 (11,1)	0,127
Enfermedad cerebrovascular	14 (1,1)	2 (2,3)	0,263	0 (0,0)	0,295
Patología digestiva	132 (10,2)	6 (7,0)	0,224	4 (5,60)	0,489
Dolor torácico	485 (37,5)	16 (18,6)	< 0,001	17 (23,6)	0,282
Otras infecciones	23 (1,8)	8 (9,3)	< 0,001	3 (4,2)	0,172
Síncope	108 (8,3)	6 (7,0)	0,423	4 (5,6)	0,489
Otros diagnósticos	38 (2,9)	5 (5,8)	0,137	2 (2,8)	0,356

RIC: rango intercuartil; DE: desviación estándar; IRC: insuficiencia renal crónica; lpm: latidos por minuto; mmHg: milímetros de mercurio; ECG: electrocardiograma; SCA: síndrome coronario agudo. La variable "patología respiratoria" incluye infección de vías respiratorias o exacerbación de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). La variable "otras infecciones" hace referencia a infecciones localizadas en sitios diferentes a las vías respiratorias. La variable "patología digestiva" no incluye las hemorragias gastrointestinales.

en dos cohortes que mostraban diferencias significativas en sus características basales y con resultados que no alcanzaron la significancia estadística.

Hay varios mecanismos por los que la elevación de Tn podría tener implicaciones pronósticas. Por un lado, actuaría como un marcador biológico asociado al pronóstico vital, de una forma relativamente independiente a la aparición de nuevos eventos isquémicos en el futuro. Nuestros resultados apoyan esta hipótesis, ya que el mal pronóstico de estos pacientes afecta especialmente a la mortalidad global y al reingreso por IC, pero en mucha menor medida al reingreso por SCA. Por otro lado, la elevación de Tn podría ser un verdadero marcador de enfermedad coronaria grave subyacente en muchos pacientes, en los que una eventual revascularización o medidas agresivas de

prevención secundaria cardiovascular podrían modificar su pronóstico. Esta hipótesis está en concordancia con los datos de la serie de Braga *et al.* en la cual el 20% de pacientes con Tn elevada y diagnóstico de IC no fueron hospitalizados¹⁵. En esta serie, los pacientes revascularizados tuvieron un mejor pronóstico, lo que indica que en algunos pacientes la Tn es indicador de SCA asociado o enfermedad coronaria susceptible de revascularización.

La influencia que podría tener la hospitalización de todos estos pacientes con Tn positiva no es conocida. Pensamos que probablemente el ingreso hospitalario modificaría poco el curso de la enfermedad, ya que la mortalidad no ocurre a los pocos días del alta desde urgencias, sino que es progresiva a lo largo de las semanas que siguen a la atención hospitalaria. Es posible

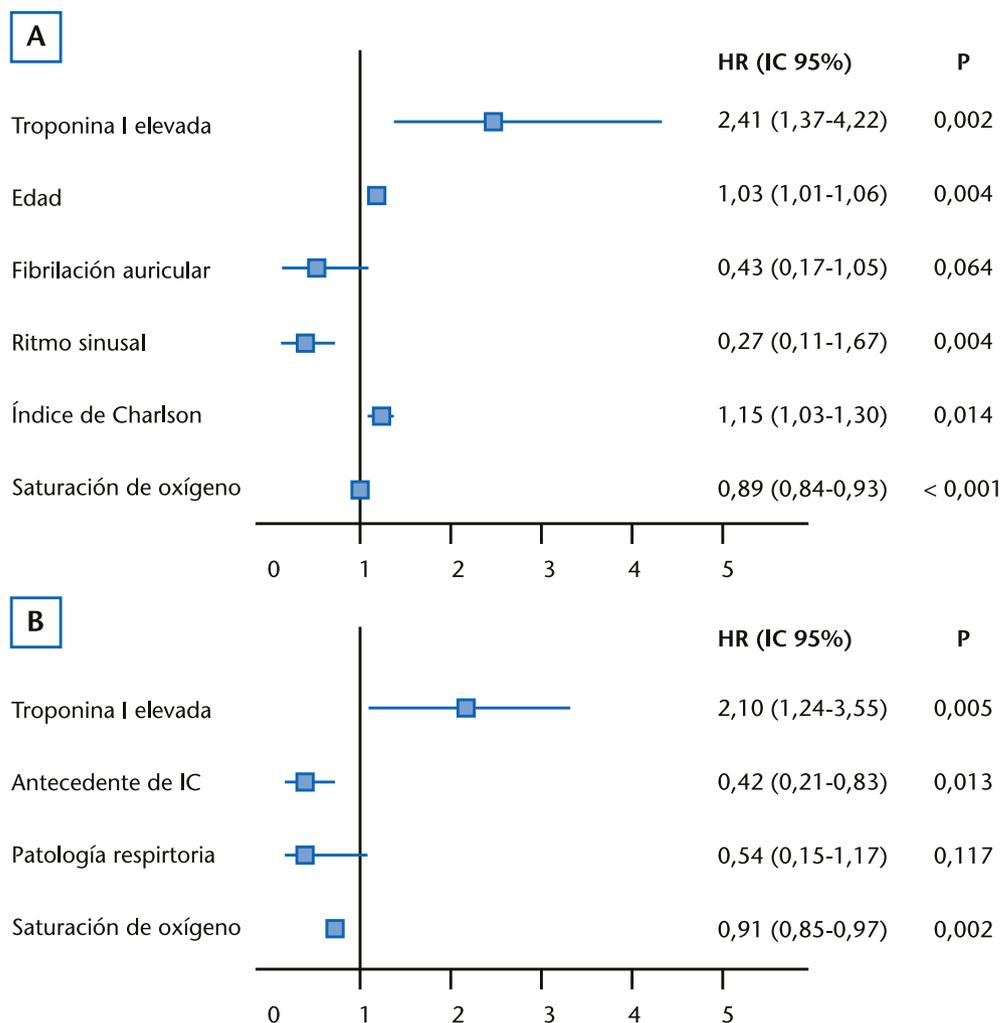


Figura 2. Modelo de Cox multivariado para mortalidad en el seguimiento a un año. A: análisis realizado en la muestra total. B: análisis realizado en la cohorte formada a partir del *propensity score*. El ajuste se ha realizado por las variables: edad, sexo, índice de Charlson, antecedente de diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca (IC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica; dolor torácico, disnea; fibrilación auricular, ritmo sinusal; glucemia, filtrado glomerular, hemoglobina, saturación de oxígeno, y diagnóstico al alta de insuficiencia cardiaca, patología respiratoria, insuficiencia renal, dolor torácico y otras infecciones.

que estos pacientes necesiten de alguna atención diferenciada y realizada en medio ambulatorio, todavía por determinar, con el objetivo de mejorar su pronóstico adverso. No debemos olvidar que muchos de estos pacientes son de edad avanzada con importante comorbilidad¹⁶⁻¹⁸, por lo que el ingreso hospitalario en muchas ocasiones no es la estrategia más adecuada y otras alternativas asistenciales deben ser evaluadas.

Nuestro trabajo tiene varias limitaciones. En primer lugar, tanto la solicitud de TnI como la toma de decisión de alta hospitalaria fue a criterio del médico responsable de la atención, y esto puede haber condicionado cierto sesgo de selección, ya que no se ha realizado un estudio de pertinencia o no de su solicitud, ni de adecuación del alta hospitalaria. En segundo lugar, no se ha realizado un seguimiento de posibles

eventos que hayan podido influir en el resultado final (ej: número de ingresos hospitalarios). En tercer lugar, estos resultados no son generalizables ni a otros centros ni a otros tipos de Tn. Finalmente, los métodos estadísticos que se han utilizado tienen limitaciones: ya que los análisis multivariados por regresión dependen en gran medida de las variables que se han recogido en el estudio y que el investigador decide incluir, de acuerdo con unas reglas establecidas, y es posible que existan otras variables no analizadas, que actúen como confundidoras, y que puedan modificar el resultado que hemos encontrado.

En conclusión, existe una proporción de pacientes atendidos en el SU que tienen una determinación de TnI positiva y son dados de alta, puesto que se considera que no tienen un SCA. El perfil de estos pacientes se

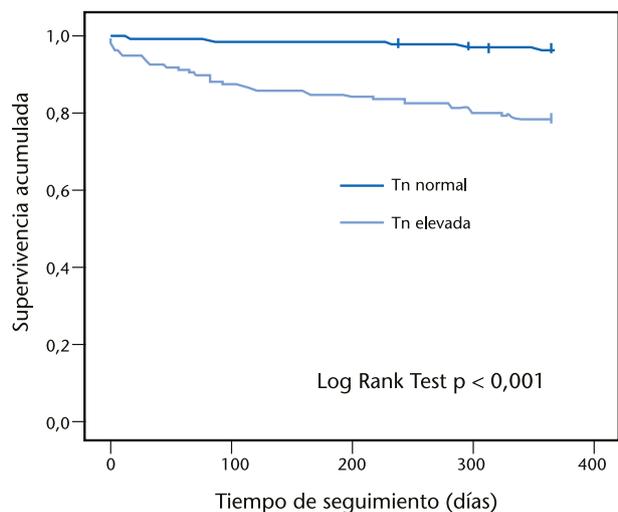


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad al año en función del resultado de la determinación de troponina I.

caracteriza por tener más factores de riesgo cardiovascular y comorbilidad de base, mayor reingreso por SCA y por IC. La TnI elevada es un marcador independiente de mortalidad al año. No está claro el mecanismo que explica esta elevada mortalidad ni si el ingreso hospitalario podría ser una herramienta para mitigar esta evolución adversa. Hasta que futuras investigaciones en este tipo de pacientes nos ayuden a instaurar medidas asistenciales más efectivas, deberíamos establecer algún tipo de control en domicilio, hospital de día o unidades de subagudos.

Conflicto de intereses

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

Financiación

Los autores declaran la no existencia de financiación externa del 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 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 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551-67.
- 2 Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jørgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med*. 1992;327:146-50.
- 3 Grupo de Trabajo de la SEC para la guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST, revisores expertos para la guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST y Comité de Guías de la SEC. Comentarios a la guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:1061-7.
4. Jacob J, Martín-Sánchez FJ, Herrero P, Miró O, Llorens P. Prognostic value of troponin in patients with acute heart failure attended in Spanish Emergency Departments: TROPICA study (TROPonin in acute heart failure). *Med Clin (Barc)*. 2013;140:145-51.
- 5 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;68:469-76.
- 6 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;21:465-71.
- 7 Brunner NW, Scheuermeyer FX, Grafstein E, Ramanathan K. Outcomes of non-acute coronary syndrome patients discharged from the emergency department with troponin positivity. *CJEM*. 2014;16:41-52.
8. Fundarò C, Guzzetti S. Prognostic value of stable troponin T elevation in patients discharged from emergency department. *J Cardiovasc Med*. 2010;11:276-80.
- 9 Bayón Fernández J, Alegría Ezquerro E, Bosch Genover X, Cabadés O'Callaghan A, Iglesias Gárriz I, Jiménez Náchter JJ, et al. Chest pain units. Organization and protocol for the diagnosis of acute coronary syndromes. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:143-54.
- 10 Radovanovic D, Seifert B, Urban P, Eberli FR, Rickli H, Bertel O, et al. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002-2012. *Heart*. 2014;100:288-94.
- 11 Salinas M, López-Garrigós M, Uris J, Leiva-Salinas, C. Variabilidad en la oferta y en la solicitud de determinaciones de laboratorio en pacientes de servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias*. 2014;26:450-8.
- 12 Makam AN, Nguyen OK. Use of cardiac biomarker testing in the emergency department. *JAMA Intern Med*. 2015;175:67-75.
- 13 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.
- 14 Yiadom MY, Jarolim P, Jenkins C, Melanson SE, Conrad M, Kosowsky JM. Diagnostic implications of an elevated troponin in the emergency department. *Dis Markers*. 2015;2015:157812.
- 15 Braga JR, Tu JV, Austin PC, Chong A, You JJ, Farkouh ME, et al. Outcomes and care of patients with acute heart failure syndromes and cardiac troponin elevation. *Circ Heart Fail*. 2013;6:193-202.
- 16 Costa AP, Hirdes JP, Heckman GA, Dey AB, Jonsson PV, Lakhani P, et al. Geriatric syndromes predict postdischarge outcomes among older emergency department patients: findings from the interRAI Multinational Emergency Department Study. *Acad Emerg Med*. 2014;21:422-33.
- 17 Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR, Nambi V, Christenson RH, Hashim IA et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1441-8.
- 18 Januzzi JL Jr, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *Eur Heart J*. 2012;33:2265-71.

