

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

REALIZADO POR:

Alejandra Caycedo, Residente Medicina Emergencias, Universidad del Rosario, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

Víctor M. Martínez, Médico Epidemiólogo, Fundación Universitaria Juan N. Corpas,
Grupo Investigación COMPLEXUS

Gina González, Especialista Medicina Interna – Cardiología, Fundación Santa Fe de Bogotá

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Sesgo del GRACE-score en Síndrome Coronario Agudo debido al uso de la troponina primera, segunda o delta

Tipo de investigación: estudio descriptivo retrospectivo

Investigador principal: Víctor M. Martínez, Médico Epidemiólogo, Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Grupo Investigación COMPLEXUS

Investigadores asociados:

- Aníbal A. Teherán, Universidad del Rosario, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia (Grupo Investigación COMPLEXUS, Fundación Universitaria Juan N. Corpas).
- Miguel A. Zuleta, Especialista Medicina Interna – Cardiología, Clínica del Occidente S.A.
- Gina González, Especialista Medicina Interna – Cardiología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Asesor Temático).
- Juan C. Hernández, Especialista Medicina Interna – Neumología, Clínica del Occidente S.A.

- Alejandra Caycedo, Residente Medicina Emergencias, Universidad del Rosario, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.
- Alex J. Forero, Médico General, Clínica del Occidente S.A., Estudiante de Maestría en Microbiología, Universidad Javeriana.
- Yuli P. Rodríguez, Médico General, Clínica del Occidente S.A.

Asesor clínico o temático: Gina González, Especialista Medicina Interna – Cardiología, Fundación Santa Fe de Bogotá

Asesor metodológico: Víctor M. Martínez, Médico Epidemiólogo, Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Grupo Investigación COMPLEXUS

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Contenido

1. Introducción	8
1.1. <i>Planteamiento del problema</i>	8
1.2. <i>Justificación</i>	9
2. Marco Teórico	11
3. Pregunta de investigación	15
4. Objetivos	15
4.1. <i>Objetivo general</i>	15
4.2. <i>Objetivos específicos</i>	15
5. Metodología	16
5.1. <i>Tipo y diseño de estudio:</i>	16
5.2. <i>Población</i>	16
5.3. <i>Tamaño de muestra</i>	16
5.4. <i>Criterios de selección</i>	16
5.4.1. <i>Criterios de inclusión</i>	16
5.4.2. <i>Criterios de exclusión</i>	16
5.5. <i>Variables</i>	17
5.6. <i>Plan de análisis</i>	17
5.7. <i>Proceso de recolección de la información</i>	18
6. Aspectos éticos	19
7. Administración del proyecto	20
7.1. <i>Cronograma</i>	20
8. Resultados	21
9. Referencias	29

Resumen

Introducción: El síndrome coronario agudo es la primera causa de mortalidad en Colombia. Una estratificación errónea del riesgo, impacta en las intervenciones realizadas y en la tasa de eventos adversos cardiovasculares mayores. Nosotros medimos la diferencia del puntaje GRACE y estratificación del riesgo coronario, al utilizar los resultados de las troponinas medidas secuencialmente durante la atención inicial.

Métodos: Diseño descriptivo retrospectivo, se evaluaron registros clínicos de pacientes atendidos por dolor precordial de probabilidad \geq intermedia para enfermedad coronaria, sin indicación de manejo invasivo inmediato, atendidos en la sala de emergencias. Se determinó la diferencia entre el puntaje GRACE calculado con las troponinas iniciales o el delta, y se midió la proporción de pacientes que cambiaron de clasificación al utilizar las diferentes mediciones de troponina.

Resultados: Se identificaron 44 pacientes, en 6 meses. La mayoría hombres, adultos, edad mediana 73 años. El promedio (DE) del puntaje GRACE calculado con la primera y segunda troponina, fue 114.14 (30.73) y 115.55 (30.14), y con el delta de troponinas 111.11 (28.79); al comparar la primera y segunda troponina, se identificaron diferencias significativas ($p < 0.05$). Se identificó error en la estratificación en 10/44 pacientes (22.7%), y 9/44 (20.4%) presentaron sobre-estratificación.

