

IMPACTO DE LOS NIVELES SÉRICOS DE TROPONINA EN LA MORTALIDAD GENERAL A LARGO PLAZO

GRADO EN MEDICINA

AUTOR: Francisco Andrés Martínez Ortiz.

TUTOR: Bernardino Roca Villanueva.

Castellón, 14 de Abril de 2021.

Departamento de Medicina de la Universitat Jaume I y Servicio de
Medicina Interna del Hospital General Universitario de Castellón.

ÍNDICE DE CONTENIDOS



UNIVERSITAT
JAUME·I





TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG)- MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas).

TÍTULO del TFG: IMPACTO DE LOS NIVELES SÉRICOS DE TROPONINA EN LA MORTALIDAD GENERAL A LARGO PLAZO.

ALUMNO/A: Francisco Andrés Martínez Ortiz.

DNI: 23314818V.

PROFESOR/A TUTOR/A: Bernardino Roca Villanueva.

Fdo (Tutor/a):

Firmado por ROCA VILLANUEVA BERNARDINO
MANUEL - 73373853N el día 31/03/2021 con
un certificado emitido por AC FNMT
Usuarios

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno): No procede.

ÍNDICE

1_ RESUMEN.....	4
2_ ABSTRACT.....	5
3_ EXTENDED SUMMARY	6
3.1_ OBJECTIVE	6
3.2_ METHOD.....	6
3.3_ MAIN CONCLUSIONS	7
4_ INTRODUCCIÓN.....	8
5_ MATERIAL Y MÉTODO	10
5.1_ TIPO DE DISEÑO.	10
5.2_ POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	10
5.3_ OBTENCIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO.	10
5.4_ VARIABLES DE ESTUDIO.....	10
5.5_ DATOS DE SEGUIMIENTO.	11
5.6_ CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	11
5.7_ TAMAÑO DE LA MUESTRA.	11
5.8_ ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	12
6_ RESULTADOS	13
6.1_ CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO.	13
6.2_ DATOS DE LOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO QUE FALLECEN DURANTE EL SEGUIMIENTO.....	13
6.3_ ANÁLISIS MULTIVARIABLE.	16
7_ DISCUSIÓN.....	18
7.1_ NUESTROS RESULTADOS EN EL CONTEXTO DE LA LITERATURA EXISTENTE	18
7.2_ LIMITACIONES Y FORTALEZAS DE NUESTRO ESTUDIO.....	19
8_ REFERENCIAS	20

1_ RESUMEN

OBJETIVO: Determinar el impacto de la elevación de la concentración sérica de troponina de alta sensibilidad y de los factores sociodemográficos y analíticos básicos que se obtienen en la práctica clínica habitual en la mortalidad a largo plazo.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de cohorte, realizado en el Hospital General de Castellón. Se incluye a todos los pacientes atendidos entre el 1 de octubre de 2014 y el 30 de septiembre de 2015 a los que se les ha realizado una determinación de troponina ultrasensible T. Se realiza una regresión logística para determinar factores relacionados con la mortalidad.

RESULTADO: Se incluye a 2766 pacientes, de los que han fallecido al final del seguimiento 1157 (42,57%). La mediana de días transcurridos entre la inclusión en el estudio y el fallecimiento es de 350, con un rango intercuartil de 23-1036. En el análisis multivariable, se encuentra una asociación entre la mayor mortalidad y las siguientes variables: mayor edad ($P < 0,001$), mayor nivel de glucosa ($P = 0,005$), mayor nivel de sodio ($P = 0,013$), menor nivel de cloro ($P = 0,033$), menor nivel de creatinfosfoquinasa ($P < 0,001$), mayor nivel de lactato deshidrogenasa ($P < 0,001$), mayor nivel de mioglobina ($P < 0,001$) y mayor nivel de troponina ultrasensible ($P = 0,010$).

CONCLUSIÓN: Encontramos una asociación de la mayor mortalidad con la mayor edad y con la elevación de los niveles de troponina, lactato deshidrogenasa y mioglobina.

PALABRAS CLAVE: troponina T, troponina ultrasensible, biomarcador, mortalidad.

2_ ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the impact of elevated serum ultrasensitive troponin level, sociodemographic details and basic analyses results used in conventional clinical practice on long-term mortality.

METHOD: Cohort study, carried out in Hospital General of Castellon, Spain. All patients attended from October 1, 2014 through September 30, 2015, who have been determined serum ultrasensitive troponin level are included. A logistic regression analysis is carried out to try to find factors associated with mortality.

