

CAPACIDAD PRONÓSTICA DE LA TROPONINA I DE ALTA SENSIBILIDAD

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN
CARDIOLOGÍA CLÍNICA**

ESTUDIANTES

Yesid Alberto Saavedra González

Santiago Giraldo Ramírez

ASESOR METODOLÓGICO

Juan Manuel Senior Sánchez

**DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES MÉDICAS
FACULTAD DE MEDICINA - UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA**

MEDELLÍN

ABRIL 2020

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular, es la primera causa de muerte no traumática a nivel mundial y el dolor torácico uno de los principales motivos de consulta a los servicios de urgencias(1). Aunque la mayoría de los casos de dolor torácico en el servicio de urgencias serán finalmente de etiología no cardiovascular, un número significativo sujetos serán sometidos a pruebas imagenológicas o de laboratorio para descartar esta entidad (2).

La troponina es un biomarcador muy sensible de daño miocárdico y la implementación de pruebas de alta sensibilidad con capacidad de detectar concentraciones que eran indetectables por ensayos de generaciones anteriores, ha promovido el desarrollo de algoritmos que facilitan el diagnóstico precoz de injuria miocárdica (3)(4). El principal uso de esta prueba se ha establecido en enfermedad isquémica aguda (5). En este escenario, la elevación de los niveles séricos determinará la presencia de injuria miocárdica y si está asociada a síntomas, cambios electrocardiográficos o imagenológicas sugestivos de isquemia, se configurará el diagnóstico de infarto agudo de miocardio siguiendo los lineamientos de la cuarta definición universal de infarto (6). Sumado a su rendimiento diagnóstico en infarto, la elevación de este biomarcador también ha ganado espacio como marcador de desenlaces adversos (7). Es así como en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, identifica aquellos sujetos con mayor riesgo de muerte a corto plazo independiente de la estrategia de reperfusión (8), mientras que en un

estudio que utilizó muestras de la base de datos *FINRISK*, la troponina I de alta sensibilidad aumentada en población general, se asoció con un incremento en el riesgo de presentar eventos cardiovasculares mayores (HR 1.12, CI 1.05-1.19; p <0.001), enfermedad cardiovascular (HR 1.09, CI 1.01-1.18; p <0.032), infarto agudo de miocardio (HR 1.17, CI 1.04-1.30; p 0.006) y falla cardíaca (HR 1.19, CI 1.10-1.30; p <0.001) (9).

Adicional a lo enunciado previamente, la elevación de la troponina de alta sensibilidad es útil en otros marcos clínicos (10). En embolia pulmonar aguda, la elevación de la troponina se considera indicativa de disfunción ventricular y es por sí misma uno de los ítems indicadores de riesgo para mortalidad temprana, ubicando a los pacientes como mínimo en la categoría de riesgo intermedio de acuerdo con la clasificación sugerida por la sociedad europea de Cardiología (11). Así mismo, en falla cardíaca crónica la elevación persistente de troponina de alta sensibilidad predice un incremento significativo en el riesgo de hospitalización y muerte de causas cardiovasculares (12).

El objetivo principal de la presente investigación es evaluar si aquellos pacientes adultos que consultan al servicio de urgencias y tienen troponinas de alta sensibilidad elevadas, tienen mayor riesgo de hospitalización y muerte a los 3 meses, independiente de su diagnóstico final.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Se desarrolló una cohorte prospectiva con pacientes que consultaron al servicio de urgencias con sospecha de enfermedad cardiovascular del Hospital Universitario San Vicente Fundación entre el 1° de junio y el 31 de octubre de 2019. El estudio contó con la aprobación del comité de ética del Hospital Universitario San Vicente Fundación y el comité de investigaciones de la facultad de medicina de la Universidad de Antioquia. Siguiendo los lineamientos de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud (Ministerio de Protección Social) en su sección título II, capítulo 1; artículo 11, este estudio se categorizó como *investigación sin riesgo*, pero siguiendo directrices de la institución es la que se desarrolló el ensayo, todos los pacientes debían conceder su consentimiento informado para la participación en el estudio.

Población de estudio

Fueron incluidos pacientes que asistían al servicio de urgencias con sospecha de enfermedad cardiovascular como etiología de sus síntomas y en los que el médico tratante consideraba necesaria la medición de valores séricos de troponinas de alta sensibilidad. Dentro del espectro de enfermedades que podían motivar la solicitud de troponinas estaba la presencia de dolor torácico no específico, sospecha de síndrome coronario agudo, falla

cardiaca, embolia pulmonar, arritmias y otros. Se consideraron candidatos para ingresar al estudio aquellos individuos > 18 años, con medición de al menos una prueba de troponina que fuese realizada al ingreso a la institución. Los criterios de exclusión fueron embarazo, estancia mayor a 24 horas en otro centro hospitalario, aquellas personas en quienes el motivo principal de hospitalización no era una entidad cardiovascular, medición diferida del biomarcador o que se realizara durante la hospitalización después de las primeras 24 horas y que no brindara el consentimiento informado para la participación.

Tipo de troponinas

En el centro en el que se desarrolló la investigación se emplean troponinas de alta sensibilidad y las muestras son procesadas en un laboratorio central encargada del manejo de todas las pruebas hospitalarias. Este es un laboratorio de referencia que cuenta con un programa de control de calidad interno para cada una de sus pruebas y adicionalmente está sujeto a la vigilancia de programas de control calidad externos con entidades nacionales e internacionales.