Discusión: Al comparar la estratificación del riesgo coronario, utilizando el delta de troponinas en comparación con la troponina inicial, se evidenció diferencia en la

clasificación de los pacientes, ubicando al menos a uno de cada 5 en categorías que requerían procedimientos más invasivos y posiblemente mayor estancia hospitalaria

1. Introducción

1.1. Planteamiento del problema

Durante la aproximación al paciente con dolor precordial anginoso en el Servicio de Emergencias (SE), el médico utiliza la troponina, como componente irremplazable, para estratificar el riesgo coronario; este marcador es susceptible de falsos positivos que pueden derivar en una estimación errónea del riesgo, exponiendo al paciente a estancia hospitalaria y procedimientos innecesarios. Hasta la fecha existe claridad que, las decisiones clínicas tomadas con la troponina, como biomarcador presente en el evento coronario agudo, deben ser relativas a los cambios dinámicos entre el segundo y primer resultado de troponinas (delta de troponinas), pero la escala GRACE, una de las dos escalas autorizadas para estratificar el riesgo coronario, fue creada y validada en un momento donde no se había establecido la regla del delta de troponinas, como estrategia apropiada de interpretación, lo que podría derivar en una sobreestimación o subestimación del riesgo coronario. Por lo anterior, la pregunta de investigación fue:

¿Cuál es la diferencia en el puntaje GRACE y en la clasificación de riesgo coronario, al utilizar la primera, segunda o el delta de troponina en pacientes con Angina Inestable o Dolor precordial de probabilidad intermedia o alta, atendidos en servicios de emergencias?

1.2. Justificación

Se estima que en Norteamérica más de 15 millones de personas sufren de enfermedad coronaria (EC) y cada 42 segundos se realiza un diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM). La EC afecta tanto a hombres como a mujeres y tanto a personas de edad joven, como adultos mayores, pero es claro que, antes de los 50 años es más frecuente en hombres y al llegar a 50 años, la incidencia y prevalencia se iguala por sexo (1). Entre 1999-2008 se evidenció una disminución en la incidencia del IAM a expensas del IAM con elevación del ST (IAMCEST), pero con una incidencia casi invariable de 150-170 personas por cada 100.000 personas-año con infarto agudo de miocardio sin elevación del ST/Angina Inestable (IAMSEST), cabe aclarar que, con el advenimiento de troponinas de alta sensibilidad o de quinta generación, la incidencia ha disminuido, y como ejemplo, un estudio local de 516 pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), atendidos consecutivamente en un hospital de Dinamarca, la distribución de angina inestable (AI), IAMSEST y de IAMCEST fue de 7%, 67% y 25%, respectivamente (2, 3).

La aproximación en el Servicio de Emergencias (SE) a pacientes con dolor precordial de probabilidad intermedia o alta para un Evento Coronario Agudo (ECA) incluye, además del manejo médico, la estratificación del riesgo coronario, aplicando las escalas GRACE o TIMI, validadas para este fin y aceptadas en las guías americanas y europeas para manejo del IAMSEST/Angina Inestable (4, 5). En el SE, la escala GRACE ofrece algunas ventajas sobre la escala TIMI, entre ellas la facilidad de ejecución sin requerir información adicional del riesgo coronario previo, entre ellos, datos sobre el uso de antiagregantes, del compromiso oclusivo de las arterias coronarias y de factores de riesgo cardiovascular (6, 7); además, en algunas investigaciones y de forma general (no

en subgrupos), la escala GRACE ha evidenciado mejores capacidades operativas y correlación con el puntaje SYNTAX y eventos adversos cardiovasculares mayores (8-10). La escala GRACE fue propuesta desde el año 2002 y dentro de los componentes requeridos para calcular el puntaje se encuentra el resultado de la troponina (positiva o negativa), cabe mencionar que en el momento en que se diseñó y validó la escala, no estaba establecido un control con una segunda troponina para medir el delta de troponina, es decir los cambios dinámicos entre ellas (Troponina 2 / Troponina 1), dada la posibilidad de un falso positivo por condiciones clínicas que elevan los niveles séricos de troponina, entre ellos los procesos infecciosos, la exacerbación de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad renal crónica, las arritmias cardíacas, entre otras condiciones clínicas; esto fue una consideración que comenzó a surgir desde el año 2009 en adelante y se estableció como estándar para la interpretación de biomarcadores en la última guía para manejo de IAMSEST/Unstable Angina (5, 11-13). La escala GRACE ha sido validada en al menos 10 investigaciones, donde participaron 30 países y hasta el momento se ha implementado en más de 145 publicaciones. Durante su validación demostró una excelente calibración y habilidad para discriminar pacientes con alta probabilidad de evento coronario agudo, eventos adversos cardiovasculares mayores y mortalidad a corto plazo y a 6 meses.

Dado los cambios en la manera de interpretación de biomarcadores miocárdicos (troponinas), en el contexto de la aproximación al paciente con sospecha de evento coronario agudo atendido en el SE, consideramos que es posible que el puntaje GRACE obtenido con la primera troponina sea sesgado, dada las condiciones clínicas mencionadas, que pueden elevar los niveles de troponina; lo anterior puede redundar en

una errónea estratificación del riesgo coronario y exponer al paciente a procedimientos y costos hospitalarios innecesarios (32).