RESULTADO: A total of 2766 patients are included, 1157 of them (42,57%) have died at the end of follow-up. Median of days from inclusion in the study to death is 350, with an interquartile range of 23-1036. The multivariable analysis shows an association of increased mortality with the following variables: older age ($P < 0.001$), higher level of serum glucose ($P = 0.005$), higher level of sodium ($P = 0.013$), lower level of chloride ($P = 0.033$), lower level of creatin phosphokinase ($P < 0.001$), higher level of lactate dehydrogenase ($P < 0.001$), higher level of myoglobin ($P < 0.001$) and higher level of ultrasensitive troponin ($P = 0.010$).

CONCLUSIÓN: An association is found between higher mortality and older age, and increased levels of ultrasensitive troponin, lactate dehydrogenase, and myoglobin.

KEY WORDS: troponin T, ultrasensitive troponin, biomarker, mortality.

3_ EXTENDED SUMMARY

3.1_ OBJECTIVE

In this study, we aim to increase knowledge on clinical value of serum ultrasensitive troponin in real-life clinical practice.

The main objective consists of assessing the impact of increased serum ultrasensitive troponin level in long-term overall mortality.

Other objectives consist of assessing if basic sociodemographic data and commonly used analyses results have an impact on long-term overall mortality, as cofactors of ultrasensitive troponin.

3.2_ METHOD

This is a long-term cohort study, that aims to increase knowledge on factors associated with overall mortality. The project is carried out in Hospital General of Castellon, Spain.

We include all patients who have at least one serum ultrasensitive troponin determination, performed for any clinical reason, from October 1, 2014 through September 30, 2015.

We exclude patients who have unavailable any of the study variables. All data of all variables are automatically obtained from the center electronic records. All variables used in the study are exclusively among those used in conventional clinical practice.

Baseline variables:

A) Sociodemographic:

- Date of birth.
- Date of inclusion in the study.
- Gender.
- Department where the patient is attended.

B) From serum analyses:

- Glucose.
- Creatinine.
- Sodium.
- Potassium.
- Chloride.

- Total creatin phosphokinase (CPK).
- Lactate dehydrogenase (LDH).
- Myoglobin.
- Ultrasensitive troponin.

Follow-up variable:

- Death registered or not on November 1, 2020, in the "Índice Nacional de Defunciones" of the "Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social" of the Spanish Government.

The project of the study had been approved by the center Ethics Committee. Data from participants are anonymized throughout the study.

Excel for Windows is used to recover and depurate data. SPSS Statistics for Windows is used to analyze data. Conventional descriptive and bivariable statistics is used, as needed. To try to find factors associated with mortality, a direct logistic regression analysis is used with the method "enter". Dependent variable is death or not during follow-up. Independent variables are all the others in the study. A level of significance of 0.05 is used in the study.

3.3_ MAIN CONCLUSIONS

A total of 2718 participants are included in the study, and 1157 of them (42.57%) die during follow-up. The median of days between inclusion and death is 350, with an interquartile range of 23 to 1036. In 48 patients (4.15 % of those who die) death takes place the same day of enrolling.

The multivariable model used discloses an association of death during follow-up with the following variables:

- Older age.
- Higher level of glucose.
- Higher level of sodium.
- Lower level of chloride.
- Lower level of CPK.
- Higher level of LDH.
- Higher level of myoglobin.
- Higher level of ultrasensitive troponin.

4_ INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del sistema circulatorio constituyen la principal causa de muerte para el conjunto de la población española ¹. En 2018, último año para el que hay datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística, al preparar este texto, se producen 120.859 fallecimientos por ese motivo, lo que supone un 28,3 % de todas las defunciones.

La isquemia cardíaca se define como la situación en la que el corazón recibe un inadecuado aporte sanguíneo para mantener sus funciones biológicas esenciales, con el consiguiente desequilibrio entre el aporte y la necesidad de oxígeno en el tejido miocárdico. Este proceso isquémico se puede establecer de forma aguda por aterotrombosis o por vasoespasmo ².

La isquemia cardíaca genera la muerte de las células miocárdicas con salida de sus componentes al torrente sanguíneo. En ese proceso hay un periodo inicial reversible en el que se produce una elevación de la concentración plasmática de K⁺. Posteriormente, hay salida de sustancias intermedias del metabolismo celular como el lactato y, finalmente, se llega a un estadio de daño irreversible en el que se liberan componentes enzimáticos con una mayor cardioespecificidad ³.