5.3 Tercer estudio

Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial Injury

Germán Cediel, Maribel González-del-Hoyo, Anna Carrasquer, Rafael Sánchez, Carmen Boqué y
Alfredo Bardají.

Heart doi:10.1136/heartjnl-2016-310243 Published Online First: 14 October 2016

ORIGINAL ARTICLE

Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial injury

German Cediél,^{1,2} Maribel Gonzalez-del-Hoyo,^{1,2} Anna Carrasquer,^{1,2} Rafael Sanchez,³ Carme Boqué,^{2,4} Alfredo Bardají^{1,2}

¹Department of Cardiology, Joan XXIII University Hospital, Tarragona, Spain

²Pere Virgili Health Research Institute, Rovira i Virgili University, Tarragona, Spain

³Department of Clinical Analysis, Joan XXIII University Hospital, Tarragona, Spain

⁴Emergency Department, Joan XXIII University Hospital, Tarragona, Spain

Correspondence to

Dr German Cediél, Hospital Universitario Joan XXIII, Calle Dr Mallfré Guasch 4, Tarragona 43007, Spain; gecediel@yahoo.com

Received 29 June 2016

Revised 4 September 2016

Accepted 23 September 2016

ABSTRACT

Objective To identify patients with type 2 myocardial infarction (MI) and patients with non-ischaemic myocardial injury (NIMI) and to compare their prognosis with those of patients with type 1 MI.

Methods A retrospective observational study was performed in 1010 patients admitted to the emergency department of a university hospital with at least one troponin I test between 2012 and 2013. Participants were identified using laboratory records and divided into three groups: type 1 MI (rupture of atheromatous plaque), type 2 MI (imbalance between myocardial oxygen supply and/or demand) and NIMI (patients who did not meet diagnostic criteria for type 1 or type 2 MI). Clinical characteristics and 2-year outcomes were analysed.

Results Patients with type 2 MI and NIMI were older, with higher proportion of women and more comorbidities than patients with type 1 MI. Absolute mortality and the adjusted risk for all-cause mortality in both groups were significantly higher than that of patients with type 1 MI (39.7%, HR: 1.41 95% CI 1.02 to 1.94, $p=0.038$ and 40.0%, HR: 1.54 95% CI 1.16 to 2.04, $p=0.002$, respectively). Patients with type 2 MI and NIMI tended to present more readmissions due to heart failure (16.5%, HR: 1.55 95% CI 0.87 to 2.76, $p=0.133$ and 12.3%, HR: 1.15 95% CI 0.70 to 1.90, $p=0.580$) and less readmission rates due to acute coronary syndrome (ACS) than patients with type 1 MI (2.1%, HR: 0.11 95% CI 0.04 to 0.31, $p<0.001$ and 4.3%, HR: 0.22 95% CI 0.12 to 0.41, $p<0.001$).

Conclusions Patients diagnosed with type 2 MI and NIMI have higher rates of mortality and lower readmission rates for ACS compared with patients with type 1 MI.

clinical diagnoses such as necrosis without MI,⁴ myocardial injury⁵ or myocardial damage,⁶ and their prognosis is not well established. Indeed, several clinical studies have shown that the presence of high troponin levels is associated with a worse prognosis.^{7–9} It is therefore conceivable that the outcome of patients with high troponin levels but without typical symptoms of myocardial ischaemia would not be better than the outcome of patients with type 2 MI, however, this has not yet been reported. If this hypothesis were confirmed, then the universal definition of MI should be reviewed accordingly.

Therefore, the aim of our study was to compare the 2-year all-cause mortality and readmissions rates for acute coronary syndrome (ACS) and heart failure between patients with type 2 MI and patients with high troponin levels but without typical myocardial ischaemia related symptoms. Since the prognosis of patients with type 1 MI is well established, a sample of this population is included in this study as reference group.

METHODS

Study population

This is a retrospective cohort study involving all patients who were admitted at the emergency department of a university hospital between 1 January 2012 and 31 December 2013 and who underwent at least one troponin I (TnI) test. The patients were identified using the laboratory records. The troponin tests were performed according to the chest pain protocol of the centre, although these biochemical analyses were also performed in patients with atypical symptoms or in those with suspected ACS. For patients with more than one TnI test we selected the highest TnI value and for those who were admitted to the emergency department several times, we included the highest value recorded during the first admission episode. The exclusion criteria were: (A) age below 18 years, (B) patients recovered from cardiac arrest, (C) clinical conditions known to be associated with high troponin levels such as myocarditis or pulmonary embolism^{10 11} and (D) patients living away from our referral area.

Categorisation of the study population

Patients were classified by consensus of two cardiologists according to the third universal definition of MI¹² into the following three categories: (1) type 1 MI was diagnosed when the physiopathological mechanism was thought to indicate the rupture of

INTRODUCTION

The universal definition of myocardial infarction (MI) introduced the term type 2 MI to describe several clinical conditions that are associated with ischaemic myocardial injury in the absence of complicated atheromatous plaques.¹ The prognosis of these patients is directly related to the underlying disease.^{2 3} Due to the huge variety of clinical conditions involved in type 2 MI, the clinical reports referring to this entity are heterogeneous and do not allow to precisely delineate the mechanisms and prognosis of this disease.

However, there is a group of patients with elevated levels of troponin that do not fulfil the diagnostic criteria of type 1 or type 2 MI. These patients are often discharged with a variety of

To cite: Cediél G, Gonzalez-del-Hoyo M, Carrasquer A, et al. *Heart* Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/heartjnl-2016-310243

an atheromatous plaque and the resulting intracoronary thrombus; (2) type 2 MI was diagnosed when a condition other than suspected coronary artery disease led to an imbalance between myocardial oxygen supply and/or demand according to the criteria proposed previously by Saaby *et al.*⁴ Conditions with decreased oxygen supply were: anaemia defined as a haemoglobin concentration <90 g/L for men and <80 g/L for women; shock defined as systolic blood pressure <90 mm Hg together with signs of organ dysfunction (ie, metabolic acidosis, arterial oxygen saturation <90%, oliguria (diuresis <30 mL/h for at least 3 hours) or encephalopathy); bradycardia requiring medical treatment or cardiac pacing; coronary embolus in the presence of an increased risk of embolism (left heart endocarditis, intracardiac mural thrombus, documented venous thrombus and a patent foramen ovale or atrial septum defect); respiratory failure with an arterial oxygen saturation <90% and clinical signs of acute respiratory failure lasting 20 min. Conditions with increased oxygen demand were: ventricular tachyarrhythmia lasting 20 min; supraventricular tachyarrhythmia lasting 20 min with a ventricular rate >150 bpm; hypertensive pulmonary oedema defined as the presence of a systolic blood pressure >160 mm Hg, signs of pulmonary oedema and a need for treatment with nitrates or diuretics; arterial hypertension with a systolic blood pressure >160 mm Hg and concomitant left ventricular hypertrophy identified by echocardiography or ECG. Finally, the third group, non-ischaemic myocardial injury (NIMI) included patients with high troponin levels who did not meet the diagnostic criteria for type 1 MI or type 2 MI.

Study clinical variables

The electronic clinical records of all patients were reviewed and we included their demographic variables, Charlson Index, physical examination at the initial evaluation in the emergency department, ECG findings, laboratory test and main cardiac explorations (echocardiogram, exercise stress test and coronary angiography). The glomerular filtration rate was calculated using the Modification of Diet in Renal Disease 4 formula. The principal diagnoses on discharge were recorded for patients with type 2 MI and NIMI.

Plasma troponin I

All TnI measurements were carried out in the same laboratory using the immunoassay technique (TnI-Ultra from Siemens, Advia Centaur). In accordance with the manufacturer, the lower and upper detection limits were 0.006 µg/mL and >50 µg/mL, respectively. Levels under the detection limit were given a 0 value and those above 50 µg/mL were given a value of 50. The reference range for a positive TnI test was >0.039 µg/mL, corresponding to the 99th centile of a reference control group, with a coefficient of variation <10%.

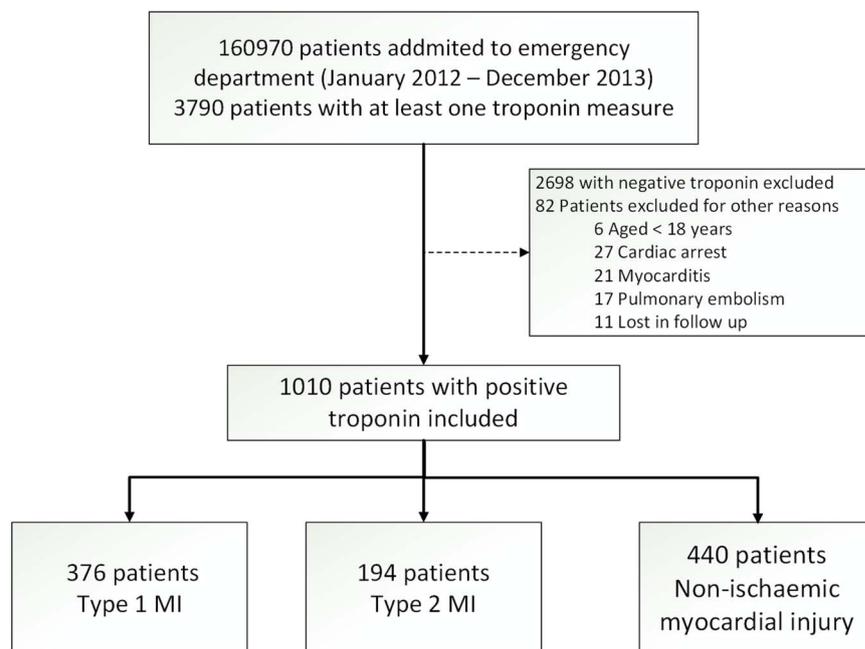
Outcomes

The primary outcome of the study was all-cause mortality at 2-year follow-up. The secondary outcomes were readmission rates for heart failure and ACS at 2-year follow-up. The follow-up events were obtained from patients' electronic clinical records and from death registers.