Durante los primeros 4.5 meses de la investigación, se utilizó la troponina I de alta sensibilidad Architect de Abbott® y en los meses posteriores la troponina I Atellica de Siemens®. Lo anterior se debió a cambios administrativos realizados en la institución base y que no tuvieron relación con la investigación en curso. Una troponina elevada se

consideraba como aquella cuyo valor superaba el percentil 99 (P99) del valor de referencia estandarizada para cada prueba. En el caso de Troponina I Architect de Abbott®, el límite de detección era de 1.9 ng/L y el P99 correspondía a valores ≥ 26 ng/L. En el caso de Troponina I Atellica de Siemens®, el límite de detección era de 2.51 ng/L y el P99 correspondía a valores ≥ 45 ng/L. Ambas pruebas tenían un coeficiente de variación $< 10\%$, según lo reportado por la casa fabricante.

Protocolo de estudio

La historia clínica electrónica fue revisada por los dos autores principales. De este registro se obtuvo toda la información del ingreso relacionada con ingreso a hospitalización, variables clínicas y demográficas, signos vitales, trazados electrocardiográficos y resultados de pruebas de laboratorio. Adicionalmente, se obtuvo información del curso clínico del paciente tal como necesidad de ingreso a unidades de alta dependencia, necesidad de soporte vasoactivo y el desenlace clínico final. En este mismo sistema, se consignan variables ecocardiográficas y los resultados de la angiografía coronaria de aquellos pacientes que se sometieron a dichas pruebas diagnósticas.

Desenlaces clínicos

El desenlace primario del estudio era establecer la asociación entre la elevación de la primera troponina de alta sensibilidad medida en el paciente y el riesgo de muerte y/u hospitalización de cualquier causa a los 3 meses de seguimiento.

Como desenlaces secundarios se evaluó la relación de la troponina I por encima del percentil 99 con el riesgo de muerte de cualquier causa, hospitalización de cualquier causa, riesgo muerte intrahospitalaria, necesidad de ingreso a unidades de alta dependencia y soporte vasopresor. El seguimiento se hizo por medio de revisión de la historia clínica electrónica y llamadas telefónicas utilizando la información de contacto consignada en los registros administrativos de la institución hospitalaria a los 3 meses contados a partir de la fecha de alta hospitalaria. Durante el contacto telefónico a los pacientes se les tomó un consentimiento informado verbal estandarizado por medio del cual aceptaron su participación y el suministro de la información necesaria.

Hospitalización por cualquier causa fue definida como cualquier estancia mayor a 48 horas en una institución hospitalaria de cualquier nivel de complejidad e independiente del motivo de esta. Mortalidad de cualquier causa fue asumida como muerte de cualquier etiología o de causa no conocida. Los desenlaces fueron adjudicados por los dos investigadores principales. En caso de desacuerdo entre los dos evaluadores iniciales, se solicitaba la intervención del asesor metodológico del estudio.

Se planea continuar el seguimiento de estos pacientes hasta 6 meses luego del alta hospitalaria.

Análisis estadístico

Apoyados en lo reportado en la literatura (13) y estimando un riesgo de 19% de presentar el desenlace primario en aquellos sujetos con troponina I por encima del percentil 99 y 0.6% en aquellos por debajo de dicho nivel, buscando un poder mínimo de 80% y un intervalo de confianza de 95% se requerirían en total un mínimo de 268 pacientes. Teniendo presente esta información, se decidió realizar captación consecutiva de pacientes desde el primero de junio de 2019 hasta el 31 de octubre del mismo año, con tamaño muestral por conveniencia.

Las variables categóricas se expresaron como números y porcentajes y se compararon con la prueba de chi-cuadrado. Las variables continuas se reportaron como media y desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos, de acuerdo con su distribución con la prueba de Shapiro-Wilk. Dichas variables se compararon con el uso de la prueba U de Mann-Whitney o la prueba *t* de student. Los pacientes fueron divididos en dos grupos (Mayor al percentil 99 y menor al percentil 99), según el resultado de la primera medición de troponina.

Inicialmente, se realizó un análisis univariado y aquellas variables con una p menores a 0.25, fueron incluidas en un análisis multivariado ajustado por edad, presión arterial sistólica al ingreso, diagnóstico final de la hospitalización, presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) medido por ecocardiografía, antecedente de falla cardíaca. Además, se determinó la correlación entre los niveles séricos de troponina I y la probabilidad del desenlace combinado y mediante el índice de Youden, se estableció el punto de corte del biomarcador en el que mostraba una mayor relación con el desenlace primario combinado. Todos los análisis estadísticos realizados con STATA 13.

RESULTADOS

Características basales

Entre el 1° de junio de 2019 y el 31 de octubre de 2019 se le realizó medición de troponina I de alta sensibilidad a 902 pacientes. Luego de la verificación de criterios de participación en el estudio, se excluyeron 347 del análisis final. El criterio de exclusión más frecuente fue la hospitalización por una entidad no cardiovascular (132 pacientes). El número total de pacientes analizados fue 555. En la figura 1 se especifica el diagrama de captación de los pacientes del estudio.

En la tabla 1 se describen las características basales de la cohorte. La mayoría de los pacientes pertenecían al género masculino (56.8%) y la mediana de edad fue 63 años (RIQ 53-75). En cuanto a las comorbilidades, una alta proporción de los pacientes tenía múltiples factores de riesgo cardiovascular entre los que destacaron hipertensión arterial (65.2%), tabaquismo (38%), dislipidemia (36.7%), enfermedad coronaria conocida (28.2%) y diabetes mellitus (24.4%). En el grupo con troponina por encima del percentil 99 se evidenció un mayor porcentaje de pacientes con antecedentes de enfermedad renal crónica (19.1 Vs 10.5%), diabetes mellitus (29.3 vs 20.5%) y tabaquismo (44.9 Vs 32.8%). No se documentaron diferencias significativas en las variables hemodinámicas de ingreso entre los dos grupos. Los motivos de solicitud de las troponinas fueron diversos, siendo la consulta por dolor torácico inespecífico la más frecuente (62% de los casos), seguido de la sospecha clínica de infarto agudo de miocardio que estuvo presente en el 15.2% de los pacientes (en

28.6% de los pacientes con troponina por encima del P99, este fue el motivo de solicitud). Otras sospechas clínicas tales como falla cardíaca agudamente descompensada, arritmias y embolia pulmonar, representaron una menor proporción.

