

VNIVERSITAT Đ VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina 3139



Tesis Doctoral

DESARROLLO DE UN ALGORITMO BASADO EN TÉCNICAS DE
MACHINE LEARNING PARA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE
PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO Y PRIMERA
DETERMINACIÓN DE TROPONINA NEGATIVA.

Presentada por

Agustín Fernández Cissal

Dirigida por

Prof. D. Juan Sanchis Forés

Prof. D. Julio Núñez Villota

Agradecimientos

A mis compañeros del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario y en especial a los de la Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista.

A los directores de esta tesis, por su inestimable ayuda para poder llevar a buen término esta tesis.

A mi hermano Ricardo que me contagió de la pasión por la investigación.

A mis padres, por inculcarme la prioridad del estudio y haberme dado el soporte material y, sobre todo, el emocional en cada paso de mi vida.

A Ana.

1	TABLAS	8
2	FIGURAS	9
3	LISTADO DE ABREVIATURAS	12
4	INTRODUCCIÓN	17
4.1	Epidemiología de la enfermedad cardiovascular y factores de riesgo	18
4.2	Dolor torácico agudo	22
4.2.1	Definición y características.....	22
4.2.2	Epidemiología.....	26
4.2.3	Etiología.....	29
4.3	La cardiopatía isquémica	31
4.3.1	Definición y fisiopatología.....	31
4.3.2	Síndrome coronario crónico.....	35
4.3.3	Síndrome coronario agudo	37
4.3.4	Clasificación	40
4.4	Biomarcadores de daño miocárdico	40
4.4.1	Aspartato amino-transferasa	41
4.4.2	Lactato deshidrogenasa.....	42
4.4.3	Mioglobina.....	42
4.4.4	Proteína de unión a ácidos grasos de tipo cardíaco	42
4.4.5	Creatinkinasa	43
4.4.6	Troponina.....	45
4.5	Daño miocárdico	59
4.5.1	Definición de daño miocárdico	59

4.5.2	Infarto de miocardio.....	61
4.6	Estratificación del riesgo del dolor torácico agudo en urgencias.	66
4.6.1	Valoración clínica	67
4.6.2	Electrocardiograma	69
4.6.3	Troponina de alta sensibilidad	71
4.6.4	Escalas de riesgo	80
4.6.5	Importancia clínica de la troponina por debajo del percentil 99 ..	88
4.7	Técnicas de <i>aprendizaje automático</i>	90
4.7.1	Regresión logística.....	92
4.7.2	Gradient boosting.....	93
4.7.3	Redes neuronales artificiales.....	94
4.7.4	Aplicaciones del aprendizaje automático en dolor torácico	95
5	HIPÓTESIS	106
5.1	Hipótesis principal.....	107
5.2	Hipótesis secundarias	107
6	OBJETIVOS	109
6.1	Objetivo general	110
6.2	Objetivos específicos.....	110
7	MÉTODOS.	111
7.1	Diseño del estudio, entorno y pacientes	112
7.2	Recogida de datos y seguimiento.....	115

7.3	Prueba de troponina cardíaca	116
7.4	Medida de los objetivos	117
7.5	Análisis pronóstico de las variables clínicas, detección y concentraciones de troponina.	118
7.6	Predictores candidatos, selección de predictores y e importancia relativa	119
7.7	Cálculo del tamaño muestral	120
7.8	Derivación y validación interna de modelos de aprendizaje automático	121
7.8.1	Técnicas de aprendizaje automático.....	123
7.9	Derivación y validación interna del modelo de regresión logística	125
7.10	Puntuaciones de GRACE y HEART	129
7.11	Estrategia determinación única.....	129
7.12	Validación externa.....	129
7.12.1	Cálculo del tamaño de la muestra para la validación externa	129
7.13	Puntos de corte de alta precoz	130
7.14	Análisis estadísticos	130
8	RESULTADOS.....	135
8.1	Características de los pacientes	136

8.2	Análisis pronósticos de las concentraciones de troponina y variables clínicas.....	143
8.2.1	Concentraciones de troponina indetectables	143
8.2.2	Datos clínicos y troponina.....	144
8.2.3	Análisis de subgrupos	148
8.3	Rendimiento diagnóstico de las puntuaciones GRACE y HEART y de la estrategia única de hs-cTnT.....	150
8.4	Modelos predictivos.....	152
8.4.1	Derivación de los modelos y validación interna	152
8.4.2	Umbrales para alta precoz.....	158
8.4.3	Validación externa	158
9	DISCUSIÓN.....	167
10	LIMITACIONES.....	175
11	CONCLUSIONES	179
12	REFERENCIAS	181
13	PUBLICACIONES DERIVADAS DE ESTA TESIS DOCTORAL	221
13.1	Clinical History and Detectable Troponin Concentrations below the 99th Percentile for Risk Stratification of Patients with Chest Pain and First Normal Troponin	221
13.2	Machine learning-based models for risk stratification of patients with acute chest pain and normal cardiac troponin	222

1 Tablas

Tabla 1. Clasificación clínica tradicional de sospecha de dolor torácico isquémico.	23
Tabla 2. Etiología de dolor torácico agudo.....	30
Tabla 3. Clasificación de los ensayos de determinación de concentración de troponina.....	57
Tabla 4. Causas de daño miocárdico agudo y crónico.....	61
Tabla 5. Criterios diagnósticos de Saaby para el diagnóstico de infarto de miocardio tipo 2.....	64
Tabla 6. Terciles de riesgo de la escala GRACE para mortalidad intrahospitalaria y a 6 meses.....	85
Tabla 7. Resumen de estudios que utilizan aprendizaje automático para el diagnóstico y pronóstico de pacientes con dolor torácico inespecífico	100
Tabla 8. Criterios de inclusión y exclusión de la cohorte de derivación.	115
Tabla 9 Características basales de las cohortes de derivación y validación externa	139
Tabla 10. Características basales de la cohorte de derivación	141
Tabla 11. Valores predictivos negativos, positivos, sensibilidad y especificidad de la troponina en el límite de detección para muerte/MI(/revascularización) a 30 días y un año.....	144
Tabla 12. Riesgo relativo de las variables asociadas a muerte/infarto de miocardio a 1 año	145
Tabla 13. Capacidad de discriminación de los modelos predictivos para los objetivos secundarios (muerte o infarto agudo de miocardio) y secundarios (muerte o infarto agudo de miocardio o revascularización urgente)	146
Tabla 14. Medidas de reclasificación al combinar hs-cTnT y datos clínicos.	148

Tabla 15. Capacidad de discriminación (área bajo la curva) en el análisis de subgrupos de los modelos clínico (clínico± hs-cTnT ≥ 5 ng/L ± hs-cTnT medible).....	150
Tabla 16. Rendimiento de los modelos en la validación interna.	151
Tabla 17. Capacidad de discriminación de los modelos en la validación interna.....	152
Tabla 18 Importancia relativa de las variables y rango de importancia en los diferentes modelos.....	158
Tabla 19. Rendimiento del modelos en la validación externa.	159
Tabla 20. Valores P para la comparación de la capacidad de discriminación en la validación externa.	160
Tabla 21. Rendimiento del modelos en el análisis de sensibilidad de la validación externa.....	165

2 Figuras

Figura 1. Mortalidad total por causas en países europeos.(5).....	19
Figura 2. Grado de sospecha de etiología isquémica de dolor torácico en función de sus características(35).....	26
Figura 3. Diagnóstico al alta de urgencias en pacientes que consultaron por dolor torácico no traumático. (62, 64)	31
Figura 4. Estructura y función normales y patológicas de la circulación coronaria epicárdica y microvascular (65).	32
Figura 5. Evolución temporal de los marcadores de daño miocárdico. (98)..	45
Figura 6. Evolución historia de los marcadores de daño miocárdico.	46
Figura 7.A) Regiones peptídicas de la troponina cardíaca I. B) Estructura del complejo troponina cardíaco(107).....	49
Figura 8. Liberación de troponina A) Daño irreversible (necrosis) B) Reversible.(112)	52
Figura 9. Descripción de diferentes epítomos de cTnT y cTnI.....	54

Figura 10. A) Métodos de determinación de positividad de un test. B) Gráfica de niveles de troponina en función de diagnóstico de IM o no y en el grupo de referencia.	58
Figura 11. Clasificación del infarto de miocardio tipo 2 (modificado de Januzzi(131) et al).	63
Figura 12. Ejemplos de patrones electrocardiográficos sugestivos de oclusión trombótica de la arteria descendente anterior proximal. A) Signo de De Winter B) Patrón de Wellens (153, 154)	71
Figura 13. Estrategias de la ESC 0-1/2h y puntos de corte recomendados para cada ensayo de hs-cTn.....	77
Figura 14. Relación entre la puntuación de la escala de riesgo TIMI y los eventos cardiovasculares adversos a 30 días.(186).....	83
Figura 15. Diagrama de flujo de pacientes y cohorte de validación externa	113
Figura 16. Proceso de validación cruzada y selección de hiperparámetros para modelos de aprendizaje automático.....	122
Figura 17. Interceptos y coeficientes del modelo corregido por optimismo de regresión logística.....	127
Figura 18. Ejemplo de resultado obtenido con la aplicación web	133
Figura 19. Distribución de los predictores lineales en la cohorte de derivación y de validación externa.....	137
Figura 20. Curvas operador-receptor y área bajo la curva de los modelos (clínico± hs-cTnT ≥ 5 ng/L ± hs-cTnT medible).....	147
Figura 21. Curva de calibración de la regresión logística en la validación interna.....	153
Figura 22. Calibración de los modelos de aprendizaje automático en la cohorte de validación interna.....	154
Figura 23. Curva receptor-operador para los modelos de aprendizaje automático en la validación interna.....	155
Figura 24 Importancia relativa de las variables y rango de importancia en los diferentes modelos.....	156

Figura 25. Curvas características operativas del receptor para los modelos de aprendizaje automático en la validación externa.	161
Figura 26. Curvas de calibración de los modelos en la validación externa.	163

3 Listado de Abreviaturas

ADAPT: por sus siglas en inglés de Protocolo Diagnóstico para Evaluar Pacientes con Síntomas de Dolor torácico Utilizando Troponina Contemporánea como Único Biomarcador (*Diagnostic Protocol to Assess Patients With Chest Pain Symptoms Using Contemporary Troponins as the Only Biomarker*)

AI: Angina inestable

ACC/AHA: por sus siglas en inglés, Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón (*American College of Cardiology/American Heart Association*)

AA: Aprendizaje automático

CK: Creatinkinasa

CV: Coeficiente de variación

ROC: Curva de características operativas del receptor

ECG: Electrocardiograma

ECV: Enfermedades cardiovasculares

ELISA: por sus siglas en inglés, ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*)

ESC: por las siglas en inglés, Sociedad Europea de Cardiología; European Society of Cardiology.

ESSENCE: por sus siglas en inglés, Eficacia y Seguridad de la Enoxaparina Subcutánea en la Angina Inestable y el Infarto de

Miocardio sin onda Q (*Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Unstable Angina and Non-Q-Wave MI*)

ECVM: Eventos cardiovasculares mayores.

EDACS: por sus siglas en inglés, Escala de Evaluación del Dolor Torácico en Urgencias (*Emergency Department Assessment of Chest Pain Score*)

GB: Gradient boosting

GBf: Modelo de gradient boosting complete

GBr: Modelo de gradient boosting reducido.

GRACE: por sus siglas en inglés, Registro Global de Eventos Coronarios Agudos (*Global Registry of Acute Coronary Events*)

HEART: del inglés, Historia, Electrocardiograma, Edad, Factores de Riesgo y Troponina (*History, ECG, Age, Risk factors and Troponin*)

IM: Infarto de miocardio

IMEST: IM con elevación del segmento ST

IMSEST: IM sin elevación del segmento ST

LD: Límite de detección

LSR: Límite superior de referencia (LSR)

LDL: por sus siglas en inglés, lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein*)

NNET: Red neuronal artificial

NNETf: Modelo de red neuronal artificial completo

NNETr: Modelo de red neuronal artificial reducido

P99: Percentil 99

H-FABP: por sus siglas en inglés, proteína de unión a ácidos grasos de tipo cardíaco (*heart-type fatty acid-binding protein*)

RL: Regresión logística

SCA: Síndrome coronario agudo

SCASEST: SCA sin elevación del segmento ST

SCAEST: SCA con elevación del segmento ST

SCC: Síndromes coronarios crónicos

TIMI: por sus siglas en inglés, Trombólisis en el Infarto de Miocardio (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*)

Tn: Troponina

TnC: Troponina C

TnI: Troponina I (TnI)

cTn: Troponina cardíaca

hs-cTn: Troponina cardíaca de alta sensibilidad

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

4 Resumen

Introducción: En los pacientes con dolor torácico (DT) que acuden a urgencias (URG) con un primer valor de troponina cardíaca de alta sensibilidad (hs-cTn) normal (<percentil 99) la estratificación de riesgo es un reto. Se han desarrollado escalas basadas en datos clínicos y en concentraciones de hs-cTn, con un rendimiento limitado. Varios modelos desarrollados con aprendizaje automático (AA) han demostrado un buen rendimiento para predicción de eventos clínicos.

Hipótesis: Un modelo de predicción de riesgo basado en variables clínicas y hs-cTn desarrollado con AA en pacientes que acuden a URG por DT y con una primera hs-cTn<p99 permite el alta precoz y segura con una sola determinación.

Objetivo: Desarrollo y validación de un modelo predicción de riesgo de muerte e IM a 90 días con técnicas de AA en pacientes que acuden a URG por DT y presentan una primera determinación de hs-cTn<p99.

Material y métodos: Se incluyeron 4479 que consultaron en urgencias por DT con una hs-cTn<p99. El objetivo primario (OP) fue muerte e infarto de miocardio (IM) a 90 días. En esta cohorte de derivación: 1) se evaluó la importancia de las variables clínicas, hs-cTn indetectable y hs-cTn medible; 2) se entrenaron 4 modelos con AA y uno con regresión logística (RL) y 3) se evaluó el rendimiento de las escalas clínicas y de los modelos de AA y RL (validación interna). En una cohorte externa, independiente, multicéntrica e internacional con 3609 pacientes se realizó la validación externa.

Resultados: El OP ocurrió en 105(2.6%) pacientes de la cohorte de derivación y en 98(2.7%) en la de validación externa. La hs-cTn

indetectable presentó una sensibilidad subóptima (90.2%). El modelo clínico presentó una buena capacidad de discriminación (área bajo la curva [AUC]=0.810). La adición de hs-cTn indetectable superó al modelo clínico AUC=0.664 vs. 0.836; $p=0.002$) y la hs-cTn medible proporcionó información predictiva. El modelo Gradient Boosting full (GBf) mostró la mejor discriminación (AUC=0.808). La calibración fue buena en todos los modelos, siendo la RL el mejor calibrado. El GBf identificó la mayor proporción de pacientes para alta precoz (36.7% vs 23.4% vs 27.2%; GBf vs RL vs estrategia única de hs-cTn) con una seguridad similar (OP a 90 días por 1000 pacientes: 2.2 vs. 3.5 vs. 3.1). Todos los modelos derivados fueron superiores a las puntuaciones HEART y GRACE ($p<0.001$).

Conclusiones: Las variables clínicas, la hs-cTn indetectable sus concentraciones tienen valor pronóstico independiente. El entrenamiento de modelos basados en AA con estas variables tuvo un mejor rendimiento para el OP, en discriminación, calibración y porcentaje de pacientes asignados a alta precoz y segura, que las escalas HEART y GRACE y que la estrategia de determinación única. El modelo GBf logró el alta precoz y segura en el aproximadamente el 37% de los pacientes por lo que podría implementarse para la toma de decisiones en pacientes con DT y con una primera concentración de hs-cTnT<p99.

Palabras clave: dolor torácico, troponina, predicción, aprendizaje automático, infarto de miocardio.

5 Introducción

5.1 Epidemiología de la enfermedad cardiovascular y factores de riesgo

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de mortalidad global(1), en concreto la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. Éstas suponen un 27.2% de la mortalidad global total con 195.7 muertes/100.000 habitantes/año en 2019 alcanzando a nivel europeo unos 3.9 millones de muertes anuales y el 45% de todas las muertes(2, 3). Aunque la mortalidad total está disminuyendo, debido a los avances en el diagnóstico y tratamiento, la prevalencia de ECV crónica ha aumentado en las últimas décadas, estimándose que hasta 85 millones de personas tienen ECV en Europa en el año 2020(4). La ECV conlleva un alto gasto de recursos sanitarios, tanto en el manejo crónico como por aumento de los ingresos hospitalarios y por pérdida de productividad, habiéndose calculado su coste en aproximadamente 165.000 millones de euros(5). En España estas cifras son parecidas con hasta 125.000 defunciones y 5 millones estancias hospitalarias(6) al año y un gran impacto en años de vida

perdidos ajustados por calidad de vida(7).

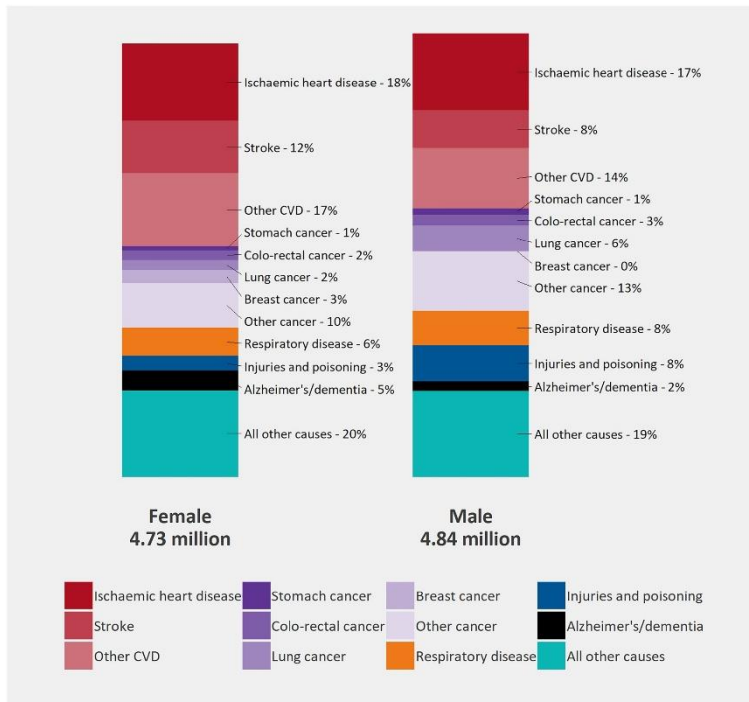


Figura 1. Mortalidad total por causas en países europeos.(5)

La incidencia de las enfermedades cardiovasculares aumenta a medida que la población envejece y que los estilos de vida de los países en vías de desarrollo se asemejan más a los de las naciones más ricas. En el futuro, es probable que la carga de las ECV aumente no sólo por el envejecimiento de la población, sino también por un aumento de la obesidad y otros factores de riesgo.

Se necesita una estrategia global para prevenir las enfermedades cardiovasculares que debe basarse en el conocimiento de los factores de riesgo cardiovascular. Este conocimiento identifica los individuos sanos que tienen más probabilidades de desarrollar una enfermedad cardiovascular que la población general.

El desarrollo de ECV depende directamente de la presentación de factores de riesgo cardiovascular, identificados clásicamente por el *Framingham Heart Study*(8). Se estima que más del 90% del riesgo de infarto de miocardio (IM) depende de 9 factores de riesgo y hábitos de vida (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, obesidad, tabaquismo, alcoholismo, dieta, sedentarismo y factores psicosociales)(9). El control de estos factores de riesgo requiere una estrategia coordinada entre los diferentes niveles asistenciales ya su reducción tiene un impacto poblacional muy importante(10).

La hipertensión arterial es el factor de riesgo más prevalente en la población. Se ha demostrado ampliamente que la disminución de las cifras de tensión arterial reduce la mortalidad prematura y la mortalidad cardiovascular(11). Existen múltiples tratamientos antihipertensivos con evidencia de alta eficacia y seguridad, pero sin embargo existe una gran población con mal control de la tensión arterial, haciendo de ésta la mayor causa prevenible de ECV(12).

Los niveles de colesterol en sangre juegan un papel primordial en el desarrollo de la aterosclerosis y de conllevan un aumento de riesgo de ECV(13) siendo las lipoproteínas de baja densidad(14) (LDL, del inglés, *low-density lipoprotein*) las más relacionadas con éste. El control de niveles bajos de colesterol y LDL mediante tratamiento dietético y en especial con estatinas y/o inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 se ha demostrado determinante en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular(15) y, por lo tanto, en la disminución de la morbimortalidad.

Aunque la diabetes mellitus es menos prevalente que los anteriores factores de riesgo (16), su diagnóstico duplica el riesgo de ECV(17) y lo hace de forma exponencial en presencia de otros factores de riesgo. Asimismo, el aumento de la obesidad y los cambios de tendencias en los hábitos alimenticios hacen que se estime que más de 600 millones de personas puedan sufrirla en 2045(18). El mecanismo patogénico clásico de la diabetes mellitus es la hiperglicemia, aunque coexiste con otros de igual o mayor importancia como la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y un status inflamatorio aumentado(19). Así, el manejo de los pacientes con diabetes mellitus y ECV debe guiarse por el perfil glicémico, pero también desde un enfoque multifactorial.

La obesidad severa está fuertemente relacionada con un aumento de la ECV y de la mortalidad CV(20) y está asociada íntimamente con los factores de riesgo, aumentando los niveles de colesterol, la tensión arterial, la glucosa, resistencia a la insulina y la inflamación(21). Su prevalencia está aumentando en las últimas décadas independientemente de la edad, el sexo o el nivel de desarrollo del país(22) convirtiéndose en una epidemia global(23). Aunque existe controversia de si su impacto en la ECV es propio o mediado por el aumento en otros factores de riesgo(24) es evidente que su control tanto a nivel poblacional como individual influye en el pronóstico. El tratamiento de la obesidad es preferentemente mediante cambios en el estilo de vida(25) aunque en pacientes de alto riesgo existe la posibilidad de tratamiento farmacológico o quirúrgico(26).

El tabaquismo es responsable de más de 6 millones de muertes al año, lo que lo convierte en la principal causa de muerte evitable (27).