Statistical analysis

The baseline characteristics of patients in the three categories were compared using the Kruskal-Wallis test for continuous variables and Pearson's χ^2 test for categorical variables. The Wilcoxon rank-sum test was used for continuous variables when patients with type 2 MI were compared directly with patients with NIMI. Data are presented as medians and IQRs for continuous variables and as counts with percentages for categorical variables. Cox proportional hazards regression analysis was used in univariate and multivariate mortality analyses. Proportional hazards assumption was evaluated assessing the constancy of the parallel plotted lines in the log-log graph and by Schoenfeld residuals. Death from any cause can be considered a competing event of readmission for heart failure and ACS; for that reason, a multivariate competing risk model was used to obtain the HRs for readmission for heart failure and ACS in patients with type 2 MI and NIMI compared with type 1 MI. Cumulative incidence curves using the competing risk model were plotted. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. STATA V.13.0 (College Station, Texas, USA) was used for all analyses.

Figure 1 Flow diagram of patients. The distribution of patients in the three groups of the study is depicted. MI, myocardial infarction.



RESULTS**Baseline characteristics**

From a total of 3790 patients assessed for TnI in the emergency department, 1010 fulfilled the inclusion criteria and were included in the study (figure 1). Patients with type 2 MI and NIMI were found to be older and to have higher comorbidities as expressed by the Charlson Index than patients with type 1 MI. However, there were no differences between the three groups in the documented history of diabetes or hypertension. Patients with type 1 MI were more likely to have a history of smoking. The principal symptoms presented by patients with type 2 MI and NIMI were dyspnoea and atypical symptoms, in contrast to patients with type 1 MI, who were more likely to present with chest pain. Patients with type 2 MI and NIMI also presented with greater deterioration in renal function, lower

levels of haemoglobin and higher rates of atrial fibrillation than patients with type 1 MI. The highest TnI levels and hospitalisation rates were observed in patients with type 1 MI (table 1).

Clinical profile of patients with type 2 MI and NIMI

No differences were found in terms of age, proportion of men or medical history between patients with type 2 MI and NIMI, being the risk profile similar for both groups (table 1). Patients with type 2 MI were more likely to present with dyspnoea, in contrast to patients with NIMI, who were more likely to present with atypical symptoms. Patients with type 2 MI were more likely to have tachycardia, lower oxygen saturation and slightly lower levels of haemoglobin. Both groups presented with deteriorated baseline renal function, this being slightly worse in cases of type 2 MI. Almost half of the patients needed to be

Table 1 Clinical baseline characteristics of patients

Baseline characteristic*	Type 1 MI (n=376)	Type 2 MI (n=194)	NIMI (n=440)	p Value	p Value (type 2 MI vs NIMI)
Male sex	272 (72.34)	112 (57.73)	242 (55.00)	<0.001	0.523
Age, median (IQR), years	66 (55–78)	79 (69–84)	78 (67–85)	<0.001	0.620
Clinical history					
Prior MI	120 (31.91)	41 (21.13)	118 (26.82)	0.021	0.128
Congestive heart failure	15 (3.99)	31 (15.98)	87 (19.77)	<0.001	0.258
Peripheral arterial disease	52 (13.83)	21 (10.82)	60 (13.64)	0.560	0.328
Stroke or TIA	38 (10.11)	29 (14.95)	65 (14.77)	0.099	0.954
COPD	52 (13.83)	53 (27.32)	126 (28.64)	<0.001	0.734
Diabetes	132 (35.11)	73 (37.63)	155 (35.23)	0.813	0.561
Arterial hypertension	270 (71.81)	153 (78.87)	330 (75.00)	0.179	0.292
Renal disease	42 (11.17)	51 (26.29)	96 (21.82)	<0.001	0.219
Current or previous smoker	218 (57.98)	62 (31.96)	128 (29.09)	<0.001	0.468
Charlson Index, median (IQR)	1 (0–3)	2 (1–4)	2 (1–4)	<0.001	0.358
Clinical symptoms					
Chest pain	337 (89.63)	42 (21.65)	108 (24.55)	<0.001	0.429
Dyspnoea	37 (9.84)	90 (46.39)	146 (33.18)	<0.001	0.002
Syncope	5 (1.33)	15 (7.73)	38 (8.64)	<0.001	0.705
Other	21 (5.59)	62 (31.96)	194 (44.09)	<0.001	0.004
ECG†					
Sinus rhythm	334 (89.30)	98 (55.37)	252 (61.92)	<0.001	0.138
Atrial fibrillation	37 (9.92)	67 (37.85)	135 (33.25)	<0.001	0.283
RBBB or LBBB	72 (19.25)	40 (22.60)	97 (23.83)	0.290	0.746
ST segment elevation	92 (24.60)	5 (2.82)	7 (1.72)	<0.001	0.387
ST segment depression	97 (25.94)	13 (7.34)	25 (6.14)	<0.001	0.588
Negative T wave	94 (25.13)	16 (9.04)	45 (11.08)	<0.001	0.458
Vital signs on admission					
Heart rate, median (IQR), bpm	78 (67–90)	93 (70–123)	87 (70–110)	<0.001	0.022
SBP, median (IQR), mm Hg	140 (123–160)	140 (115–163)	132 (119–152)	<0.001	0.078
SaO ₂ , median (IQR),	98 (96–99)	94 (88–98)	97 (94–99)	<0.001	<0.001
Laboratory tests					
Glucose, median (IQR), mmol/L	7.38 (5.66–10.27)	7.60 (6.1–10.43)	7.16 (5.77–10.27)	0.446	0.194
GFR, median (IQR), mL/min/1.73 m ²	82.3 (55.6–99.6)	51.3 (31.5–64.8)	57.5 (40.2–79.9)	<0.001	<0.001
Haemoglobin, median (IQR), g/L	138 (123–150)	116 (92–138)	127 (115–141)	<0.001	<0.001
Maximum level of TnI, median (IQR), µg/mL	6.05 (0.61–31.84)	0.15 (0.08–0.56)	0.10 (0.06–0.27)	<0.001	<0.001
Clinical management					
Echocardiogram	359 (95.48)	79 (40.72)	137 (31.14)	<0.001	0.019
Exercise stress test	21 (5.59)	2 (1.03)	5 (1.14)	<0.001	0.820
Coronary angiography	278 (73.94)	11 (5.67)	23 (5.23)	<0.001	0.907
Assessment by cardiologist	376 (100)	107 (65.64)	234 (62.73)	<0.001	0.519
Hospital admission	368 (97.87)	126 (64.95)	215 (48.86)	<0.001	<0.001

*Data are presented as no. (%) unless otherwise indicated.

†Data on ECG were available for 374 patients with type 1 MI, 177 with type 2 MI and 407 with NIMI.

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; GFR, glomerular filtration rate; LBBB, left bundle branch block; MI, myocardial infarction; NIMI, non-ischaemic myocardial injury; RBBB, right bundle branch block; SaO₂, arterial oxygen saturation; SBP, systolic blood pressure; TIA, transient ischaemic attack; TnI, troponin I.

admitted to hospital and cardiology assessment were similar for both groups. Echocardiogram was performed more frequently in patients with type 2 MI.

Table 2 shows the main diagnoses for patients with type 2 MI and NIMI at discharge. Heart failure, heart rhythm disorders (tachyarrhythmia, bradycardia) and anaemia were most prevalent in patients with type 2 MI, whereas syncope, cerebrovascular disease, and digestive and infectious pathologies were more common in patients with NIMI.

Outcomes

During follow-up, 39.7% of patients with type 2 MI and 40.0% of patients with NIMI died, in contrast to 19.7% of patients with type 1 MI (figure 2; table 3). After adjusting for age, sex, history of MI, heart failure, hypertension, diabetes, Charlson Index and glomerular filtration, the risk of mortality in patients with type 2 MI was higher than in patients with type 1 MI (HR: 1.41 95% CI 1.02 to 1.94, p=0.038). Likewise, the risk for mortality was higher in patients with NIMI than in patients with type 1 MI (HR: 1.54 95% CI 1.16 to 2.04, p=0.002). Readmission rates for heart failure were higher in patients with type 2 MI and NIMI, although not statistically significant (HR: 1.55 95% CI 0.87 to 2.76, p=0.133 and HR: 1.15 95% CI 0.70 to 1.90, p=0.580); readmission rates for ACS were significantly lower in patients with type 2 MI and NIMI compared with patients with type 1 MI (HR: 0.11 95% CI 0.04 to 0.31, p<0.001 and HR: 0.22 95% CI 0.12 to 0.41, p<0.001) (figure 3; table 3).

DISCUSSION

Main findings

This study reveals that patients admitted to the emergency department with high plasma troponin levels but free of ischaemia related symptoms have a 2-year mortality and readmission risk comparable to patients with raised troponin levels

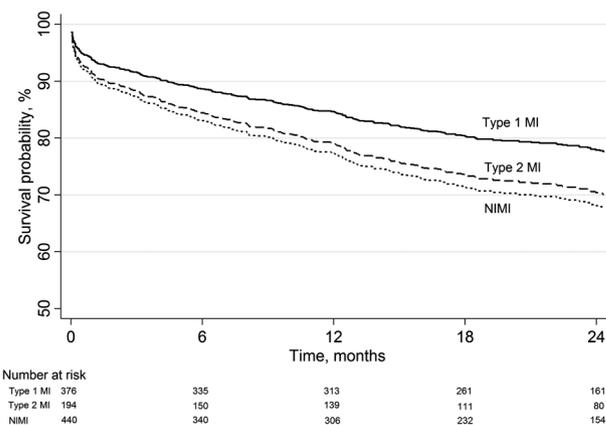


Figure 2 Cumulative survival in patients with type 1 myocardial infarction (MI), type 2 MI and non-ischaemic myocardial injury (NIMI).

secondary to myocardial ischaemic injury who fulfil the type 2 MI criteria of the universal definition of MI. Thus a population of high-risk patients with abnormal troponin levels fails to be included in the universal definition of MI types.

Diagnostic criteria for type 2 MI

The continuous technical refinement of laboratory troponin measurement brought about this test as an ideal biomarker for early detection of MI and this has favoured a progressive increase in the number of patients with high troponin levels presenting with acute or chronic clinical conditions other than ACS.¹³ This heterogeneous clinical scenario led to a review of the classical diagnostic criteria of MI. A consensus document including the definition of five different types of MI was published in 2007¹ and later revisited.^{2 4 14-17} We followed the criteria used by Saaby *et al*⁴ to classify patients into the type 2 MI category since it afforded the most reliable pathophysiological description of this clinical entity. In the present study we deal with the problem of a key group of patients with high troponin levels who are not currently assigned to either type 1 or type 2 MI and therefore are excluded from most publications. Tentatively, we have assigned these patients to the NIMI category assuming that the myocardial injury did not result from a specific ischaemic phenomenon but rather from systemic processes leading to the death of cardiomyocytes. Possible mechanisms for elevated troponins include myocardial stretch, cytokine-mediated myocardial injury and catecholamine-mediated myocardial toxicity.¹⁸ The majority of cardiac troponin is found in the contractile apparatus and is released via proteolytic degradation. Although 6–8% of cardiac troponin has been reported to occur as a free cytosolic component,¹⁹ the precise amount is not certain, because studies have used tissues from variable sources (organ donor tissue, post-mortem tissue or atrial tissue). Release from a cytosolic pool has been suggested to occur with ischaemia; however, the current accepted evidence supports the concept that the release of cardiac troponin is due to cell death and is irreversible. Other proposed mechanisms to explain cardiac troponin release include apoptosis, normal myocyte turnover, increased cell wall permeability, and formation and release of membranous blebs.²⁰ In cases of sepsis or infectious diseases, local and circulating inflammatory markers may lead to direct myocardial injury by cytotoxic effects.²¹

Our study describes the clinical profile and carries out a follow-up of patients diagnosed with NIMI and, furthermore, directly compares such patients with patients diagnosed with