La institución privada donde se desarrolló esta investigación atiende entre 11.000-14.000 urgencias mensuales y después del trauma como principal motivo de consulta (60%), son las emergencias cardiovasculares la siguiente prioridad de atención (15-22%); los convenios administrativos, la ubicación geográfica, la condición demográfica del área de influencia y disponibilidad de recursos asistenciales de tipo cardiovascular, entre ellos, Unidad de Cuidados Coronarios y Hemodinamia, crean el escenario requerido para atender la demanda de pacientes con condiciones cardiovasculares de tipo coronario

2. Marco Teórico

Las troponinas son el biomarcador miocárdico por excelencia, dado su especificidad por el tejido miocárdico, en comparación con otros biomarcadores previamente implementados. La trayectoria histórica del uso de biomarcadores para evaluar la probabilidad y riesgo de tener un evento coronario agudo, parte desde el uso de enzimas hepáticas como la aspartato-amino transferasa (AST) alrededor de 1960, que fue incluida dentro de la definición de infarto agudo de miocardio por la Organización Mundial de la Salud (14). En la década de los años 70' sobrevino el uso de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) y creatin-quinasa (CK); en este momento, la aproximación al síndrome coronario agudo presentó un giro, con el objeto de identificar biomarcadores específicos del tejido cardíaco, dado que tanto la AST como la LDH, se elevaban en pacientes con enfermedades agudas y crónicas

de la vía biliar, lo que con frecuencia daba la oportunidad a la aparición de diagnósticos errados, especialmente en pacientes que ingresaban con dolor toraco-abdominal ubicado en la región del epigastrio (14).

La mioglobina, por su capacidad de unirse al oxígeno, a finales de la década de los años 60', fue el primer biomarcador que se acercó a la necesidad de responder a la carencia de especificidad por el tejido cardíaco de marcadores holo-específicos, como la AST y LDH (15). Este marcador no tuvo mucha aceptación entre los clínicos, una de las razones fue aparición en el escenario clínico de las troponinas, enzimas altamente específicas para identificar lesión miocárdica (14). Las comparaciones entre troponinas y mioglobina aparecieron desde los años 90' y se logró evidenciar que las primeras presentaban mejores capacidades operativas para discriminar pacientes con evento coronario agudo y para predecir eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) (16).

Al final de la década de los años 90' se disponía de un set de enzimas cardíacas, entre ellas, Ck-total, Ck-MB (total e isoformas), LDH, Mioglobina y Troponinas, que podrían utilizarse en el servicio de emergencias para diagnosticar pacientes con SCA, siendo más útiles cuando se solicitaban ajustadas al tiempo de evolución de los síntomas (17, 18). El siglo XXI estableció la relevancia de la troponina sobre el resto de los biomarcadores miocárdicos, como herramienta indispensable de diagnóstico y pronóstico en el paciente con evento coronario agudo con o sin onda Q (19). A la vez que las troponinas evidenciaban su excelente capacidad de predicción y discriminación, surgieron escalas predictoras que las incluían dentro de sus componentes, la primera de ellas fue el puntaje TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) que originalmente se diseñó para pronosticar el riesgo de

eventos isquémicos coronarios y muertes en pacientes con IAMSEST/UA, y posteriormente fue validada para pacientes con IAMCEST (20, 21).

A pesar de su buen rendimiento operativo la escala TIMI presentaba como limitación la necesidad de disponer información sobre antecedentes clínicos sobre comorbilidades preexistentes, tratamientos médicos y estado angiográfico de la circulación coronaria, por lo que era necesario disponer de una escala que, con la información básica disponible en el servicio de emergencias, permitiera al clínico discriminar y pronosticar, al menos igual que el puntaje TIMI, de esta manera aparece el puntaje GRACE como una nueva propuesta en el año 2003, con su primera validación externa en el 2006 (22, 23). Entre las ventajas del GRACE sobre el TIMI, era que sólo requería información del examen físico, de la condición de ingreso del paciente, el resultado de paraclínicos básicos (electrocardiograma, troponina y creatinina) disponible y necesaria, en el diario quehacer de los médicos que se aproximaban a un paciente con sospecha de evento coronario agudo en el servicio de emergencias, obviando la necesidad de indagar sobre antecedentes clínicos en pacientes con inestabilidad fisiológica, con bajo soporte social y sin información veraz, pero manteniendo y superando las capacidades operativas en el proceso de discriminación de paciente con evento coronario agudo, con o sin elevación del ST y predicción de MACEs y mortalidad a los 30 días o 6 meses posteriores al evento (22-24).