En los fumadores, la causa de muerte más frecuente es la ECV (28) más que todas las formas de cáncer o enfermedad respiratoria. El tabaquismo multiplica por cinco la probabilidad de presentar isquemia cardíaca y el riesgo de IM(29)presentando una enfermedad arterial coronaria más extensa y un mayor riesgo de muerte súbita(30).

De entre las ECV la cardiopatía isquémica y en concreto el síndrome coronario agudo (SCA) es la expresión más frecuente(3) con la mayor carga de morbimortalidad y gasto sanitario(31).

5.2 Dolor torácico agudo

5.2.1 Definición y características

El dolor torácico agudo es la percepción de un dolor no traumático u otras molestias torácicas que se producen en las 24 horas anteriores, localizadas en la parte anterior, entre la base de la nariz y el ombligo y, en la parte posterior, entre el occipucio y la 12ª vértebra (32).

El dolor torácico es difícil de diagnosticar dada la inespecificidad de sus características y sus múltiples causas. Esto se debe en parte a que la inervación aferente de pulmones, grandes vasos, esófago y corazón penetran en el mismo ganglio torácico dorsal, transmitiéndose de forma común por las vías ascendentes a través de la médula espinal e interpretándose de forma similar en el sistema nervioso central. Todos estos órganos generan un dolor con una localización inespecífica que suele ser de difícil descripción para el paciente. Además, existe cierto solapamiento en los dermatomas dorsales, en aproximadamente 3 segmentos craneal y caudalmente, de forma que una patología que tenga su origen en el tórax puede producir dolor desde la mandíbula hasta el epigastrio.

En la evaluación del dolor torácico las características de éste son de gran utilidad para orientar tanto el diagnóstico diferencial como la evaluación del riesgo del paciente. La primera descripción de dolor torácico isquémico fue realizada por Heberden en 1772(33) como “una sensación dolorosa en el pecho acompañada de una sensación de estrangulamiento, ansiedad y una irradiación ocasional del dolor al brazo izquierdo”. También observó una asociación con el esfuerzo y un alivio con el reposo. Aun a día de hoy se recomienda por las guías europeas de práctica clínica (34) una clasificación como típico, atípico o no isquémico en función de las características definidas en esta descripción, pero no por las americanas más recientes(35).

Típico	Cumple las tres características siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Molestia opresiva en la parte delantera del pecho o en el cuello, la mandíbula, el hombro o el brazo. 2. Relacionada con esfuerzo físico 3. Cede con reposo o los nitratos en 5 min
Atípico	Cumple 2 de las características anteriores.
No isquémico	Cumple una o ninguna de las características anteriores.

Tabla 1. Clasificación clínica tradicional de sospecha de dolor torácico isquémico.

A pesar de que esta es la clasificación más utilizada, es de extremada sencillez y existen múltiples características del dolor torácico que se han de tener en cuenta en la valoración de los pacientes:

- Calidad: Tradicionalmente, el carácter opresivo de dolor torácico ha sido relacionado con una etiología isquémica, sin embargo, aunque se ha demostrado que existe una asociación clara, esta es

de escasa magnitud (36). Por otro lado, descripciones punzantes o agudas permiten una exclusión bastante certera de un origen cardíaco del dolor torácico(37).

- Localización: La localización clásica del dolor torácico anginoso es retroesternal y/o en hemitórax izquierdo. Aunque esta localización es sugestiva no presenta un gran valor diagnóstico por si sola ya que la patología esofágica puede dar una clínica similar (38).
- Irradiación: La irradiación dolor se refiere a que éste tiene un origen torácico, pero se dirige hacia regiones extratorácicas, como los brazos, la espalda o mandíbulas. La irradiación a miembro superior izquierdo es la considerada como clásica, aunque la más sugestiva de etiología isquémica es a miembro superior derecho seguida de a ambos hombros y brazos(39).
- Tamaño de la zona del dolor: El dolor torácico “a punta de dedo” o en áreas pequeñas, se ha asociado y es un buen predictor de causa no isquémica del dolor.
- Duración del dolor: Un origen anginoso de dolor torácico suele relacionarse con un patrón de crecimiento progresivo en intensidad, comenzando como una molestia y alcanzando su punto máximo unos minutos. En cambio, un inicio súbito del dolor es improbable que sea de causa isquémica. De la misma manera, una duración del dolor de más de 12 horas o incluso días de forma constante orienta hacia una etiología no anginosa. La recurrencia del dolor en las últimas 24 horas de la consulta es una característica de alto riesgo y se relaciona con mayor probabilidad de IM(40).

Existen factores precipitantes y exacerbantes del dolor torácico que pueden orientar en cuanto a la etiología. El aumento de

dolor con la inspiración profunda o con la tos no es sugestivo de isquemia y orienta a causas como el tromboembolismo pulmonar o la costocondritis (41) mientras que la relación con ciertos movimientos encamina el diagnóstico a una patología osteomuscular.

La relación del dolor torácico con el ejercicio es clara en la angina estable(42). En el caso del IM no es tan clara, aunque la presencia de dolor torácico de esfuerzo en los días/horas previas al dolor se ha asociado a mayor riesgo de IM(40) a un peor pronóstico por eventos cardiovasculares mayores (ECVM)(39) dado que puede relacionarse con la presencia de estenosis coronarias significativas con el consecuente mayor riesgo, o que ya estén inestabilizadas y una trombosis no oclusiva haya aumentado el grado estenosis, o que lo hagan en el futuro.

El estrés emocional es un desencadenante frecuente del dolor torácico agudo tanto de etiología isquémica como no isquémica. En el caso de isquémica, puede desencadenar el dolor por aumento del gasto cardíaco y las necesidades de oxígeno en pacientes con estenosis severas o inestabilizar una placa vulnerable y propiciar un síndrome coronario agudo. El síndrome de *tako-tsubo* es un cuadro que en una gran proporción de casos se desencadena tras un evento con alta carga emocional, cursa con dolor torácico elevación del segmento ST en el electrocardiograma (ECG) y aquinesia de segmentos apicales de ventrículo izquierdo que se normalizan en pocas horas o días y no presenta lesiones coronarias epicárdicas(43).

La respuesta a nitroglicerina sublingual en episodios de dolor torácico agudo se ha relacionado con causa isquémica siendo incluso uno de los criterios de tipicidad clásicos y con alta asociación con

etiología isquémica. Sin embargo, se han de tener en cuenta patologías esofágicas como el espasmo que pueden aliviarse con nitroglicerina.

El cese del dolor torácico con el reposo se asocia habitualmente a la angina estable y habitualmente el dolor desaparece entre 1-5 minutos. Sin embargo, un dolor torácico agudo que permanece durante el reposo puede tratarse de un IM o de otra causa no cardíaca por lo que debe investigarse su origen con más detenimiento.

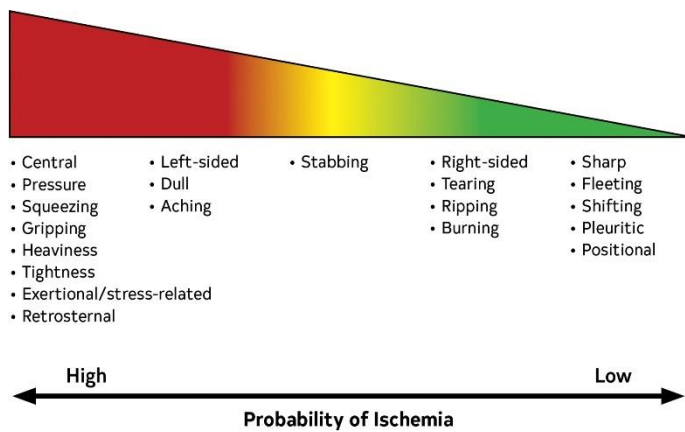


Figura 2. Grado de sospecha de etiología isquémica de dolor torácico en función de sus características(35)

5.2.2 Epidemiología

El dolor torácico es uno de los motivos de consulta más frecuentes en los servicios de urgencias pudiendo alcanzar entre el 10% y el 20% de la frecuentación de las urgencias médicas(44–46), lo que supone entre 8 y 10 millones de consultas en los Estados Unidos. Se ha estimado un coste de unos 80.000 millones de dólares solo en este país(47) debido a las consultas por dolor torácico en 1982, siendo probablemente mucho más alto en la actualidad. La incidencia de las consultas es de entre 8 y 19 por cada 1000 personas, siendo la mayoría hombres y en la quinta década de la vida(32) y mayor en entornos urbanos que en rurales. Esto

supone en torno a un ingreso al mes por cada mil personas de población de referencia(44, 48).

El dolor torácico supone un síntoma que engloba un amplio rango de patologías que van desde las inmediatamente amenazantes a la vida como el IM con elevación del segmento ST como a patologías banales musculoesqueléticas o psiquiátricas. Además, la intensidad o sensación de gravedad de los síntomas no se correlaciona con la gravedad clínica de la enfermedad lo que, unido a la ansiedad que se asocia en gran cantidad de ocasiones (como causa o consecuencia del dolor) hacen que este sea un reto para el médico de urgencias.

Como se ha reseñado previamente, las características clínicas del dolor torácico son múltiples y en gran cantidad de ocasiones equívocas y no suficientes para un diagnóstico adecuado. Las pruebas fundamentales para la estratificación del riesgo de pacientes con dolor torácico son el electrocardiograma (ECG) y la determinación de troponina cardíaca (cTn). El ECG puede no presentar alteraciones hasta en el 25% de las ocasiones(49) y, asimismo, una determinación de troponina por debajo del límite de la normalidad aun acarrea un riesgo de eventos no desdeñable (50–54).

La mayoría de los pacientes que consulta por dolor torácico en urgencias presentan una patología de bajo riesgo, pero éste supone el síntoma cardinal de múltiples patologías potencialmente mortales como el neumotórax, la rotura esofágica, la disección aórtica, el tromboembolismo pulmonar y en especial el IM. El identificar y tratar tempranamente estas patologías es el objetivo fundamental en la evaluación del dolor torácico en urgencias. El dolor torácico también puede ser expresión de patologías que podrían presentar una alta

morbimortalidad y que, aunque no precisen un tratamiento emergente, si requieren un ingreso para un diagnóstico y tratamiento temprano.

Entre el 2 y un 10% de los pacientes que fueron dados de alta de urgencias con diagnóstico de dolor torácico no isquémico presentaban un IM (55). Los fallos en el diagnóstico en urgencias de un IM tienen tanto consecuencias para el paciente, en los que la mortalidad se dobla con respecto a los ingresados, como para el profesional y el sistema ya que es el motivo de denuncias más frecuente a los cardiólogos y médicos de urgencias (56). Las denuncias por este motivo son las que además más habitualmente terminan con una indemnización al paciente con un coste medio de unos 170.000\$(57).

Con frecuencia, para evitar un fallo diagnóstico y sus consecuencias se hace un gran consumo de recursos en pruebas diagnósticas y estancias hospitalarias(55, 58). Esto hace que en casi el 50% de los pacientes que son orientados en un principio como SCA no se confirma el diagnóstico de cardiopatía isquémica(59) y en 1 de cada 4 pacientes ingresados en planta de cardiología con SCA no se puede confirmar un diagnóstico de cardiopatía isquémica que genere el motivo de consulta de dolor torácico(44).

La atención al dolor torácico agudo debe de conseguir identificar al mayor número de pacientes que pueden ser dados de alta para disminuir los retrasos en la atención urgente, el ingreso innecesario de pacientes y el consumo de recursos. Estas altas deben realizarse de forma segura (considerándose seguro un evento cardiovascular adverso al mes de cada 100 pacientes dados de alta(60)) pero asegurándose el diagnóstico más precoz posible de los pacientes de alto riesgo.

5.2.3 Etiología

El dolor torácico se clasifica en traumático o no traumático en función de el antecedente de un traumatismo o presencia de lesiones visibles o palpables en el tórax y que puedan justificar plenamente el dolor. En esta tesis nos hemos referido y nos referiremos en todo momento al dolor torácico no traumático.

Dentro del dolor torácico no traumático, este se divide a su vez, según su origen, en cardiovascular o no cardiovascular. Dentro del no cardiovascular se encuentran múltiples etiologías como gastrointestinales, neuromusculares, pulmonares y psicológicas (61).

Cardiovascular	
Cardiaco	Isquemia miocárdica <ul style="list-style-type: none">- Síndrome coronario agudo- Síndromes coronarios crónicos
	Pericarditis
	Miocarditis
	Miocardiopatía de estrés
	Miocardiopatía hipertrófica
	Miocardiopatías infiltrativas
	Hipertensión pulmonar
	Crisis hipertensiva
	Insuficiencia cardíaca
	Contusión cardíaca
	Taquiarritmias
	Bradiarritmias
	Vascular
Embolia pulmonar	

	Hipertensión pulmonar
No cardiovascular	
Pulmonar	Neumonía
	Pleuritis
	Derrame pleural
	Asma
	Traqueobronquitis
	Neumotórax
Gastrointestinal	Reflujo gastroesofágico
	Espasmo esofágico
	Úlcera péptica
	Gastritis
	Pancreatitis
	Colecistitis
	Cólico biliar
Neuromuscular	Costocondritis
	Discopatía cervical
	Traumatismos o lesiones
	Herpes zóster
Psicológicos	Trastornos emocionales y psiquiátricos

Tabla 2. Etiología de dolor torácico agudo

Entre un 50% un 30% de los pacientes que consultan en urgencias por dolor torácico presentan al alta una patología no isquémica(61, 62). En la otra mitad, según las series, entre el 5 y el 10% serían IM con elevación del segmento ST (IMEST), entre el 15 y el 25% SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) y otras patologías cardíacas en el 15% restante(63).

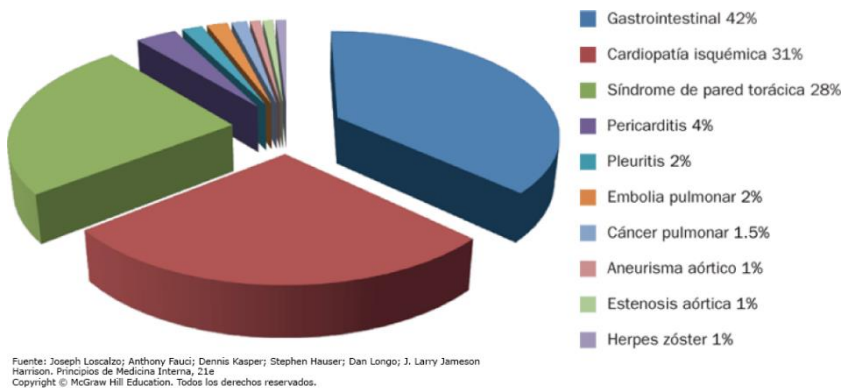


Figura 3. Diagnóstico al alta de urgencias en pacientes que consultaron por dolor torácico no traumático. (62, 64)

5.3 La cardiopatía isquémica

5.3.1 Definición y fisiopatología

El miocardio prácticamente no tiene reserva de oxígeno y su funcionamiento es dependiente casi por completo del metabolismo aeróbico y por tanto de los aportes de oxígeno a través de la sangre. La isquemia miocárdica es una patología derivada del desequilibrio entre las necesidades de oxígeno del miocardio y su aporte por las arterias coronarias. Cualquier mecanismo que altere este equilibrio, disminuyendo el aporte de oxígeno o aumentando los requerimientos, puede desencadenar isquemia. Esto puede suceder por aumento de los requerimientos como en las taquicardias o situaciones de alto gasto (hipertiroidismo, *shunts*...) o, más frecuentemente por déficit en el aporte.

El aporte de oxígeno al miocardio se produce a través de las arterias coronarias. La disminución de aporte sanguíneo puede producirse por alteraciones en los capilares o arteriolas

(microcirculación coronaria) o en las arterias epicárdicas. En ambas, la reducción del calibre arterial es secundaria a una contracción de la musculatura lisa (espasmo coronario) o a la generación de placas de ateroma en la capa íntima, por aterosclerosis (Figura 2).

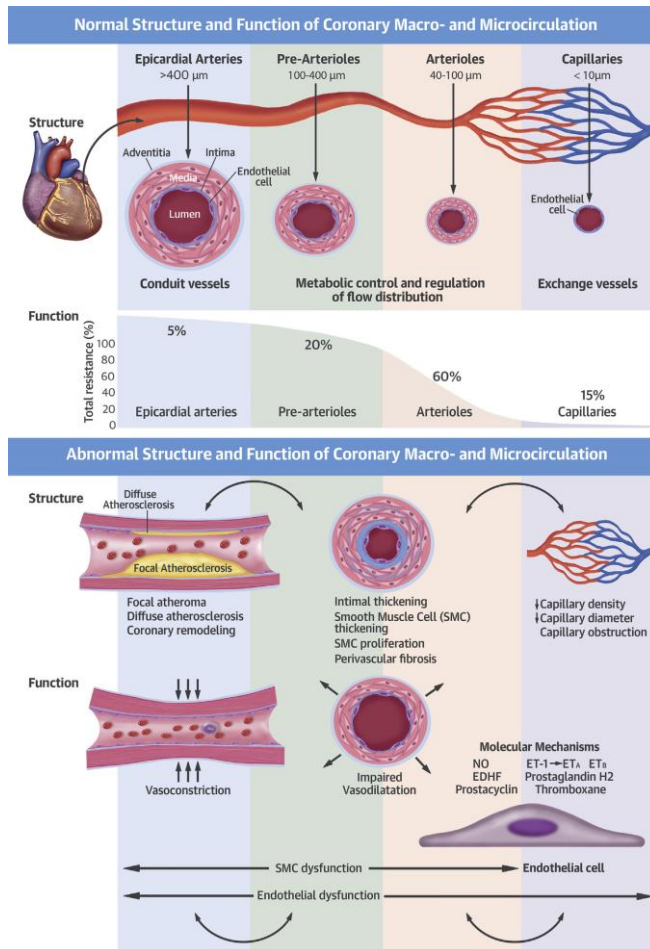


Figura 4. Estructura y función normales y patológicas de la circulación coronaria epicárdica y microvascular (65).

La forma más frecuente y con peor pronóstico de presentación de la isquemia cardíaca es la aterosclerosis de las arterias coronarias epicárdicas. Aunque el término cardiopatía isquémica debería incluir el resto de causas de isquemia miocárdica, éste se utiliza para definir la enfermedad arterial coronaria obstructiva de etiología aterosclerótica.

La aterosclerosis coronaria es un proceso crónico y que aparece de forma subclínica desde la segunda o tercera décadas de la vida(66). A partir de los 50 años más del 40% de la población presenta algún grado de aterosclerosis coronaria, generando estenosis significativas en más del 5%(67).

La fisiopatología de la aterosclerosis es compleja en el que influyen factores metabólicos, inflamatorios e histopatológicos. Aunque tradicionalmente se ha considerado una enfermedad únicamente por acúmulo de colesterol, actualmente se considera que es una expresión patológica de la compleja interacción de factores de riesgo, pared arterial y las células sanguíneas y los mensajes moleculares que intercambian entre ellas (68). Ante un estímulo tóxico, como pueden ser ciertos productos bacterianos o sustancias derivadas de los factores de riesgo cardiovascular clásicos (hormonas vasoconstrictoras en el caso de la hipertensión arterial, productos de la glucoxidación asociados con la hiperglucemia o citoquinas proinflamatorias) se produce un aumento de la permeabilidad de las células endoteliales a los leucocitos – fundamentalmente células T y macrófagos – que inician la inflamación de la íntima. Esta inflamación hace que las células musculares lisas migren desde la capa media y generen, junto a los leucocitos, una matriz extracelular rica en colágeno y proteoglicanos, además de diferenciarse en fibromiocytes o

fibroblastos(69). Los proteoglicanos se unen a las lipoproteínas circulantes (especialmente las de baja densidad LDL) que al quedarse en una íntima con un alto *status* inflamatorio sufren procesos de oxidación o glucosilación que mantienen y propagan la respuesta inflamatoria(70). Inicialmente, estas lipoproteínas se interdigitan entre las células musculares lisas de la íntima y, a medida que la lesión progresa, se forman grandes cúmulos que se convierten en el núcleo de la placa de ateroma. El núcleo también contiene, en fases más avanzadas, material necrótico procedente de células espumosas y macrófagos muertos, por lo que se denomina núcleo lipídico necrótico. Dentro del núcleo lipídico, el colesterol se cristaliza formando estructuras afiladas en forma de aguja denominadas cristales de colesterol. Las placas ateroscleróticas suelen mostrar evidencias de hemorragia que suele proceder de neovascularización formada desde la adventicia.

En conjunto en una placa de ateroma avanzada tendremos un engrosamiento de la íntima consistente en una capa fibrosa generada por la inflamación y la migración, diferenciación y proliferación de células musculares lisas y un núcleo necrótico por el acúmulo de lipoproteínas y restos de macrófagos necróticos. En este proceso, el crecimiento progresivo de la placa puede generar una estenosis en la arteria coronaria y limitar el flujo coronario generando la consiguiente isquemia miocárdica. Este, simplificado, es el mecanismo de producción de la angina estable o el síndrome coronario crónico.

La aterosclerosis, sin embargo, tiene un comportamiento dinámico y no solo evoluciona lenta y progresivamente aumentando la estenosis por crecimiento intraluminal de la placa, sino que también

presenta fenómenos agudos de inestabilización de la placa con trombosis y curaciones sucesivas(71), que pueden ser tanto asintomáticas como producir síndromes coronarios agudos.

Existen varios mecanismos para la trombosis sobre la placa de ateroma, siendo el más frecuente la ruptura de la placa(72) seguido de la erosión de placa(73) y los nódulos cálcicos(74). La ruptura de placa es una discontinuidad en la capa fibrosa en la que el contenido, altamente trombogénico, del núcleo necrótico queda expuesto al torrente sanguíneo. Éstas ocurren en capas fibrosas finas (el 95% presentan un grosor $<65 \mu\text{m}$)(75) y en las que existe una gran infiltración por macrófagos. En la erosión, sin embargo, no existe ruptura de la placa ni exposición del material del núcleo, sino que el endotelio que la placa ha sido denudada de endotelio y se expone el colágeno de la capa fibrótica(73) lo que, en conjunción con otros factores como una estenosis significativa y/o un estado protrombótico elevado, conlleva a la formación de trombosis sobre la placa.Sanidad.2022

5.3.2 Síndrome coronario crónico

La cardiopatía isquémica puede tener largos periodos de estabilidad, pero también puede volverse inestable en cualquier momento, normalmente debido a un evento agudo sobre una placa de ateroma. Sin embargo, la enfermedad es crónica, la mayoría de las veces progresiva, y por tanto grave, incluso en periodos clínicamente aparentemente silenciosos. La naturaleza del proceso de la enfermedad coronaria obstructiva da lugar a diversas presentaciones clínicas, que pueden clasificarse convenientemente como SCA o síndromes crónicos (SCC).