Table 2 Main diagnoses of patients with type 2 myocardial infarction (MI) and with non-ischaemic myocardial injury (NIMI) at hospital discharge

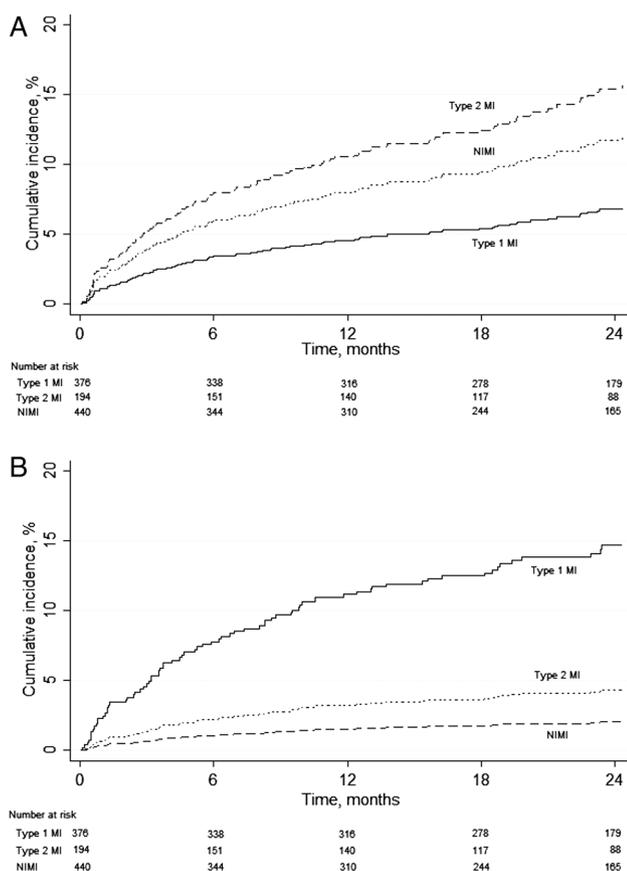
	Type 2 MI (n=194)	NIMI (n=440)	p Value
Heart failure	55 (28.35)	83 (18.86)	0.008
Tachyarrhythmia	36 (18.56)	36 (8.18)	<0.001
Respiratory infection or COPD	36 (18.56)	70 (15.91)	0.410
Bradycardia	21 (10.82)	0	<0.001
Anaemia	10 (5.15)	0	<0.001
Hypertensive crisis	1 (0.52)	5 (1.14)	0.457
Renal failure	9 (4.64)	9 (2.05)	0.070
Syncope	1 (0.52)	25 (5.68)	0.003
Gastrointestinal bleeding	5 (2.58)	5 (1.14)	0.180
Other gastrointestinal pathology	1 (0.52)	31 (7.05)	0.001
Other infections	1 (0.52)	18 (4.09)	0.015
Other diagnoses	9 (4.64)	76 (17.27)	<0.001
Sepsis	5 (2.58)	10 (2.27)	0.816
Neurological disease	1 (0.52)	25 (5.68)	0.003
Neoplasia	2 (1.03)	7 (1.59)	0.583
Chest pain	0	34 (7.73)	<0.001

Data are presented as no. (%).
 COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

Table 3 Two-year mortality and readmission for heart failure and acute coronary syndrome in three groups of patients

	Type 1 MI (n=376)	Type 2 MI (n=194)	NIMI (n=440)	p Value
Follow-up duration among survivors, median (IQR), years	1.9 (1.5–2.4)	2.0 (1.3–2.4)	1.7 (1.0–2.3)	
Heart failure readmissions at 2 years, No. (%)	26 (6.9)	32 (16.5)	54 (12.3)	<0.001
Adjusted HR (95% CI) for type 2 MI versus type 1 MI		1.55 (0.87 to 2.76)		0.133
Adjusted HR (95% CI) for NIMI versus type 1 MI			1.15 (0.70 to 1.90)	0.580
Acute coronary syndrome readmissions at 2 years, no. (%)	54 (14.4)	4 (2.1)	19 (4.3)	<0.001
Adjusted HR (95% CI) for type 2 MI versus type 1 MI		0.11 (0.04 to 0.31)		<0.001
Adjusted HR (95% CI) for NIMI versus type 1 MI			0.22 (0.12 to 0.41)	<0.001
Total deaths in follow-up	74 (19.7)	77 (39.7)	176 (40)	<0.001
Adjusted HR (95% CI) for type 2 MI versus type 1 MI		1.41 (1.02 to 1.94)		0.038
Adjusted HR (95% CI) for NIMI versus type 1 MI			1.54 (1.16 to 2.04)	0.002

MI, myocardial infarction; NIMI, non-ischaemic myocardial injury.

**Figure 3** (A) Cumulative incidence of readmission for heart failure and (B) cumulative incidence of readmission for acute coronary syndrome in patients with type 1 myocardial infarction (MI), type 2 MI and non-ischaemic myocardial injury (NIMI).

type 2 MI. The prevalence of the NIMI in our study was about 43% and this is in contrast with the higher incidence in the study by Saaby *et al.*⁴ The prevalence of the NIMI in our study was about 43% and this is in contrast with the higher incidence in the study by Saaby *et al.* Although these authors did not separately analyse the “non-ischaemic” group, their incidence was about 71%. One possible explanation for this discrepancy is that our study included only patients who had been admitted to the hospital through the emergency department and not the total number of patients who had been admitted to the hospital

through different ways (ie, scheduled hospital admissions or direct admission to hospital ward). The prevalence of type 2 MI in our study was about 19% and this was comparable with that found in previous studies, where the range was from 1.6% to 29%.^{22–23} However, comparisons with other publications should be viewed with caution given the heterogeneity of the study populations.

The clinical profile of patients with NIMI is not substantially different from that of patients with type 2 MI since both groups were characterised by advanced age, slight predominance of men, high prevalence of comorbidities such as heart failure, hypertension and chronic kidney disease, and high prevalence of atrial fibrillation. This clinical profile is consistent with those found in previous studies.^{14–22–23} The number of hospital admissions among these patients is quite low if compared with that of patients with type 1 MI. These results are consistent with the findings by Brunner²⁴ and Fundaro,²⁵ demonstrating that many patients with high troponin levels are not hospitalised. The apparently lower rate of hospital admissions may in fact reflect that the attending physician is prone to institute less aggressive treatments due to the lack of evidence of ongoing myocardial ischaemia. Coronary angiography was performed in a high proportion of patients with type 1 MI while in patients with type 2 MI or NIMI it was performed only in a few cases. These results, similar to those found by Saaby *et al.*⁴ and Stein *et al.*,¹⁶ could be justified for the clinical and ECG presentation of patients with type 1 MI and for the clinical risk profile in the other groups, favouring the implementation of invasive management in patients with type 1 MI. The benefit of the invasive approach in patients with type 2 MI or NIMI has not been studied. Previous studies have reported similar clinical diagnoses at hospital discharge as those in our study and these encompassed various clinical entities, in particular heart failure, heart rhythm disorders and respiratory diseases.

Of particular note is our finding that patients with type 2 MI and patients with NIMI have similar mortality and readmission rates for heart failure during the 2-year follow-up and, moreover, these events occurred more frequently than in patients with type 1 MI; for patients with type 2 MI, this worse prognosis is similar to that described by Saaby²⁶ and it could be explained by the conjunction of several factors which include advanced age and increased presence of comorbidities despite having lower levels of troponin; the worse prognosis is also related to the elevation of TnI, as has been evidenced by Bardají *et al.*,¹³ and it is also possible that the excess of mortality in this population is determined by the underlying disease. In contrast,

readmission rates for ACS during the follow-up of patients diagnosed with type 2 MI and NIMI are lower than those for patients with type 1 MI, which suggests that a high proportion of these patients do not present with significant coronary lesions,^{27 28} a finding that should be investigated in future studies.

The need for a new nomenclature

Patients diagnosed with type 1 MI are treated with medications and invasive procedures that have been shown to increase survival in various clinical trials. However, the distinction between type 2 MI and NIMI (the latter having additional implications for the psychosocial environment of the patient) has not led to the development of rigorously tested therapeutic strategies or procedures aimed at improving their mid-term or short-term prognosis. For this reason, in agreement with other authors,^{29 30} we believe that a review of the current nomenclature of MI is essential to ensuring the homogeneity of clinical studies and thus a thoughtful understanding of this clinical entity.

Study limitations

The following potential limitations are important for interpreting our results. Among these are the fact that this is a retrospective study and we observed only a small number of events during the follow-up. Despite this, the study accurately reflects the real life clinical scenario faced by emergency services in our daily practice. Exclusion of patients with myocarditis or pulmonary embolism may lead to selection bias, despite being a small number of patients. Our patients received differing in-hospital medical treatments according to the underlying disease and this may lead to treatment bias. We are also unaware of the treatments that the patients had after the admission to emergency department; their potential influence on mortality and readmission rates during follow up cannot be determined.

Key messages

What is already known on this subject?

Few studies have investigated the prognosis of patients with type 2 myocardial infarction (MI) with an important variety of diagnostic criteria in all of them. To date, categorisation and prognosis of patients with positive troponin I who do not meet the criteria for type 1 or type 2 MI is still unclear.

What might this study add?

Clinical risk profile of patients with raised troponin levels and without acute coronary syndrome (ACS) is similar regardless of their final diagnosis and is characterised by higher rates of mortality (39.7% for type 2 MI and 40.0% for non-ischaemic myocardial injury) and lower readmission rates for ACS compared with patients with type 1 MI (2.1% for type 2 MI and 4.3% for non-ischaemic myocardial injury).

How might this impact on clinical practice?

Many patients with raised troponin levels fail to be allocated within the universal definition of MI. A review of the present MI nomenclature should be considered in order to contribute to standardise clinical studies that lead us to a better understanding of these clinical conditions.

CONCLUSIONS

Our study shows that a high percentage of patients admitted in emergency departments with high levels of TnI who do not fulfil the present criteria for type 2 MI, thus being classified as NIMI, have in fact a comparable clinical profile and a similar 2-year outcome. Moreover, these patients presented with higher rates of mortality and lower readmission rates for ACS compared with patients with type 1 MI. Our data prompt the need for reviewing the present MI nomenclature, in order to help standardise clinical studies, contribute to a comprehensive understanding of these clinical entities and favour the implementation of more effective therapeutic measures. In this scenario, the presence or absence of elevated troponin should play a key role as a major factor in identifying patients at high mortality risk.

Twitter Follow Germán Cediel at @GermanECediel

Acknowledgements The authors thank Dr Juan Cinca for his critical revision and intellectual contribution.

Contributors All authors contributed significantly to the work. GC and AB conceived the study. Statistical analysis was carried out by GC. AB supervised data analyses. The manuscript was drafted by GC and AB. MG-d-H, AC, RS and CB revised it critically for intellectual content. All authors provided final approval of the manuscript.

Competing interests None declared.