Un factor común para ambas escalas era que, en el momento de su diseño, aunque se tenía clara la cinética de los cambios dinámicos de las troponinas en sangre, en función del tiempo de evolución de los síntomas, solo se había tomado en cuenta su positividad o negatividad al momento de la medición como factor pronóstico,

además no se había evaluado claramente su labilidad para elevarse en otros cuadros clínicos que podrían causar estrés miocárdico, algunos de origen infeccioso, traumático, hipóxico, renal, entre otros (25). Desde la década de los 90, pero con mayor énfasis en la última década, esta variable tomó relevancia, dado el riesgo adicional generado a partir de la exposición de pacientes frágiles o con múltiples comorbilidades a procedimientos invasivos, estresantes miocárdicos, con alto riesgo para causar lesión renal aguda y que derivan en mayor estancia hospitalaria, que surgen a partir de la estratificación del riesgo coronario al implementar escalas como el TIMI o GRACE (26, 27). De este modo, y dando utilidad al comportamiento cinético de las troponinas y la especificidad miocárdica de algunos subtipos de troponinas, después de un insulto cardíaco, en el contexto de un evento coronario agudo, aparecieron las troponinas de alta sensibilidad y el concepto del “delta de troponina”, explicado como los cambios dinámicos de las troponinas, entre ellos tres: inicio de elevación, máximo pico de elevación y caída (28-29). Hoy en día, se establecieron reglas exactas para la interpretación de biomarcadores miocárdicos, en cualquiera de los subtipos de troponinas, tiempos de evolución desde el inicio de los síntomas y categorías que componen la tercera definición de infarto agudo de miocardio (30, 31).

3. Pregunta de investigación

¿Qué diferencia hay en el cálculo del puntaje GRACE, al utilizar la primera troponina o la Delta, en pacientes con Angina Inestable o Dolor precordial de probabilidad intermedia o alta, atendidos en el SE?

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Comparar el puntaje GRACE y los niveles de estratificación coronaria al utilizar los resultados de troponinas individuales o delta, para evidenciar si existe sobreestimación o subestimación del riesgo coronario

4.2. Objetivos específicos

- Comparar el puntaje GRACE calculado con la primera troponina o la delta.
- Medir la frecuencia de pacientes con clasificación de riesgo coronario diferente según el puntaje GRACE, al utilizar la primera, segunda o delta de troponinas.

5. Metodología

5.1. Tipo y diseño de estudio:

Estudio descriptivo retrospectivo

5.2. Población

Pacientes atendidos en el servicio de urgencias por dolor precordial en una clínica de tercer nivel de Bogotá durante el año 2017.

5.3. Tamaño de muestra

en una prueba piloto preliminar se evidenció una desviación estándar de 22 en el puntaje de GRACE; para establecer una diferencia de 13 puntos en una prueba t-test pareada (14 puntos aportados por troponina positiva), con una confianza de 99% y para un poder 90%, se calculó una muestra de 25 pacientes.

5.4. Criterios de selección

5.4.1. Criterios de inclusión

- Dolor precordial de probabilidad intermedia o alta, Angina inestable o Infarto Agudo de Miocardio tipo II

5.4.2. Criterios de exclusión

- Infarto agudo de miocardio tipo I, III, IV, V (IAMCEST, IAMSEST), necesidad de manejo invasivo inmediato, ≤ 1 resultado de troponina, Falla cardíaca, fibrilación

auricular, síncope no cardíaco, otras causas (tromboembolismo pulmonar, cor pulmonale)

5.5. Variables

Variable resultado primaria: Diferencia de puntaje GRACE al utilizar la primera troponina o Delta.

Variable resultado secundaria: Impacto en la estratificación de riesgo coronaria al utilizar GRACE calculado con primera troponina o Delta.

Variables explicativas: edad, frecuencia cardíaca al ingreso, presión arterial sistólica al ingreso, resultado de troponinas (primera o segunda [positiva/negativa] y delta [$\pm 20\%$]), clasificación NYHA al ingreso (I-IV), clasificación Killip Kimball (KK) diagnóstico de muerte al ingreso (sí/no), desviación del ST al ingreso

5.6. Plan de análisis

Se utilizará estadística descriptiva para analizar preliminarmente los datos, que serán presentados en tablas y figuras, ajustados a la función de distribución identificada.

Para determinar normalidad se utilizará la prueba de Shapiro Wilks, las comparaciones entre variables continuas se realizarán con la prueba T-Student pareada o ANOVA y entre variables cualitativas Chi cuadrado (X^2), el grado de correlación entre variables continuas se determinará con el coeficiente de correlación de Pearson; se establecerá un valor $p < 0.05$ como significativo.

5.7. Proceso de recolección de la información

- Acceso a base de datos **OcciCardio**.
- Acceso a base de datos de pacientes que, durante su atención en el SE, se les tomó dos sets de troponina.
- 1 médico que labore actualmente en el SE de la Clínica del Occidente (Yuli P. Rodríguez) y un residente de Medicina de Emergencias (Alejandra Caicedo) para identificar pacientes y recolectar información; 20 horas semanales.
- 1 auxiliar de datos del laboratorio clínico para identificar pacientes que requirieron toma la toma de dos sets de troponina durante su atención en el SE; 20 horas semanales.
- Dos computadores para recolectar información de laboratorio e historias clínicas; 20 horas semanales.
- 1 computador con Office Versión 13 y los paquetes estadísticos Minitab Versión 18 y SPSS Versión 24 para procesar los datos.