El SCC puede tener diferentes manifestaciones clínicas abarcando un amplio espectro que va desde pacientes completamente asintomáticos hasta dolor torácico o disnea incapacitantes o disfunción ventricular severa. Por ello, existen distintos escenarios en los que pueden presentar los pacientes con SCC, tanto ya diagnosticado como con sospecha de él y que se pueden clasificar en pacientes sintomáticos (angina o disnea), pacientes con insuficiencia cardíaca y sospecha de SCC, pacientes asintomáticos o sintomáticos pero estables desde la última inestabilización, pacientes con sospecha de enfermedad vasoespástica o microvascular y aquellos sujetos asintomáticos en los que se detecta una enfermedad arteria coronaria durante el cribado o *screening* (34).

El SCC es una entidad crónica y cada uno de estos escenarios clínica puede implicar un riesgo de ECVI distinto. Asimismo, el SCC es un continuo en el que el riesgo puede cambiar como consecuencia de eventos cardiovasculares como un IM, aparición de otras comorbilidades o mal control de factores de riesgo cardiovascular. El control de este riesgo es determinante en para el pronóstico del paciente mediante el tratamiento médico óptimo tanto de los factores de riesgo cardiovascular como de la insuficiencia cardíaca si existiese y una revascularización coronaria adecuada. Así pues, los SCC se definen por las diferentes fases evolutivas de la enfermedad arterial coronaria, excluyendo las situaciones en las que una trombosis coronaria aguda domina la presentación clínica (es decir, el SCA)(34, 63).

5.3.3 *Síndrome coronario agudo*

El rango de presentación del SCA es muy amplio abarcando desde pacientes con parada cardíaca, en shock cardiogénico o con arritmias ventriculares hasta pacientes que ya no presentan dolor torácico.

El principal síntoma que conduce al diagnóstico y la estrategia terapéutica de los pacientes con sospecha de SCA es el dolor torácico. Éste puede describirse como presión, opresión, ardor o dolor pudiendo estar presentes otros síntomas como disnea, epigastralgia o dolor en miembro superior izquierdo. En función de los hallazgos del electrocardiograma hay que distinguir dos grupos de pacientes: aquellos con elevación persistente del segmento ST (SCAEST o IMEST) o sin elevación de ST (SCASEST).

Los SCAEST suelen ser secundarios a una oclusión o suboclusión coronaria trombótica y la mayoría de los pacientes terminan desarrollando un IM con elevación del segmento ST. Para ello, los tratamientos de elección, en función de disponibilidad y tiempos de acceso son el intervencionismo coronario percutáneo y angioplastia primaria o la fibrinólisis (61). Dado que el ECG identifica de manera clara y rápida a estos pacientes considerados de muy alto riesgo, éste debe realizarse con premura, debiendo no tardar más de 10 minutos desde que el paciente consulta hasta que el ECG es interpretado(76). Para su diagnóstico se requiere una clínica compatible y un ECG con elevación persistente del segmento ST en al menos dos derivaciones contiguas $\geq 2,5$ mm en hombres < 40 años, ≥ 2 mm en hombres ≥ 40 años o $\geq 1,5$ mm en mujeres en las derivaciones V2-V3 y/o ≥ 1 mm en las demás derivaciones en ausencia de bloqueo completo de rama izquierda(77). Los términos SCAEST e IMEST se utilizan de

forma equivalente, siendo de uso más común el segundo. En pacientes con presentación temprana puede encontrarse una primera determinación de hs-cTn por debajo del percentil 99 (p99) (78) pero en cualquier caso el diagnóstico y la toma de decisiones terapéuticas en este contexto se realiza antes de poder tener los resultados. Además, en la mayoría de ocasiones, los pacientes que cumplen los criterios de IMEST presentan daño miocárdico secundario a un mecanismo aterotrombótico coronario.

En el SCASEST el riesgo varía ampliamente pudiendo ser desde mínimo hasta con amenaza inminente para la vida por lo que la estratificación temprana de riesgo se hace indispensable. Las principales herramientas para la identificación de los SCASEST de alto riesgo son el ECG (un descenso marcado de ST en todas las derivaciones o cambios dinámicos), la determinación de biomarcadores cardíacos (en especial la cTn) y la presencia de clínica de alto riesgo (insuficiencia cardíaca o inestabilidad hemodinámica).

Los SCASEST pueden presentar una gran variedad de alteraciones en el ECG (elevación transitoria del segmento ST, depresión persistente o transitoria del segmento ST, inversión de la onda T, ondas T planas o pseudonormalización de las ondas T) o, incluso el ECG puede ser normal, lo cual ocurre hasta en un 30% de los casos(79), y ser el dolor torácico la única manifestación. En ausencia de signos de alto riesgo en el ECG, pero una clínica sugestiva con persistencia del dolor torácico a pesar de tratamiento la realización de derivaciones alternativas (precordiales derechas, V7-V9...) puede ser de utilidad en pacientes con isquemia dependiente de la arteria circunfleja o en aquellos con infarto de ventrículo derecho aislado (80).

Existen varios biomarcadores de gran importancia en el SCASEST, siendo el más importante la c-Tn, tanto en términos de diagnóstico como de pronóstico(81). Los niveles iniciales de cTn añaden información pronóstica de mortalidad a corto y largo plazo a las variables clínicas y del ECG. Las mediciones seriadas de cTn son útiles para identificar, tanto la cinética de liberación para el diagnóstico, como los niveles máximos con fines de estratificación del riesgo en pacientes con IM ya que cuanto más altos sean mayor será el riesgo de muerte(82). Los pacientes con SCA y al menos una determinación de cTn por encima del p99 serán considerados como IM sin elevación de ST (IMSEST). Aquellos en los que persista la sospecha clínica y/o electrocardiográfica pero no se detecten niveles de cTn por encima del p99 se clasificarán como angina inestable (AI).

El diagnóstico de AI excluye en un primer momento el IM, pero aún se sospecha isquemia miocárdica. Por ello, en estos pacientes se ha de valorar el riesgo de eventos cardiovasculares a corto plazo (cambios electrocardiográficos, clínica muy sugestiva...) para determinar el ingreso y además el riesgo que presenten de eventos cardiovasculares a largo plazo para guiar el tratamiento.

La creatinina sérica debe determinarse en todos los pacientes con SCASEST la insuficiencia renal es un factor pronóstico y es elemento clave de la escala de riesgo del *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE). Los péptidos natriuréticos proporcionan información pronóstica adicional a la cTn y la escala GRACE sobre mortalidad, insuficiencia cardiaca aguda y desarrollo de fibrilación auricular(83).

Como se describirá más adelante, el modelo más recomendado para la estratificación del riesgo en pacientes ya diagnosticados de SCASEST es la escala de GRACE ya que es la que tiene una mejor capacidad discriminativa y ha sido validada externamente ampliamente (84). La escala de GRACE combina datos hemodinámicos (tensión arterial, frecuencia cardíaca), datos clínicos (parada cardiorrespiratoria, clase Killip), de biomarcadores (cTn) y electrocardiográficos(85). Una puntuación elevada en la escala GRACE indica un riesgo alto y con valores por encima de 140 puntos se recomienda una estrategia de tratamiento invasivo precoz (86).

5.3.4 Clasificación

Así, la cardiopatía isquémica se clasifica clínicamente de la siguiente forma. En función de la presentación clínica se clasifica en crónica (SCC, angina estable, cardiopatía isquémica crónica) o aguda (SCA).

El SCA se divide a su vez en función de los hallazgos electrocardiográficos y la determinación de cTn en:

- IMCEST.
- IMSEST.
- AI.

5.4 Biomarcadores de daño miocárdico

Un biomarcador se define como “una sustancia que se puede medir y evaluar objetivamente como un indicador de un proceso biológico normal, de un estado patogénico, o de respuesta a un tratamiento farmacológico o a intervenciones terapéuticas” (87). En función de su objetivo pueden clasificarse en biomarcadores de riesgo, diagnósticos, pronósticos, predictivos, de respuesta o de seguridad. Así, un marcador

diagnóstico se utiliza detectar o confirmar la presencia de una enfermedad o para identificar a los individuos con un subtipo de la enfermedad mientras que uno pronóstico refleja la probabilidad de un evento clínico, la recurrencia de la enfermedad o la progresión en pacientes que tienen la enfermedad. Esta diferenciación es importante ya que los biomarcadores de daño miocárdico, en especial la cTn, pueden ser utilizados tanto para establecer el diagnóstico de IM como para estimar el pronóstico de los pacientes ya diagnosticados.

Independientemente de la patología, un biomarcador de cumplir con ciertas características(88) como ser no invasivo, de fácil medición sobre muestras de fácil acceso (sangre/orina), barato, con rápidos resultados y alta sensibilidad y especificidad. Así mismo, debe existir una plausibilidad biológica y existir un mecanismo fisiopatológico que justifique la relación entre la patología y el biomarcador.

Para un biomarcador miocárdico este debe: 1) ser suficientemente sensible para detectar un pequeño grado de daño miocárdico, 2) específico del músculo cardíaco, 3) aportar información acerca de la severidad del infarto y el pronóstico, 4) no ser detectado en pacientes sin daño miocárdico, 5) ayudar en el diagnóstico precoz y tardío y finalmente 6) debe ser fácil de medir, rápido, barato y cuantitativo.

5.4.1 *Aspartato amino-transferasa*

La aspartato amino-transferasa fue uno de los primeros biomarcadores de daño miocárdico propuesto en 1957(89) demostrándose su liberación a la sangre por los miocardiocitos necróticos. Su concentración en sangre aumenta entre 3 y 4 horas

después del daño miocárdico, alcanza su punto máximo entre 15 y 28 horas y remota sus valores basales en 5 días. Actualmente no se utiliza en la práctica clínica por su escasa especificidad.

5.4.2 *Lactato deshidrogenasa*

La lactato deshidrogenasa es una enzima oxidorreductasa que metaboliza el piruvato en lactato, siendo importante en el metabolismo anaerobio. Se encuentra en la mayoría de los tejidos humanos, aunque su concentración es mayor en el hígado, músculo esquelético, pulmón, eritrocitos y corazón. Se expresan 5 isoenzimas, siendo la LDH₁ la más expresada en el miocardio, por lo que se utilizó la ratio LDH₁/LDH₂ para el diagnóstico de IM en urgencias (90). Su cinética de liberación es algo más tardía que la de la aspartato amino-transferasa con picos en 6-12 horas, alcanzando su punto máximo en 1-3 días y vuelve a los valores normales en 8-14 días.

5.4.3 *Mioglobina*

La mioglobina es una pequeña proteína de 17.8 kD del grupo heme, muy similar tanto estructural como funcionalmente a la hemoglobina, y que se expresa tanto en músculo cardíaco como en esquelético. Tiene una cinética de liberación rápida (pico de concentración en 1-3 horas) lo que la hace especialmente útil para el diagnóstico precoz del IM(91), pero teniendo como contra el rápido declive lo que limita su uso para pacientes con clínica subaguda de más de 24 horas. La insuficiencia renal, los antecedentes de traumatismo o rabdomiólisis limitan también el valor de la mioglobina.

5.4.4 *Proteína de unión a ácidos grasos de tipo cardíaco*

La proteína de unión a ácidos grasos de tipo cardíaco (H-FABP por sus siglas en inglés, *heart-type fatty acid-binding protein*)

participa en el metabolismo de los ácidos grasos en el cardiomiocito y supone entre el 5 y el 15% del total de proteínas citosólicas. Se han descrito otras 8 proteínas de unión a ácidos grasos, siendo la H-FABP específica de miocardio y liberándose muy rápidamente en el IM(92) y durante la reperfusión, mostrándose como un marcador muy sensible pero poco específico en comparación a otros como la cTn o la Creatinkinasa (CK).

5.4.5 *Creatinkinasa*

La CK es una enzima que cataliza la transformación de la creatina en fosfocreatina y el adenosín trifosfato en adenosín difosfato de forma reversible. La CK ubicua que se expresa en gran cantidad de tejidos, pero en especial en aquellos que tienen altos requerimientos energéticos. La CK consta de dos subunidades, M (muscular) y B (cerebral) pudiéndose constituir 3 isoformas: CK-MM, CK-BB y CK-MB. La CK-MM es la dominante en todos los tejidos con pequeñas proporciones de la isoforma BB en el cerebro, riñón y tracto gastrointestinal. La isoforma MB se expresa también en muchos tejidos como músculo esquelético, intestino delgado, diafragma, útero, lengua y próstata, pero en una mayor proporción con respecto a la MM en músculo esquelético (5%) y, en especial, en el miocardio, donde alcanza hasta el 20% del total de la CK lo que le da su valor como biomarcador del daño miocárdico(93).

Los niveles totales de CK se elevan durante el IM y ha sido utilizada clásicamente como un biomarcador para su diagnóstico. Sin embargo, presenta muchas limitaciones ya que, como hemos visto, no es una molécula cardioespecífica y sus niveles dependen mucho de la masa muscular y de la actividad física (directamente relacionados con

la intensidad de la actividad y con su duración). También se modifican con la edad (van disminuyendo progresivamente en sujetos mayores), la raza (mayor en raza negra) (94). Además, los niveles de CK se elevan con multitud de patologías, como la rabdomiolisis, traumatismos, infecciones, isquemia muscular por oclusión arterial, alteraciones endocrinas (enfermedad de Addison, de Cushing, Acromegalia), neoplasias, dematomiositis, miopatías...

Los niveles de CK y CK-MB en aumentan entre 3 y 6 horas tras un IM alcanzándose niveles pico entre 16 y 30 horas después. Sin embargo, la CK-MB desaparece de la sangre más rápidamente que la CK, volviendo a la normalidad en 24 a 36 horas (94) (Figura 3).

Como hemos visto, la CK-MB es más específica del miocardio, aunque también tiene una proporción significativa (5%) en el músculo esquelético por su concentración se eleva en circunstancias fisiológicas como el ejercicio físico (95) o en patológicas como la rabdomiólisis secundaria a distrofias musculares, miositis o defectos en el metabolismo del glucógeno (96) e incluso, sin relación con tejidos musculares, en algunas neoplasias. Así, estas interferencias extramiocárdicas, tanto fisiológicas como patológicas, en la elevación de la CK-MB limitan su valor como biomarcador de daño miocárdico.

CK-MB y CK-MM presentan varias isoformas secundarias a modificaciones postraduccionales. CK-MB₂ y CK-MM₂ y ₃ son las isoformas expresadas en los tejidos, sin haber sufrido ninguna modificación posterior. En sangre, la carbopeptidasa N transforma las isoformas puras en CK-MB₁ y CK-MM₁. En condiciones fisiológicas, la relación entre las isoformas tisulares (o puras) y las plasmáticas (o modificadas) es 1.0. En el IM se libera rápidamente una gran cantidad

de CK-MB2 que no puede ser completa e inmediatamente transformada en CK-MB1 en el plasma. Así, una razón de CK-MB2/CK-MB1 >1.5 tiene una elevada sensibilidad en el diagnóstico del IM y su determinación es más precoz que los valores absolutos (97).

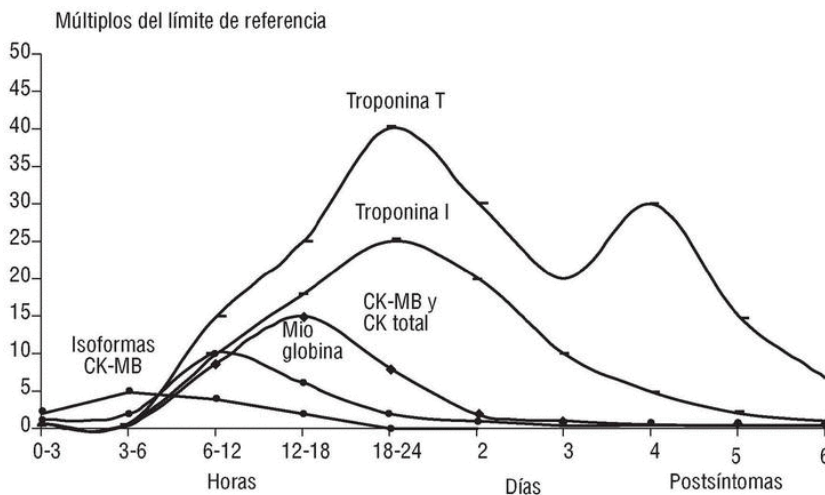


Figura 5. Evolución temporal de los marcadores de daño miocárdico. (98)

5.4.6 Troponina

Uno de los requisitos de un biomarcador es que se sustente en una plausibilidad biológica basado en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad a estudiar. En el caso de la cardiopatía isquémica, el avance del conocimiento de la fisiopatología y las múltiples vías metabólicas implicadas en la isquemia, daño miocárdico, necrosis cardíaca se ha ido reflejando en el estudio y aplicación clínica de diferentes biomarcadores. El desarrollo de nuevas técnicas de laboratorio para una determinación rápida y fiable de concentración en

plasma de diferentes moléculas ido seleccionando también los biomarcadores utilizados en la práctica clínica.

Las técnicas de inmunoanálisis (en especial el enzimoimmuno análisis) desarrolladas en los años 50 y generalizadas en los 70 permitían aplicar un panel de determinaciones de diversos biomarcadores que fueron incluyendo progresivamente la aspartato aminotransferasa, lactato deshidrogenasa, mioglobina y CK.

Todos estos estudios desempeñaron un muy papel muy importante en el diagnóstico del IM durante dos décadas, y fueron incluidos como uno de los criterios diagnósticos para descartar el IM por la OMS en 1979(99). Sin embargo, la falta de especificidad y la elevada tasa de falsos positivos limitaban su utilidad. Se necesitaba un biomarcador más específico para el corazón.

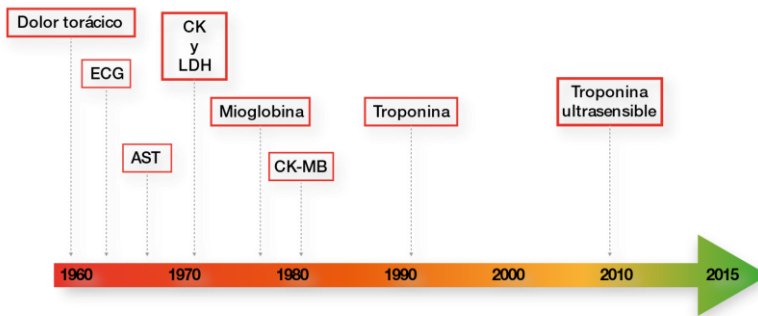


Figura 6. Evolución historia de los marcadores de daño miocárdico.

En 1965 se identificó una nueva proteína perteneciente al aparato miofibrilar en el miocardiocito que se denominó troponina (cTn)(100). No fue hasta finales de la década de los ochenta, tras el

desarrollo un método de enzimoimmunoanálisis para su cuantificación en plasma (101), cuando se comenzaron a realizar las primeras investigaciones con la cTnI (102) y la cTnT. Posteriormente se demostró la superioridad frente a CK-MB de la cTn(103, 104) tanto para el diagnóstico precoz como para el descarte de IM de forma precoz como para la predicción de ECV. Ya en el año 2000 se incorporaron a la definición de IM(105) junto a CK-MB y siendo el único biomarcador recomendado en la última definición de infarto(106).

5.4.6.1 Estructura molecular

La Tn es una proteína fundamental en la contracción del músculo esquelético y miocárdico (pero no el liso). La contracción muscular se realiza por la unión de la miosina y la actina. La actina es una proteína fibrilar y se une a la miosina a través de determinados sitios de unión. Estos sitios de unión son moderados por otra proteína, la tropomiosina, que es helicoidal y recubre a la actina. La función de la Tn es la de regular la rotación de la tropomiosina sobre los filamentos de actina para exponer o tapar los sitios de unión a miosina.

Se compone de tres subunidades: la de unión al calcio o troponina C (TnC), la inhibidora de la actividad ATPasa de la actomiosina o la troponina I (TnI) y una proteína alargada, la troponina T (TnT), que se une tanto a la TnC como a la TnI y ancla todo el complejo a la tropomiosina.

La TnC es una proteína fijadora de calcio que pertenece a la familia de las calciomodulinas. Tiene forma de mancuerna con dos dominios globulares en cada extremo conectados por una larga hélice central. Cada uno de los dominios globulares consta de dos motivos de

hélice-bucle-hélice que unen iones metálicos divalentes. El dominio C-terminal de la TnC tiene dos sitios de unión de $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ de alta afinidad (sitio III y sitio IV) que están mayormente ocupados por Mg^{2+} cuando las células musculares están en reposo. Sin embargo, la afinidad de estos sitios por el Ca^{2+} es mayor que la del Mg^{2+} . Esto significa que, durante la contracción, se elevan los niveles intracelulares de Ca^{2+} y es probable que haya algún intercambio transitorio de Mg^{2+} por Ca^{2+} . El dominio C-terminal de la TnC desempeña principalmente un papel estructural en el anclaje de las proteínas dentro del complejo Tn y al filamento delgado. El dominio N-terminal tiene también varios sitios de unión de Ca^{2+} de alta afinidad responsable de iniciar la activación de los filamentos finos y la posterior generación de fuerza y contracción.

La TnI es una proteína presenta una alta flexibilidad que le cambiar su estructura para poder interactuar con la TnC y TnT, así como con la actina. Existen tres isoformas de la TnI, la rápida, la lenta y la cardíaca (cTnI).