Ethics approval Local ethical committee (Comité Ético de Investigación Clínica – CEIC).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

- 1 Thygesen K, Alpert JS, White HD, *et al*. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF task force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634–53.
- 2 Thygesen K, Mair J, Katus H, *et al*. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010;31:2197–204.
- 3 Wong P, Ramsewak A, Murray S, *et al*. Effects of comorbidity and hospital care on 6-month mortality in patients with elevated cardiac troponin T. *Postgrad Med J* 2007;83:332–7.
- 4 Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, *et al*. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med* 2013;126:789–97.
- 5 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.e5–21.
- 6 Sanchis J, Bardaji A, Bosch X, *et al*. Usefulness of high-sensitivity troponin T for the evaluation of patients with acute chest pain and no or minimal myocardial damage. *Am Heart J* 2012;164:194–200.e1.
- 7 Pavalasi R, d'Ascenzo F, Campo G, *et al*. Cardiac troponin elevation predicts all-cause mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;191:187–93.
- 8 Ammann P, Fehr T, Minder EI, *et al*. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:965–9.
- 9 McFalls E, Larsen G, Johnson G, *et al*. Outcomes of hospitalized patients with non-acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin level. *Am J Med* 2011;124:630–5.
- 10 Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, *et al*. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis: experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997;95:163–8.
- 11 Meyer T, Binder L, Hruska N, *et al*. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1632–6.
- 12 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, *et al*. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551–67.
- 13 Bardaji A, Cediel G, Carrasquer A, *et al*. Troponin elevation in patients without acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2015;68:469–76.
- 14 Sandoval Y, Thordsen SE, Smith SW, *et al*. Cardiac troponin changes to distinguish type 1 and type 2 myocardial infarction and 180-day mortality risk. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;3:317–25.
- 15 Baron T, Hambraeus K, Sundström J, *et al*. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart* 2015;101:101–6.
- 16 Stein GY, Herscovici G, Korenfeld R, *et al*. Type-II Myocardial Infarction—patient characteristics, management and outcomes. *PLoS ONE* 2014;9:e84285.

- 17 El-Haddad H, Robinson E, Sweet K, *et al.* Prognostic implications of type 2 myocardial infarctions. *World J Cardiovasc Dis* 2012;2:237–41.
- 18 Jensen JK, Atar D, Mickleby H. Mechanism of troponin elevations in patients with acute ischemic stroke. *Am J Cardiol* 2007;99:867–70.
- 19 Voss EM, Sharkey SW, Gernert AE, *et al.* Human and canine cardiac troponin T and creatine kinase-MB distribution in normal and diseased myocardium. Infarct sizing using serum profiles. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:799–806.
- 20 White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2406–8.
- 21 Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of Elevated troponins. *Heart* 2006;92:987–93.
- 22 Melberg T, Burman R, Dickstein K. The impact of the 2007 ESC-ACC-AHA-WHF Universal definition on the incidence and classification of acute myocardial infarction: a retrospective cohort study. *Int J Cardiol* 2010;139:228–33.
- 23 Javed U, Aftab W, Ambrose JA, *et al.* Frequency of elevated troponin I and diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104:9–13.
- 24 Brunner NW, Scheuermeyer FX, Grafstein E, *et al.* Outcomes of non-acute coronary syndrome patients discharged from the emergency department with troponin positivity. *CJEM* 2014;16:41–52.
- 25 Fundarò C, Guzzetti S. Prognostic value of stable troponin T elevation in patients discharged from emergency department. *J Cardiovasc Med* 2010;11:276–80.
- 26 Saaby L, Poulsen TS, Diederichsen AC, *et al.* Mortality rate in type 2 myocardial infarction: observations from an unselected hospital cohort. *Am J Med* 2014;127:295–302.
- 27 Baron T, Hambraeus K, Sundström J, *et al.* Impact on long-term mortality of presence of obstructive coronary artery disease and classification of myocardial infarction. *Am J Med* 2016;129:398–406.
- 28 Mochmann HC, Scheitz JF, Petzold GC, *et al.* Coronary Angiographic findings in acute ischemic stroke patients with elevated cardiac troponin: the troponin elevation in acute ischemic stroke (TRELAS) study. *Circulation* 2016;133:1264–71.
- 29 Collinson P, Lindahl B. Type 2 myocardial infarction: the chimaera of cardiology? *Heart* 2015;101:1697–703.
- 30 Spatz ES, Curry LA, Masoudi FA, *et al.* The variation in recovery: role of gender on outcomes of young AMI patients (VIRGO) classification system: a taxonomy for young women with acute myocardial infarction. *Circulation* 2015;132:1710–18.

6. DISCUSIÓN

Pronóstico en el seguimiento a medio plazo de pacientes con elevación de troponina sin diagnóstico de síndrome coronario agudo.

Bardají A, Cediel G, Carrasquer A, de Castro R, Sánchez R, Boqué C. Troponina elevada en pacientes sin síndrome coronario agudo. Rev Esp Cardiol. 2015;68:469-76

La elevación de cTn como biomarcador de lesión miocárdica se ha objetivado en un porcentaje importante de pacientes que son hospitalizados con diagnósticos diferentes al SCA¹²⁴. A pesar de que su elevación también ha sido descrita de forma aislada en diversas patologías frecuentes en los servicios de urgencias, como la insuficiencia cardiaca o la exacerbación de la EPOC, habiendo demostrado en este contexto ser un buen predictor de mortalidad¹²⁵⁻¹²⁶, su uso generalizado ha permitido identificar su elevación en pacientes con una amplia variedad de diagnósticos clínicos. En el primer trabajo se determinaron las características clínicas y se estableció el pronóstico a un año de seguimiento en los pacientes atendidos en un servicio de urgencias con elevación de cTn y que no son diagnosticados de SCA.

Se incluyeron 1032 pacientes, de los cuales el 20,5% tenían niveles elevados de cTnI y diagnósticos diferentes al SCA, con una edad media de 72,19 años, habiendo consultado en más de un 80% de los casos por disnea y síntomas atípicos. En el seguimiento a un año, fallecieron el 30,2% de los pacientes. Este grupo de pacientes se caracterizó por tener mayor comorbilidad expresada a través del índice de Charlson y por exhibir un perfil hemodinámico peor que el de los pacientes con diagnóstico de SCA y el de los pacientes con cTnI negativa. En el análisis de regresión de Cox, los pacientes con cTnI elevada no diagnosticados de SCA tuvieron peor supervivencia que los pacientes con SCA y los pacientes con cTnI negativa. En el análisis multivariado estas diferencias se mantuvieron únicamente en comparación con los pacientes con cTnI negativa y conjuntamente con las variables edad, hipertensión arterial,

Discusión

antecedente de insuficiencia cardiaca, frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica, saturación de oxígeno y hemoglobina.

En nuestra serie, el grupo de pacientes con cTnI elevada que no fueron catalogados de SCA es superior al 60%, porcentaje muy similar al descrito en otros estudios¹²⁷. En ellos, existe una heterogeneidad importante en el diagnóstico principal al alta, predominando la insuficiencia cardiaca (25.9%) y la infección respiratoria o EPOC reagudizado (21.7%). Es posible que entre estos pacientes existan algunos que cumplen criterios diagnósticos de infarto de miocardio tipo 2, sin embargo, en la práctica clínica habitual es infrecuente que dicho diagnóstico se explicita en los informes de alta o en los cursos clínicos, haciéndose referencia de forma aislada a la presencia de “daño miocárdico secundario”, “lesión miocárdica” o “injuria miocárdica”. Cerca de la mitad de estos pacientes son dados de alta directamente desde el servicio de urgencias, situación que ha sido descrita también previamente¹²⁸⁻¹²⁹.

El pronóstico a medio plazo es muy desfavorable, claramente peor que en el grupo de pacientes que no tienen elevación de cTnI con una elevada mortalidad intrahospitalaria, mayor proporción de reingresos por insuficiencia cardiaca y mayor mortalidad en el seguimiento a 1 año. La aparición de estos eventos adversos en el seguimiento probablemente esté muy condicionada por su mayor edad y comorbilidad, así como también por el estado clínico de los pacientes, sin embargo, en el análisis por regresión de Cox univariado y multivariado, se encontró que la elevación de cTnI constituye un predictor independiente de mortalidad en este grupo de pacientes, similar a lo descrito en publicaciones anteriores en pacientes hospitalizados por motivos diferentes en donde predominan los pacientes admitidos en unidades de cuidados intensivos y en situación clínica inestable¹³⁰⁻¹³¹.

Este trabajo aporta nuevos datos acerca de las diversas situaciones clínicas en el contexto de los servicios de urgencias, que cursan con elevación de cTnI y que permiten

identificar a un grupo importante de pacientes con un mal pronóstico en el seguimiento a corto plazo.

La capacidad de detección de mínimas cantidades de cTnI en situaciones diferentes al SCA se explica por múltiples mecanismos fisiopatológicos diferentes a la isquemia y que podrían condicionar no solo dicha elevación, sino también, la aparición de eventos adversos en el seguimiento, en especial, la insuficiencia cardiaca. Este hecho dificulta la interpretación en la elevación de dicho biomarcador en el contexto de los servicios de urgencias, pues, aunque exista en determinado paciente un claro patrón de ascenso/descenso en la cinética de la cTnI, no es posible realizar el diagnóstico de infarto de miocardio tipo 1 sin una correcta asociación con el contexto clínico que incluya el riesgo cardiovascular individual, la presencia de enfermedades concomitantes, la presentación clínica y los hallazgos electrocardiográficos y de laboratorio.

Desde otra perspectiva, no existe evidencia suficiente que justifique la determinación aislada de niveles de cTnI, como herramienta de estratificación de riesgo, y que condicione la realización de intervenciones específicas como por ejemplo aquellas dirigidas a identificar la presencia de enfermedad coronaria o la administración de medicamentos como estrategia de prevención secundaria.

Un área potencial sobre la que puede influir la determinación de los niveles de cTn en contextos clínicos diferentes al SCA, es la de su integración en modelos predictivos más complejos, superando así la limitación inherente al resultado aislado de un único biomarcador. Su uso es frecuente en la medicina clínica actual y un ejemplo de ello, es el *ABC stroke risk score* para la predicción de ictus en pacientes con fibrilación auricular¹³² o el *BCN Bio-HF calculator* para la predicción de muerte a 1, 2 y 3 años en pacientes con insuficiencia cardiaca¹³³.

Pronostico de los pacientes con elevación de troponina dados de alta directamente desde los servicios de urgencias

Cediel 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.

En la atención diaria de los pacientes en los servicios de urgencias, se ha descrito en diversos procesos clínicos diferentes al SCA, la elevación de cTn como marcador de injuria miocárdica. En estos pacientes, la decisión del ingreso hospitalario se establece en función del diagnóstico principal y la necesidad de cuidados médicos y de enfermería que no se ofrecen en el ámbito domiciliario; por tal motivo, no es una situación infrecuente que muchos de ellos no sean ingresados en el hospital. En este trabajo se estudió el papel pronóstico a un año de la cTnI elevada en los pacientes dados de alta directamente desde el servicio de urgencias.

Se incluyeron un total de 1381 pacientes dados de alta directamente desde el servicio de urgencias de los cuales, el 13,7% tenían niveles elevados de cTnI con una mediana de edad de 67 años y caracterizándose por tener mayor grado de comorbilidad y más frecuencia de factores de riesgo cardiovascular. La insuficiencia cardíaca y la patología del tracto respiratorio fueron más prevalentes en los pacientes con cTnI positiva, mientras que el dolor torácico inespecífico lo fue en el grupo de pacientes con cTnI negativa. En el seguimiento a un año, la mortalidad por cualquier causa, el reingreso por SCA, el reingreso por IC y el evento combinado de muerte, reingreso por SCA e IC fueron significativamente mayores en los pacientes con cTnI positiva con respecto a los pacientes con cTnI negativa. En el análisis multivariado por regresión de Cox, la cTnI constituyó un factor independiente asociado a mortalidad a un año de seguimiento.