6. Aspectos éticos

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

7. Administración del proyecto

7.1. Cronograma

Diciembre 1-15 2017: diseño protocolo de investigación y pruebas piloto.

Diciembre 15-31 2017: recolección de datos.

Enero 1-15 2018: análisis de datos, entrega de resultados preliminares.

Enero 16-31 2018: redacción de artículo, sometimiento a revista indexada

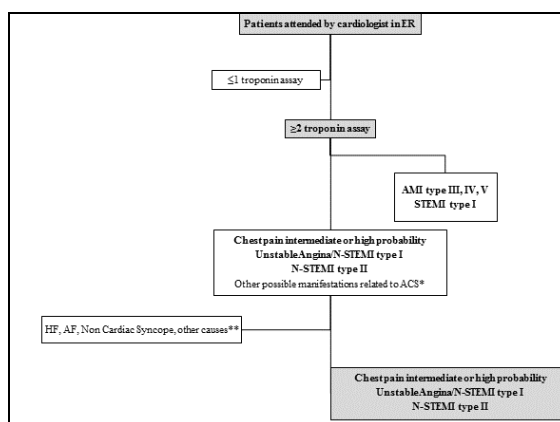
8. Resultados

Características generales.

Desde enero hasta junio del 2017 se realizaron 147 valoraciones por el Servicio de Cardiología en la ER y otras áreas; después de excluir las valoraciones prequirúrgicas y los pacientes que no cumplieron los criterios de elegibilidad, se identificaron 44 pacientes, atendidos consecutivamente que cumplieron con los criterios de inclusión definitivos; la mayoría de sexo masculino (70.4%) y adultos mayores (Tabla No. 1).

Los síntomas cardinales más frecuentes fueron dolor torácico atípico (40.9%) y dolor torácico típico (36.4%), seguidos de arritmias, disnea, palpitaciones, síncope con riesgo cardíaco y dolor torácico no cardíaco. La mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas y la atención inicial en la ER fue 19.5 horas y la mediana del puntaje de Comorbilidad de Charlson fue 4 .

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de pacientes.



Comparación de puntajes GRACE.

En la tabla 1 se presenta la distribución de los componentes que conforman el puntaje GRACE y se identificó que, al comparar con el resultado de la troponina inicial, al evaluar el delta de troponinas, la proporción de pacientes con definición de biomarcador miocárdico positivo disminuyó 25% y 31.8% en relación con los resultados de la troponina 1 y 2, respectivamente ($p < 0.05$, Tabla 1). Entre los componentes que hacen parte del GRACE cabe resaltar que, en promedio, la mayoría de los pacientes presentaban cifras de presión sistólica elevada, categoría I en la clasificación KK y aunque el nivel de creatinina no evidenciaba concentraciones muy elevadas, el percentil 25 presentó eTFG por debajo de 60 (48.9 mL/min/1,73 m²).

Tabla 1. Parámetros de los componentes del Puntaje GRACE.

Variables	N: 44 pacientes
Edad^a	73.5 (61-83)
Frecuencia cardíaca^a	80 (70-88)
Presión arterial sistólica^b	148.6 (35.6)
Creatinina^a	0.98 (0.76-1.39)
Desviación del segmento en el ECG^c	8 (18.2)
Troponinas anormales^c	
Troponina 1	33 (75)
Troponina 2	36 (81.8)
Troponina Delta	22 (50)
Clase KK (signos/síntomas)^c	
I	40 (90.9)
II	3 (6.8)
III	1 (2.3)

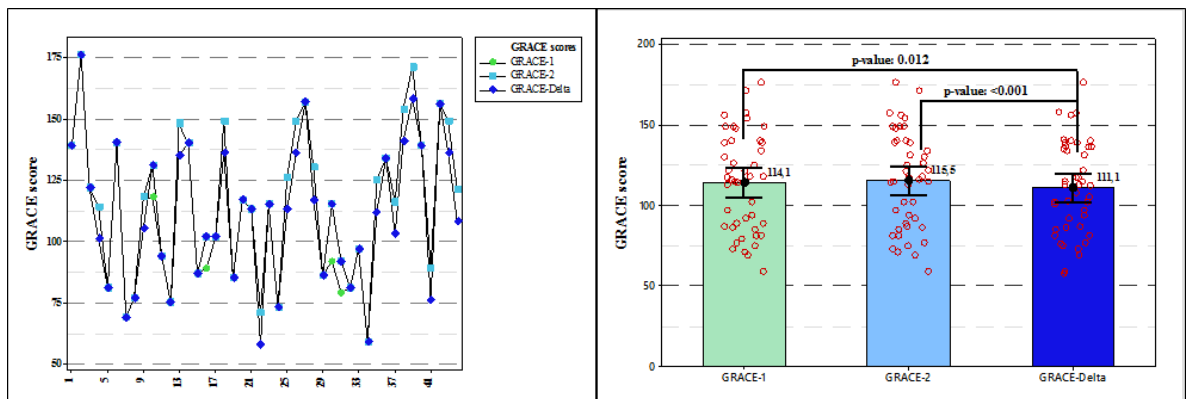
a: mediana (25th percentile - 75th percentile), **b:** media