La sintomatología clínica y los hallazgos electrocardiográficos son relevantes para el diagnóstico de necrosis miocárdica, sin embargo, el diagnóstico más certero se basa en la actualidad generalmente en el análisis de los resultados de los marcadores biológicos. Entre las enzimas que actúan como biomarcadores de necrosis miocárdica destacan las troponinas cardíacas I y T ultrasensibles, y en menor medida la creatinfosfoquinasa, mioglobina y lactato deshidrogenasa. La medición de las troponinas cardíacas ha supuesto un considerable progreso en el diagnóstico del infarto agudo de miocardio y en menor medida de otras patologías cardíacas y extracardíacas ⁴.

Las troponinas se hallan situadas en el filamento fino del complejo tropomiosina de las células miocárdicas. Existen tres troponinas que están codificadas por tres genes diferentes: la troponina C, que se une al calcio, la troponina I, que inhibe la contracción muscular en ausencia de calcio, y la troponina T, que se une a la tropomiosina. Sólo las troponinas I y T tienen interés en la práctica clínica, al poseer isoformas cardioespecíficas con secuencias de aminoácidos que permiten distinguirlas inmunológicamente de las isoformas musculoesqueléticas.

Las troponinas cardíacas se detectan en la sangre a las 4 a 6 horas tras el inicio de la sintomatología isquémica, alcanzan valores máximos hacia las 12 horas, y a continuación descienden progresivamente a lo largo de los 10 días siguientes. La troponina T presenta un nivel máximo y un tiempo de normalización algo mayores que la troponina I ⁵.

A pesar de la indiscutible utilidad diagnóstica de las troponinas, su determinación presenta algunas desventajas, como son la necesidad de que transcurra un periodo de tiempo para poder detectar valores anormalmente elevados, o su posible elevación en enfermedades sistémicas y en patologías cardíacas no isquémicas.

Con el presente estudio pretendemos profundizar en el conocimiento del valor clínico de la elevación de los niveles de troponina en la práctica habitual. El objetivo principal consiste en evaluar el impacto de la elevación de los niveles séricos de troponina ultrasensible en la mortalidad general a largo plazo, y en determinar si los datos sociodemográficos básicos y los resultados analíticos esenciales habitualmente usados en la práctica clínica, tienen algún efecto significativo como cofactores en el objetivo principal del estudio.

5_ MATERIAL Y MÉTODO

5.1_ TIPO DE DISEÑO.

Se trata de un estudio prospectivo de cohorte, a largo plazo, para tratar de determinar qué impacto en la mortalidad general a largo plazo tienen los niveles séricos de troponina ultrasensible y los factores sociodemográficos y analíticos esenciales.

5.2_ POBLACIÓN DE ESTUDIO.

El estudio se desarrolla en los servicios de Análisis Clínicos y de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Castellón. La inclusión de participantes se inicia el 1 de octubre de 2014 y concluye el 30 de septiembre de 2015.

Se incluye en el estudio a todos los pacientes que, por cualquier motivo clínico, se les realiza un análisis de sangre en el que consta la determinación de los niveles séricos de troponina ultrasensible, en cualquiera de los servicios del centro, durante el periodo de estudio.

El único criterio de exclusión es la no disponibilidad de alguna de las variables usadas en el estudio.

5.3_ OBTENCIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO.

Los datos correspondientes a las variables del estudio se obtienen de las historias clínicas electrónicas de los pacientes, de un modo automatizado.

En el presente estudio se emplean únicamente datos que proceden de la práctica clínica habitual y que, por tanto, no suponen acción adicional alguna para los pacientes participantes, ni para el personal sanitario responsable de atender a los pacientes.

5.4_ VARIABLES DE ESTUDIO.

Datos sociodemográficos:

- Fecha de nacimiento.
- Fecha de inclusión en el estudio.
- Género.
- Servicio en el que es atendido.

Datos analíticos:

- Glucosa, mg/dL.
- Creatinina, mg/dL.

- Sodio, mmol/L.
- Potasio, mmol/L.
- Cloro, mmol/L.
- Creatinfosfoquinasa (CPK) total, UI/L.
- Lactato deshidrogenasa (LDH), UI/L.
- Mioglobina, ng/mL.
- Troponina ultrasensible T cardiaca, ng/L. En cada paciente se utiliza en el estudio únicamente la determinación más alta de todas las disponibles.

Todas las variables analíticas se determinan en una misma muestra de suero, de cada paciente.

5.5_ DATOS DE SEGUIMIENTO.