Estudios previos han demostrado la implicación pronóstica de una cTn positiva en pacientes con diagnóstico de SCA e incluso bajo circunstancias diferentes a un evento coronario, especialmente en aquellos ingresados en unidades de cuidados intensivos¹³⁴⁻¹³⁷, sin embargo, su implicación en los pacientes dados de alta directamente desde urgencias ha sido poco estudiada. Nuestra serie demuestra que una proporción importante de pacientes dados de alta directamente desde los servicios de urgencias tienen niveles de cTn elevados. El alta directa desde urgencias en estos pacientes depende de varios factores entre los que se encuentran, el contexto clínico que motiva su asistencia (es posible que muchos de ellos no presenten síntomas sugestivos de patología isquémica aguda y el diagnóstico de SCA no se considere) además de su situación funcional, la comorbilidad asociada y en algunos casos, una esperanza de vida limitada que condicionan la instauración de tratamientos menos agresivos factibles de realizar a nivel ambulatorio.

Varios mecanismos podrían justificar la capacidad predictiva de mortalidad de la cTn en este contexto. Posiblemente, la cTn represente un marcador biológico asociado al pronóstico vital, de una forma relativamente independiente a la aparición de nuevos eventos isquémicos en el futuro al incidir especialmente a la mortalidad global y al reingreso por IC, pero en mucha menor medida al reingreso por SCA. Por otro lado, la elevación de cTn podría ser un verdadero marcador de enfermedad coronaria grave subyacente en muchos pacientes, siendo necesario evaluar en estudios futuros la prevalencia de la enfermedad coronaria en esta población y la indicación de revascularización o de medidas agresivas de prevención secundaria que pudieran modificar su pronóstico.

La influencia que podría tener el ingreso hospitalario en estos pacientes es desconocida, sin embargo, es posible que la hospitalización tenga poca repercusión en su evolución clínica, pues la mortalidad ocurre de forma progresiva a lo largo de las semanas que siguen a la atención y no a los pocos días tras el alta. Es posible que estos pacientes necesiten

Discusión

de alguna atención diferenciada y realizada en medio ambulatorio, todavía por determinar, con el objetivo de mejorar su pronóstico adverso. De forma llamativa, un reducido porcentaje de pacientes (3.2%) con diagnóstico de SCA son dados de alta desde urgencias. Este hecho, obedece de forma extraordinaria a pacientes cuyo estado clínico y sociofuncional basal (ocasionalmente con patologías asociadas que limitan su esperanza de vida) contraindican la realización de pruebas invasivas o tratamientos agresivos, optándose por un tratamiento conservador que se realiza a nivel ambulatorio.

Los centros hospitalarios y el personal responsable de la atención médica, centran parte de sus esfuerzos en la implementación y ejecución de protocolos que permitan disminuir los reingresos hospitalarios, en especial, en el corto plazo. El reconocimiento del riesgo elevado de mortalidad y eventos adversos cardiovasculares que tienen los pacientes con niveles elevados de cTn y que son dados de alta directamente desde urgencias, debe permitir la creación de nuevas líneas de investigación que tengan como objetivo la identificación de estrategias óptimas de seguimiento en el medio ambulatorio y que tengan la capacidad de modificar dicho pronóstico desfavorable. El seguimiento desde atención primaria o en consulta especializada de forma precoz tras el alta, podría jugar un papel fundamental debido a la coordinación de atención que muchos pacientes requieren en torno a medicamentos, consultas, resultados de pruebas y discapacidades funcionales en este período de alta vulnerabilidad.

Pronostico de los pacientes con diagnóstico de infarto de miocardio tipo 2 y pacientes con injuria miocárdica no isquémica.

Cediel G, González-del-Hoyo M, Carrasquer A, Sánchez R, Boqué C, Bardaji A. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial injury. Heart doi:10.1136/heartjnl-2016-310243

La definición universal de infarto de miocardio introdujo el termino infarto tipo 2 para categorizar diversas condiciones clínicas relacionadas con la presencia de injuria miocárdica isquémica en ausencia de complicación de una placa ateromatosa, guardando su pronóstico, relación directa con la enfermedad subyacente. Debido a la gran variedad de condiciones clínicas asociadas a la elevación de cTn y asociadas al diagnóstico de infarto tipo 2, los estudios clínicos existentes y que hacen referencia a dicha entidad son heterogéneos y no permiten establecer con claridad su pronóstico. Asimismo, no es infrecuente la presencia de pacientes con niveles elevados de cTn sin sintomatología típica de isquemia miocárdica y que no cumplen los criterios diagnósticos de infarto de miocardio tipo 1 o tipo 2, sin que su pronóstico se haya estudiado hasta la fecha.

El objetivo de este estudio fue realizar una caracterización clínica de los pacientes con diagnóstico de infarto de miocardio tipo 2 e injuria miocárdica no isquémica y estudiar su pronóstico a 2 años de seguimiento.

Se incluyeron 1010 pacientes, 194 con diagnóstico de infarto tipo 2 y 440 con diagnóstico de injuria miocárdica no isquémica. Ambos grupos se caracterizaron por tener un perfil de riesgo similar, caracterizado por una mayor edad y mayor número de comorbilidades en comparación a los pacientes con infarto tipo 1. En el seguimiento, el 39.7% de los pacientes con infarto tipo 2 y el 40% de los pacientes con diagnóstico de injuria miocárdica no isquémica fallecieron. El riesgo de mortalidad valorado a través de la regresión de Cox fue superior en los

Discusión

pacientes con infarto tipo 2 e injuria miocárdica no isquémica en comparación a los pacientes con infarto tipo 1. La proporción de reingresos por insuficiencia cardiaca fue superior y por SCA fue inferior en ambos grupos en comparación con los pacientes con infarto tipo 1.

Este trabajo revela que una importante proporción de pacientes admitidos en los servicios de urgencias y con niveles elevados de cTnI tienen un riesgo de mortalidad y reingresos por SCA e insuficiencia cardiaca similar a pesar de no cumplir los criterios diagnósticos de infarto tipo 2, siendo de esta forma, una población de alto riesgo que no está incluida en la definición universal del infarto.

El continuo desarrollo en los test de detección de cTn ha traído como consecuencia, un incremento progresivo en el número de pacientes con niveles elevados de dicho biomarcador en el contexto de patologías agudas y crónicas diferentes al SCA. Siguiendo los criterios diagnósticos publicados por Saaby et al²⁸, se ha objetivado que un porcentaje importante de pacientes con niveles elevados de cTn no se pueden encasillar dentro de la clasificación universal del infarto, por lo que no han sido objeto de estudio hasta la fecha. En este grupo de pacientes es probable que, la injuria miocárdica no resulte de un fenómeno isquémico sino de diferentes procesos sistémicos que condicionan la lesión y subsecuente muerte de miocardiocitos. Múltiples mecanismos fisiopatológicos podrían condicionar la elevación de cTn en estos pacientes, incluyendo la injuria mediada por citoquinas o catecolaminas, estrés parietal, apoptosis, aumento de la permeabilidad de la membrana celular o la formación de vesículas membranosas.

La prevalencia del infarto tipo 2 en nuestro trabajo fue del 19% similar a lo reportado en estudios previos, sin embargo, esta comparación debe ser valorada con cautela debido a la heterogeneidad de las poblaciones en estudio. El perfil clínico de “alto riesgo” en los pacientes con infarto tipo 2 e injuria miocárdica no isquémica es también consistente con lo descrito en la literatura, y es muy probablemente, la razón por la cual el ingreso hospitalario se realiza en

una menor proporción en comparación con el grupo de pacientes con diagnóstico de infarto tipo 1. Este mismo argumento sumado a la ausencia de evidencia que demuestre su beneficio clínico, explicaría también la escasa realización de exploraciones cardiológica complementarias incluida la coronariografía.

El hallazgo más significativo de este estudio, está en las tasas similares de readmisión por insuficiencia cardíaca y mortalidad global en el seguimiento que presentan estos dos grupos, siendo superiores a la de los pacientes con infarto tipo 1 y que podría justificarse por una conjunción de diferentes factores que incluyen la edad avanzada, la presencia de múltiples comorbilidades y la propia elevación de cTn como marcador biológico de riesgo. Por otra parte, las tasas de readmisión por SCA fueron inferiores en comparación a los pacientes con infarto tipo 1 lo que sugiere la posibilidad de que en estos pacientes no existe una importante carga de enfermedad aterosclerótica a nivel coronaria, hipótesis que debería ser investigada en el futuro.

A pesar de que existe aceptación generalizada del concepto fisiopatológico que condiciona la aparición del desbalance entre el aporte y la demanda del oxígeno al miocardio, no hay estudios que hayan examinado ni descrito el patrón histopatológico de los pacientes con infarto tipo 2 o injuria miocárdica no isquémica. Además, existe un amplio desacuerdo en relación a la forma en la que se debe realizar su diagnóstico, lo que ha generado una gran variabilidad en las incidencias y prevalencias reportadas¹³⁸⁻¹³⁹. Aunque algunos autores proponen categorizar a los pacientes tras la aplicación de criterios clínicos y analíticos estrictos como los seguidos en nuestro estudio, la mayor parte de los estudios realizados fundamentan el diagnóstico en el juicio clínico de los médicos responsables de la atención o en base al criterio de los autores, aumentando el grado de subjetividad e incerteza y dificultando de esta forma, la replicación y comparación de los resultados. En la práctica diaria, existen también, serias dificultades a las que se enfrentan los clínicos a la hora de establecer el diagnóstico

Discusión

definitivo en pacientes que exhiben de forma simultánea, rasgos clínicos de infarto tipo 1 y tipo 2, y en pacientes con elevación de cTn sin sintomatología sugestiva de isquemia miocárdica que dificultan su categorización.

La cinética de la elevación de cTn que contribuye en la diferenciación de elevaciones agudas o crónicas de dicho biomarcador, se ha propuesto como una herramienta válida que apoye a la diferenciación entre el infarto tipo 1 y tipo 2, sin que exista evidencia sólida al respecto. Sin embargo, los pacientes con infarto de miocardio tipo 1 tienden a presentar valores claramente superiores de cTn¹⁴¹.

A pesar de que en la definición universal del infarto no está contemplada la enfermedad coronaria como condición necesaria para el diagnóstico de infarto tipo 2, su coexistencia en esta población es motivo de debate, pues algunos autores consideran que su presencia es fundamental para la correcta clasificación de los pacientes¹⁴². En la literatura existente, la asociación de enfermedad coronaria con el infarto tipo 2 se ha estudiado en trabajos de tipo observacional y retrospectivo con una amplia variabilidad en su prevalencia^{28,127,143}, dificultando de esta forma la interpretación y generalización de los resultados.

A diferencia de los pacientes con diagnóstico de infarto tipo 1, en quienes existen procedimientos y estrategias terapéuticas estudiadas rigurosamente y con beneficio clínico demostrado en términos de supervivencia y eventos cardiovasculares, la categorización de pacientes dentro de la definición universal del infarto como infarto tipo 2, no ha traído como consecuencia el desarrollo de tratamientos ni procedimientos que hayan demostrado modificar su pronóstico en el corto o medio plazo. Además, el hecho de que haya pacientes con niveles elevados de cTn que no puedan ser clasificados como infarto tipo 1 o tipo 2, nos permite considerar que una revisión de la nomenclatura actual es fundamental para asegurar un mejor entendimiento de estas entidades clínicas y el desarrollo de estudios clínicos que

102

aporten estrategias de seguimiento y tratamiento con impacto en la evolución clínica de estos pacientes.