Biomarcadores

La mayoría de las muestras del estudio se procesaron con la marca Abbot (84%) y el porcentaje restante con marca Siemens (16%). Globalmente, los valores de troponinas fueron superiores al percentil 99 en el 44.5% de los casos (n=246). La mediana de pruebas por paciente fue 1 (RIC 1 -2). La totalidad de pacientes tuvo al menos una medición de troponina, a 140 se le realizó una segunda (25%), a 15 pacientes una tercera (2.8%) y a 6 una cuarta muestra (Tabla 2). La mediana de tiempo transcurrido desde el momento en que se ordenó y se tomó la prueba fue 1.5 horas (RIC 0.7 – 2.17 horas).

Desenlaces

El desenlace principal fue evaluado en 460 pacientes de la muestra original debido a que los 95 pacientes restantes (17.1% del total), no tenían registros electrónicos de hospitalización o muerte en el hospital base y no fue posible contactarlos. Tal y como se resume en la tabla 3, el desenlace compuesto de muerte u hospitalización de cualquier causa se presentó en 147 del total de los sujetos analizados (31.9%). Este desenlace fue más

común en aquellos con troponina I de alta sensibilidad por encima del percentil 99 (n= 90), comparado con los pacientes con resultados por debajo de dicho nivel (n=57). El componente más común del desenlace fue hospitalización de cualquier causa (n=106), siendo en la mayoría de los casos por hospitalización de etiología cardiovascular (75.5%). Este último fenómeno fue proporcionalmente más frecuente en los individuos con troponina I elevada (81.4%), comparado con aquellos con troponina menor al P99 (68.1%).

Con relación a los pacientes que murieron durante el estudio, la mayoría de los decesos se presentaron en el ámbito hospitalario (30 de las 41 muertes) y el diagnóstico más frecuente en estos pacientes fue síndrome coronario agudo.

Los desenlaces adicionales tales como ingreso a unidades de alta dependencia, necesidad de soporte vasopresor y mortalidad intrahospitalaria, fueron más frecuentes en los pacientes que exhibieron elevación del biomarcador (Tabla 3). Así mismo, fue más frecuente la realización de angiografía coronaria, la evidencia de enfermedad coronaria significativa (definida como estenosis $\geq 50\%$) y la necesidad revascularización.

En la tabla 4 se enumera el diagnóstico final de los pacientes al momento del egreso hospitalario. En el 28.6% de los pacientes se adjudicó el diagnóstico de dolor torácico inespecífico y la mayoría de estos fueron dados de alta luego de una estancia corta en el servicio urgencias. Este diagnóstico fue seguido por infarto agudo de miocardio sin elevación del ST (17,4%) y síndrome coronario agudo con elevación del ST (12.3%). Otros

diagnósticos como falla cardíaca agudamente descompensada, arritmias, enfermedad pericárdica y embolia pulmonar ocurrieron en una menor proporción.

Adicionalmente, se encontró relación lineal entre los niveles progresivamente elevados del biomarcador y la probabilidad del desenlace combinado a los 3 meses (Figura 2). Otras variables analizadas tales como la velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT), revelaron una relación curvilínea con el desenlace principal del estudio, observándose un mayor incremento en el riesgo con valores superiores a 250 cm/s. (Figura 3)

Regresión logística

El análisis univariado mostró que los valores de troponina por encima del percentil 99 se asociaron de manera significativa con un aumento en el riesgo de muerte u hospitalización de cualquier causa 3 meses luego del alta (OR: 2.455, IC 95% 1.634 - 3.688; $p < 0.0001$). Igualmente, se encontró una relación estadísticamente significativa con cada uno de los componentes del desenlace primario (OR: 1.723 [IC 95% 1.109 – 2.677; $p = 0.015$] para rehospitalización a 3 meses, OR: 4.197 [IC 95% 2.005 – 8.785; $p = 0.0001$] para muerte de cualquier causa) y con el riesgo de muerte intrahospitalaria (OR: 5.919, IC 95% 2.384 – 14.654; $p = 0.0001$). Al analizarse como variable independiente, la VRT mostró una asociación estadísticamente significativa con el desenlace combinado con un intervalo de confianza ligeramente por encima de la unidad (OR 1.00, IC 95% 1.002 – 1.135, $p = 0.008$).

En el primer modelo análisis multivariado, la troponina superior al percentil 99 (OR 1.99; IC 95% 1.05- 3.74, $p=0.032$) y la presión sistólica de la arteria pulmonar (OR 1.032; IC 95% 1.0 – 1.06, $p=0.02$), se asociaban a mayor riesgo de presentar el desenlace combinado 3 meses luego del alta. Otras variables, como falla cardíaca tuvieron un estimativo que indicaba mayor riesgo, pero sus intervalos de confianza cruzaban la unidad (Tabla 5). En un segundo modelo multivariado en el que se incluyeron los diagnósticos finales de la hospitalización como covariables, la mayoría de las patologías incluidas se comportaron como factores de riesgo. La troponina mayor al percentil 99 mantuvo su estimativo como factor de riesgo para el desenlace combinado, pero sus intervalos de confianza cruzaron la unidad (Tabla 6).