Del Índice Nacional de Defunciones del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, previa solicitud siguiendo el protocolo reglamentario, se obtiene de cada participante el dato de la variable fallecido o no, desde la inclusión en el estudio hasta el día 1 de noviembre de 2020, en que se consulta ese índice.

5.6_ CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Los datos identificativos de los participantes no son utilizados en ninguno de los análisis de los datos del estudio. Para obtener los datos relacionados con los fallecimientos, procedentes del Índice Nacional de Defunciones se emplea el número del documento nacional de identidad o bien el número de identidad extranjero.

Una vez obtenidos todos los datos necesarios, el número de identidad de cada participante es sustituido por un código, de modo que en los distintos cálculos y análisis de los datos no es posible la identificación de los participantes.

El proyecto del presente estudio es evaluado y aprobado por la Comisión de Investigación Clínica (CIC) del Departamento de Salud de Castellón, en 2014.

5.7_ TAMAÑO DE LA MUESTRA.

La mayoría de estudios de diseño similar al presente, consistente en la búsqueda de factores relacionados con una variable dependiente determinada, no incluyen un cálculo del tamaño de la muestra.

El presente estudio se planeó con 13 variables independientes y con al menos 2000 participantes, a la vista del volumen de determinaciones del nivel sérico de troponina de los tres años anteriores a su inicio, que siempre había sido superior a 2000 pacientes.

Con ello se tuvo en consideración al diseñarlo la conocida como "regla de 10", según la cual, por cada variable independiente debe haber al menos 10 participantes en el estudio ⁶.

5.8_ ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para la recogida, el registro y parte del depurado de datos se utilizan varias versiones del programa Excel para Windows (Microsoft Corporation, Remond Washington, USA).

Para completar el depurado de los datos y para su análisis estadístico se utiliza el programa SPSS Statistics, versión 24, para Windows (IBP., Chicago, Illinois, USA).

Para resumir las variables discretas se utilizan los valores absolutos y las frecuencias. Para resumir las variables continuas se utilizan la media aritmética y la desviación estándar, si poseen una distribución normal, o la mediana y el rango intercuartil, si poseen una distribución no normal. Para evaluar la normalidad de las distintas variables se usa el coeficiente de asimetría y la curtosis, así como histogramas y gráficos Q-Q de normalidad.

Para comparar dos variables discretas se utiliza la prueba ji al cuadrado (χ^2). Para comparar dos variables continuas se utilizan la prueba t de Student para muestras independientes, cuando se trata de variables con distribución normal, o la prueba U de Mann-Whitney, la prueba de Wilcoxon de rangos asignados o la prueba de Kruskal-Wallis H cuando se trata de variables con distribución no normal.

Para tratar de encontrar factores relacionados con la mortalidad se lleva a cabo un análisis de regresión logística con el método "enter" La variable dependiente es fallecimiento o no durante todo el periodo de seguimiento. Las variables independientes son el resto de variables del estudio.

En todas las pruebas estadísticas realizadas en el estudio se utiliza un nivel de significación de $P < 0,05$, de una cola o de dos colas, dependiendo de las características de cada análisis.

6_ RESULTADOS

6.1_ CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO.

Durante el periodo de inclusión en el estudio se realizan un total de 4397 determinaciones séricas de troponina ultrasensible, de las cuales 1631 pertenecen a pacientes a los que se les realiza más de una determinación y 1985 pacientes a los que se les realiza una única determinación.

Como se ha estipulado en el protocolo de estudio, de cada paciente, si tiene más de una determinación de troponina ultrasensible, se selecciona únicamente la más alta de las disponibles. Por tanto, se incluye inicialmente en el estudio a 2766 pacientes. De 48 pacientes (1,7%) no resulta posible obtener datos de seguimiento, por dificultades en su correcta identificación. Por tanto, finalmente se incluye en el estudio a 2718 pacientes.

6.2_ DATOS DE LOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO QUE FALLECEN DURANTE EL SEGUIMIENTO.

El periodo de seguimiento del estudio oscila entre los cinco años y un mes y los seis años y un mes.

En las Tablas 1 y 2 se resumen los principales resultados del estudio, y se comparan los datos de los participantes que no son éxitos con los de los que son éxitos durante el seguimiento.

Durante ese periodo de seguimiento fallecen un total de 1157 participantes (42,57 %). La mediana de la edad de esos participantes al fallecer es de 82 años y el rango intercuartil de 73-88 años. En la figura 1 aparece la representación gráfica de la distribución completa de la edad de esos pacientes al fallecer.