7. LIMITACIONES

A pesar de que los estudios presentados constituyen un reflejo del escenario clínico al que se enfrentan los médicos de urgencias en la práctica clínica habitual, estos cuentan con diferentes limitaciones entre las que se encuentran: 1) la naturaleza retrospectiva de los estudios y su realización en base a la historia clínica electrónica de los pacientes, puede traer como consecuencia la ausencia de algunos datos clínicos de interés en especial aquellos relacionados con los antecedentes médicos; 2) la utilización de un único inmunoensayo para la determinación de cTnI, limita la generalización de los resultados a otros centros hospitalarios en los que se realiza la medición de cTn con inmunoensayos diferentes; 3) la solicitud de cTnI se realizó a criterio del médico responsable de la atención, pudiendo realizarse su determinación en pacientes con cuadros clínicos que claramente no corresponden a un SCA, sin embargo no se ha realizado un estudio de pertinencia o no de su solicitud; 4) los pacientes recibieron diferentes tipos de tratamiento a nivel intrahospitalario en función de su enfermedad subyacente lo que podría constituir un sesgo de tratamiento. Además, se desconocen los tipos de tratamiento que recibieron los pacientes en el seguimiento y su posible influencia en la aparición de los diferentes eventos clínicos adversos en el seguimiento; 5) la exclusión de pacientes con diagnóstico de miocarditis o embolia pulmonar en el tercer estudio puede haber constituido un sesgo de selección, a pesar de tratarse de un número pequeño de pacientes.; 6) en el análisis de la mortalidad realizado en los tres estudios, se dispone de la mortalidad global de los pacientes, pero se desconoce la causa exacta de muerte, motivo por el cual no se ha realizado un análisis específico de la mortalidad cardiovascular.

8. CONCLUSIONES

En la valoración de la cTnI como biomarcador con utilidad pronóstica en pacientes atendidos en los servicios de urgencias y siguiendo los objetivos planteados y los resultados obtenidos en esta tesis doctoral podemos concluir que:

1. Un número importante de pacientes atendidos en los servicios de urgencias y con al menos una determinación de troponina I positiva no son diagnosticados de síndrome coronario agudo, presentando una elevada co-morbilidad.
2. La elevación de troponina I constituye un predictor independiente de mortalidad y de eventos cardiovasculares en el seguimiento de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias y que no son diagnosticados de síndrome coronario agudo.
3. Una importante proporción de pacientes atendidos en los servicios de urgencias con niveles elevados de troponina I y que no son diagnosticados de SCA, son dados de alta directamente desde urgencias. En esta población la elevación de troponina I constituye un marcador independiente de mortalidad en el seguimiento.
4. Una alta proporción de pacientes atendidos en los servicios de urgencias con troponina I positiva y diagnósticos diferentes al síndrome coronario agudo cumplen criterios diagnósticos de infarto tipo 2. Sin embargo, un número importante de pacientes no cumplen dichos criterios y no es posible categorizarlos dentro de la definición universal del infarto de miocardio.
5. Los pacientes con infarto tipo 2 e injuria miocárdica no isquémica se caracterizan por tener un perfil clínico similar, una elevada tasa de mortalidad y menor proporción de reingreso por síndrome coronario agudo en comparación a los pacientes con diagnóstico de infarto tipo 1.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
2. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:948-54.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-128.
4. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M (2012). *European Cardiovascular Disease Statistics 2012*. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology. Sophia Antipolis.
5. Alonso JJ, Muñiz 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 Esp Cardiol*. 2015;68:691-9.
6. Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, del Nogal Sáez F, Bodí V, Basterra N, et al. Pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo en España en 2012: estudio DIOCLES. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:98-106
7. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:472-81.
8. Albert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:959-69.
9. Galvani M, Panteghini M, Ottani F, Cappelletti P, Chiarella F, Chiariello M, et al. The new definition of myocardial infarction: analysis of the ESC/ACC Consensus Document and reflections on its applicability to the Italian Health System. *Ital Heart J*. 2002;3:543-57.
10. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:2634-53.
11. Costa FM, Ferreira J, Aguiar C, Dores H, Figueira J, Mendes M. Impact of ESC/ACCF/AHA/WHF universal definition of myocardial infarction on mortality at 10 years. *Eur Heart J*. 2012;33:2544-50.
12. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-2567.
13. Winslow RL, Walker MA, Greenstein JL. Modeling calcium regulation of contraction, energetics, signaling, and transcription in the cardiac myocyte. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016;8:37-67.

Bibliografía

14. García-Dorado D, Théroux P, Duran JM, Solares J, Alonso J, Sanz E, et al. Selective inhibition of the contractile apparatus. A new approach to modification of infarct size, infarct composition, and infarct geometry during coronary artery occlusion and reperfusion. *Circulation*. 1992;85:1160-74.
15. Reimer KA, Jennings RB, Hill ML. Total ischemia in dog hearts, in vitro 2. High energy phosphate depletion and associated defects in energy metabolism, cell volume regulation, and sarcolemmal integrity. *Circ Res*. 1981;49:901-11.
16. Kleber AG. Resting membrane potential, extracellular potassium activity, and intracellular sodium activity during acute global ischemia in isolated perfused guinea pig hearts. *Circ Res*. 1983;52:442-50.
17. Wu AH, 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;44:1198-208.
18. Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res* 1974;35 Suppl 3:156-172.
19. Katritsis DG, Pantos J, Efsthopoulos E. Hemodynamic factors and atheromatic plaque rupture in the coronary arteries: From vulnerable plaque to vulnerable coronary segment. *Coron Artery Dis*. 18:229 2007.
20. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267-315.
21. Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33: 2569-2619.
22. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78 -140.
23. Goldberg RJ, Glatfelter K, Burbank-Schmidt E, Lessard D, Gore JM. Trends in community mortality due to coronary heart disease. *Am Heart J*. 2006;151:501-7.
24. Kamalesh M, Subramanian U, Ariana A, Sawada S, Tierney W. Similar decline in post-myocardial infarction mortality among subjects with and without diabetes. *Am J Med Sci*. 2005;329:228-33.
25. Myerson M, Coady S, Taylor H, Rosamond WD, Goff DC Jr; ARIC Investigators. Declining severity of myocardial infarction from 1987 to 2002: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2009;119:503 -14.

26. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119:e21-181.
27. El-Haddad H, Robinson E, Swett K, Wells GL. Prognostic implications of type 2 myocardial infarctions. *World J Cardiovasc Dis* 2012;2:237–41.
28. 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;126:789–97.
29. Szymański FM, Karpiński G, Płatek AE, Majstrak F, Hryniewicz-Szymańska A, Kotkowski M, et al. Clinical characteristics, aetiology and occurrence of type 2 acute myocardial infarction. *Kardiol Pol* 2014;72:339–44.
30. 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:e84285.
31. Smith SW, Pearce LA, Murakami MM, Apple FS. Diagnosis of type I versus type II myocardial infarction in emergency department patients with ischemic symptoms. *Ann Emerg Med* 2011;58:S211–12.
32. Smith SW, Diercks DB, Nagurney JT, Hollander JE, Miller CD, Schrock JW, et al. Central versus local adjudication of myocardial infarction in a cardiac biomarker trial. *Am Heart J* 2013;165:273–9.
33. 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;129:446.e5–446.e21.
34. Chapman AR, Shah AS, Anand A, Strachan F, McAllister D, Newby D, et al. Long term outcomes of patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Eur Heart J* 2016;37(Suppl 1):987.
35. Harris BM, Nageh T, Marsden JT, Thomas MR, Sherwood RA. Comparison of cardiac troponin T and I and CK-MB for the detection of minor myocardial damage during interventional cardiac procedures. *Ann Clin Biochem* 2000;37:764–769.
36. Januzzi JL, Lewandrowski K, MacGillivray TE, Newell JB, Kathiresan S, Servoss SJ, et al. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1518–23.
37. Holmvang L, Jurlander B, Rasmussen C, Thiis JJ, Grande P, Clemmensen P. Use of biochemical markers of infarction for diagnosing perioperative myocardial infarction and early graft occlusion after coronary artery bypass surgery. *Chest* 2002;121:103–111.
38. Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, Reeder GS, Jaffe AS. Timing of peak troponin T and creatine kinase-MB elevations after percutaneous coronary intervention. *Chest* 2004;125:275–80.

Bibliografía

39. Tricoci P, Leonardi S, White J, White HD, Armstrong PW, Montalescot G, et al. Cardiac troponin after percutaneous coronary intervention and 1-year mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome using systematic evaluation of biomarker trends. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:242–51.
40. 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;71:318–24.
41. Feldman DN, Kim L, Rene AG, Minutello RM, Bergman G, Wong SC. Prognostic value of cardiac troponin-I or troponin-T elevation following nonemergent percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77:1020-30.
42. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1–11.
43. Ladenson JH. A personal history of markers of myocyte injury [myocardial infarction]. *Clin Chim Acta*. 2007;381:3-8.
44. Chapelle JP, Albert A, Smeets JP, Boland J, Heusghem C, Kulbertus HE. Serum myoglobin determinations in the assessment of acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1982;3:122-9.
45. Roxin LE, Cullhed I, Groth T, Hallgren T, Venge P. The value of serum myoglobin determinations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Acta Med Scand*. 1984;215:417-25.
46. Collinson PO, Rosalki SB, Kuwana T, Garratt HM, Ramhamadamy EM, Baird IM, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction by CK-MB mass measurements. *Ann Clin Biochem*. 1992;29:43-7.
47. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jørgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:146–50.
48. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1333–41.
49. Gaze DC, Collinson PO. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance. *Ann Clin Biochem*. 2008;45:349-55.
50. Potter JD, Gergely J. Troponin, tropomyosin, and actin interactions in the Ca²⁺ regulation of muscle contraction. *Biochemistry*. 1974;13:2697-703.
51. Dhoot GK, Frearson N, Perry SV. Polymorphic forms of troponin T and troponin C and their localization in striated muscle cell types. *Experimental cell research*. 1979;122:339-50.
52. Wilkinson JM, Grand RJ. Comparison of amino acid sequence of troponin I from different striated muscles. *Nature*. 1978;271:31-5.

53. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J.* 2011;32:404-11
54. Robert O. Bonow, Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Peter Libby; founding editor and online editor Eugene Braunwald. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2012.
55. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648-53.
56. Hochholzer W, Morrow DA, Giugliano RP. Novel biomarkers in cardiovascular disease: update 2010. *Am Heart J.* 2010;160:583-94.
57. Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AHB, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007;115: e352–5.
58. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007;115: e356–75.
59. Jaffe AS, Apple FS, Morrow DA, Lindahl B, Katus HA. Being rational about (im)precision: a statement from the Biochemistry Subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the definition of myocardial infarction. *Clin Chem.* 2010;56:941–3.
60. Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem.* 2012;58:1574-81.
61. Zhang J, Knapton A, Lipshultz S, Weaver JL, Herman EH. Isoproterenol-induced cardiotoxicity in Sprague-Dawley rats: correlation of reversible and irreversible myocardial injury with release of cardiac troponin T and roles of iNOS in myocardial injury. *Toxicol Pathol.* 2008;36:277-8.
62. Narula J, Haider N, Virmani R, DiSalvo TG, Kolodgie FD, Hajjar RJ, et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 1996;335:1182–9.
63. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Canty JM Jr. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation.* 2001;103:2035–7.
64. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, , Zdunek S, Barnabé-Heider F, Walsh S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science.* 2009;324:98 –102.
65. Hessel MH, Atsma DE, van der Valk EJ, Bax WH, Schalij MJ, van der Laarse A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch.* 2008;455:979–86.