Punto de corte como factor pronóstico

Mediante el índice Youden, valores mayores a 12 ng/L de troponina de alta sensibilidad tuvieron relación con la presentación del desenlace primario compuesto. Dicho análisis fue realizado con las muestras Architect de Abbot®, debido al mayor número de ensayos de este tipo.

DISCUSIÓN

En esta cohorte prospectiva conformada por pacientes adultos que asistían al servicio de urgencias con sospecha de enfermedad cardiovascular, los niveles elevados de troponina I de alta sensibilidad (definida como >P99), se asoció a mayor riesgo de muerte u hospitalización de cualquier causa a los 3 meses (OR: 2.455, IC 95% 1.634 - 3.688; $p < 0.0001$). Así mismo, se observó aumento en los desenlaces secundarios de muerte intrahospitalaria (OR: 5.919, IC 95% 2.384 – 14.654; $p = 0.0001$), muerte por cualquier causa a los 3 meses (OR: 4.197, IC 95% 2.005 – 8.785; $p = 0.0001$) y rehospitalización por cualquier causa a los 3 meses (OR: 1.723, IC 95% 1.109 – 2.677; $p = 0.015$). Además, se demostró una relación lineal entre la probabilidad del desenlace combinado y la concentración sérica de troponina I de alta sensibilidad, un fenómeno que hasta ahora estaba principalmente descrita para la troponina T (14).

Estos hallazgos son concordantes con los datos de una cohorte retrospectiva con más de 250.000 pacientes hospitalizados del Reino Unido, a quienes se les midió el biomarcador cuando estaba clínicamente indicado. En este estudio se halló que los valores de troponina por encima del percentil 99, se asociaban a un aumento en el riesgo de muerte por cualquier causa a 3 años de seguimiento (HR: 3.2, IC 95% 3.1 – 3.2. $p < 0.05$) (15).

En nuestro estudio encontramos que las causas más frecuentes de solicitud la prueba fueron el dolor torácico no específico y los síndromes coronarios agudos, destacando que

el tipo de diagnóstico como variable independiente confiere un mayor riesgo de presentar el desenlace combinado (Tabla 6). En algunos escenarios específicos como los síndromes coronarios agudos se describe la relación entre la concentración de troponina con el mayor riesgo de presentar desenlaces clínicos adversos como muerte por todas las causas, infarto agudo de miocardio y falla cardíaca (16). Otros trabajos comparando los desenlaces de pacientes con troponina elevada estratificados según causa coronaria o no coronaria de la misma, evidenciaron que en ambos grupos los valores anormales de troponina ($P > .99$), aumentaban significativamente el riesgo de mortalidad comparado con aquellos individuos con valores normales. Así mismo se encontró que la mortalidad fue mayor en individuos con etiologías no coronarias (22%) vs etiologías coronarias (17.5%) (OR 1.389, IC 95% 1.298 – 1.487) (17). En el segundo modelo multivariado, en el cual se realizaron ajustes por concentración de troponina y diagnóstico específico, el biomarcador mantuvo un estimativo que sugiere aumento en el riesgo de presentar el desenlace primario, sin embargo, sus intervalos de confianza cruzan la unidad; esto podría ser potencialmente explicado por el tamaño de la muestra relativamente pequeña y un bajo número de desenlaces.

La mayoría de las muertes en nuestro estudio se presentaron en el ámbito hospitalario y el síndrome coronario agudo fue el diagnóstico más común en este subgrupo de pacientes, posiblemente representando mayor gravedad de la cardiopatía isquémica. Esta relación entre elevación de la troponina y muerte intrahospitalaria ha sido descrita en numerosas

entidades cardiovasculares como falla cardíaca agudamente descompensada (18), infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (19) y embolia pulmonar (20).

De acuerdo con los análisis multivariados, además de la troponina, la presión sistólica de la arteria pulmonar se comportó como un factor de riesgo independiente para la presentación del desenlace compuesto a 3 meses. Así mismo, la velocidad de regurgitación tricuspídea también tuvo un comportamiento en esta misma dirección (OR 1.00, IC 95% 1.002 – 1.135) y valores superiores a 250 cm/s (estimados por ecocardiografía), indicaron una mayor probabilidad de presentar el desenlace principal (Figura 3). Nuestros pacientes tuvieron una mediana de PSAP ligeramente elevada y esto fue más evidente en aquellos que presentaron el desenlace combinado de muerte y/u hospitalización a 3 meses. En concordancia con nuestros resultados, en diferentes escenarios clínicos tales como falla cardíaca, embolia pulmonar y enfermedad cardíaca isquémica, esta correlación también ha sido detectada (21)(22). En un estudio reciente que incluyó sujetos con infarto agudo de miocardio, la presión sistólica de la arteria pulmonar mayor a 30mmHg (evaluada por ecocardiografía transtorácica), se asoció de forma independiente con muerte de origen cardíaco a 6 meses (23).

En cuanto al rendimiento de la prueba como valor pronóstico, en nuestra cohorte una troponina Architect de Abbot por encima de 12 ng/L tuvo relación con mayor riesgo de presentar el desenlace primario combinado. Dicho hallazgo es relevante gracias a que a

pesar de que este valor sería categorizado como “negativo” para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio, refleja que la detección de injuria miocárdica con valores de troponina por debajo del percentil 99 cobran relevancia pronóstica y se relacionan con peores desenlaces clínicos.