La mediana del número de días transcurridos entre la inclusión de los participantes en el estudio y su fallecimiento es de 350 días y el rango intercuartil de 23-1036 días. En 48 pacientes (4,15 %) se produce el fallecimiento el mismo día de la inclusión en el estudio, en 35 (3,03 %) el día siguiente y en 83 (7,18 %) entre los días segundo y quinto tras la inclusión. En la Figura 2 aparece la representación gráfica de la distribución completa de esos mismos datos.

Tabla 1. Datos basales de las variables continuas de los participantes que no son éxitos comparados con los de los que son éxitos durante el seguimiento.

--	No éxitos N = 1.561 (57,43 %)			Éxitos N = 1.157 (42,57 %)			Dif.
	Mediana	Rango IC		Mediana	Rango IC		
Edad, años	64,00	50,00	74,00	80,00	72,00	86,00	<0,001
Gluc., mg/dL	110,80	95,00	138,80	125,60	102,50	165,00	<0,001
Crea., mg/dL	0,89	0,75	1,08	1,16	0,89	1,73	<0,001
Na, mmol/L	138,00	136,00	140,00	138,10	135,00	140,90	0,756
K, mmol/L	4,10	3,80	4,40	4,20	3,80	4,70	<0,001
Cl, mmol/L	104,00	101,60	106,30	102,20	98,70	106,30	<0,001
CPK, UI/L	100,00	63,00	187,00	73,00	41,00	160,00	<0,001
LDH, UI/L	407,30	341,30	532,50	476,10	374,00	645,80	<0,001
Miog., ng/mL	43,00	27,00	84,00	86,00	44,00	212,20	<0,001
Trop., ng/L	12,98	5,64	37,03	43,87	21,02	100,80	<0,001

N, número de paciente (porcentaje del total); Dif., diferencia entre el grupo "No éxitos" y el grupo "Éxitos"; Gluc., glucosa; Crea., creatinina; Na, sodio; K, potasio; Cl, cloro; CPK, enzima creatinfosfoquinasa; LDH, enzima lactato deshidrogenasa; Miog., mioglobina; Trop., troponina ultrasensible T cardiaca.

Tabla 2. Datos basales de las variables discretas de los participantes que no son éxitos comparados con los de los que son éxitos durante el seguimiento.

--	No éxitos N = 1.561 (57,43 %)		Éxitos N = 1.157 (42,57 %)		Total N = 2.718 (100,00)		Dif.
--	N	% *	N.	% *	Total	% *	P
Género	--	--	--	--	--	--	--
Hombre	922	58,58	652	41,42	1.574	100,00	0,157
Mujer	639	55,86	505	44,14	1.144	100,00	0,157
Servicio	--	--	--	--	--	--	--
Urgencias	995	61,46	624	38,54	1.619	100,00	<0,001
Otro	566	51,50	533	48,50	1.099	100,00	<0,001

N, número de pacientes; Dif., diferencia entre el grupo "No éxitos" y el grupo "Éxitos"; * Porcentaje por filas.

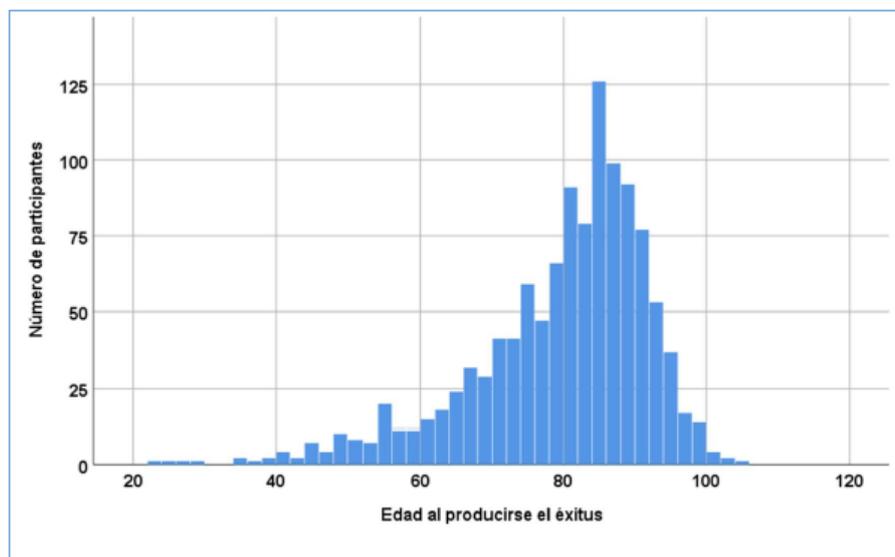


Figura 1. Histograma de la distribución de la edad de los pacientes que son éxitos durante el seguimiento.