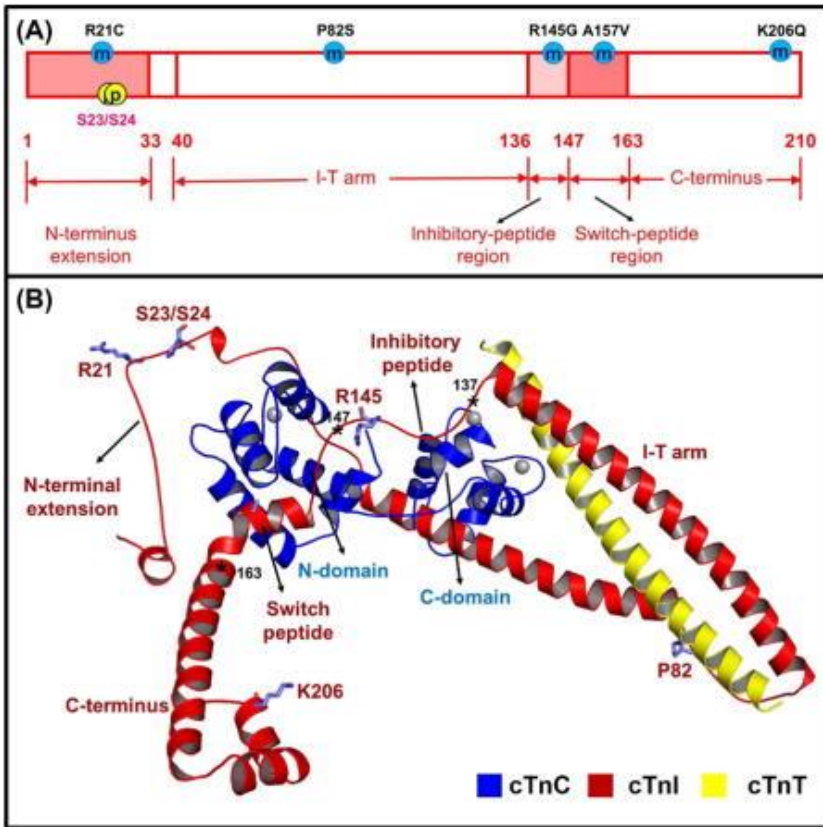


Figura 7.A) Regiones peptídicas de la troponina cardíaca I. B) Estructura del complejo troponina cardíaco(107)

La cTnI puede dividirse en cinco regiones funcionales 1) la extensión N-terminal específica cardíaca (residuos 1-33); 2) la región del brazo I-T (residuos 40-136), que está compuesta por dos α -hélices que interactúan con las α -hélices del dominio C-terminal de la TnT y el lóbulo C de la TnC y se le asigna una función más estructural que funcional 3) la región del péptido inhibidor (residuos 137-146), que es clave ya que interactúa fuertemente con la actina en ausencia de Ca^{2+} y estabiliza la tropomiosina en una posición que bloquea unión de la miosina y actina que se requiere para la contracción; 4) la región del

péptido interruptor (residuos 147-163), que es decisiva ya que es la que interactúa con el parche hidrofóbico de la cTnC manteniéndola en su conformación abierta; y 5) el dominio móvil del extremo C (residuos 164-210), que tiene un segundo sitio de unión a la actina (107).

La TnT también presenta las mismas isoformas que la TnI: rápida y lenta, que se expresan en el músculo esquelético y la específica cardíaca (cTnT). La función de la troponina T es la de mantener unido todo el complejo Tn-actina-miosina. En el extremo N-terminal presenta la región T1 que interactúa con la tropomiosina y la C-terminal, globular, donde la región T2 interactúa con la cTnC y cTnI anclando el complejo Tn al filamento fino.

Durante la diástole, la ausencia de Ca^{2+} hace que la cTnC permanezca en su disposición cerrada de forma que la cTnI se une fuertemente a la actina, impidiendo su interacción con la miosina. Al despolarizarse el miocardiocito se produce una salida de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico que se une a la cTnC inestabilizando su conformación cerrada y abriéndose, de forma que quedan expuestos los residuos hidrofóbicos y aumenta la interacción del péptido inhibidor de la cTnI con la actina. Todo esto permite una mayor movilidad de la tropomiosina, mayor exposición de los sitios de unión de la miosina en la actina produciéndose los puentes cruzados y por tanto la contracción muscular(107).

Así, el complejo cTn actúa como guardian de la contracción y un punto de control del rendimiento y de la regulación fina de la contracción cardíaca.

5.4.6.2 Mecanismos fisiopatológicos de liberación

La cTn se libera, tras la necrosis, desde el miocardio al intersticio linfático y pasa a la circulación venosa tras su lavado. cTnT y cTnI se liberan tanto en formas libres como en complejos binarios (I:C) y ternario (T:I:C) (108) existiendo en plasma como una mezcla de éstos. Las técnicas de determinación basadas en anticuerpos monoclonales no diferencian si se está detectando una forma libre o complejos binarios o ternarios, siendo esta una causa de las diferentes mediciones de cTnT/I según los diferentes métodos utilizados (109). Además, la proteólisis de la cTnT y cTnI en respuesta a la isquemia da lugar a diferentes modificaciones postraduccionales que incluyen degradación selectiva, formación de complejos covalentes, fosforilación, oxidación y acetilación N-terminal(110).

La cTn está presente tanto en el citosol (en torno al 7% de la TnT y el 5% de la TnI(109)) de los miocardiocitos como dentro del aparato contráctil, lo que hace que su liberación pueda ser monofásica o bifásica. Así, cuando se produce la lisis de la membrana celular se producirá un primer aumento rápido de las concentraciones de troponina por la liberación del contenido del citosol que alcanza su pico aproximadamente en 12-24 horas y posteriormente, por la degradación de las proteínas del aparato contráctil y las miofibrillas (*pool* estructural), una fase de *plateau* o segundo pico con una duración de entre 2 y 4 días pudiendo detectarse hasta 5-7 días después. Esta cinética bifásica podría estar relacionada con daño miocárdico irreversible, o necrosis.

La liberación del *pool* estructural de la Tnc es realizada mediante la segregación de ésta del miofilamento mediante la acción de

tres enzimas: la calpaína y la caspasa, dos proteasas de cisteína y matriz metaloproteínasa-2, una endopeptidasa dependiente de zinc.

Cuando existen otros mecanismos que no implican necrosis ni lisis celular se postula que, en situaciones de isquemia, se produce un daño reversible miocardiocito que libera troponina mediante la formación de vesículas con picos más pequeños y con un lavado más rápido(111, 112).

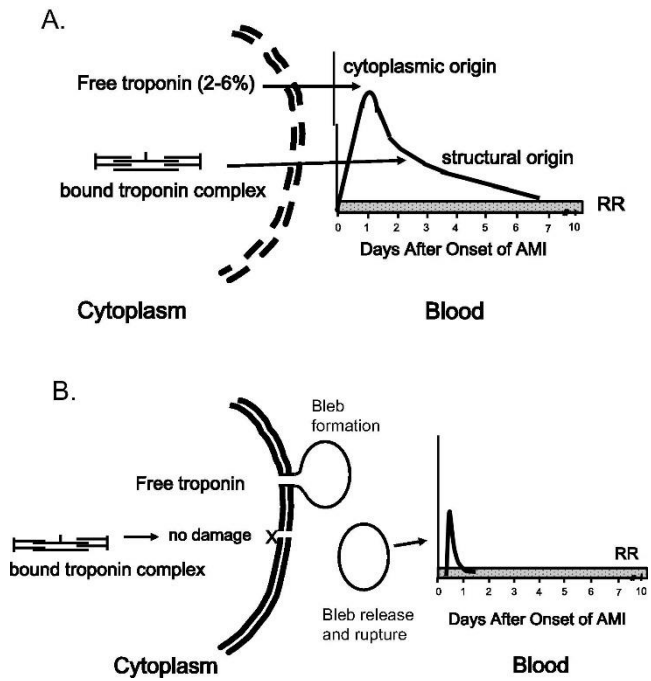


Figura 8. Liberación de troponina A) Daño irreversible (necrosis) B) Reversible.(112)

Más aún, la apoptosis local como respuesta a períodos cortos de isquemia o aumento de la tensión parietal miocárdica puede ser una causa de detección de cTn en ausencia de necrosis (113). También se ha demostrado que el miocardiocito intacto puede segregar cTn intacta

a través del aumento de la permeabilidad de la membrana celular dependiente de integrinas.

Por último, existe una renovación natural de los miocardiocitos que resulta en un cambio de aproximadamente el 40% de toda la carga celular miocárdica durante la vida de una persona. Esta renovación provoca la degradación de las proteínas de la troponina, que puede llegar a niveles detectables, incluso en individuos sanos.

5.4.6.3 Desarrollo de las técnicas de determinación

Como se ha descrito previamente tanto la TnT como la TnI se expresan en el músculo esquelético y cardíaco. Los métodos de detección mediante inmunoanálisis están basados en la técnica ELISA (por sus siglas en inglés, *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) y en concreto en el tipo *sándwich*, que utiliza dos anticuerpos monoclonales contra dos epítomos diferentes mejorando la sensibilidad y especificidad. Por ejemplo, la isoforma cardíaca de la TnI (cTnI) presenta una cadena de aminoácidos específica y altamente inmunogénica (en los primeros 31 residuos N-terminal (114)) y otra en la región central (residuos 31 y 110) de estructura más estable probablemente por estar protegida por la cTnC. En el ensayo de detección de cTnI se utilizan dos anticuerpos contra estos dos epítomos, uno de mayor inmunogenicidad y otro con menor degradación postraduccional ambos específicos de la isoforma cardíaca. Se han descrito múltiples epítomos, tanto para cTnT como para cTnI que se utilizan en diferentes ensayos comerciales que están descritos en la Figura 9.

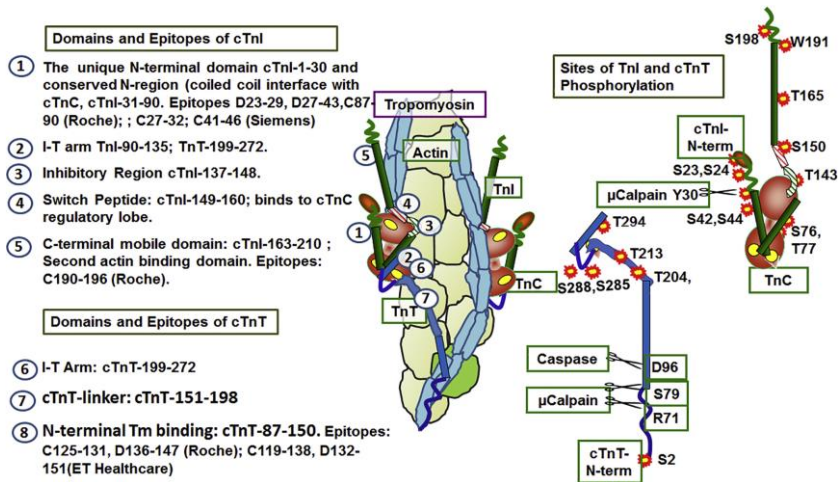


Figura 9. Descripción de diferentes epítomos de cTnT y cTnI

Desde el desarrollo de un inmunoanálisis para la cTnI en 1987, el uso de las cTn como biomarcadores para la detección de la isquemia miocárdica ha evolucionado rápidamente. El primer ensayo (102) tenía un límite de detección de 10 $\mu\text{g/L}$ y tardaba dos días en realizarse. Los niveles de cTnI eran detectables entre 4 y 6 horas después del IM, y se mantenían por encima de lo normal hasta 6-8 días y el pico de cTnI se presentaba en el mismo momento que el de CK-MB, que era el biomarcador estándar en aquella época. Unos años más tarde, estuvo disponible el primer *kit* completamente automatizado de enzimoimmunoanálisis para medición de cTnT(101). El límite de detección de este nuevo ensayo de troponina era de 0.1 $\mu\text{g/L}$, y las mediciones sólo duraban 90 minutos. Esta nueva técnica de detección fue superior a los biomarcadores estándar, principalmente la CK-MB, y los niveles detectables de cTnT se asociaron con un peor pronóstico en pacientes con angina inestable(115).

La segunda generación de ensayos de determinación presentaba una menor reactividad cruzada y por tanto menos falsos positivos ya que en vez de utilizar la cTn bovina como referencia se realizó mediante el uso dos anticuerpos específicos cardíacos(116). Además, tenía un menor tiempo de generación de resultado, que se redujo hasta aproximadamente 9 minutos, lo que los hacía ideales para el diagnóstico de IM en un escenario como los servicios de urgencias(117), haciendo de la cTn el biomarcador de referencia para el IM. Sin embargo, ambas técnicas utilizaban la cTn bovina como referencia. En la tercera generación de ensayos se utilizó cTnT recombinante humana como referencia (118) lo que mejoró la precisión y la sensibilidad, además de mejorarse la técnica de medición de anticuerpos marcados. Con la cuarta y la quinta generación de ensayos de detección se aumentó en gran medida la sensibilidad y se redujo la imprecisión analítica, denominándose ensayos de alta sensibilidad (hs-cTn).

El desarrollo de los ensayos de cTnI ha evolucionado con el tiempo. En 1992, se utilizaron anticuerpos monoclonales para desarrollar el primer ELISA de cTnI, que tenía un límite de detección de 1.9 µg/l y un tiempo de respuesta de 3.5h(119). Este ensayo era altamente específico para daño miocárdico, incluso en el contexto de enfermedades del músculo esquelético, enfermedades renales crónicas o carreras de maratón. Durante los últimos 20 años, los investigadores y fabricantes han desarrollado varios ensayos con diferentes combinaciones de anticuerpos en numerosas plataformas. Se han desarrollado hasta 25 modelos de ensayo desde los más antiguos y menos sensibles hasta los modernos de alta sensibilidad. Debido a la heterogeneidad de los ensayos de cTnI, el resultado de un paciente de

un ensayo no es necesariamente similar al resultado de otro ensayo. La estandarización de los ensayos de cTnI entre plataformas sigue siendo una tarea difícil(120).

5.4.6.4 Técnicas de detección de alta sensibilidad

La mejoría de la metodología analítica de los ensayos ha permitidos el desarrollo de técnicas mucha mayor sensibilidad pudiendo detectarse concentraciones entre 5-100 veces menores que con técnicas anteriores y cuanto más sensible es una prueba, menos específica es. Sin embargo, en el caso de los ensayos de cTn, una alta sensibilidad significa que los ensayos pueden detectar la cTn a niveles que los ensayos anteriores no podían. Es importante señalar que la reducción de los límites de detección de un ensayo puede no tener ningún efecto sobre el punto de corte del p99, que es el límite superior del rango normal. Puede producirse una falta de precisión analítica en concentraciones bajas (las más importantes para poder descartar el daño miocárdico) por lo que en 2009 se establecieron unos criterios para clasificar los ensayos:

- 1) La imprecisión analítica (coeficiente de variación -CV-) a la concentración que corresponda al p99 de la población de referencia.
- 2) El porcentaje de individuos de la población de referencia en los que se demuestren concentraciones detectables

En función del primero se establece la aceptación clínica. Valores $CV < 10\%$ son los aceptables por las guías de práctica clínica, clínicamente aceptable, entre 10 y 20% y método inaceptable por encima del 20%. Y, según el porcentaje de pacientes con concentraciones detectables de la población de referencia se denominan las generaciones de ensayos (Tabla 3).

Generación	Denominación	Criterios de rendimiento
Segunda	Contemporánea	CV 20% Concentración no detectable en > 99% de la población de referencia
Tercera	Sensible contemporánea	CV 10% Concentración no detectable en < 50% de la población de referencia
Cuarta	Alta sensibilidad	CV 10% Concentración detectable en >50% de la población de referencia
Quinta	Ultrasensible	CV <10% Concentración no detectable > 95% de la población de referencia

Tabla 3. Clasificación de los ensayos de determinación de concentración de troponina.

La determinación de la concentración a la que se encuentra el p99 es de alta importancia. Hay dos formas de determinar el punto de corte de una prueba diagnóstica. La primera consiste en utilizar las mediciones de la prueba en un grupo de sujetos presuntamente normales (o población de referencia). La segunda consiste en utilizar las mediciones de la prueba en grupos de sujetos en un entorno clínico que se definen como enfermos o no enfermos mediante otra prueba "gold standard" (Figura 10A). En este caso, por lo general, existe un solapamiento entre las distribuciones de los resultados de las pruebas para los sujetos con y sin enfermedad. Para ayudar a determinar el

punto de corte óptimo se traza una línea en un punto que maximiza la sensibilidad y la especificidad de la prueba, a menudo utilizando un método de curva de características operativas del receptor (ROC). En el caso de las pruebas de troponina, este método de curva ROC se utilizó inicialmente para determinar el punto de corte utilizando la CK-MB para definir el IM(121–123). Sin embargo, se observó que los niveles de troponina detectables inferiores al punto de corte determinado por la curva ROC presentaban un mal pronóstico, como se representa en la zona gris de la Figura 10B, por lo que en 1999 se decidió utilizar el p99 en lugar del 95 como punto de corte(105).

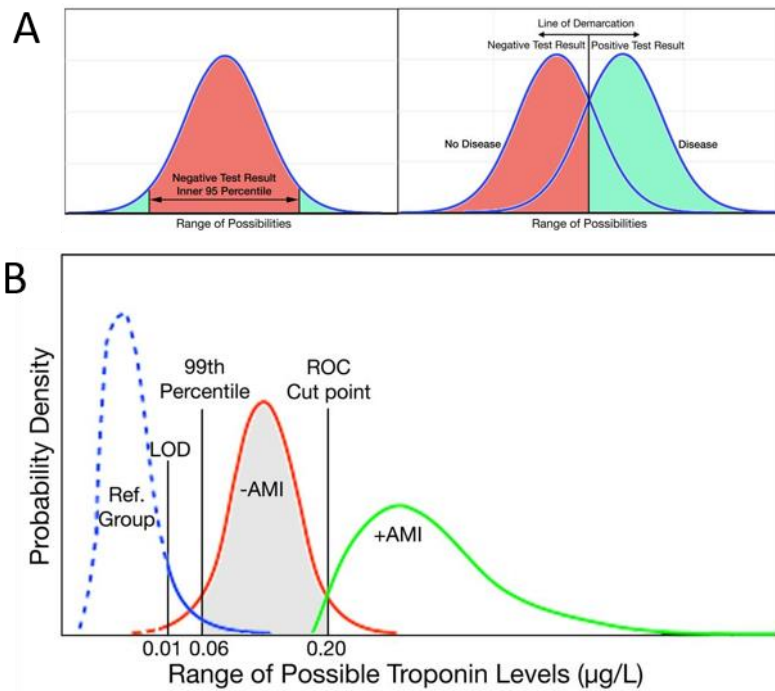


Figura 10. A) Métodos de determinación de positividad de un test. B) Gráfica de niveles de troponina en función de diagnóstico de IM o no y en el grupo de referencia.

5.5 Daño miocárdico

5.5.1 Definición de daño miocárdico

El daño miocárdico se define por una evidencia de concentraciones elevadas de hs-cTn con al menos un valor por encima del p99. Se considera daño miocárdico agudo si existe un aumento o caída significativa y crónico si está persistentemente elevada(80). No existe un consenso en torno a cuando considerar significativo un ascenso o descenso. Habitualmente se toma como significativo aquel cambio que sea superior al CV del ensayo(124). Si la primera determinación es superior al p99 se requiere un cambio de un al menos un 50% del valor del p99 o un 20% con respecto a la primera determinación para considerarse agudo(124). Cuanto mayor sea el cambio más específico se considera y con mayor valor predictivo positivo (VPP) (125). Así, una variación de menos del 20% con valores de hs-cTn por encima del p99 estable un patrón de daño miocárdico crónico y se relaciona con una patología crónica estable como la insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal crónica.

La incidencia de daño miocárdico es alta. Se ha observado que aproximadamente uno de cada 10 pacientes que consultan en urgencias sin síntomas de IM es diagnosticado de daño miocárdico (126) aumentado hasta el 25% de los pacientes con sospecha de IM(127) y al 40% en pacientes ingresados(128). Además, el daño miocárdico por sí mismo se asocia a un peor pronóstico(129). Existen múltiples causas de daño cardíaco (Tabla 4) que se clasifican en crónicas y agudas y a su vez en cardiovasculares o no cardiovasculares.

Daño miocárdico agudo	
<i>Cardiovascular</i>	<i>No cardiovascular</i>
Isquémico	Insuficiencia renal aguda
Infarto de miocardio tipo 1	Sepsis
Infarto de miocardio tipo 2: disminución del aporte sanguíneo	Anemia
Espasmo coronario	Hipotensión
Disfunción microvascular	Hipoxia
Diseccción coronaria	Cirugía no cardíaca
Bradiarritmia sostenida	Enfermedad crítica
Hipotensión	Rabdomiolisis
Insuficiencia respiratoria	Inducido por fármacos
Infarto de miocardio tipo 2: aumento de la demanda de oxígeno:	Esfuerzo extremo
Taquiarritmia sostenida	Ictus
Hipertensión grave	Hemorragia cerebral
Infarto de miocardio tipo 3: muerte súbita secundaria a infarto de miocardio	
Infarto de miocardio tipo 4: asociado a intervencionismo percutáneo o trombosis de stent.	

Infarto de miocardio tipo 5: asociado a cirugía cardíaca.	
No isquémico	
Insuficiencia cardíaca	
Miocarditis	
Miocardiopatías	
Síndrome de tako-tsubo	
Otros procedimientos cardíacos	
Ablación por catéter	
Daño miocárdico crónico	
<i>Cardiovascular</i>	<i>No cardiovascular</i>
Insuficiencia cardíaca crónica	Enfermedad renal crónica
Miocardiopatía hipertrófica	Hipertensión pulmonar
Cardiopatía isquémica crónica estable	Diabetes mellitus
Hipertensión arterial	Inducido por fármacos
Valvulopatías	Exposición a toxinas
Arritmias persistentes	

Tabla 4. Causas de daño miocárdico agudo y crónico

5.5.2 *Infarto de miocardio*

En la cuarta definición del IM(106) se recomienda que el término IM debe utilizarse cuando exista un daño miocárdico agudo con evidencia clínica de isquemia aguda y detección de aumento o caída de concentraciones de cTn con al menos una por encima del p99 y al menos una de las siguientes:

- Síntomas de isquemia miocárdica.
- Nuevos cambios eléctricos isquémicos.
- Desarrollo de ondas Q patológicas.