(desviación estándar), **c:** conteo (proporción)

Cuando los puntajes GRACE calculados con las interpretaciones de las troponinas fueron menores, en la mayoría de los casos correspondieron al calculado con la interpretación del delta de troponinas o del primer resultado de troponinas. El promedio (DE) del puntaje GRACE-1 fue 114.14 y GRACE-2 115.55, con diferencia de -1.40 puntos (CI90% -2.59 - -0.21) al comparar entre ambas,

identificando que, el GRACE-2 presentaba un valor más elevado que el primero (one-tail p-value: 0.026; paired T-test). El promedio (DE) del puntaje GRACE-delta fue menor que GRACE-1 y GRACE (Figura 2).

Figura 2. Puntaje GRACE calculado con la troponina 1, troponina 2 y delta de troponinas.



Comparación de los puntajes GRACE calculados con la troponina 1, troponina 2 y delta de troponinas; en ambas figuras el GRACE calculado con la troponina 1 se representa con el color verde claro, el calculado con la troponina 2 con color azul claro y el calculado con el delta de troponina con azul oscuro. La figura de la izquierda muestra los tres puntajes GRACE calculados, de manera consecutiva a cada paciente. La figura de la derecha muestra los intervalos de confianza de la media de cada puntaje GRACE calculado.

Por último, al comparar las estratificaciones de riesgo coronario establecidas con los puntajes GRACE-1, GRACE-2 y GRACE delta, se identificó que, 22.7% presentaban sesgo en la estratificación y en la mayoría fue secundario a sobre-estratificación del riesgo coronario (Figura 3).

Figura 3. Comparación del riesgo coronario estratificado según el puntaje GRACE.

GRACE-1	GRACE-2	GRACE-Delta
139	139	139
176	176	176
122	122	122
114	114	101
81	81	81
140	140	140
69	69	69
77	77	77
118	118	105
118	131	131
94	94	94
75	75	75
148	148	135
140	140	140
87	87	87
89	102	102
102	102	102
149	149	136
85	85	85
117	117	117
113	113	113
71	71	58
115	115	115
73	73	73
126	126	113
149	149	136
157	157	157
130	130	117
86	86	86
92	115	115
79	92	92
81	81	81
97	97	97
59	59	59
125	125	112
134	134	134
116	116	103
154	154	141
171	171	158
139	139	139
89	89	76
156	156	156
149	149	136
121	121	108

Los colores identifican la categoría de estratificación del riesgo coronario según lo establecido en la escala GRACE: azul riesgo bajo, amarillo riesgo intermedio, rojo riesgo alto.

Discusión.

La presente investigación permitió identificar diferencias en la estratificación del riesgo coronario, al utilizar los resultados de las troponinas solicitadas secuencialmente, en comparación con el delta de troponinas.

La institución privada donde se desarrolló esta investigación atiende entre 11.000-14.000 urgencias mensuales, siendo el trauma es el principal motivo de consulta (60%), seguido por las emergencias cardiovasculares (15-22%). Loss convenios administrativos, ubicación geográfica, condición demográfica del área de influencia y disponibilidad de recursos asistenciales de tipo cardiovascular, entre ellos, Unidad de Cuidados Coronarios y Hemodinamia, crean el escenario requerido para atender la demanda de pacientes con condiciones cardiovasculares de tipo coronario.

Las troponinas son el biomarcador miocárdico por excelencia, dada su especificidad por este tejido, en comparación con otros biomarcadores previamente implementados (17-19). Por lo anterior y por su capacidad de predecir desenlaces relevantes en pacientes con SCA, permitió integrarlas, junto con otras variables predictoras, en escalas que pronosticaban MACEs (20-24); entre ellas, el TIMI y GRACE score han demostrado las mejores capacidades operativas y calibración, y

han sido adoptadas por las Sociedades Americana y Europea de Cardiología como estándar de diagnóstico y pronóstico en el contexto del SCA (2, 3, 25, 26). El GRACE score presenta las siguientes ventajas operativas sobre el TIMI score dado que sólo requiere datos del examen físico, la condición clínica de ingreso del paciente (signos vitales) y el resultado de paraclínicos básicos (electrocardiograma, troponina y creatinina); con esta información obtenida de manera fácil y rutinaria, el GRACE score mantiene y, en algunos estudios, supera las capacidades operativas para discriminar pacientes con SCA o STEMI/N-STEMI en la SE, además es muy útil para predecir MACEs y mortalidad a los 30 días o 6 meses posteriores al evento (22-24).