Bibliografía

66. Schwartz P, Piper HM, Spahr R, Spieckermann PG. Ultrastructure of cultured adult myocardial cells during anoxia and reoxygenation. *Am J Pathol.* 1984;115:349–61.
67. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Canty JM Jr. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation* 2001;103:2035–7.
68. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Burnett JC Jr, Jaffe AS. Troponin, B-type natriuretic peptides and outcomes in severe heart failure: differences between ischemic and dilated cardiomyopathies. *Clin Cardiol.* 2007;30:245–50.
69. Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamaji M, Fujii M, Yamamoto T, et al. Prognostic role of highly sensitive cardiac troponin I in patients with systolic heart failure. *Am Heart J.* 2010;159:63–7.
70. 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.* 2013;140:145–51.
71. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald A. Cardiac Troponin I Elevation in Acute Pulmonary Embolism Is Associated With Right Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1632–6.
72. Muller-Bardorff M, Weidtmann B, Giannitsis E, Kurowski V, Katus HA. Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. *Clin Chem* 2002;48:673–5
73. Becattini C, Vedovato MC, Agnelli G. Prognostic Value of Troponins in Acute Pulmonary Embolism. A Meta-Analysis. *Circulation.* 2007;116:427–33.
74. Vuilleumier N, Simona A, Méan M, Limacher A, Lescuyer P, Gerstel E, et al. Comparison of Cardiac and Non-Cardiac Biomarkers for Risk Stratification in Elderly Patients with Non-Massive Pulmonary Embolism. *PLoSOne.* 2016;11:e0155973.
75. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation.* 2000; 102:211–7.
76. Jeremias A, Gibson M. Alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med.* 2005;142:786–91.
77. 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.
78. Hessel MH, Atsma DE, van der Valk EJ, Bax WH, Schalij MJ, van der Laarse A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch.* 2008;455:979–86.
- ~~79.~~ Bukkapatnam RN, Robinson M, Turnipseed S, Tancredi D, Amsterdam E, Srivatsa UN. Relationship of myocardial ischemia and injury to coronary artery disease in patients with supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 2010;106: 374–7.

80. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, Reichlin T, et al. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation*. 2015;131:2041–50.
81. Diris JH, 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;109:23-5.
82. Hojs R, Ekhardt R, Ho S, Fabjan T, Balon BP, Gorenjak M. Cardiac troponin T (cTnT) in hemodialysis patients with asymptomatic and symptomatic atherosclerosis. *Arch Med Res*. 2005;36:367–71
83. Apple FS, Sharkey SW, Hoefft P, Skeate R, Voss E, Dahlmeier BA, et al. Prognostic value of serum cardiac troponin I and troponin T chronic dialysis patients: A 1 year outcomes analysis. *Am J Kidney Dis*. 1997;29:399–403
84. Dierkes J, Domrose U, Westphal S, Ambrosch A, Bosselmann HP, Neumann KH, et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation*. 2000;102:1964–9.
85. 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;46:283–90.
86. Wu AH, Jaffe AS, Apple FS, Jesse RL, Francis GL, Morrow DA, et al. NACB Committee, Cannon CP, Storrow AB. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: use of cardiac troponin and B-type natriuretic peptide or N terminal proB-type natriuretic peptide for etiologies other than acute coronary syndromes and heart failure. *Clin Chem*. 2007;53:2086–96.
87. Fure B, Bruun Wyller T, Thommessen B. Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke. *J Intern Med*. 2006;259:592–7.
88. 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;102:632–4.
89. Tung P, Kopeinik A, Banki N, Ong K, Lawton MT, et al. Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004;35:548–51.
90. Mochmann HC, Scheitz JF, Petzold GC, Haeusler KG, Audebert HJ, Laufs U, et al. Coronary Angiographic Findings in Acute Ischemic Stroke Patients With Elevated Cardiac Troponin: The Troponin Elevation in Acute Ischemic Stroke (TRELAS) Study. *Circulation*. 2016;133:1264-71.
91. Kerr G, Ray G, Wu O, Stott DJ, Langhorne P. Elevated troponin after stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28:220–6.

Bibliografía

92. Ammann P, Maggiorini M, Bertel V, Haenseler E, Joller-Jemelka HI, Oechslin E, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2004–9
93. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghen LP, Gorus FK. Cardiac troponin T and I are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem.* 2000;46:650–7.
94. 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;166:2446–54.
95. Sheyin O, Davies O, Duan W, Perez X. The prognostic significance of troponin elevation in patients with sepsis: a meta-analysis. *Heart Lung.* 2015;44:75-81.
96. 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;169:823–32.
97. Brandt RR, Filzmaier K, Hanrath P. Circulating cardiac troponin I in acute pericarditis. *Am J Cardiol.* 2001;87:1326–8.
98. Bonnetoy E, Godon P, Kirokorian G, Fatemi P, Chavalier P, Touboul P. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis *Eur Heart J.* 2000;21:832–6.
99. Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, Chinaglia A, Ierna S, Demarie D, et al. Myopericarditis vs. viral or idiopathic acute pericarditis. Frequency, clinical clues to diagnosis, and prognosis. *Heart.* 2008;94:498–501.
100. Yilmaz A, Mahrholdt H, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Meinhardt G, Voehringer M, et al. Coronary vasospasm as the underlying cause for chest pain in patients with PVB19 myocarditis. *Heart.* 2008;94:1456–63.
101. Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2008;124:283–92.
102. Chadha S, Lodha A, Shetty V, Sadiq A, Hollander G, Frankel R, et al. Troponins in Tako-tsubo cardiomyopathy. *Heart Lung Circ.* 2013;22:775-7.
103. Pavasini R, d'Ascenzo F, Campo G, Biscaglia S, Ferri A, Contoli M, et al. Cardiac troponin elevation predicts all-cause mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015;191:187–93.
104. Stone IS, Petersen SE, Barnes NC. Raised troponin in COPD: clinical implications and possible mechanisms. *Heart.* 2013;99:71-2.
105. Lund M, French JK, Johnson RN, Williams BF, White HD. Serum troponin T and I after elective cardioversion. *Eur Heart J.* 2000;21:245–53.
106. Madrid AH, del Rey JM, Rubi J, Ortega J, González Rebollo JM, Seara JG, et al. Biochemical markers and cardiac troponin I release after radiofrequency catheter ablation: approach to size of necrosis. *Am Heart J.* 1998;136:948–55.

107. Scharhag J, Herrmann M, Urhausen A, Haschke M, Herrmann W, Kindermann W. Independent elevations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in endurance athletes after prolonged strenuous exercise. *Am Heart J.* 2005;150:1128–34.
108. Elie MC. Blunt cardiac injury. *Mt Sinai J Med.* 2006;73:542–552.
109. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:517–22.
110. Sparano JA, Brown DL, Wolff AC. Predicting cancer therapy-induced cardiotoxicity: the role of troponins and other markers. *Drug Saf.* 2002;25:301–11.
111. Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA, Therneau TM, Miller WL, Chandrasekaran K, et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet* 2003;361:1787–9.
112. Kubo T, Baba Y, Hirota T, Tanioka K, Yamasaki N, Yamanaka S, et al. Differentiation of infiltrative cardiomyopathy from hypertrophic cardiomyopathy using high-sensitivity cardiac troponin T: a case-control study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:53.
113. Bragulat B, Lopez B, Miró O, Coll-Vinent B, Jiménez S, Aparicio MJ, et al. Análisis de la actividad de una unidad estructural de dolor torácico en un servicio de urgencias hospitalario. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:276-84.
114. Goodacre S, Cross E, Arnold J, Angelini K, Capewell S, Nicholl J. The health care burden of acute chest pain. *Heart.* 2005;91:229–30.
115. de Lemos JA. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: a review. *JAMA.* 2013;309: 2262-9.
116. 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.
117. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med.* 2000;342:1163–70.
118. Diamond GA, Kaul S. How would the Reverend Bayes interpret high-sensitivity troponin? *Circulation.* 2010;121:1172-5.
119. Makam AN, Nguyen OK. Use of cardiac biomarker testing in the emergency department. *JAMA Intern Med.* 2015;175:67–75.
120. Flindell JA, Finn JC, Gibson NPO, 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;21:465–71.
121. Bandstein N, Ljung R, Johansson, Holzmann MJ. Undetectable High-Sensitivity Cardiac Troponin T Level in the Emergency Department and Risk of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2569-78

Bibliografía

122. Salinas M, López-Garrigós M, Uris J, Leiva-Salinas C. Variabilidad en la oferta y en la solicitud de determinaciones de laboratorio en pacientes de servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias* 2014;26:450-8.
123. Salinas M, López-Garrigós M, Uris J. Differences in laboratory requesting patterns in emergency department in Spain. *Ann Clin Biochem.* 2013;50:353-9.
124. Wong P, Murray S, Ramsewak A, Robinson A, Van Heyningen C, Rodrigues E. Raised cardiac troponin T levels in patients without acute coronary syndrome. *Postgrad Med J.* 2007;83:200–5.
125. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Specchia C, Brentana L, Rocca P, et al. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:776-86.
126. Hudson MP, O'Connor CM, Gattis WA, Tasissa G, Hasselblad V, Holleman CM, et al. Implications of elevated cardiac troponin T in ambulatory patients with heart failure: a prospective analysis. *Am Heart J.* 2004;147:546-52.
127. Javed U, Aftab W, Ambrose JA, Wessel RJ, Mouanoutoua M, Huang G, et al. Frequency of elevated troponin I and diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2009;104:9–13.
128. Brunner NW, Scheuermeyer FX, Grafstein E, Ramanathan K. Outcomes of non-acute coronary syndrome patients discharged from the emergency department with troponin positivity. *CJEM.* 2014;16:41-52.
129. Fundarò C, Guzzetti S. Prognostic value of stable troponin T elevation in patients discharged from emergency department. *J Cardiovasc Med.* 2010;11:276-80.
130. Ammann P, Fehr T, Minder EI, Gunter C, Bertel O. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2001;27:965–9.
131. 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;112:2851–6.
132. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016; 37:1582–90.
133. Lupón J, de Antonio M, Vila J, Peñafiel J, Galán A, Zamora E, et al. Development of a novel heart failure risk tool: the Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator (BCN bio-HF calculator). *PLoS One.* 2014;9:e85466
134. Lim W, Cook DJ, Griffith LE, Crowther MA, Devereaux PJ. Elevated cardiac troponin levels in critically ill patients: prevalence, incidence, and outcomes. *Am J Crit Care* 2006;15:280-8.
135. Pham MX, Whooley MA, Evans GT Jr, Liu C, Emadi H, Tong W, et al. Prognostic value of low-level cardiac troponin-I elevations in patients without definite acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2004;148:776-82.

136. 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.
137. Srivathsan K, Showalter J, Wilkens J, Hurley B, Abbas A, Loutfi H. Cardiovascular outcome in hospitalized patients with minimal troponin I elevation and normal creatine phosphokinase. *Int J Cardiol* 2004;97:221-4.
138. Alpert JS, Thygesen KA, White HD, Jaffe AS. Diagnostic and therapeutic implications of type 2 myocardial infarction: review and commentary. *Am J Med.* 2014; 127:105– 8.
139. 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;63:2079 – 87.
140. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2010;31:2197–204.
141. Sandoval Y, Thordsen 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 Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2014;3:317–25.
142. Chapman AR, Adamson PD, Mills NL. Assessment and classification of patients with myocardial injury and infarction in clinical practice. *Heart.* 2017;103:10-18.
143. Baron T, Hambraeus K, Sundström J, Erlinge D, Jernberg T, Lindahl B; Total-AMI study group. Impact on long-term mortality of presence of obstructive coronary artery disease and classification of myocardial infarction. *Am J Med* 2016;129:398–406.