- Evidencia de pérdida de miocardio viable o detección de alteraciones en la contractilidad segmentaria con un patrón consistente con etiología isquémica.
- Identificación de trombo coronario por angiografía o autopsia.

5.5.2.1 Tipos

Además de los diagnósticos operacionales del SCA (IMEST, IMSEST y AI) el IM puede ser clasificado en varios tipos, dependiendo de la etiología y de las características patológicas, clínicas y pronósticas, que determinan distintas estrategias.

5.5.2.1.1 IM tipo 1

El IM tipo 1 es aquel que se produce por la inestabilización (ruptura o erosión) de una placa de ateroma que condiciona trombosis intracoronaria. En función de la carga aterosclerótica y de la magnitud del trombo el grado de estenosis, isquemia y necrosis varía ampliamente desde una oclusión total hasta episodios autolimitados. Esta trombosis puede producir necrosis, tanto por la isquemia prolongada como por la embolización distal y afectación de la microcirculación. La mayoría de los pacientes con IM tipo 1 requieren un tratamiento invasivo precoz ya que se ha demostrado que reduce la magnitud del daño miocárdico (130) y mejora el pronóstico en términos de mortalidad, reinfarto y necesidad de revascularización urgente(86).

5.5.2.1.2 IM tipo 2

El IM tipo 2 se produce por daño miocárdico en el contexto de un desequilibrio del aporte de oxígeno y las necesidades miocárdicas y cuando el déficit de aporte no se deba a la inestabilización aguda de una placa de ateroma.

En cuanto a las causas por déficit de aporte podemos encontrar la anemia severa, la hipotensión o la hipoxemia, que determinarán mayor o menor daño cardíaco en función de la presencia, severidad y extensión de enfermedad coronaria cardiopatía estructural y de comorbilidades no cardíacas como la insuficiencia renal. También puede deberse a una causa coronaria no aterotrombótica como el vasospasmo, disección coronaria espontánea, vasculitis, disfunción microvascular o embolismos.

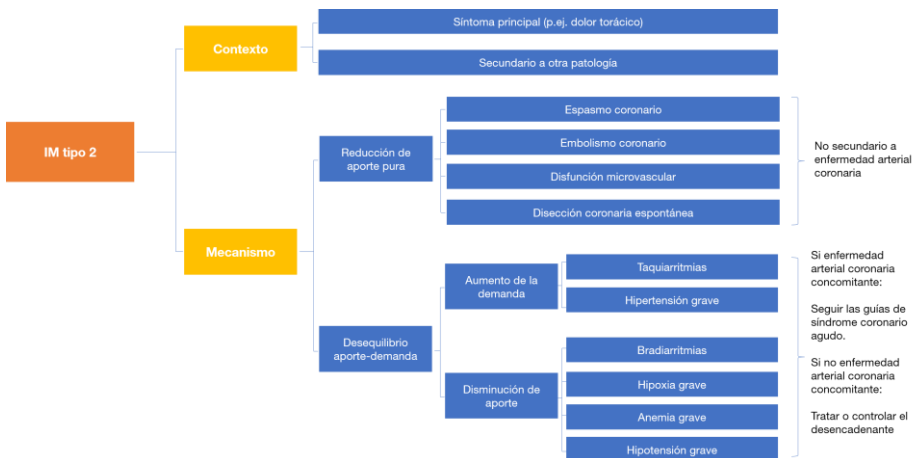


Figura 11. Clasificación del infarto de miocardio tipo 2 (modificado de Januzzi(131) et al).

La prevalencia del IM tipo 2 varía ampliamente en las diferentes series y estudios publicados, con un rango de entre el 3 y el 24%(132) debido a diferentes criterios diagnósticos. Saaby et al(133, 134) propusieron unos criterios diagnósticos objetivos (Tabla 5) claros para el diagnóstico de IM tipo 2. Sin embargo, estos criterios, aunque homogeneizan la definición y ayudan en la práctica clínica, pueden no

ser los más adecuados ya que en presencia de cardiopatía isquémica valores menos graves pueden determinar daño miocárdico (135).

Anemia severa (hemoglobina < 8.5g/dL)
Shock (tensión arterial sistólica (TAS) < 90 mmHg, junto a signos de hipoperfusión tisular).
Bradiarritmias que requieran tratamiento.
Embolia coronaria (si se demuestra trombo intraventricular o vegetación valvular).
Insuficiencia respiratoria PaO ₂ <60 mmHg (>20 min)
Taquicardia ventricular (<20 min)
Taquicardia supraventricular > 150 latidos/min (<20 min)
Edema agudo de pulmón hipertensivo (TAS > 160 mmHg junto a necesidad de nitratos o diuréticos).
Crisis hipertensiva (TAS > 160 mmHg) e hipertrofia ventricular izquierda.

Tabla 5. Criterios diagnósticos de Saaby para el diagnóstico de infarto de miocardio tipo 2

En la cuarta definición del IM(106) se añadió la necesidad de demostrar isquemia miocárdica tanta clínica, electrocardiográfica o ecocardiográficamente. Pero, aun así, el diagnóstico de IM tipo 2 en la práctica clínica habitual en pacientes con cardiopatía isquémica crónica es de especial dificultad.

5.5.2.1.3 IM tipo 3

El IM tipo 3 se diagnostica en pacientes que sufren una muerte súbita, con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica acompañados de cambios isquémicos nuevos en el ECG o fibrilación ventricular, pero que mueren antes de que puedan obtenerse muestras de sangre para los

biomarcadores, o antes de que puedan identificarse aumento en los biomarcadores cardíacos(80). El IM tipo 3 tiene una incidencia de menos de 10/100.000 personas-año y supone el 3-4% del total de los IM(136).

5.5.2.1.4 IM tipos 4 y 5

Las técnicas de revascularización coronaria, tanto percutáneas como quirúrgicas, pueden conllevar un daño miocárdico. Tanto la técnica en sí (la cardioplejia en la cirugía o la isquemia durante los procedimientos percutáneos) como las complicaciones posteriores (trombosis de *stents*, *scaffolds* o injertos aortocoronarios) puede suponer un daño miocárdico. Éste aparece hasta en un 30% de los casos precozmente tras la revascularización(137).

En pacientes con valores de hs-cTn por debajo del p99, y en ausencia de SCA, el daño miocárdico secundario a la técnica de revascularización es fácil de diagnosticar, con cualquier valor que aumente el p99. Sin embargo, el intervencionismo se realiza en la mayoría de ocasiones sobre pacientes con un IM en curso. Por ello, es difícil diferenciar, ante un ascenso en los niveles de cTn tras intervencionismo que cantidad es causa del propio IM y cuál del intervencionismo. Por ello, para diagnosticar un daño miocárdico asociado a intervencionismo tras un procedimiento en el contexto de un solo valor de cTn previo, las concentraciones de cTn deben disminuir o estar estables para posteriormente aumentar. Este aumento debe ser > 20% con un valor absoluto > p99.

El IM tipo 4 tras el intervencionismo coronario percutáneo inmediato (<48 horas) se denomina IM tipo 4a. Para el diagnóstico de IM tipo 4a se requieren concentraciones de cTn por encima de 5 veces

el valor del p99 en pacientes con valores basales normales. En pacientes con cTn elevada antes del procedimiento en los que los niveles de cTn son estables ($\leq 20\%$) o descienden, la cTn posterior al procedimiento debe aumentar $> 20\%$ hasta un valor absoluto más de cinco veces el p99(106). Además de ello se deben registrar cambios en el ECG, desarrollo de ondas Q patológicas, evidencia de pérdida de miocardio viable o alteraciones en la contractilidad en pruebas de imagen o hallazgos angiográficos que supongan una complicación que comprometa el flujo coronario (dissección, oclusión de una rama lateral, fenómeno de *slow/no-flow*, embolización distal...).

Los otros dos subtipos de IM tipo 4 son aquellos relacionados con el fallo del dispositivo. El IM tipo 4b es aquel relacionado con la trombosis de stent(138) y el tipo 4c con la restenosis de stent.

Por último, el IM tipo 5 es el inmediatamente secundario a cirugía de derivación aortocoronaria. Tras la cirugía de derivación aortocoronaria existen múltiples factores que pueden determinar daño miocárdico (preservación cardíaca durante la cardioplejia, daño traumático directo al miocardio...), hecho que ocurre en un 32-44% tras la cirugía(139). El daño miocárdico debe ser extenso para considerarse IM tipo 5 (>10 veces de la concentración p99) junto a la evidencia de isquemia por ECG, técnicas de imagen o angiografía.

5.6 Estratificación del riesgo del dolor torácico agudo en urgencias.

El manejo del dolor torácico agudo no traumático en urgencias es un reto (35). La prioridad inmediata es el inicio rápido del tratamiento

médico óptimo de patologías graves con potencial compromiso vital o de secuelas como el SCA, la disección aórtica o el tromboembolismo pulmonar, entre las cardiovasculares y rotura esofágica o neumotórax a tensión entre las no cardiovasculares. Para ello, la clínica y el ECG son los dos pilares de una primera al dolor torácico agudo, tanto para la identificación de las causas graves no isquémicas como, en especial, para la estratificación de riesgo del SCA.

5.6.1 Valoración clínica

La valoración clínica, que comprende anamnesis y exploración clínica es la principal herramienta para el manejo del dolor torácico en una primera atención. Sin un adecuado triaje de los pacientes sería imposible una buena estratificación de riesgo a pesar de la disponibilidad inmediata de las técnicas diagnósticas más avanzadas.

En la anamnesis se debe realizar un interrogatorio minucioso centrándose en las características del dolor, inicio y duración, localización e irradiación, los factores precipitantes y calmantes y sintomatología asociada. Una anamnesis detallada ayuda a identificar una etiología grave, cardiovascular o isquémica(35). Existen ciertas características que deben considerarse como de alto riesgo y que orientan al síndrome coronario agudo como una duración prolongada del dolor torácico en reposo de más de 20 minutos, clínica anginosa de nueva aparición (<3 meses), desestabilización reciente de una angina previamente estable (angina *in crescendo*) o ángor post-IM (61). Además, se ha demostrado que ciertas características, como la recurrencia del dolor en menos de 24 horas, el dolor asociado a esfuerzo o los antecedentes de cardiopatía isquémica se asocian a mayor probabilidad de ECVI tanto a corto como a largo plazo (50).

En la valoración clínica se deben tener en cuenta tanto las causas de dolor torácico no-cardiovascular y sus presentaciones típicas, como las circunstancias acompañantes que puedan generar un daño miocárdico significativo (anemia, fiebre, inflamación, hipertiroidismo...).

La existencia de antecedentes de cardiopatía isquémica precoz o muerte súbita debe de valorarse ya que puede aumentar el riesgo de IM(140) y aumenta la sospecha de etiología isquémica en la valoración en urgencias del dolor torácico agudo. En el mismo sentido, los factores de riesgo cardiovascular clásicos (diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertensión y tabaquismo) establecen un perfil de riesgo basal del paciente.

La exploración física suele ser poco expresiva en pacientes con dolor torácico de origen cardiovascular. La aparición de signos de insuficiencia cardíaca aguda o inestabilidad eléctrica suponen un marcador de alto riesgo que habitualmente precisan de un diagnóstico y tratamiento urgentes. También, aunque en pocas ocasiones, aparecen soplos de inicio agudo que pueden deberse a complicaciones mecánicas de un IM (rotura de músculo papilar, comunicación interventricular). La exploración física puede identificar causas no isquémicas de dolor torácico (tromboembolismo pulmonar, síndrome aórtico, miopericarditis o valvulopatías) y en especial, extracardíacas (neumotórax, neumonía o patología osteomuscular). Por ejemplo, el dolor que aumenta con la palpación en la pared torácica permite descartar con alta probabilidad IM(141). Valores de presión diferencial altos entre miembros superiores e inferiores o entre los brazos pueden orientar a disección aórtica, una taquicardia con disnea y un segundo

ruido acentuado puede sugerir un tromboembolismo. Los soplos cardíacos, roce pericárdico o dolor a la palpación abdominal son hallazgos que sugieren diagnósticos alternativos.

5.6.2 *Electrocardiograma*

El ECG es la prueba fundamental en la primera valoración del dolor torácico ya que permite, de forma inmediata identificar pacientes de muy alto riesgo (como aquellos con elevación de ST) y durante el manejo en urgencias(35, 142), teniendo además valor pronóstico(143) y correlacionándose con la extensión de la isquemia(144). De hecho, unos de los indicadores más importantes para la valoración de la calidad de la atención al dolor torácico es la realización de un ECG en menos de 10 minutos desde la primera consulta del paciente(77).

La elevación del segmento ST es el signo electrocardiográfico por excelencia que denota un riesgo alto y la necesidad de una actuación emergente(77) por la sospecha de IMEST y probable indicación de angioplastia primaria. Esta es la primera patología de alto riesgo que se ha de descartar mediante el electrocardiograma y que clasifica sin necesidad de más pruebas complementarias, en el contexto adecuado, al paciente como de muy alto riesgo.

El descenso de ST también se correlaciona claramente con el riesgo y el pronóstico inmediato. Tanto la profundidad del descenso como el número de derivaciones en las que se presenta se ha correlacionado con el pronóstico(145) e incluso, desviaciones inframilimétricas en derivaciones anteriores suponen un mayor riesgo. El descenso de ST que aumenta o solo aparece con el dolor torácico (dinámico) es altamente sugestivo de IM aterotrombótico y es un

criterio para la realización de coronariografía en menos de 24 horas. Cuando este descenso es de más de un milímetro y en más de 6 derivaciones, junto a elevación en V1/aVR, especialmente si existe compromiso hemodinámico, se ha de sospechar enfermedad severa de tronco y/o de tres vasos(146, 147).

Así como el descenso de ST tiene claras implicaciones diagnósticas, pronósticas y de manejo urgente del paciente, en el caso de la inversión de la onda T no está tan claro(148) y su valor predictivo aparece cuando aparece de forma dinámica junto al dolor y/o en más de 5 derivaciones.

Hasta un cuarto de las oclusiones trombóticas totales no cursan con elevación clara del segmento ST, habitualmente con localización en la arteria circunfleja proximal o en casos hiperagudos, y que además presentan un peor pronóstico(149). En estos casos, signos electrocardiográficos concretos, como el signo de Wellens o de de Winter (Figura 12), o la aparición de T picudas simétricas altas pueden ayudar en la sospecha de un IM secundario a oclusión trombótica aguda y que podría beneficiarse de angioplastia primaria. Los bloqueos de rama, trazados estimulados o la hipertrofia ventricular izquierda pueden enmascarar otras alteraciones electrocardiográficas y disminuyen el valor del ECG en la estratificación de riesgo. El bloqueo completo de rama izquierda puede presentarse como un marcador de alto riesgo y ante una nueva aparición inequívoca y en un contexto clínico muy sugestivo debe también considerarse como de muy alto riesgo y subsidiario de angioplastia primaria(77, 150), aunque el bloqueo de rama izquierda no predice por sí mismo el IM(151). De forma similar ocurre con el bloqueo de rama derecha, el que es difícil diagnosticar

una isquemia transmural presentando por tanto un peor pronóstico(152).

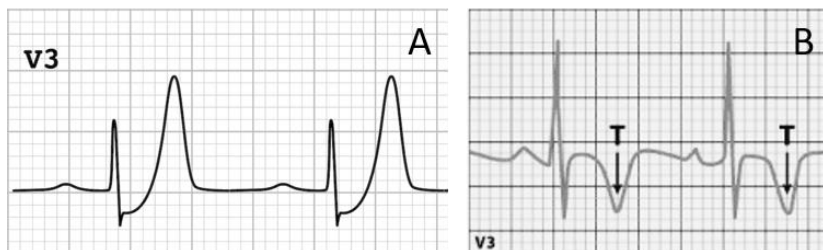


Figura 12. Ejemplos de patrones electrocardiográficos sugestivos de oclusión trombótica de la arteria descendente anterior proximal. A) Signo de De Winter B) Patrón de Wellens (153, 154)

Hasta un 6% de los pacientes con SCA en evolución son dados de alta del servicio de urgencias con un ECG normal(35) por lo que un ECG normal no debe excluir *per se* el IM y debe continuarse el estudio del paciente con determinación de enzimas cardíacas y seriación de ECG si persiste o cambia la clínica.

5.6.3 Troponina de alta sensibilidad

La utilización de métodos de alta sensibilidad de cTn se ha hecho determinante en el manejo de los pacientes con dolor torácico, sospecha de síndrome coronario agudo o incluso en IM ya diagnosticado. La importancia de la troponina va desde el diagnóstico, toma de decisiones, tratamiento y pronóstico.

Con los métodos de detección previos, dado que el límite de detección (LD) se situaba en concentraciones muy altas y que suponían claramente un daño miocárdico de gran magnitud, cualquier detección de cTn se consideraba como patológica. Con la mejora de las técnicas de detección cada vez fueron detectándose daños miocárdicos de menor

extensión, hasta llegar al punto de las técnicas ultrasensibles, que detectan concentraciones muy bajas. Éstas se consideran incluso fisiológicas y se detectan en >50% de la población de referencia, por lo tanto, no cualquier valor detectable es considerado patológico(155). Por ello, se propuso establecer una concentración a partir de la cual se considerasen valores patológicos o límite superior de referencia (LSR) que se consensuó como la concentración en la que se encuentra el p99 de la población de referencia.

La hs-cTn tiene alta sensibilidad y especificidad clínicas para el diagnóstico de daño miocárdico. Ya que hasta daños miocárdicos de muy baja magnitud son detectados por estos ensayos, estos pueden no ser de origen isquémico, disminuyendo la especificidad. A pesar de ello, el rendimiento clínico en términos pronósticos del uso de los ensayos de alta sensibilidad es claro(156, 157). La generalización de su uso en los servicios de urgencias y hospitales ha hecho que se haya registrado aumentos en la detección de IM tipo 1 (absolutos de en torno a un 4% y relativos de aproximadamente un 20%) con la consiguiente reducción de la proporción de diagnóstico de angina inestable(61).

La cuarta definición del IM define el daño miocárdico como una determinación de una concentración de cTn por encima del p99, que puede ser crónico o agudo. Para definirlo como agudo debe existir un aumento o una disminución de las concentraciones en determinaciones seriadas(106).

Los pacientes con cardiopatía estructural y con síndromes coronarios crónicos presentan de forma habitual concentraciones de cTn por encima de p99 (158) consideradas como daño miocárdico crónico, que a su vez puede relacionarse con una mayor probabilidad

de placas inestables y eventos isquémicos. De hecho, la concentración media de hs-cTnT en pacientes con insuficiencia cardíaca estable es de unos 12 ng/L (159), muy cerca del LSR y hasta más de uno de cada 3 pacientes se encuentran valores de hs-cTn por encima de este límite. Como se ha mencionado previamente, el cálculo del p99 se realiza en una población sana tomada como referencia donde se espera un 1% de pacientes con una hs-cTn detectable. Ya que en esta población se excluyeron pacientes con patología ya conocida, en la población general asintomática pueden llegar a encontrarse hasta un 2% de pacientes con concentraciones de hs-cTn por encima del LSR (160) presentando más frecuentemente hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca y otras comorbilidades extracardíacas como insuficiencia renal(161).

Por ello, la interpretación de las concentraciones de hs-cTn ha de realizarse teniendo muy en cuenta el contexto clínico. El diagnóstico de IM, como se ha detallado previamente, se basa en las concentraciones de hs-cTn y sus variaciones temporales pero un IM producido por causa aterotrombótica (es decir el tipo 1) requiere además un contexto clínico con síntomas sugestivos de isquemia o datos por pruebas complementarias (de imagen, ECG o angiografía coronaria(106)). La distinción entre IM aterotrombótico (tipo 1) de aquel producido por un desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno en el miocardio (tipo 2) es difícil. El infarto tipo 2 puede presentarse con causas evidentes que pueden ser cardíacas (p.ej. una taquicardia de horas de evolución en un paciente joven sin patología previa, una insuficiencia cardíaca aguda...) y extracardíacas (sangrado agudo, shock séptico...). Además, existen patologías que presentan una presentación clínica similar al infarto tipo 1 y que además cursan con

elevación de los niveles de troponina y cambios temporales sugestivos de IM como pueden ser la miocarditis o el síndrome de tako-tsubo. Así, la diferenciación de estos tres tipos de gran importancia. En el IM tipo 1 el tratamiento involucra una terapia antitrombótica agresiva y la realización de intervencionismo coronario percutáneo. En cambio, en el tipo 2 y el daño miocárdico de causa no cardíaca se debe realizar un tratamiento de la causa subyacente (162).

La utilización de hs-cTn identifica a más pacientes con concentraciones en el rango de daño miocárdico, que deben valorarse minuciosamente antes de aplicarse inmediatamente el tratamiento del IM tipo 1, sometiendo al paciente a sus posibles complicaciones. Para descartar el IM tipo 1 se han de cumplir dos criterios: 1) ausencia de clínica, datos de imagen o electrocardiográficos que sugieran causa aterotrombótica y 2) identificación de una causa potencialmente causante del infarto tipo 2. Aunque los valores de cTn pico suelen ser superiores en el IM tipo 1 que el tipo 2(163) los rangos propuestos para diferenciar entre uno y otro se superponen ampliamente(133). Las estrategias de *rule-in* con algoritmos de 0-1/2h junto a los criterios de confirmación y exclusión del IM son relativamente útiles para el diagnóstico de IM tipo 1 (VPP alrededor del 75%) aunque sí que predicen adecuadamente el riesgo de mortalidad y ECVM. Sin embargo, ante un paciente con riesgo elevado la única guía para poder ofrecerle un tratamiento adecuado es una valoración pormenorizada y exhaustiva de la presentación clínica que determinará una adecuada selección de las pruebas complementarias necesarias (164), tanto invasivas como no invasivas.

Por último, aunque poco frecuentes hay interferencias analíticas que pueden llevar a resultados con concentraciones inesperadamente bajas. La más frecuente es la expresión por parte del paciente de anticuerpos heterofílicos (anti-anticuerpos de ratón) que se unen a los anticuerpos utilizados en los ensayos con ELISA alterando los resultados(165). También se han descrito anticuerpos anti-Tn (166) en casos de enfermedades autoinmunes y/o asociados a miocardiopatías. Las macrotroponinas son la unión de una molécula de cTn (habitualmente cTnI) con un autoanticuerpo generando un complejo de alto peso molecular que es detectado por los ensayos de alta sensibilidad pero que permanece más tiempo en sangre(167).