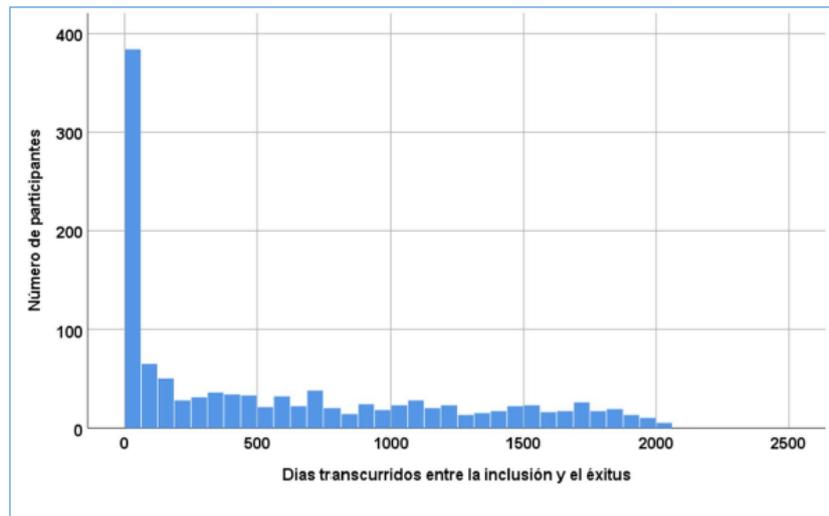


Figura 2. Histograma de la distribución del número de días transcurridos entre la inclusión en el estudio y el día del éxitus en los pacientes que fallecen durante el seguimiento.

6.3_ ANÁLISIS MULTIVARIABLE.

Se realiza una regresión logística directa con el método “enter”. Como variables independientes se usan las 12 especificadas en las Tablas 1 y 2 a excepción de la variable “éxitus durante el seguimiento”, que es la variable dependiente. El análisis del modelo completo frente al modelo de la constante sola es estadísticamente significativo χ^2 59,603; $P < 0,001$. Ello indica que las variables independientes son útiles para predecir de forma fiable a la variable dependiente. La variación en la variable dependiente explicada por las variables independientes es moderada, con un coeficiente R al cuadrado de Cox y Snell = 0,340 y un coeficiente R al cuadrado de Nagelkerke = 0,457. La predicción de la no ocurrencia de éxitus es correcta en el 81,10 % de los casos, mientras que la predicción de la ocurrencia de éxitus es correcta en el 71,74 % de los casos. Globalmente la predicción es correcta en el 77,12 % de los casos.

La tabla 3 muestra los coeficientes de regresión, los niveles de significación estadística y el resto de datos correspondientes a cada una de las variables independientes de la regresión. Como puede comprobarse en dicha tabla, existe una asociación entre “éxitus durante el seguimiento” y las siguientes variables:

- Mayor edad.
- Mayor nivel de glucosa.
- Mayor nivel de sodio.
- Menor nivel de cloro.
- Menor nivel de CPK.

- Mayor nivel de LDH.
- Mayor nivel de mioglobina.
- Mayor nivel de troponina ultrasensible.

Tabla 3. Análisis multivariable del estudio. Regresión logística directa con el método "enter". Coeficiente de regresión, niveles de significación estadística y resto de datos correspondientes a cada una de las variables de la regresión.

--	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Edad	,066	,004	232,255	1	,000	1,069
Género	,186	,104	3,209	1	,073	1,204
Servicio	,154	,112	1,900	1	,168	1,167
Glucosa	,881	,311	8,027	1	,005	2,413
Creatinina	,012	,290	,002	1	,967	1,012
Sodio	,037	,015	6,175	1	,013	1,038
Potasio	,090	,084	1,153	1	,283	1,094
Cloro	-,026	,012	4,543	1	,033	,974
CPK	-1,879	,161	135,484	1	,000	,153
LDH	2,059	,293	49,312	1	,000	7,842
Mioglobina	1,677	,156	115,766	1	,000	5,347
Troponina ultrasensible	,226	,087	6,704	1	,010	1,253
Constante	-15,013	1,923	60,921	1	,000	,000

B, coeficiente de regresión; S.E., error estándar; df, grados de libertad; Sig, significación estadística o P; Exp(B), odds ratio.