A pesar de las utilidades de las escalas de riesgo, específicamente el GRACE score, en ellas subyace un sesgo natural: el desajuste con respecto al cambio en la interpretación de los biomarcadores miocárdicos, una variación relativamente nueva, no contemplada durante el diseño y validación de la escala (6). Nosotros identificamos diferencias al calcular el GRACE score y en la estratificación del riesgo coronario, al utilizar los resultados de las troponinas individuales y de la troponina delta. Cabe aclarar que los registros clínicos seleccionados, solo incluyeron pacientes que requerían la aplicación del GRACE score, excluyendo pacientes que, con o sin el GRACE score, ameritaban una terapia invasiva (trombólisis o PCI) o con diagnósticos clínicos con alta probabilidad de sesgo (falsos positivos), por ejemplo, falla cardíaca o renal agudizada, entre otros. Por lo anterior, consideramos que logramos excluir la mayoría de las condiciones clínicas, que influyeran en la diferencia entre las troponinas individuales y la delta. Tanto los estudios iniciales, como los recientes, que han implementado troponinas de alta

sensibilidad, establecieron la utilidad del delta de troponinas y son concordantes con el sesgo en la estratificación al utilizar los resultados individuales de las troponinas, además han demostrado su utilidad como predictor de MACEs (9, 10, 16, 27-29). Aunque la toma de decisiones en el contexto del SCA a partir de la interpretación del delta de troponina se integró en las guías y estándares de manejo, no ha sido acoplada en los puntajes de riesgo coronario utilizados en el SE, incluido el HEART score, que modificó la interpretación antigua de biomarcador positivo o negativo, hacía un nivel de positividad, pero manteniendo la primera troponina como el biomarcador requerido para evaluar el riesgo (30, 31).

Identificamos correlación entre el puntaje de Charlson y los puntajes de GRACE calculados, principalmente GRACE-1 y GRACE-2; una regresión multivariante que incluyó como predictor el Charlson score para predecir los puntajes GRACE, evidenció que la influencia del Charlson score osciló entre 3.43-9.37 puntos de GRACE (coeficiente β), predominantemente para los puntajes GRACE-1 y GRACE-2; lo anterior pudo deberse a la colinealidad entre algunas variables o categorías encontradas en el GRACE y Charlson score, entre ellas la edad y la presencia de enfermedad renal crónica.

El carácter retrospectivo de la investigación pudo ser una limitante, dada la posibilidad de seleccionar historias clínicas con resultados influyentes, esto fue evitado al incluir registros consecutivos que cumplieran con los criterios de elegibilidad; otra limitación fue la falta de evaluación del tiempo entre la toma de la primera y segunda troponinas, que pudo afectar los resultados. Por último, aunque incluimos pacientes con tiempos de evolución, entre el inicio de los síntomas y toma de la primera troponina prolongados, condición que excluiría la necesidad de la

segunda troponina, no se identificó correlación entre esta variable y los puntajes GRACE calculados.

Esta investigación demostró que, al comparar la estratificación del riesgo coronario, utilizando el delta de troponinas en relación con la troponina inicial (ítem no aclarado en las guías), se evidenció un sesgo en la estratificación de los pacientes, ubicando al menos a uno de cada 5 en categorías que requerían procedimientos más invasivos y posiblemente mayor estancia hospitalaria.

Las conclusiones deben interpretarse como generadoras de hipótesis.

Se requieren estudios adicionales con seguimiento clínico más largo

9. Referencias

1. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016 Jul; 4(13): 256.
2. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Dec 23;64(24):e139-e228. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.
3. 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 Jan 14;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
4. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for

prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000 Aug 16;284(7):835-42.

5. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006 Nov 25;333(7578):1091.
6. Bekler A, Altun B, Gazi E, Temiz A, Barutçu A, Güngör Ö, et al. Comparison of the GRACE risk score and the TIMI risk index in predicting the extent and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol*. 2015 Oct;15(10):801-6. doi: 10.5152/akd.2014.5802.
7. Zhu H, Xue H, Wang H, Chen Y, Zhou S, Tian F, et al. Risk stratification and prognostic value of GRACE and TIMI risk scores for female patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Mar 15;8(3):4038-44.
8. Zhu H, Xue H, Wang H, Chen Y, Zhou S, Tian F, et al. Risk stratification and prognostic value of GRACE and TIMI risk scores for female patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Minerva Cardioangiol*. 2015 Jun;63(3):171-8.
9. Wu AH. Interpretation of high sensitivity cardiac troponin I results: reference to biological variability in patients who present to the emergency room with chest pain: case report series. *Clin Chim Acta*. 2009 Mar;401(1-2):170-4. doi: 10.1016/j.cca.2008.12.004.