La detección de concentraciones muy bajas de cTn mediante las técnicas de alta sensibilidad permiten un diagnóstico más rápido ya que, aunque su vida media es de aproximadamente 2 horas, se produce una liberación precoz y sostenida. Los ensayos “contemporáneos” (segunda generación) no detectaban las concentraciones de cTn hasta alcanzar niveles muy altos, entre 4-6 horas, denominándose las primeras horas el intervalo del IM “ciego para troponina”. Sin embargo, con métodos ultrasensibles se detectan niveles patológicos ya antes de la primera hora (168). Esta ventaja de la hs-cTn ha hecho se hayan desarrollado y validado estrategias de descarte (“*rule-out*”) precoces que se utilizan solo concentraciones de cTn iniciales (0h) o éstas y una segunda determinación en 1 ó 2 horas(169, 170). En estas estrategias se deben evaluar tres características: 1) la seguridad, valorada por el valor predictivo negativo (VPN) y la sensibilidad para el IMSEST; 2) la eficacia, valorada por el porcentaje de pacientes con exclusión de IM (*rule-out*); y 3) el intervalo de tiempo desde la presentación del paciente hasta la decisión(169).

Estrategia de una determinación única (171)

Se basa en una única determinación de concentración de hs-cTn, la que presenta el paciente al acudir a urgencias, excluyéndose el IM si ésta es menos del LD del ensayo (hs-cTn indetectable). Los ensayos de quinta generación hacen que la cTn sea detectable hasta en el 90% de la población de referencia por lo que concentraciones de cTnT/I “indetectables” (muy bajas, por debajo del LD) han demostrado un alto VPN y alta sensibilidad para descartar el IM(172). La gran ventaja de esta estrategia solo requiere un análisis de sangre y un electrocardiograma normal para excluir el diagnóstico de IM, siendo por lo tanto sencilla y muy rápida. Sin embargo, en pacientes en los que el inicio del dolor torácico es menor de 3 horas (presentadores precoces) los valores de cTn pueden ser aun indetectables por lo que esta estrategia se debe aplicar solo en pacientes que acuden a urgencias con dolor torácico de más de 3 horas de evolución(173).

ESC (por las siglas en inglés de Sociedad Europea de Cardiología; European Society of Cardiology) 0-1h(174)

Esta estrategia añade a la anterior una determinación de hs-cTn a la hora de la presentación del paciente en urgencias. Además de utilizar los criterios de la estrategia de determinación única añade los cambios (o Δ hs-cTn) entre ambas determinaciones que reflejan la cinética de liberación.

Se establecen tres decisiones: a) descarte (*rule-out*): determinación 0h < LD e inicio de síntomas mayor de 3 horas o determinación 0h baja y Δ hs-cTn (diferencia entre determinación de presentación y pasada una hora) baja demostrando ausencia de cambios dinámicos significativos; b) Diagnóstico de IM (*rule-in*): primera

determinación alta y con Δ hs-cTn significativa; y c) Zona de observación: en las que no se cumplen ninguno de los supuestos anteriores.

La utilización de las Δ hs-cTn hace que esta estrategia permita identificar el IM en pacientes presentadores precoces con una primera determinación baja salvando la limitación principal de la estrategia de única determinación. Además, también permite excluir el IM en pacientes con cTn basalmente elevadas por enfermedades previas (enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca estable...) pero que no presentan cambios (aumento o disminución) significativos. Los puntos de corte de concentraciones y de Δ hs-cTn son específicos para cada ensayo y se han determinado tanto para hs-cTnT como para la mayoría de ensayos de hs-cTnI (Figura 13).

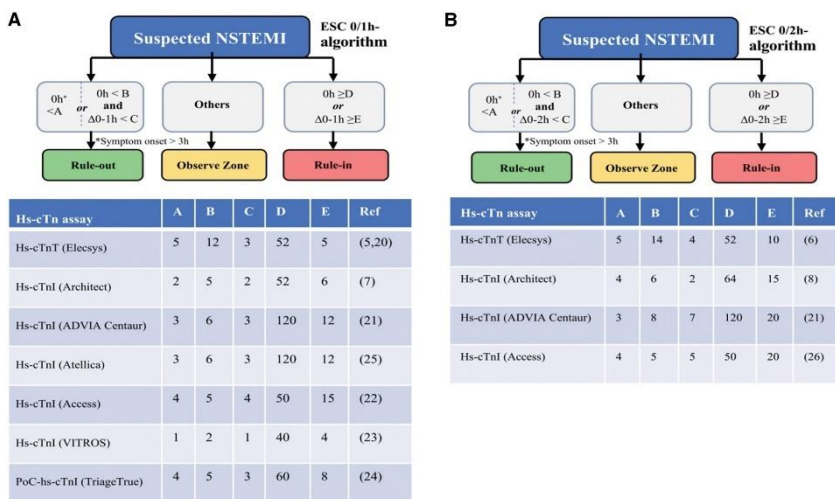


Figura 13. Estrategias de la ESC 0-1/2h y puntos de corte recomendados para cada ensayo de hs-cTn

Una limitación de esta estrategia es que puede ser difícil implementar un sistema que requiera un rango temporal de tan solo una hora para realizar dos extracciones de sangre en un entorno tan complejo y saturado como los servicios de urgencias.

Este algoritmo es el recomendado de clase I por las guías de práctica clínica de la ESC con un nivel de evidencia B (61).

ESC 0-2 h(175)

El algoritmo ESC 0-2h es similar al 0-1h con la diferencia de que la segunda determinación se realiza con una hora más de diferencia. Está validada y con puntos de corte específicos para la mayoría de los ensayos de hs-cTnI/T (Figura 13Figura 13) (175, 176). Mejora el comportamiento para el *rule-in* al aumentar el intervalo de tiempo y detectar con más fiabilidad las Δ hs-cTn. Además, este mayor intervalo de tiempo hace que sea una alternativa recomendada por las guías de práctica clínica de las ESC(61) en el caso de que no se pueda extraer o realizar la determinación en la primera hora.

Estas dos estrategias se basan en dos premisas: 1) la cTn es una variable continua y la probabilidad de IM es proporcional a su concentración(177) y 2) la liberación de cTn es lineal a lo largo de la fase aguda de IM por lo que las concentraciones en la 1h y 2h pueden utilizarse como surrogados de 3h y 6h, proporcionando un valor diagnóstico incremental a la evaluación de la troponina cardíaca en el momento de la presentación.

Ambas presentan una alta sensibilidad y VPN en diferentes poblaciones y subgrupos de pacientes superiores al 99% independientemente de la prevalencia de IM (178). Aunque su

descripción solo incluya los valores de concentración de cTn tanto su derivación, validación y uso recomendado en la práctica clínica se debe realizar teniendo en cuenta una minuciosa valoración clínica y con los datos electrocardiográficos de un registro de 12 derivaciones(179).

Los criterios de *rule-in* presentan un VPP para IM de en torno al 75% (180). Aunque su rendimiento no es muy alto, la mayoría de los pacientes que cumplen criterios de *rule-in* presentan patologías que requieren técnicas diagnósticas adicionales, tanto invasivas como no invasivas, para su diagnóstico y son candidatos a ingreso en una unidad coronaria(61) como síndrome de tako-tsubo o miocarditis.

En resumen, los algoritmos basados únicamente en determinaciones de hs-cTn son de gran utilidad, en especial para un *rule-out* rápido y seguro. Sin embargo, presentan varias limitaciones que deben ser tenidas en cuenta: 1) En las primeras 3 horas desde el inicio de los síntomas (“presentadores tempranos”) un IM puede presentarse con concentraciones de cTn por debajo del p99 por lo que se debe estudiar la cinética de liberación con una determinación más (1 ó 2 horas); 2) La imprecisión analítica (o CV) del ensayo de determinación tan baja como sea posible, especialmente en concentraciones muy bajas, por lo que la técnica de determinación debe estar validada tanto por el fabricante como por el laboratorio local; 3) los tiempos en la extracción e interpretación de las muestras de sangre se deben cumplir a rajatabla lo que supone una limitación en los servicios de urgencias; 4) se deben tener en cuenta la edad, el sexo y la presencia de enfermedad renal, ya que éstas pueden afectar al rendimiento de los algoritmos, en especial para el *rule-out*; 5) estos

algoritmos han sido derivados y validados en amplias cohortes, sin embargo carecen en ensayos clínicos aleatorizados(181).

5.6.4 Escalas de riesgo

Como hemos visto, en la evaluación y estratificación de riesgo existen tres pilares, la presentación clínica, el ECG y la cTn. Los tres son fundamentales y complementarios y deben interpretarse de forma conjunta para una toma de decisiones adecuada.

Existen múltiples escalas y algoritmos de estratificación riesgo que combinan diferentes aspectos del ECG, determinaciones de cTn y factores clínicos para obtener una estimación de riesgo y en cuanto a ella poder descartar o excluir el IM y/o valorar el riesgo de ECVM.

Tras el descarte de situaciones de alto riesgo como el IMEST, el espectro de riesgo de los pacientes con dolor torácico y SCA es muy amplio. El objetivo de la estratificación de riesgo es clasificar a los pacientes en grupos de bajo riesgo intermedio y alto riesgo para determinar aquellos en los que se puede dar el alta de forma segura, aquellos en los que son necesarias más pruebas complementarias y los que se beneficiarían de una estrategia invasiva precoz.

Los pacientes de alto riesgo son aquellos que han de realizarse más pruebas complementarias o determinar directamente una actitud invasiva pero que han de ingresar para su manejo ya que el riesgo de ECVM a corto plazo no es asumible y en los que exista una alta probabilidad de IM (VPP > 70%). En cambio, los de bajo riesgo son aquellos en los que el riesgo de ECVM a 30 días es asumible - por consenso, <1%(60) - y que por lo tanto no requieren una atención urgente y pueden ser dados de alta de forma segura. Los de riesgo

intermedio (o no-alto/no-bajo) se refieren a aquellos pacientes que no cumplen ni los criterios de alto riesgo ni los de bajo. La inclusión de los pacientes en una categoría de riesgo bajo se denomina *rule-out*, que tendría una traducción similar a “descartar” y cuando se incluyen en alto riesgo se utiliza por analogía, *rule-in*. Estos términos son similares a los descritos en los algoritmos de 0-1h y 0-2h ya que, aunque en éstos se refieren al diagnóstico precoz de IM y no al riesgo de evento. Sin embargo, su utilización práctica es similar ya que los pacientes que cumplen criterios de por estos algoritmos *rule-out* pueden ser dados de alta de forma segura y aquellos con *rule-in* o zona de observación deben ser evaluados con más pruebas complementarias o ingresados. Además, aunque su objetivo inicial era el de diagnóstico de IM se ha validado su eficacia para ECVM a 30 días(169, 182).

5.6.4.1 Escala de riesgo TIMI y ADAPT.

La escala de riesgo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) se derivó en una cohorte combinada de dos ensayos clínicos (ESSENCE y TIMI 11B). La puntuación de riesgo original se derivó en 1957 pacientes de la rama de heparina no fraccionada en el ensayo TIMI 11B y se validó internamente en las tres cohortes de pacientes del resto de los datos fusionados (1.953 TIMI 11B-enoxaparina, 1.564 ESSENCE-heparina no fraccionada y 1.607 ESSENCE-enoxaparina). Por tanto, la población en la que se derivó era una población de pacientes con un diagnóstico firme de SCA y en la que se excluyeron los pacientes sometidos a estrategia invasiva en menos de 24 horas. El objetivo primario de ambos estudios fue un combinado mortalidad por todas las causas, IM o revascularización urgente en 14 días(183).

Posteriormente ha sido validada ampliamente en múltiples cohortes, tanto prospectivas como retrospectivas y con objetivos

diferentes (IM, IM/muerte, IM/muerte/revascularización) a diferentes tiempos (7 días, 30 días, 6 semanas y un año).(184–186) .

Utiliza, de forma aditiva y binomial la presencia de cada uno de los siguientes ítems: 1) edad ≥ 65 años, 2) ≥ 3 factores de riesgo cardiovascular (antecedentes de cardiopatía isquémica, hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes o tabaquismo activo), 3) antecedentes de cardiopatía isquémica, 4) tratamiento con aspirina en los 7 días previos, 5) angina recurrente en las últimas 24 horas, 6) cambios del ST ≥ 0.5 mm, 7) marcadores miocárdicos positivos. Así se obtiene un valor de 0 a 7 puntos que se correlaciona con un riesgo estimado sucesivamente mayor. Como cada variable obtuvo coeficientes similares en la regresión logística se asignó un punto a cada variable para hacer la escala más fácil de calcular y con mayor aceptación.

Aunque la escala TIMI tiene muy buen rendimiento para riesgos intermedios y altos no es capaz de identificar aquellos pacientes con riesgo $< 1\%$ ya que el menor valor posible es 0-1 con un 5% de riesgo estimado. Se ha registrado un riesgo en la validación externa en estos pacientes de 1.4-2.8% (185, 186) , superior al 1% a 30 días recomendado para el *rule-out*. Por lo tanto, la escala TIMI permite identificar a los pacientes de alto riesgo, pero no es suficiente por sí misma para un *rule-out* seguro.

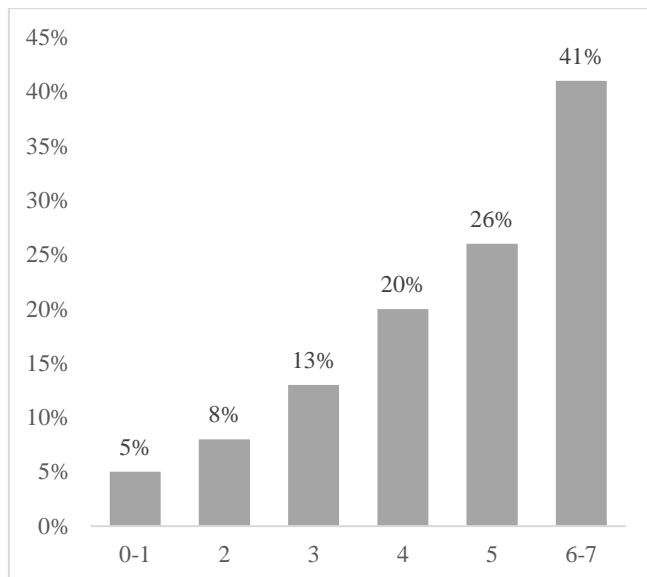


Figura 14. Relación entre la puntuación de la escala de riesgo TIMI y los eventos cardiovasculares adversos a 30 días.(186)

La escala de TIMI se ha utilizado en combinación con un algoritmo de 0-2 h en la estrategia ADAPT (*Diagnostic Protocol to Assess Patients With Chest Pain Symptoms Using Contemporary Troponins as the Only Biomarker*)(187) y ADAPT modificada en las que los pacientes eran derivados a *rule-out* con cTn o hs-cTn negativas a 0 horas y 2 horas, sin cambios eléctricos y un TIMI 0-1 mostrando una sensibilidad mayor al 99% para ECVM a 30 días (188) y una mayor proporción de pacientes dados de alta a las 6 horas.

5.6.4.2 GRACE y algoritmo 0-3h

La escala de GRACE fue una escala derivada en el registro que toma su nombre, que incluyó pacientes de 94 hospitales y 14 países(189) y más de 40.000 pacientes. Inicialmente se derivó para la predicción de

mortalidad intrahospitalaria(85) o mortalidad a 6 meses(190) y finalmente para IM y muerte a 6 meses del alta(189) .

Para todos los objetivos utiliza las mismas variables: edad, frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica, creatinina, parada cardiorrespiratoria al ingreso, cambios en el segmento ST, alteración de enzimas cardíacas y clase de Killip. Según el evento y el tiempo a predecir se utilizaban, en una primera versión, unos nomogramas en los que las variables continuas se introducían en rangos dando cada rango una puntuación y las dicotómicas con una puntuación definida para su presencia. Así, se calculaba la suma total y se predecía el riesgo según una tabla que los relacionaba. Este cálculo, disponible mediante una calculadora web pero que podía realizarse solo con lápiz y papel, perdía información por varias razones: la categorización de las variables continuas en rangos y la asunción de linealidad del predictor con el objetivo. En 2014 se realizó una nueva derivación superando estas limitaciones con un modelo que utilizaba directamente las variables continuas y no asumía linealidad(191) al utilizar *splines* cúbicos. Al disponer de un mayor seguimiento se ofrecían también datos a 1 y 3 años(192). La población actual presenta un menor riesgo a largo plazo por la mejora en el tratamiento farmacológico e invasivo de la cardiopatía isquémica y de la insuficiencia cardíaca, sin embargo, la derivación se realizó en una población de mayor riesgo y la escala de GRACE tiende a sobreestimar el riesgo(193) por la paradoja “riesgo-tiempo”.

La escala de GRACE clasifica a los pacientes en tres categorías de riesgo: baja, intermedia y alta, según la probabilidad de

riesgo de muerte intrahospitalaria (bajo<1%, alto >3%) o a 6 meses (baja < 3%, alta>8%).

<i>Mortalidad intrahospitalaria</i>		
Categoría de riesgo (terciles)	Puntuación escala GRACE	Mortalidad intrahospitalaria
Baja	1-108	<1%
Intermedia	109-140	1-3%
Alta	141-372	>3%
<i>Mortalidad a 6 meses.</i>		
Categoría de riesgo (terciles)	Puntuación escala GRACE	Mortalidad a 6 meses
Baja	1-88	<3%
Intermedia	89-118	3-6%
Alta	118-263	>6%

Tabla 6. Terciles de riesgo de la escala GRACE para mortalidad intrahospitalaria y a 6 meses.

La utilización de hs-cTn en vez de cTn convencional no mejora el rendimiento de la escala GRACE(194). Incluso en aquellos pacientes de bajo riesgo con hs-cTn indetectable un valor de GRACE<140 presenta un riesgo a 60 días de hasta un 4%(195) y con una capacidad discriminativa muy baja(50). Por ello, la escala de GRACE debe utilizarse únicamente para establecer el pronóstico de pacientes con SCA ya diagnosticado, pero no para el *rule-out* de pacientes con dolor torácico en urgencias(61). Su utilización combinada con factores clínicos (ausencia de dolor torácico a la valoración y presentadores tardíos) y determinaciones de hs-cTn se utiliza en el algoritmo ESC 0-3h aumenta la sensibilidad para el

descartar IM, pero no para *rule-out* ya que no se ha estudiado su rendimiento con ECVm a 30 días (196).

Sin embargo, su valor pronóstico, tanto agudo como a largo plazo, es muy bueno superando a la valoración clínica(197). Se recomienda el cálculo del GRACE en los pacientes ya diagnosticados de IMSEST o AI para la valoración pronóstica y en especial para la indicación de coronariografía en menos de 24 horas en aquellos con una puntuación superior a 140 (61, 86).

5.6.4.3 Escala y ruta HEART

La escala de HEART (del inglés, *History, ECG, Age, Risk factors and Troponin*) se derivó inicialmente en una cohorte monocéntrica de 120 pacientes con solo 29 ECVm(198). Cada uno de sus ítems podía aportar a la puntuación final 0, 1 o 2 puntos:

- Historia: se clasifica el dolor torácico como inespecífico (0 puntos) en ausencia de un patrón típico en términos de inicio y duración, relación con el ejercicio, estrés o frío, localización, síntomas concomitantes y reacción a los nitratos sublinguales. En caso de presentar un patrón típico se asigna 2 puntos y si solo cumple alguna de las características de tipicidad, 1 punto.
- ECG: En caso de ECG normal se asignaron 0 puntos. Se concede 1 punto si el ECG presenta anomalías de repolarización sin depresión significativa del segmento ST, bloqueo de rama izquierda, alteraciones sugestivas de hipertrofia ventricular izquierda y alteraciones inespecíficas de la repolarización.
- Edad: Se asignan 0 puntos si el paciente tiene menos de 45 años, 1 si tiene entre 45 y 65 y 2 si tiene más de 65 años.

- Factores de riesgo: Se consideraron los siguientes factores de riesgo: diabetes mellitus en tratamiento, fumador actual o reciente (menos de un mes), hipertensión arterial, hipercolesterolemia, antecedentes familiares de enfermedad coronaria y obesidad. Si el paciente no presenta ningún factor de riesgo, se asignan 0 puntos, por uno o dos factores de riesgo 1 punto y por tres o más, 2 puntos. También aporta 2 puntos por existencia de antecedentes de revascularización coronaria, IM, ictus o enfermedad arterial periférica.
- Troponina inicial: Con valores por debajo del LSR se asigna 0 puntos, hasta un valor tres veces superior del LSR, 1 punto y por encima 2 puntos.

El total de puntuación se calcula sumando la puntuación asignada por cada ítem de los anteriores y en función de ésta se clasifican en riesgo bajo (0-3 puntos), intermedio (4-6 puntos) o alto (7-10 puntos). El grupo de riesgo bajo presentaba un riesgo de entre 0.9% y 2.3% la cohorte derivación, pero posteriormente, en una validación externa se obtuvo un porcentaje de ECVI $<1\%$ (199) por lo que se recomendó para un *rule-out* seguro, pero en un estudio de validación externa prospectivo más amplio (200) este porcentaje subió hasta el 1.7%. Al igual que las escalas previamente comentadas, su capacidad discriminativa y calibración es buena en los terciles medio y alto, por lo que puede ser utilizado para guiar tratamiento o decidir ingreso, pero no de forma aislada para un alta precoz.

La ruta HEART es una combinación de la escala HEART y determinaciones de hs-cTn a 0 y 2/3 horas de forma que aumenta la sensibilidad en el grupo de bajo riesgo (puntuación 0-3), el porcentaje

de *rule-out* en un 21%, disminuye la necesidad pruebas objetivas a 30 días en un 12% y disminuye la duración de la estancia en urgencias (201).