7_ DISCUSIÓN

7.1_ NUESTROS RESULTADOS EN EL CONTEXTO DE LA LITERATURA EXISTENTE

Nuestro estudio pone de manifiesto que la troponina ultrasensible es ampliamente utilizada en la evaluación de los pacientes con sospecha de patología cardiovascular, y no solo en los servicios de urgencias sino también en otros ámbitos hospitalarios. Ello sin duda es reflejo del indudable valor clínico de ese biomarcador.

Los resultados de nuestro estudio ratifican, como cabía esperar, que la troponina ultrasensible no solo es un marcador biológico de gran utilidad para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica, sino que es además un marcador de riesgo elevado de fallecimiento a lo largo del tiempo ⁷. Según nuestros datos, ese efecto se mantiene a lo largo de los años, aunque con una tendencia a disminuir ligeramente.

Nuestro estudio muestra también como, analizando los datos que rutinariamente se solicitan a los pacientes en la práctica clínica habitual, es posible obtener información adicional sobre el riesgo de fallecimiento a largo plazo, como complemento de la información proporcionada por los niveles de troponina ultrasensible.

Es evidente que la mayor edad es un factor de riesgo de fallecimiento, como también reflejan nuestros resultados. Algo más llamativo en nuestro estudio resulta la asociación del mayor nivel de glucosa con el mayor riesgo de fallecimiento, también detectada en estudios previos ⁸. La diabetes es un importante factor de riesgo cardiovascular, que puede explicar esa asociación. Asimismo, el estrés relacionado con un evento cardiovascular agudo, como el síndrome coronario agudo, puede causar hiperglucemia ⁹, lo cual podría ser una explicación adicional de esa asociación.

También encontramos en nuestro estudio una asociación del mayor nivel de sodio y el menor nivel cloro en la sangre con el mayor riesgo de fallecimiento. Tanto en el caso de la hipernatremia como en el de la hipocloremia, existen otros estudios que encuentran esa misma asociación ^{10,11}. No obstante, en nuestro análisis multivariable, en ambos casos el coeficiente de regresión es realmente pequeño y el grado de significación estadística limitado, por lo cual el auténtico valor clínico de esas dos asociaciones encontradas parece cuestionable.

A la vista de los coeficientes de regresión y los niveles de significación estadística encontrados en el análisis multivariable de nuestro estudio, las principales asociaciones de la mayor mortalidad son con el menor nivel de CPK y el mayor nivel de LDH y de mioglobina.

La asociación de la mayor mortalidad con el menor nivel de CPK resulta en parte inesperada, porque tradicionalmente, antes de disponerse de la determinación de troponinas, se consideraba a esa enzima como un marcador de cardiopatía isquémica. No obstante, realmente en el diagnóstico de la cardiopatía isquémica se utilizaba la isoenzima CPK-MB ¹², y no la CPK total, que es la utilizada en nuestro estudio. La CPK total es claramente poco específica de lesión miocárdica, porque procede en su mayor parte de la musculatura esquelética y no del miocardio.

La asociación de la mayor mortalidad con el mayor nivel de LDH es totalmente congruente con el conocimiento existente sobre esa enzima, que tiende a elevarse en las fases subagudas de la cardiopatía isquémica pero también en numerosas otras patologías, muchas de ellas con mal pronóstico ¹³.

Finalmente la asociación de la mayor mortalidad con el mayor nivel de mioglobina encontrado en nuestro estudio también es acorde con la literatura existente al respecto ¹⁴.

7.2_ LIMITACIONES Y FORTALEZAS DE NUESTRO ESTUDIO

La principal limitación de nuestro estudio es su diseño abierto, el cual es bien sabido que condiciona su validez interna. Aunque resulta evidente que en un estudio de estas características no resulta factible aplicar metodologías propias de otros diseños, como las de los ensayos clínicos, por motivos obvios.

Otro inconveniente de nuestro estudio es la no disponibilidad de los datos de una pequeña proporción de participantes, que son finalmente excluidos del estudio.

Entre las fortalezas de nuestro estudio figura el tipo de análisis multivariable usado, en concreto la regresión logística, considerada como uno de los tipos de análisis con requerimientos estadísticos más flexibles pero capaz de detectar asociaciones fiables. El hecho de que la proporción de participantes que son éxitos y que no lo son durante el seguimiento sea similar también proporciona fiabilidad a ese análisis multivariable ¹⁵.