Limitaciones

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. La primera de ellas fue el cambio en el tipo de prueba de troponina utilizada. Aunque esto fue motivado por situaciones ajenas al estudio, se tradujo en un número significativamente menor de pruebas Atellica y por lo tanto los hallazgos documentados podrían ser explicados principalmente por aquellos pacientes con biomarcador Architect. Sin embargo, con el fin de contar con todos los datos disponibles la variable fue analizada de forma dicotómica (concentración mayor o menor al percentil 99), pero está bien establecido que esta conducta puede disminuir el poder estadístico para detectar una relación entre la variable y el desenlace (24). Adicionalmente, el corto periodo de seguimiento pudo afectar el número de acontecimientos ocurridos en esta población, dado que se ha descrito incremento en el número de eventos a mayor seguimiento y la persistencia de la capacidad predictiva de la troponina de alta sensibilidad a través del tiempo (25). Con el fin de mejorar la detección de eventos y evaluar el mantenimiento de la capacidad pronóstica en el tiempo, se continuará con el seguimiento de los pacientes

hasta 6 meses luego del alta con el fin de construir curvas de supervivencia y adelantar análisis estadísticos adicionales. Otra limitación relevante es que se trató de un estudio unicéntrico por lo que la aplicabilidad externa de los hallazgos aquí expresados puede ser limitados para poblaciones con características demográficas y epidemiológicas diferentes. Finalmente, la principal limitación del estudio fue la incapacidad de conocer el desenlace principal en 95 pacientes, representando el 17.1% de la población y que fue debido fundamentalmente a la imposibilidad de contactar a los pacientes o sus representantes. Este fenómeno puede ser explicado por las características administrativas del sistema de aseguramiento en salud del país y al tipo de pacientes atendidos en la institución en la que se desarrolló la investigación.

CONCLUSIÓN

La elevación de la troponina I de alta sensibilidad en pacientes adultos con sospecha de enfermedad cardiovascular, representa un marcador pronóstico adverso a corto plazo que podría usarse para la estratificación adicional del riesgo. Es posible que el seguimiento clínico estrecho y el manejo intensivo de las de las entidades cardiovasculares de este subgrupo se traduzca en una mejoraría de los desenlaces clínicos.

REFERENCIAS

1. Martínez-Sellés M, Bueno H, Sacristán A, Estévez Á, Ortiz J, Gallego L, et al. Chest Pain in the Emergency Department: Incidence, Clinical Characteristics, and Risk Stratification. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2008 Jan;61(9):953–9.
2. Hsia RY, Hale Z, Tabas JA. A national study of the prevalence of life-threatening diagnoses in patients with chest pain. *JAMA Intern Med*. 2016 Jul 1;176(7):1029–32.
3. Januzzi JL, Mahler SA, Christenson RH, Rymer J, Newby LK, Body R, et al. Recommendations for Institutions Transitioning to High-Sensitivity Troponin Testing: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar 12;73(9):1059–77.
4. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Rubini Gimenez M, Badertscher P, et al. How to best use high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction. *Clin Biochem*. 2018 Mar 1;53:143–55.
5. Mohammed AA, Januzzi JL. Clinical applications of highly sensitive troponin assays. *Cardiol Rev*. 2010;18(1):12–9.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618–51.
7. Korley FK, Schulman SP, Sokoll LJ, DeFilippis AP, Stolbach AI, Bayram JD, et al.

Troponin Elevations Only Detected With a High-sensitivity Assay: Clinical Correlations and Prognostic Significance. Smith S, editor. Acad Emerg Med. 2014 Jul 1;21(7):727–35.

8. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 1996;335(18):1342–9.
9. Neumann JT, Havulinna AS, Zeller T, Appelbaum S, Kunas T, Nikkari S, et al. Comparison of three troponins as predictors of future cardiovascular events - Prospective results from the FINRISK and BiomaCaRE studies. Obukhov AG, editor. PLoS One. 2014 Mar 4;9(3):e90063.
10. Park KC, Gaze DC, Collinson PO, Marber MS. Cardiac troponins: From myocardial infarction to chronic disease. Cardiovasc Res. 2017 Dec 1;113(14):1708–18.
11. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Agno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543–603.
12. Aimo A, Januzzi JL, Vergaro GGV, Ripoli A, Latini R, Masson S, et al. Prognostic value of high-sensitivity troponin T in chronic heart failure an individual patient data meta-analysis. Vol. 137, Circulation. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 286–

97.

13. Lee KK, Noaman A, Vaswani A, Gibbins M, Griffiths M, Chapman AR, et al. Prevalence, Determinants, and Clinical Associations of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients Attending Emergency Departments. *Am J Med.* 2018;
14. Melki D, Lugnegård J, Alfredsson J, Lind S, Eggers KM, Lindahl B, et al. Implications of introducing high-sensitivity cardiac troponin T into clinical practice: Data from the SWEDEHEART registry. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(16):1655–64.
15. Kaura A, Panoulas V, Glampson B, Davies J, Mulla A, Woods K, et al. Association of troponin level and age with mortality in 250 000 patients: Cohort study across five UK acute care centres. *BMJ.* 2019;367.
16. Roldán Torres I, Baello Monge P, Sevilla Toral B, Salvador Sanz A, Salim Martínez M, Peláez González A, et al. Valor pronóstico de la troponina T en pacientes hospitalizados con angina o infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Española Cardiol.* 2003 Jan 1;56(1):35–42.
17. McFalls EO, Larsen G, Johnson GR, Apple FS, Goldman S, Arai A, et al. Outcomes of hospitalized patients with non-acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin level. *Am J Med.* 2011 Jul 1;124(7):630–5.
18. Fonarow GC, Peacock WF, Horwich TB, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M, et al. Usefulness of B-Type Natriuretic Peptide and Cardiac Troponin Levels to Predict In-

Hospital Mortality from ADHERE. *Am J Cardiol.* 2008 Jan 15;101(2):231–7.