5.6.5 Importancia clínica de la troponina por debajo del percentil 99

Como hemos visto previamente la generalización los ensayos de cTn de alta sensibilidad ha mejorado la precisión del diagnóstico. Un valor por encima del p99 de hs-cTn implica, *per se*, un alto riesgo que requiere un estudio diagnóstico completo y una estrecha vigilancia, independientemente del diagnóstico final de IM o de lesión miocárdica no isquémica (106). El escenario quizás más difícil para el clínico es cuando las concentraciones de hs-cTn están por debajo del p99 a la llegada al hospital. Estos pacientes suponen aproximadamente el 70% de los pacientes que consulta por dolor torácico (202) y en general, se trata de pacientes de menor riesgo, pero su tasa de eventos dista mucho de ser insignificante (202, 203).

Los valores de hs-cTn por debajo del p99 pueden ir desde valores por debajo del LD hasta cercanos a la concentración del p99. Este rango, aunque no muy amplio sí que tiene implicaciones pronósticas. Las concentraciones de cTn entre el LD y el p99 han demostrado tener valor pronóstico(204). Siendo el riesgo de ECVM, cuanto mayor es la concentración de cTn mayor (205, 206). Por tanto, el riesgo de ECVM en pacientes con dolor torácico es más bajo en aquellos con cTn por debajo del LD y va aumentando progresivamente según aumentan las concentraciones incluso en valores por debajo del p99, tradicionalmente considerados como normales.

Los valores de cTnT indetectables a la llegada a urgencias (o definidos como “muy bajos”, por debajo del LD) tienen un alto VPN, cercano al 100% para el diagnóstico de IM(207), en especial en el subgrupo de pacientes presentadores precoces. Sin embargo, en una población con una prevalencia de ECVM baja (como es aquella con una concentración de cTn inferior al p99) es la sensibilidad el estadístico que mejor puede medir su rendimiento (208) no habiendo alcanzado en algunos estudios el objetivo de una sensibilidad por debajo del 99%(208, 209). En los algoritmos que utilizan solo hs-cTn (ESC 0-1h y ESC 0-2h -ver sección 5.6.3-) la toma de decisiones se centra únicamente en las concentraciones de hs-cTn y aunque el rendimiento de estos algoritmos es bueno aun presentan margen de mejora (210). Aunque éstos son los recomendados por las guías de la ESC para el cribado de IM en urgencias (61) su utilización se cuestiona en las de la *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) (35), probablemente por una menor penetración de los ensayos de cTn de alta sensibilidad en el entorno de los Estados Unidos(211), recomendándose el uso combinado de estrategias con escalas clínicas.

Los algoritmos de hs-cTn crean umbrales de inclusión o exclusión, pero las decisiones individualizadas también requieren una valoración clínica exhaustiva, que es más importante aún en aquellos pacientes con concentraciones por debajo del p99(49, 50). Las escalas clínicas, como TIMI y HEART, anteriores a hs-cTn, pueden contribuir a una mejor estratificación del riesgo (54, 183, 198) mientras que otras escalas como la de GRACE parece tener un valor limitado en los pacientes de bajo riesgo, como los que tienen una hs-cTnT inicial normal(54). Las escalas clínicas son un complemento útil de las

herramientas de hs-cTn (54, 212, 213) como se ha demostrado en los algoritmos ADAPT, ESC 0/3h o la ruta HEART (ver sección 5.6.4).

5.7 Técnicas de aprendizaje automático

El *machine learning* o aprendizaje automático (AA) es una rama de la inteligencia artificial que se centra en el desarrollo de algoritmos que puedan aprender y generalizar a partir de datos. A diferencia de la programación convencional, que requiere que el programador codifique explícitamente las reglas que el software debe seguir, el AA permite que la máquina aprenda por sí misma a partir de los datos(214).

Los algoritmos de AA pueden ser entrenados para realizar una variedad de tareas, como la clasificación de objetos, el reconocimiento de patrones y la toma de decisiones. En general, el objetivo del AA es imitar el comportamiento de los seres humanos, ya que pueden realizar tareas que requieren una gran capacidad computacional, como el diagnóstico de enfermedades(215, 216) o el pronóstico del clima (217).

El AA se puede dividir en dos grandes categorías: el aprendizaje supervisado y el aprendizaje no supervisado. En el aprendizaje supervisado, los datos se etiquetan de forma explícita con las variables de salida deseadas. Es decir, se proporciona al sistema un conjunto de ejemplos de entrada/salida para que aprenda a generalizar. El aprendizaje supervisado es el enfoque más comúnmente utilizado en el AA, ya que suele ser más fácil obtener datos etiquetados. Estos datos se utilizan generalmente para desarrollar un modelo que permita predecir o clasificar eventos futuros, o para encontrar qué variables son las más relevantes para el resultado. Existen múltiples ejemplos de aprendizaje supervisado con aplicación en cardiología como regresión por mínimos cuadrados(218) regresión logística (RL) (219), regresión

por operador de selección y contracción mínima absoluta (LASSO, por sus siglas en inglés)(220), regresión de redes elásticas(221), análisis de discriminación lineal (222), clasificadores Naïve Bayes(223), máquinas de vectores de apoyo(224) y una gran variedad de árboles de decisión(225), especialmente *Random Forests*, AdaBoost o gradient boosting (GB) (226), redes neuronales artificiales (NNET) y métodos conjuntos(227).

En el aprendizaje no supervisado, los datos no están etiquetados y el algoritmo de aprendizaje trata de encontrar patrones o estructuras en los datos. El aprendizaje no supervisado es más difícil de implementar y puede ser menos eficaz que el aprendizaje supervisado, pero tiene la ventaja de no requerir datos etiquetados. Ejemplos de algoritmos de aprendizaje no supervisado son métodos de agrupación (jerárquica o de medios K)(228) el análisis de componentes principales(229), los mapas autoorganizados(229, 230) el análisis topológico de datos y el aprendizaje profundo. En concreto, el aprendizaje profundo es una subdisciplina emergente del AA que aprovecha una red neuronal artificial con muchas capas ocultas de neuronas. Los algoritmos de aprendizaje profundo pueden tomar un gran número de características y derivar "representaciones" basadas en NNET que son capaces de aprender rápidamente a través de un gran número de muestras(231).

En muchas aplicaciones, es importante contar con un modelo que pueda predecir con precisión los resultados futuros. Los modelos de AA son capaces de encontrar patrones en millones de ejemplos, lo que les permite hacer predicciones más precisas que los modelos estadísticos tradicionales. Sin embargo, estos patrones encontrados por

los modelos de AA pueden no corresponder a las causas subyacentes de los datos. En aplicaciones médicas, estos patrones no tienen que relacionarse necesariamente con las rutas metabólicas subyacentes o factores de riesgo modificables que conduzcan al desarrollo de nuevos tratamientos. No hay una distinción clara entre los modelos de AA y los modelos estadísticos tradicionales, aunque los modelos de AA han mostrados ser mucho precisos que los métodos clásicos en ciertos contextos (232–234) aunque en muestras más pequeñas parecen ser similares a la RL(235, 236).

5.7.1 *Regresión logística*

La RL es un tipo de análisis de regresión que se utiliza para predecir la probabilidad de que ocurra un evento en función de ciertos predictores. Se trata de un modelo de regresión, pero se diferencia de los modelos de regresión lineal ordinarios en que el resultado (la variable dependiente) es una función logística, y no una función lineal.

La función logística produce un resultado entre 0 y 1, lo que permite su interpretación como una probabilidad. Si asumimos que $p(x)$ representa la probabilidad de ocurrencia del evento, entonces:

$$p(x) = \frac{e^{(\beta_0 + \beta_1 x)}}{1 + e^{(\beta_0 + \beta_1 x)}}$$

Aquí, e es el número natural (2.71828...), β_0 es el intercepto, β_1 es la pendiente y x es la variable predictora.

En la RL pueden emplearse múltiples predictores, tanto continuos como categóricos, con lo que se trataría de una regresión logística multivariada con un intercepto y un valor β distinto para cada variable o predictor quedando entonces función de probabilidad:

$$p(x) = \frac{e^{(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n)}}{1 + e^{(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n)}}$$

La RL se puede usar cuando la variable dependiente es binaria, es decir, solo puede tomar dos valores (por ejemplo: éxito/fracaso), pero también se puede usar cuando tiene más de dos valores categóricos (por ejemplo: ganancias altas/medianas/bajas).

A diferencia del AA, que puede extraer patrones de datos no lineales, la RL es un algoritmo de aprendizaje lineal. Esto significa que la RL solo puede aprender a predecir eventos médicos si existe una relación lineal entre los datos y el evento. Esto puede ser solucionado mediante la transformación de las variables predictoras por funciones no lineales. Como los polinomios factoriales o los *splines* cúbicos restringidos. Sin embargo, aunque permiten el modelaje de relaciones no lineales complejas éstas tienen que ser definidas previamente, al contrario de lo que sucede en otras técnicas de AA.

5.7.2 *Gradient boosting*

El GB es un método de AA que puede ser usado tanto para regresión como clasificación. Se basa en la construcción de un modelo predictivo en forma de ensamble, donde cada modelo subsecuente trata de corregir los errores cometidos por el modelo anterior. Este método se ha demostrado ser muy efectivo y ha ganado mucha popularidad en los últimos años mejorando el rendimiento de los árboles de decisión y funcionando muy bien en muchos problemas de AA.

Su funcionamiento se basa en ajustar un modelo de predicción adecuado para la función objetivo que se pretende optimizar. De esta forma, se pueden derivar árboles individuales o conjuntos de árboles (llamados bosques) que se complementan entre sí para producir un

resultado final más preciso. Así, se comienza con un árbol y se continúa agregando árboles, cada uno de los cuales corrige los errores del árbol anterior. Cada árbol en el conjunto es generado de forma secuencial y, en general, se construye utilizando una técnica de *bootstrap* para muestrear los datos de entrenamiento.

Entre las ventajas del GB se encuentra que es menos sensible a los ruidos en los datos y no exige una gran cantidad de preparación de los datos. Además, el entrenamiento del algoritmo es rápido y puede ejecutarse en paralelo, lo que permite que el algoritmo se ejecute en tiempo real.

5.7.3 Redes neuronales artificiales

Las NNET son una clase de algoritmos de AA que se inspiran en el funcionamiento de las redes neuronales biológicas. Al igual que las redes neuronales naturales, las artificiales están formadas por una capa de entrada, una capa oculta y una capa de salida; sin embargo, a diferencia de éstas últimas, las primeras pueden tener varias capas ocultas. Las NNET se han utilizado en una gran variedad de aplicaciones, como el reconocimiento de objetos, el procesamiento del lenguaje natural y la predicción del mercado financiero.

La arquitectura más simple de una red neuronal artificial es la red neuronal *Feed-Forward*, la cual está formada por una sola capa oculta. Aunque estas redes son efectivas en problemas simples, no lo son tanto en problemas más complejos. Por esta razón, se han desarrollado otras arquitecturas más avanzadas, como las redes recurrentes y las convolucionales. Las primeras son especialmente útiles para modelar problemas temporales, ya que permiten que la información fluya de vuelta a la capa de entrada; mientras que las

segundas se han demostrado más eficaces en el procesamiento de imágenes.

Aunque el funcionamiento interno de las NNET sigue siendo un tema de investigación, se sabe que su aprendizaje se basa en el ajuste de los pesos sinápticos entre sus neuronas. Este ajuste se realiza mediante el uso de algoritmos de optimización, como el descenso del gradiente estocástico. Existen diversos criterios utilizados para evaluar el rendimiento de una red neuronal artificial; sin embargo, el más común es el error cuadrático medio.

Las ventajas de los algoritmos de AA basados en NNET respecto a otros algoritmos, como los árboles de decisión son varias. En primer lugar, las NNET no requieren que el que los datos estén estructurados de una determinada manera; además, son capaces de extraer características de los datos de forma automática. En segundo lugar, las NNET pueden ser entrenadas usando técnicas no supervisadas, lo que las hace especialmente útiles para problemas en los que el tamaño muestral es pequeño. Finalmente, las NNET son robustas a ruido y se pueden obtener una gran cantidad de parámetros ajustables.

5.7.4 Aplicaciones del aprendizaje automático en dolor torácico

El trabajo de Baxt en la década de 1990 descubrió que "una red neuronal artificial no lineal tiene un mejor rendimiento que los médicos u otros paradigmas informáticos"(237). Sin embargo, son relativamente pocos los estudios que han comparado el AA con los médicos, y ningún estudio desde 1998 ha comparado directamente el ML con los médicos para el diagnóstico o el pronóstico del dolor torácico en el servicio de urgencias. Los estudios más recientes que incluyeron comparaciones, en cambio, compararon el ML con las herramientas actuales de

clasificación del riesgo, como la puntuación TIMI y HEART. Aunque se utiliza de forma rutinaria en la práctica clínica, hay pruebas de que la puntuación HEART puede no funcionar mejor que la valoración clínica en determinados escenarios (238).

Año	Primer autor y referencia	Objetivo primario	Población	Datos
2020	Zhang (239)	IM a 30 días Mortalidad por todas las causas a 30 días	85.254 pacientes con dolor torácico	Demográficos, IMC, antecedentes, cTn, analítica
2020	Wu (240)	ECVM a 90 días	938 pacientes con dolor torácico	Demográficos, antecedentes, cTn, analítica
2020	Mao (241)	ECVM a 7 días	833 pacientes con dolor torácico	Demográfico, sexo, cTn, analítica
2019	Wu(240)	Diagnóstico de IMSEST vs angina	268 pacientes con IMSEST o angina inestable	Antecedentes, ECG, cTn, analítica
2019	Than (226)	Diagnóstico de IM tipo 1 durante el ingreso	11011 pacientes con sospecha de IM	Demográficos, cTn.
2017	Liu(242)	ECVM a dos horas	797 pacientes con dolor torácico	Demográficos, antecedentes, constantes, ECG, cTn
2016	Berikol (243)	Diagnóstico de SCA	228 pacientes con dolor torácico	Demográficos, antecedentes, ECG, cTn, analítica
2014	Liu (244)	ECVM a 30 días	648 pacientes con dolor torácico	ECG, constantes
2014	Liu (245)	ECVM a 3 días	702 pacientes con dolor torácico	Demográficos, antecedentes, constantes, ECG
2010	Ha (246)	Diagnóstico de IM vs angina vs otra causa de dolor	478 pacientes con dolor torácico	Demográficos cTn, analítica
2007	McCullough (247)	ECVM a 30 días (por sexo)	2148 pacientes con dolor torácico	Demográficos, antecedentes, estado estrogénico), valoración clínica
2006	Green (248)	Diagnóstico SCA	634 pacientes con dolor torácico y ECG	Demográficos, antecedentes, tratamiento, constantes, ECG

2005	Conforti (249)	Diagnóstico IM	242 pacientes con dolor torácico	Demográficos, constantes, ECG, cTn, analítica, ecocardiograma
2005	Harrison (250)	Diagnóstico SCA	3147 pacientes con dolor torácico	Demográficos, antecedentes, ECG
2003	Hollander (251)	Cambios en ingresos hospitalarios tras la implementación de un modelo NNET previamente entrenado.	4492 pacientes con dolor torácico antes de la implementación 432 pacientes con dolor torácico tras la implementación	Demográficos, antecedentes, exploración física, ECG, cTn, analítica
2002	Baxt et al (252)	Dolor torácico isquémico vs no isquémico	2204 pacientes con dolor torácico	Demográficos, antecedentes, exploración física, ECG, cTn, analítica
2002	Baxt (253)	Diagnóstico IM	2204 pacientes con dolor torácico y ECG	Demográficos, antecedentes, exploración física, ECG, cTn, analítica
1998	Tsien (254)	Diagnóstico IM	1752 pacientes con dolor torácico	Demográficos, antecedentes, ECG
1998	Chazaro (255)	Diagnóstico IM	563 pacientes con dolor torácico	Demográficos, antecedentes, tratamiento
1997	Kennedy (256)	Diagnóstico IM	Retrospectivo 290 pacientes con dolor torácico Prospectivo 86 pacientes con dolor torácico	Demográficos, antecedentes, exploración física, ECG
1996	Baxt (257)	Diagnóstico de IM en 3 días desde consulta en urgencias	1070 pacientes con dolor torácico	Demográficos, antecedentes, exploración física, ECG
1991	Baxt (258)	Diagnóstico de IM	331 pacientes con dolor torácico	Demográficos, antecedentes, exploración física, ECG
1990	Baxt (259)	Diagnóstico de IM	356 pacientes con dolor torácico	Demográficos, antecedentes, tratamiento, sexo, exploración física, ECG

Año	Primer autor y referencia	Número de variables	Método de aprendizaje automático	Comparación	Resultados del mejor modelo de aprendizaje automático y comparador
2020	Zhang (239)	14	RF	RL, SVM, KNN	Validación externa IM<1 mes

					RF AUC 0.907 Mortalidad total 1 mes RF AUC 0.888
2020	Wu (240)	5 en el completo, 3 en el reducido	NNET, RF, SVM	Escala HEART	Validación interna Modelo completo AUC 0.853 Modelo reducido AUC 0.808
2020	Mao (241)	Desconocido	GB, SVM, RL	Escala HEART	Validación interna GB AUC 0.822 SVM AUC 0.649 RL AUC 0.667 Escala HEART AUC 0.702
2019	Wu(240)	9	NNET	Ninguno	Validación interna NNET AUC 0.962
2019	Than(226)	4	GB	ESC 0-3 horas	Validación externa MI ² AUC 0.96 Sensibilidad (bajo riesgo) 97.8% Especificidad (alto riesgo) 96.7%. ESC 0-3 horas: Sensibilidad (bajo riesgo) 82.5% Especificidad (alto riesgo) 92.2%.
2017	Mao (241)		<i>Extreme Learning Machine</i> (ELM)	Escala HEART, escala TIMI, escala GRACE	Validación interna ELM AUC 0.778 Sensibilidad 0.753 Especificidad 0.704
2016	Berikol (243)		SVM, NNET, Naïve Bayes, RL	None	Validación interna: SVM Sensibilidad 98.22% Especificidad 100%
2014	Liu (244)	21	RF	TIMI	Validación interna RF AUC 0.81 Escala TIMI AUC 0.71
2014	Liu et al(245)	3 (más relevantes) 23 (todas)	RF, SVM	TIMI y MEWS	Validación interna 3 variables AUC 0.812 23 variables AUC 0.736 TIMI AUC 0.637 MEWS AUC 0.622
2010	Ha (246)	39	Árbol de decisión	SVM, NNET	Validación interna. Modelo C5.0 Precisión de 94.18%
2007	McCullough (247)	14	NNET	Ninguno	Validación interna. Mujeres (todas las variables) Entrenado solo en datos de mujeres AUC 0.8988 Entrenado en todos los datos AUC 0.9037. Hombres (todas las variables)

					Entrenado solo en datos de hombres AUC 0.8793; Entrenado en todos los datos AUC 0.8552.
2006	Green (248)	38	NNET,	Ninguno	Validación interna NNET AUC 0.80
2005	Conforti(249)	105 y 25	SVM (Núcleo polinómico, Gaussiano, de Laplace)	Ninguno	Validación interna Correctitud 25 variables: 97.5% 105 variables: 97.5%
2005	Harrison (250)	8 13 20 40	NNET	RL.	Validación externa NNET de 13 factores Hospital 2 AUC 0.93 Hospital 3 AUC 0.95
2003	Hollander (251)	40	NNET	Práctica clínica habitual antes de la implementación de una NNET	Validación externa Porcentaje de ingresos antes de la implementación de NNET 62.7% Tras la implementación de NNET 66.6% Pacientes en los que su resultado cambio el manejo <1%.
2002	Baxt (252)	40	NNET	RL	Validación interna NNET Sensibilidad 88.1% Especificidad 86.2%
2002	Baxt (253)	40	NNET	RL	Validación interna NNET AUC 0.982 RL AUC 0.870
1998	Tsien (254)	45	Árbol de decisión	RL	Validación interna Árbol de decisión AUC 0.940 RL AUC 0.943
1998	Chazarro(255)		NNET	Médico de urgencias RL	Validación interna NNET Sensibilidad 85% Especificidad 91% Médico de urgencias Sensibilidad 87% Especificidad 78% RL Sensibilidad 81% Especificidad 86%
1997	Kennedy (256)	53	NNET	Médico, Mioglobina (3 y 16h)	Validación externa Médico: Precisión 65.1% NNET: Precisión 73.6% Mioglobina: Precisión 82.4%
1996	Baxt (257)	20	NNET	Médico	Validación interna Médico Sensibilidad 73.3% Especificidad 81.1% NNET Sensibilidad 96.0% Especificidad 96.0%

1991	Baxt (258)	20	NNET	Médico	Estudio de validación de un modelo previamente validado Médicos Sensibilidad 77.7% Especificidad 84.7% NNET Sensibilidad 97.2% Especificidad 96.2%
1990	Baxt (259)	41	NNET	Ninguno	Validación interna NNET Sensibilidad 92% Especificidad 96%

Tabla 7. Resumen de estudios que utilizan aprendizaje automático para el diagnóstico y pronóstico de pacientes con dolor torácico inespecífico

AUC: área bajo la curva; SVM: del inglés, support vector machine, ELM: Del inglés, elastic learning machine; GB: Del ingles, gradient boosting; HEART: del inglés, History, ECG, Age, Risk factors and Troponin; KNN: del inglés K-nearest neighbours; MEWS: Del ingles, Modified Early Warning Score; NNET: Redes neuronales artificiales; RF: del inglés, random forest; RL: regresión logística; TIMI: Del inglés, Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Se han publicado, hasta donde conocemos, 23 estudios (Tabla 7) que aplican el AA en el contexto del dolor torácico en urgencias (260). Los primeros trabajos comenzaron en la década de los 90 con los estudios de Baxt (257–259) en los que desarrollo y validó externamente varios modelos de NNET para el diagnóstico de IM en urgencias y los comparó con los clínicos, obteniendo en cohortes prospectivas independientes y externas una sensibilidad y especificidad del 96%, y más adelante en una validación externa más reciente y con un mayor tamaño muestral una AUC de 0.98(253). También a finales de la década de los 90 Chazaro (255) con NNET y más de 500 pacientes y Tsien (254) con árboles de decisión y más de 1700 pacientes, por separado, publicaron dos modelos para el diagnóstico de IM con buenos resultados, pero solo con validación interna.