Otra ventaja de nuestro estudio es la homogeneidad de la amplia muestra usada, ya que se incluye a todos los pacientes a los que se les realiza una determinación de troponina ultrasensible durante un año, y los análisis clínicos realizados para el estudio se llevan a cabo en su totalidad en un mismo laboratorio. A la vista de todo ello consideramos que los resultados obtenidos con nuestro estudio suponen un avance en el conocimiento del impacto a largo plazo de los factores sociodemográficos y clínicos en la mortalidad general, que además proporciona conclusiones congruentes con el conocimiento que existía previamente sobre la misma materia.

8_ REFERENCIAS

1. Sotos-Prieto M, Ortolá R, Ruiz-Canela M, Garcia-Esquinas E, Martínez-Gómez D, Lopez-Garcia E, et al. Association between the Mediterranean lifestyle, metabolic syndrome and mortality: a whole-country cohort in Spain. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2021;20(1):5. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01195-1>
2. Morrow DA. The Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction and the Emerging Importance of Myocardial Injury. *Circulation* [Internet]. 2020;141(3):172-175. Available from: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.044125>
3. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Apr 7;42(14):1289–1367. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
4. Savonnet M, Rolland T, Cubizolles M, Roupioz Y, Buhot A. Recent advances in cardiac biomarkers detection: From commercial devices to emerging technologies. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. 2021;194:113777. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113777>
5. Kaier TE, Alaour B, Marber M. Cardiac troponin and defining myocardial infarction. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2021 Jan 17; Available from: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa331>.
6. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the Rule of Ten Events per Variable in Logistic and Cox Regression. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2007 Mar 15;165(6):710–718. Available from: <https://doi.org/10.1093/aje/kwk052>
7. Tjora HL, Steiro O-T, Langørgen J, Bjørneklett R, Nygård OK, Skadberg Ø, et al. Cardiac Troponin Assays With Improved Analytical Quality: A Trade-Off Between Enhanced Diagnostic Performance and Reduced Long-Term Prognostic Value. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020;9(23):e017465. Available from: <https://doi.org/10.1161/jaha.120.017465>
8. Elangovan A, Cattamanchi S, Farook A, Trichur R. Validation of predicting hyperglycemic crisis death score: A risk stratification tool for appropriate disposition of hyperglycemic crisis patients from the emergency department. *J Emerg Trauma Shock* [Internet]. 2018 Apr 1;11(2):104–10. Available from: https://doi.org/10.4103/jets.jets_2_17
9. Takada JY, Ramos RB, Roza LC, Avakian SD, Ramires JAF, Mansur A de P. In-hospital death in acute coronary syndrome was related to admission glucose in men but not in women. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2012;11:47. Available from: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-47>

10. Pin-on P, Saringkarinkul A, Punjasawadwong Y, Kacha S, Wilairat D. Serum electrolyte imbalance and prognostic factors of postoperative death in adult traumatic brain injury patients: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018;97(45):e13081. Available from: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000013081>
11. Kondo T, Yamada T, Tamaki S, Morita T, Furukawa Y, Iwasaki Y, et al. Serial Change in Serum Chloride During Hospitalization Could Predict Heart Failure Death in Acute Decompensated Heart Failure Patients. *Circ J* [Internet]. 2018;82(4):1041–1050. Available from: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0938>
12. Fagel ND, Amoroso G, Vink MA, Slagboom T, van der Schaaf RJ, Herrman J-P, et al. An immediate or early invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: The OPTIMA-2 randomized controlled trial. *Am Heart J* [Internet]. 2021;234:42–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.01.001>
13. Wu L-W, Kao T-W, Lin C-M, Yang H-F, Sun Y-S, Liaw F-Y, et al. Examining the association between serum lactic dehydrogenase and all-cause mortality in patients with metabolic syndrome: a retrospective observational study. *BMJ Open* [Internet]. 2016 May 1;6(5):e011186. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011186>
14. Karaismailoğlu E, Dikmen ZG, Akbıyık F, Karaağaoğlu AE. A statistical approach to evaluate the performance of cardiac biomarkers in predicting death due to acute myocardial infarction: time-dependent ROC curve. *Turkish J Med Sci* [Internet]. 2018 Apr;48(2):237–245. Available from: <https://doi.org/10.3906/sag-1708-108>
15. Schober P, Vetter TR. Logistic Regression in Medical Research. *Anesth Analg* [Internet]. 2021;132(2):365-366. Available from: <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000005247>

**IMPACTO DE LOS NIVELES SÉRICOS DE TROPONINA EN LA
MORTALIDAD GENERAL A LARGO PLAZO**

Francisco Andrés Martínez Ortiz