19. Wanamaker BL, Seth MM, Sukul D, Dixon SR, Bhatt DL, Madder RD, et al. Relationship Between Troponin on Presentation and In-Hospital Mortality in Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2019 Oct 1;8(19).
20. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic Value of Troponins in Acute Pulmonary Embolism. *Circulation.* 2007 Jul 24;116(4):427–33.
21. Merlos P, Núñez J, Sanchis J, Miñana G, Palau P, Bodí V, et al. Echocardiographic estimation of pulmonary arterial systolic pressure in acute heart failure. Prognostic implications. *Eur J Intern Med.* 2013 Sep;24(6):562–7.
22. Keller K, Geyer M, Coldewey M, Beule J, Balzer JO, Dippold W. Elevated systolic pulmonary artery pressure for prediction of myocardial necrosis and right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Cor Vasa.* 2016 Aug 1;58(4):e403–10.
23. Fan XT, Wang SJ, Mujahid H, Ji XP. Effect of Elevated Pulmonary Artery Systolic Pressure on Short-Term Prognosis in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Angiology.* 2020 Mar 4;000331972090905.
24. Altman DG, Royston P. The cost of dichotomising continuous variables. Vol. 332, *British Medical Journal.* BMJ Publishing Group; 2006. p. 1080.

25. Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, Rubini Gimenez M, Bergsma N, Haaf P, et al.
Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. CMAJ. 2015 May 19;187(8):E243–52.

Figura 1. Diagrama de captación de los pacientes

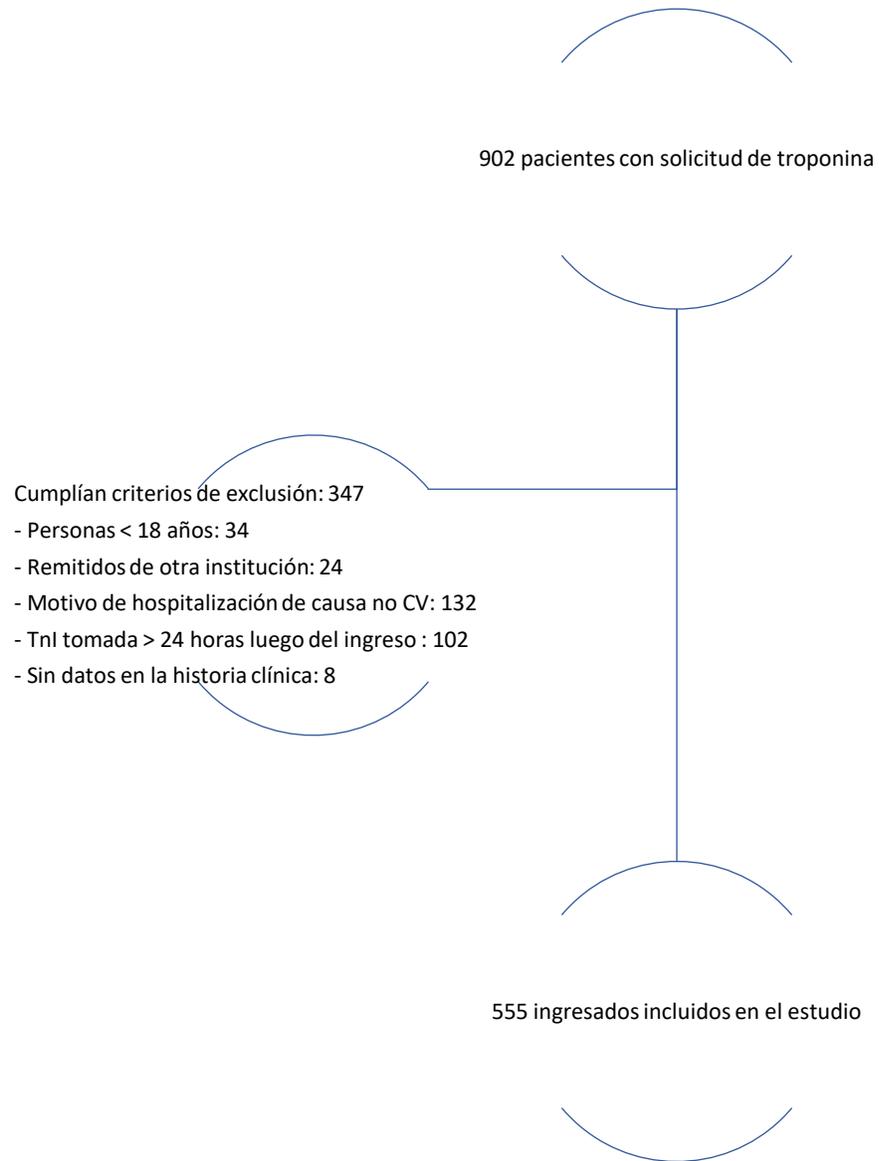


Figura 2. Relación entre niveles de biomarcador y la probabilidad de presentar el desenlace compuesto a los 3 meses de seguimiento.