- 10.** Cullen L, Parsonage WA, Greenslade J, Lamanna A, Hammett CJ, Than M, et al. Delta troponin for the early diagnosis of AMI in emergency patients with chest pain. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 3;168(3):2602-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.044.
- 11.** Aldous S, Pemberton C, Richards AM, Troughton R, Than M. High-sensitivity troponin T for early rule-out of myocardial infarction in recent onset chest pain. *Emerg Med J.* 2012 Oct;29(10):805-10. doi: 10.1136/emered-2011-200222.
- 12.** Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
- 13.** Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967 Oct;20(4):457-64.
- 14.** Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604-12.
- 15.** Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J; IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. *Clin Chem.* 2017 Jan;63(1):73-81. doi: 10.1373/clinchem.2016.255109.
- 16.** Kozinski M, Krintus M, Kubica J, Sypniewska G. High-sensitivity cardiac troponin assays: From improved analytical performance to enhanced risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2017 May;54(3):143-172. doi: 10.1080/10408363.2017.1285268.
- 17.** Hamm CW, Katus HA. New biochemical markers for myocardial cell injury. *Curr Opin Cardiol.* 1995 Jul;10(4):355-60.

- 18.** Kost GJ, Kirk JD, Omand K. A strategy for the use of cardiac injury markers (troponin I and T, creatine kinase-MB mass and isoforms, and myoglobin) in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Arch Pathol Lab Med.* 1998 Mar;122(3):245-51.
- 19.** Apple FS, Christenson RH, Valdes R Jr, Andriak AJ, Berg A, Duh SH, et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction. *Clin Chem.* 1999 Feb;45(2):199-205.
- 20.** Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000 Aug 16;284(7):835-42.
- 21.** Morrow DA, Antman EM, Parsons L, de Lemos JA, Cannon CP, Giugliano RP, et al. Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3. *JAMA.* 2001 Sep 19;286(11):1356-9.
- 22.** Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Global Registry of Acute Coronary Events Investigators, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003 Oct 27;163(19):2345-53.
- 23.** Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006 Nov 25;333(7578):1091.

- 24.** Elbarouni B, Goodman SG, Yan RT, Welsh RC, Kornder JM, Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE(2)) Investigators, et al. Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. *Am Heart J.* 2009 Sep;158(3):392-9. doi: 10.1016/j.ahj.2009.06.010.
- 25.** Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cabanas-Grandío P, Agra-Bermejo RM, Gestal-Romari S, Pereira-López E, et al. Walking beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) model in the death risk stratification during hospitalization in patients with acute coronary syndrome: what do the AR-G (ACTION [Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network] Registry and GWTG [Get With the Guidelines] Database), NCDR (National Cardiovascular Data Registry), and EuroHeart Risk Scores Provide? *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 Nov;5(11):1117-25. doi: 10.1016/j.jcin.2012.06.023.
- 26.** Abu-Assi E, Ferreira-González I, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, Heras M, Bueno H, et al. ¿"Do GRACE (Global Registry of Acute Coronary events) risk scores still maintain their performance for predicting mortality in the era of contemporary management of acute coronary syndromes?" *Am Heart J.* 2010 Nov;160(5):826-834.e1-3. doi: 10.1016/j.ahj.2010.06.053.
- 27.** Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C, Wild P, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA.* 2011 Dec 28;306(24):2684-93. doi: 10.1001/jama.2011.1896.
- 28.** Sanchis J, Abellán L, García-Blas S, Mainar L, Mollar A, Valero E, et al. Usefulness of delta troponin for diagnosis and prognosis assessment of non-ST-

segment elevation acute chest pain. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016 Sep;5(5):399-406. doi: 10.1177/2048872615593534.

29. Apple FS, Smith SW, Pearce LA, Murakami MM. Delta changes for optimizing clinical specificity and 60-day risk of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome utilizing the ADVIA Centaur TnI-Ultra assay. *Clin Biochem*. 2012 Jul;45(10-11):711-3. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.02.030.
30. Six AJ, Backus BE, Kelder JC. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Neth Heart J*. 2008 Jun;16(6):191-6.
31. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Bosschaert MA, Mast EG, Mosterd A, et al. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 3;168(3):2153-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.255.
32. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) [Internet]. University of Massachusetts Medical School: 32. outcomes-umassmed.org; 1998-2018 [fecha de acceso, 20-01-2018]. Disponible en: <http://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/default.aspx>