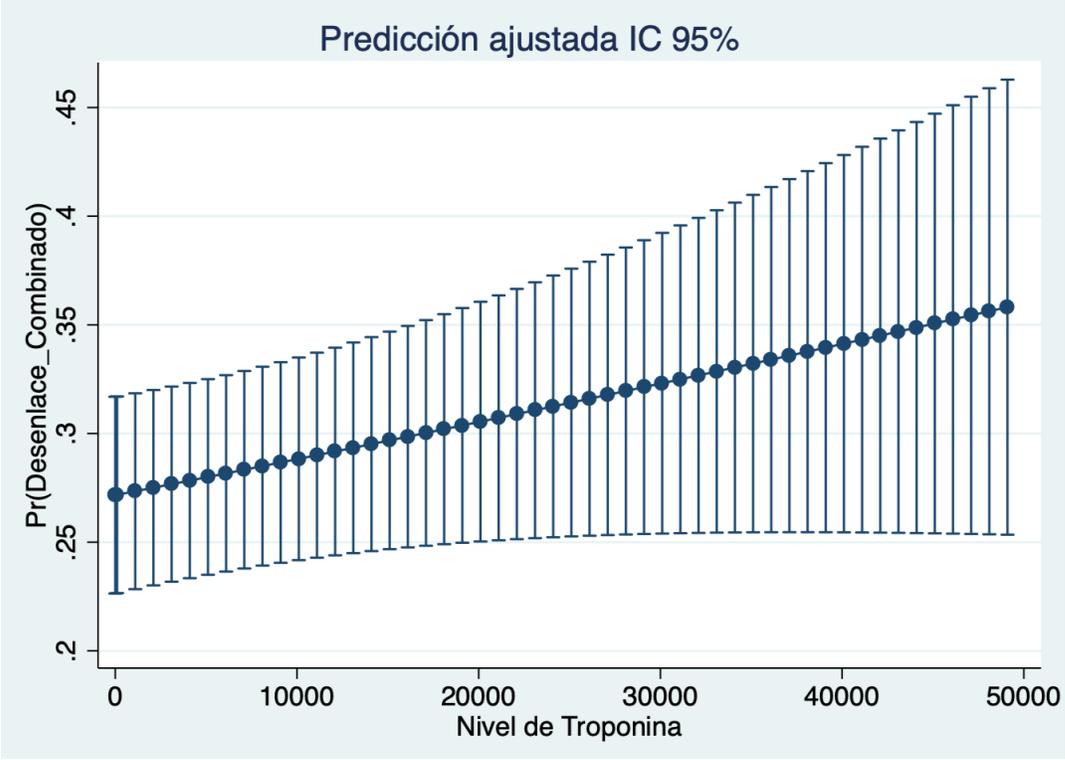


Figura 3. Relación entre la velocidad de regurgitación tricuspídea y la probabilidad de presentar el desenlace combinado a 3 meses

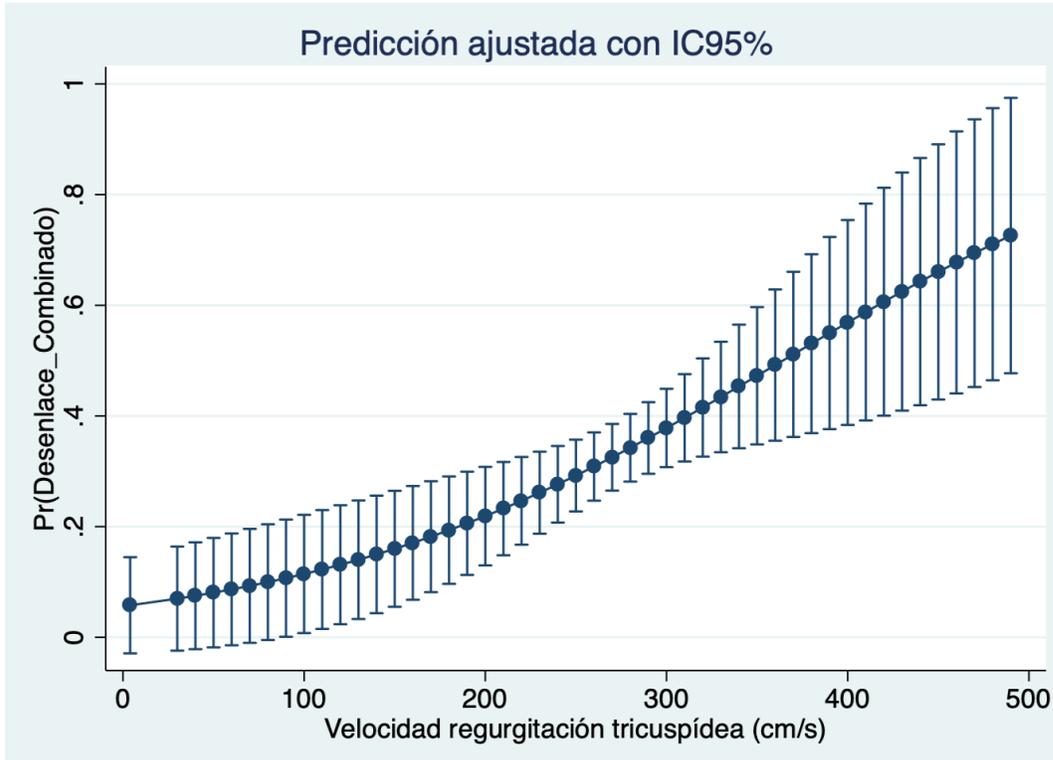


Tabla 1. Características basales

Tabla 1. Características basales			
Variable	Total 555 (100%)	Tnl < percentil 99 307 (55.5%)	Tnl > percentil 99 246 (44.5%)
		Total 307 (100%)	Total 246 (100%)
Género masculino	315 (56.8%)	174 (56.7%)	140 (56.9%)
Edad (n=554)	63 (53 – 74)	60 (49 – 71)	66 (57 – 75)
Peso (n=318)	68 (60 – 78)	70 (62 – 80)	66 (60 – 78)
Hipertensión arterial (n=552)	360 (65.2%)	197 (64.4%)	163 (66.5%)
Dislipidemia (n=553)	203 (36.7%)	110 (35.8%)	93 (37.9%)
Enfermedad coronaria (n=553)	156 (28.2%)	92 (30.1%)	64 (26%)
Diabetes mellitus (n=554)	135 (24.4%)	63 (20.5%)	72 (29.3%)
Enfermedad renal crónica (n=552)	79 (14.3%)	32 (10.5%)	47 (19.1%)
Tabaquismo (n=551)	210 (38.1%)	100 (32.8%)	110 (44.9%)
Falla cardíaca (n=552)	102 (18.5%)	50 (16.3%)	52 (21.2%)
Motivo solicitud Tnl (n=553)			
Dolor Torácico	343 (62.0%)	231 (75.2%)	111 (45.3%)
Infarto agudo de miocardio	84 (15.2%)	14 (4.6%)	70 (28.6%)
Embolia pulmonar	11 (2%)	6 (2%)	5 (2%)
Falla cardíaca descompensada	32 (5.8%)	9 (2.9%)	23 (9.4%)
Arritmia	31 (5.6%)	15 (4.9%)	16 (6.5%)
Accidente cerebrovascular	13 (2.4%)	5 (1.6%)	8 (3.3%)
Otras causas	39 (7.1%)	27 (8.8%)	12 (4.9%)

Tabla 2. Valores de troponinas

Variable	Total 555 (100%)	Tnl < percentil 99 307 (55.5%)	Tnl > percentil 99 246 (44.5%)
		Total 307 (100%)	Total 246 (100%)
Primera muestra Tnl (ng/L) (n=553)	19 (4 – 220)	5 (2 – 11)	330 (76- 2584)
Segunda muestra Tnl (ng/l) (n=140)	54 (10.5 – 472)	10 (4 – 29.2)	300 (54 – 3300)
Tercera muestra Tnl (ng/l) (n=15)	65 (31 – 175.8)	124 (10 – 176)	49 (32 – 203)

Cuarta muestra Tnl (ng/l) (n=6)	109 (29 – 46654)	23336 (19 – 46654)	110 (29 – 46795)
Valor máximo Tnl (n=553)	23 (4 – 335)	5 (2 – 12)	442 (94 – 3960)

Tabla 3. Desenlaces clínicos

Variable	Total 555 (100%)	Tnl < percentil 99 307 (55.5%)	Tnl > percentil 99 246 (44.5%)
		Total 307 (100%)	Total 246 (100%)
Revascularización coronaria (n=269)	121 (45.0%)	31 (29.5%)	90 (54.9%)
FEVI (n=371)	0.52 (0.36 – 0.59)	0.57 (0.4 – 0.61)	0.47 (0.34 – 0.58)
GRACE 2.0 6 meses (n=506)	102 (72 – 131)	84 (61 – 109)	124 (98 – 145)
Vasopresor (n=553)	47 (8.5%)	14 (4.6%)	33 (13.5%)
Inotrópico (n=553)	24 (4.3%)	5 (1.6%)	19 (7.8%)
Mortalidad intrahospitalaria (n=552)	31 (5.6%)	6 (2%)	25 (10.3%)
Ingreso UCI (n=552)	257 (46.6%)	81 (26.4%)	176 (72.1%)
Arritmia hospitalaria (n=553)	94 (17.0%)	34 (11.1%)	60 (24.5%)
Muerte a los 3 meses (n=460)	41 (8.9%)	10 (4%)	31 (14.6%)
Hospitalización 3 meses (n=425)	106 (24.9%)	47 (19.5%)	59 (32.1%)

Tabla 4. Diagnósticos finales

Diagnóstico final	Total 555 (100%)	Tnl < percentil 99 307 (55.5%)	Tnl > percentil 99 246 (44.5%)
		Total 307 (100%)	Total 246 (100%)
Dolor torácico no especificado	158 (28.6%)	143 (46.6%)	15 (6.1%)
Infarto sin elevación del st	96 (17.4%)	16 (5.2%)	79 (32.2%)
Infarto con elevación del st	68 (12.3%)	13 (4.2%)	55 (22.5%)
Embolia pulmonar	12 (2.2%)	4 (1.3%)	8 (3.3%)
Falla cardíaca descompensada	49 (8.9%)	20 (6.5%)	29 (11.8%)
Arritmia	38 (6.9%)	19 (6.2%)	19 (7.8%)
Accidente cerebrovascular	10 (1.8%)	3 (1%)	7 (7.8%)
Pericarditis	6 (1.1%)	5 (1.6%)	1 (0.4%)
Otros	116 (20.9%)	84 (27.4%)	32 (13.1%)

Tabla 5. Análisis multivariado (Modelo 1)

Variable	OR	Intervalo de confianza (95%)	Valor p
Troponina positiva	1.992	(1.059 – 3.746)	0.032
Edad	0.987	(0.964 - 1.011)	0.303
Falla cardíaca	1.272	(0.604 – 2.679)	0.526
Presión arterial sistólica	1.001	(0.990 – 1.011)	0.823
Frecuencia cardíaca ingreso	1.000	(0.986 – 1.015)	0.935
Presión sistólica de la pulmonar	1.032	(1.004 – 1.060)	0.020

Tabla 6. Análisis multivariado (Modelo 2)

Variable	OR	Intervalo de confianza (95%)	Valor p
Dolor torácico no específico	-	-	-
Síndrome coronario sin elevación del ST	5.918	(1.437 - 24.370)	0.014
Síndrome coronario con elevación del ST	6.285	(1.461 – 27.026)	0.014
Embolia pulmonar	10.466	(1.112 – 98.439)	0.040
Falla cardíaca descompensada	1.460	(0.275 – 7.734)	0.656
Arritmia	6.587	(1.335 – 32.486)	0.021
Accidente cerebrovascular	21.880	(1.425 – 335.91)	0.027
Pericarditis	2.332	(0.195 – 27.775)	0.503
Otros diagnósticos	3.294	(0.787 – 13.786)	0.103
Troponina positiva	1.166	(0.550 – 2.473)	0.687
Presión sistólica de la arteria pulmonar	1.028	(1.00 – 1.057)	0.044