Ya en la década de los 2000 se publicaron varios modelos para el diagnóstico de IM y SCA(252, 253), aunque también modelos pronósticos(247) para ECVI a 30 días. La mayoría de ellos se

desarrollaron con NNET e incorporaban las concentraciones de cTn como variable predictora. También se demostró la superioridad en términos de discriminación y calibración de NNET con respecto a la RL (248). Fue en los años 2019 y 2022 cuando aparecieron los estudios más relevantes en la aplicación del AA en el dolor torácico. Than et al combinó 11 cohortes con 3013 pacientes de dos cohortes para la derivación y 7998 de otras 11 para la validación. Este algoritmo denominado MI³(226) utiliza como variables predictoras solamente dos concentraciones seriadas de hs-cTn, el tiempo entre ellas y demográficos fácilmente obtenibles (edad y sexo). Utilizando GB obtuvo una alta sensibilidad, especificidad, VPN y VPP y excelente capacidad de discriminación (AUC para IM a 30 días de 0.9963 en la validación externa) pudiendo ser una alternativa con una gran implantación dada su facilidad de uso. Las variables necesarias para el diagnóstico de IM no requieren de introducción por parte del personal de urgencias, son objetivas y están disponibles en cualquier sistema de historia clínica digital. Además, su aplicación permite que el tiempo entre ambas muestras de cTn sea inferior a 30 minutos(261).

El estudio con un mayor tamaño muestral fue el recientemente publicado por Zhang et al (239) que incluye 85.254 pacientes con dolor torácico que acudieron a urgencias en tres hospitales chinos. Se utilizaron 14 variables clínicas obtenidas de las historias clínicas de forma retrospectiva y se construyeron varios modelos con diferentes técnicas de AA para predicción de MI y ECVM a 30 días. Se validó su utilización implantando el algoritmo en el sistema de historia clínica electrónica obteniéndose una AUC de 0.907 para IM y 0.888 para mortalidad por todas las causas.

El AA puede utilizarse para ayudar a diagnosticar y predecir los resultados de los pacientes que presentan dolor torácico en el servicio de urgencias (ED). El AA tiene el potencial de aliviar la carga diagnóstica, mejorar la atención al paciente y ayudar a los sistemas de salud a operar más eficientemente(259).

A medida que los conjuntos de datos y los modelos son más grandes, el rendimiento de los modelos AA tiende a mejorar (262). Sin embargo, puede ser difícil obtener conjuntos de datos clínicos grandes y de alta calidad, ya que están limitados por el número de pacientes. Para evitar esto, algunos investigadores están complementando los conjuntos de datos reales con datos generados sintéticamente que son realistas. Esto permite obtener conjuntos de datos arbitrariamente grandes, lo que a su vez conduce a un mejor rendimiento del modelo. El desequilibrio de clases es otro problema común en AA, donde algunas clases de datos son mucho más abundantes que otras (como la mortalidad). Se han desarrollado nuevas técnicas de AA, específicamente para abordar este problema(263).

La mayoría de los conjuntos de datos utilizados para el desarrollo de modelos de AA en dolor torácico son muy pequeños para los estándares modernos de AA. Por ejemplo, los modelos de visión por ordenador más avanzados suelen entrenarse en un conjunto de datos que contiene más de 14 millones de imágenes(264). Un algoritmo de procesamiento del lenguaje natural desarrollado recientemente (GTP-3) utiliza 499.000 millones de *tokens* como entrada para el entrenamiento (265). Rajkomar et al. predijeron la mortalidad mediante el entrenamiento en un conjunto de datos que contenía más de 216.000 pacientes y más de 46.000 millones de puntos de datos(266). Existe la

posibilidad de que los investigadores que dispongan de los recursos adecuados puedan desarrollar y entrenar modelos de gran tamaño y, si estos modelos están disponibles públicamente, puedan adaptarse y validarse con datos locales, reduciendo el tiempo y el coste del entrenamiento. Esto puede ser especialmente importante en entornos con pocos recursos.

Muchos de los estudios que utilizan AA en la evaluación del dolor torácico no utilizan variables que tienen gran importancia, como lo son las características clínicas del dolor. El ECG, otro de los pilares en la evaluación del dolor torácico, se utilizó en la mayoría de los casos incluyendo una valoración categorizada, pero no analizando la onda en formato crudo, de donde se podría extraer una gran cantidad de información (267). Un análisis de lenguaje natural de las historias clínicas (268) podría aumentar el rendimiento de los modelos predictivos para dolor torácico.

En los diferentes modelos comentados existe una gran variabilidad en el número de variables predictoras utilizadas y se ha observado que la adición de un gran número de variables no mejora necesariamente el rendimiento del modelo o lo hace de forma marginal. Así, un modelo sencillo que utiliza variables no invasivas como el descrito por Liu podría desempeñar un papel en la selección de pacientes(244). Sin embargo, la reducción de dimensionalidad mediante AA podría no ser de gran valor con respecto a la RL (269).

Existen diferentes opiniones sobre la importancia de que el resultado de un modelo de AA sea interpretable para que sea aceptado y utilizado en la atención sanitaria. En la actualidad hay muchas investigaciones centradas en el desarrollo de una "IA explicable". El

modelo MI³ añade una aplicación para teléfono móvil que muestra la probabilidad predicha y los valores de sensibilidad, especificidad y VPN y VPP, con el objeto de intentar hacer más explicable (226). Sin embargo, puede que no sea posible entender el funcionamiento interno de estos algoritmos ("la caja negra"). Si un modelo de AA es sistemáticamente preciso y seguro, puede ser aceptado a pesar de seguir siendo un misterio. De hecho, la prescripción de ciertos fármacos como el paracetamol, es habitual y beneficiosa a pesar de que los mecanismos de acción no se conocen completamente y en profundidad(270).

Pocos estudios han tenido en cuenta los factores humanos que intervienen en la aplicación de los algoritmos de AA. El estudio de Hollander et al.(251) mostró que, a pesar de superar a los clínicos, un modelo basado en NNET apenas se utilizó y no cambió la práctica clínica. Las nuevas tecnologías de AA pueden ser rechazadas por los médicos de urgencias si los resultados no son oportunos y no cambian la gestión. Para lograr la aceptación de las tecnologías de AA por parte de los médicos y los pacientes, es probable que se requiera una profunda consideración de los factores humanos implicados.

A pesar de los prometedores resultados, la integración de los algoritmos de AA en la práctica clínica aún no se ha producido. La heterogeneidad de los sistemas sanitarios es probablemente un obstáculo importante. Zhang et al. consiguieron implantar su modelo en la práctica, pero también señalan que, aunque proporciona una prueba de concepto, el modelo puede no ser generalizable a otros hospitales(239). Sugieren que un nuevo entrenamiento y pruebas en otros hospitales podrían superar este problema. El modelo de aplicación desarrollado por Than et al. muestra una cuidadosa consideración de

cómo un algoritmo de ML centralizado podría ser utilizado en un entorno de bajos recursos, y cómo los resultados pueden ser presentados a través de una aplicación telefónica tanto a los médicos (métricas de diagnóstico) como a los pacientes (formato gráfico) (226). La implementación de los algoritmos de AA requerirá el seguimiento, la supervisión y el desarrollo de marcos de gestión de algoritmos por parte del sistema sanitario para garantizar que los algoritmos se utilicen de forma segura, eficaz y justa en diversas poblaciones de pacientes(271).

6 Hipótesis

6.1 Hipótesis principal

Un modelo de predicción de riesgo de muerte por cualquier causa o infarto agudo de miocardio a 90 días basado en variables clínicas, electrocardiográficas y concentraciones de hs-cTn y desarrollado con técnicas de AA en pacientes que acuden a urgencias por dolor torácico y presentan una primera determinación de troponina ultrasensible por debajo del p99 permite el alta precoz con una sola determinación de hs-cTn.

6.2 Hipótesis secundarias

Los datos clínicos, la hs-cTn indetectable (por debajo del límite de detección) y las concentraciones de hs-cTn (por encima del LD, pero por debajo del p99) tienen un valor pronóstico independiente para los resultados a un año de los pacientes que consultan en urgencias por dolor torácico y tienen una primera determinación de hs-cTn por debajo del p99.

En esta población de pacientes un modelo desarrollado con técnicas de aprendizaje automático:

- 1) Presenta un mejor rendimiento en términos de discriminación y calibración que las escalas de riesgo clásicas (TIMI, GRACE y HEART).
- 2) Permite el alta precoz de mayor porcentaje de pacientes que las escalas de riesgo clásicas (TIMI, GRACE y HEART) y que el algoritmo ESC 0-1h con mayor seguridad.
- 3) Presentará un mejor comportamiento de un modelo desarrollado con RL.

Un modelo de AA mantiene un buen rendimiento con una validación externa en una cohorte independiente, prospectiva, multicéntrica e internacional.

7 Objetivos

7.1 Objetivo general

Desarrollo y validación de un modelo predicción de riesgo de muerte por cualquier causa e infarto agudo de miocardio a 90 días con técnicas de AA en pacientes que acuden a urgencias por dolor torácico y presentan una primera determinación de hs-cTn por debajo del p99.

7.2 Objetivos específicos

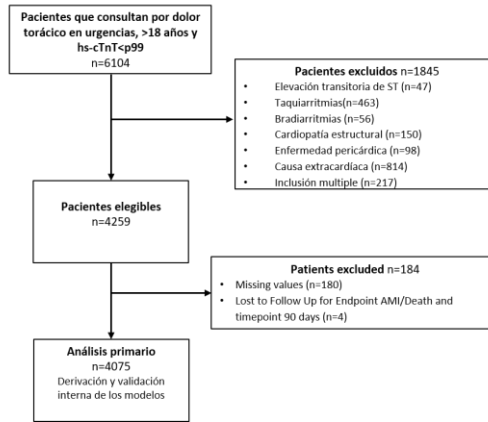
- 1) Evaluación del valor pronóstico independiente de los datos clínicos, de la hs-cTnT indetectable y de las concentraciones de hs-cTn por encima del LD, pero por debajo del p99.
- 2) Desarrollo y validación de un modelo basado en RL en pacientes que acuden a urgencias por dolor torácico y presentan una primera determinación de hs-cTn por debajo del p99
- 3) Comparación de los modelos de AA y RL con escalas de riesgo clásicas (HEART, TIMI, GRACE) en términos de discriminación y porcentaje de alta precoz y segura.
- 4) Comparación de los modelos de AA y RL con algoritmos basados únicamente en determinaciones de hs-cTn (ESC 0-1h).
- 5) Desarrollo de una aplicación web de cálculo de riesgo basada en los modelos desarrollados.
- 6) Validación externa de los modelos de AA y RL en una cohorte independiente, prospectiva, multicéntrica e internacional.

8 Métodos.

8.1 Diseño del estudio, entorno y pacientes

Cohorte retrospectiva que incluyó pacientes adultos consecutivos que se presentaban en el servicio de urgencias del Hospital Clínico Universitario de Valencia (España) con una queja principal de dolor torácico, sin elevación persistente del segmento ST en el ECG inicial y con una primera concentración de hs-cTnT por debajo del p99 (14 ng/L). El periodo de estudio fue de julio de 2016 a febrero de 2019. Para este estudio, se excluyeron los pacientes si: a) había evidencia de ECG de isquemia definida por elevación transitoria del segmento ST o cambios dinámicos del segmento ST/onda T, o b) causas potenciales de aumento de la demanda de oxígeno del miocardio, como taquiarritmias (>100 latidos/minuto) o bradiarritmias (<50 latidos/minuto), o c) causas evidentes de dolor torácico no isquémico después de un examen diagnóstico clínico inicial realizado en el servicio de urgencias (Figura 15, Tabla 8). El estudio fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes.

Derivación Cohorte HCUV: Flujo de pacientes



Validación externa Cohorte APACE: Flujo de pacientes

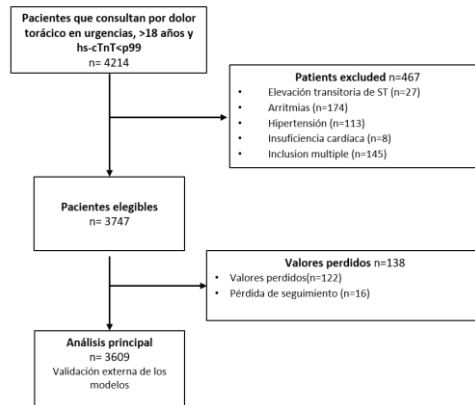


Figura 15. Diagrama de flujo de pacientes y cohorte de validación externa

Los datos se recogieron de las historias clínicas electrónicas de las visitas a los servicios de urgencias con la siguiente metodología: Primero, identificación de todos los pacientes durante el periodo de estudio mayores de 18 años con determinación de hs-cTnT a su llegada al hospital y que tuvieran una hs-cTnT ≤ 14 ng/L. Segundo, selección de pacientes con dolor torácico como motivo de consulta principal sin elevación persistente del segmento ST. En tercer lugar, la exclusión de aquellos que tras la primera evaluación clínica la causa del dolor torácico era evidente y clara para cumplir los criterios de exclusión. El diagnóstico de una causa cardiaca no isquémica o no cardiaca evidente tras la evaluación inicial en el servicio de urgencias fue un criterio de exclusión.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Consulta en urgencias por dolor torácico. • ≥ 18 años. • Primera determinación de hs-cTnT con concentración inferior al percentil 99 	<ul style="list-style-type: none"> • Evidencia en el ECG de isquemia definida por elevación del segmento ST o cambios dinámicos del segmento ST/ onda T. • Causas potenciales de aumento de la demanda de oxígeno del miocardio, como taquiarritmias (>100 latidos/minuto) o bradiarritmias (<50 latidos/minuto) • Causas evidentes de dolor torácico no isquémico después

	de un examen diagnóstico clínico inicial realizado en el servicio de urgencias
--	--

Tabla 8. Criterios de inclusión y exclusión de la cohorte de derivación.

Se utilizó el estudio *Advantage Predictors of Acute Coronary syndromes Evaluation* (APACE) como cohorte de validación externa. APACE es un estudio diagnóstico prospectivo internacional independiente, que recluta a pacientes adultos que acuden a urgencias con síntomas sugestivos de IM (Registro: URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00470587>, Identificador único: NCT00470587;Figura 15) (176, 272, 273). APACE fue aprobado por los comités éticos locales y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes.

Los informes se ajustan a la declaración *Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis* (TRIPOD) (274).

8.2 Recogida de datos y seguimiento

En la cohorte de derivación, se buscaron y recopilamos los datos a partir de las historias clínicas electrónicas de las visitas a urgencias. Las mediciones basales incluyeron factores demográficos y de riesgo cardiovascular (edad, sexo, hipertensión, diabetes, dislipidemia o tabaquismo), características del dolor torácico (dolor torácico relacionado con el esfuerzo y recurrencia en las siguientes 24 horas), historia médica previa (IM previo, revascularización coronaria, arteriopatía periférica o accidente cerebrovascular previo), signos vitales (presión arterial o frecuencia cardíaca), características del ECG (desviación del segmento ST, inversión de la onda T o bloqueo de

rama), tiempo transcurrido desde el inicio del dolor torácico y valores de laboratorio (hs-cTnT, creatinina o hemoglobina). Se registraron los datos de seguimiento (30 días, 3 meses y 12 meses) de los registros hospitalarios o del departamento de pacientes externos, contactando con el paciente o con el médico de cabecera si los pacientes no volvían al hospital o al departamento.

En la cohorte de validación externa, todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación clínica que incluía una historia clínica estandarizada y detallada, signos vitales, examen físico, electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, monitorización continua del ritmo del ECG, oximetría de pulso, análisis de sangre estándar y radiografía de tórax, si estaba indicado. Se contactó con los pacientes 3, 12 y 24 meses después del alta mediante llamadas telefónicas o por escrito. Además, se obtuvo información sobre la muerte durante el seguimiento a partir de las notas hospitalarias del paciente, los registros del médico de familia y el registro nacional de mortalidad.

La evaluación clínica y el tratamiento se dejaron a la discreción del médico tratante.

8.3 Prueba de troponina cardíaca

En ambas cohortes, la troponina cardíaca se midió utilizando un ensayo de alta sensibilidad para la troponina T cardíaca (sistema Elecsys 2010, Roche Diagnostic, Rotkreuz, Suiza), con un LD de 5 ng/L, un punto de corte del límite superior de referencia de 14 ng/L y un coeficiente de variación inferior al 10% a 13 ng/L(275).

8.4 Medida de los objetivos

El objetivo primario fue un combinado muerte o IM a los 90 días de seguimiento desde el momento de consulta en urgencias, es decir, incluyendo los eventos del episodio índice. Los objetivos secundarios fueron el combinado de muerte o IM a un año y el combinado de muerte, IM o revascularización coronaria urgente a un año. Se definió IM y se interpretó la hs-cTnT siguiendo las recomendaciones actuales (77, 80, 276). El IM se diagnosticó por un patrón de ascenso y/o descenso de la hs-cTnT con al menos una concentración por encima del p99 junto con evidencia clínica de isquemia miocárdica aguda, según la cuarta definición universal del IM(106). El patrón ascendente y/o descendente se consideró como cambios seriados >50% cuando la hs-cTnT inicial estaba por debajo del p99, y >20% cuando estaba por encima. Dado que la hs-cTnT inicial estaba por debajo del p99 en todos los pacientes, se tomó el criterio de >50% para el diagnóstico del IM índice. La revascularización coronaria se definió como urgente si se realizaba durante la hospitalización por dolor torácico sugestivo de origen isquémico y estaba indicada para evitar un mayor deterioro.

En la cohorte APACE, la adjudicación de los diagnósticos finales (la causa del dolor torácico agudas en los pacientes que consultaron en urgencias) se realizó de forma centralizada en el laboratorio central (Hospital Universitario de Basilea, Suiza) para todos los pacientes que tenían niveles de hs-cTnT disponibles. Más concretamente, dos cardiólogos independientes no implicados directamente en la atención al paciente revisaron todas las historias clínicas disponibles (incluyendo la historia del paciente, la exploración física, los resultados de las pruebas de laboratorio, las concentraciones de hs-cTnT, las pruebas radiológicas, el ECG, la ecocardiografía, la

prueba de esfuerzo, la morfología y severidad de las lesiones en la coronariografía y el diagnóstico al alta) correspondientes al paciente desde el momento de la presentación en urgencias hasta el seguimiento a los 90 días. En situaciones de discrepancia en el diagnóstico, los casos fueron revisados y adjudicados conjuntamente con un tercer cardiólogo.

El objetivo primario se utilizó para la derivación, validación interna y externa de los modelos predictivos y los objetivos secundarios para los análisis pronósticos de la detección, concentraciones de hs-cTnT y variables clínicas.

8.5 Análisis pronóstico de las variables clínicas, detección y concentraciones de troponina.

Los valores de hs-cTnT se dicotomizaron según el límite de detección (5 ng/L, Roche Diagnostics, Basilea, Suiza). Se estimaron la sensibilidad, la especificidad y los VPN y VPP de la hs-cTnT detectable para los objetivos secundarios. Se realizaron análisis de regresión de Cox univariados y multivariados (método condicional hacia atrás, salida a $p < 0.1$) para identificar qué variables clínicas estaban relacionadas con los objetivos secundarios. Se probaron las variables clínicas indicadas en la Tabla 9. Se calculó el riesgo relativo (RR) y los intervalos de confianza (IC) al 95%.

A continuación, se calculó el área bajo la curva de características operativas del receptor (AUC) con un IC del 95% (método *bootstrapping* con 1000 iteraciones) de 3 modelos predictivos: 1) modelo clínico utilizando sólo datos clínicos; 2) añadiendo la hs-cTnT indetectable al modelo clínico, introduciendo hs-cTnT como variable dicotomizada (o <5 ng/L); y 3) añadiendo hs-cTnT como variable continua según la concentración medida (por encima del límite

de detección pero por debajo del p99) asignando a cualquier concentración de troponina por debajo del límite de detección el mismo valor (4.9 ng/L).

Se evaluó la reclasificación del riesgo mediante los índices de mejora de la discriminación integrada (IDI) y de mejora de la reclasificación neta continua (NRI).

8.6 Predictores candidatos, selección de predictores y e importancia relativa

Los posibles predictores candidatos a incluir en el modelo multivariable se seleccionaron basándose en la revisión de la literatura (54, 213) las guías de práctica clínica actuales (61) y la importancia clínica. Se identificaron 38 predictores potenciales de interés en la cohorte de derivación. Se incluyeron aquellos que resultaron significativos en el modelo 3 de Cox (datos clínicos + Hs-cTnT ≥ 5 ng/L + hs-cTnT medible). Algunos predictores potenciales se excluyeron porque no eran un factor conocido en la literatura; otros estaban muy relacionados entre sí y sólo se eligió uno y otras variables tenían una fuerte confusión por indicación (por ejemplo, la revascularización previa por angina inestable porque tiene una alta variabilidad regional y podría afectar al rendimiento de los modelos en la validación externa). Además, las variables de varianza casi nula (ingreso previo por insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica, accidente cerebrovascular previo, bloqueo de rama izquierda, marcapasos permanente y fibrilación auricular) se excluyeron para la derivación de los modelos de AA debido a una alta probabilidad de ser interpretadas como variables de varianza nula (y, por tanto, sin valor predictivo) durante las técnicas de validación cruzada. Para una mejor comparación

posible entre los modelos AA y RL, las variables excluidas para el AA también se excluyeron para RL. Tras una amplia revisión de la literatura y por consenso de los investigadores en la fase de derivación, este número se redujo a 15.

Tras la selección de las predicciones, los 15 predictores candidatos para construir los modelos completos fueron: edad, sexo, diabetes, dislipidemia, IM previo, presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la determinación de la troponina, dolor torácico relacionado con el esfuerzo, dolor torácico recurrente, inversión de la onda T, depresión del segmento ST, creatinina y concentración de hs-cTn al ingreso. El factor de inflación de las variables para estos 15 predictores finales osciló entre 1.02 y 1.73.

La importancia relativa de las variables se calculó con el método de Friedman (277) para los modelos GB y con el método de Gevrey (278) para los modelos NNET. Para los modelos de RL, la importancia relativa se evalúa como la proporción de chi-cuadrado global de cada variable en el modelo. Todas las medidas de importancia se escalan para tener un valor máximo de 100 y un mínimo de 0. La importancia relativa también se informa como el orden de clasificación de las variables en cada modelo.

8.7 Cálculo del tamaño muestral

Seguimos los criterios de Riley et al (279) para evaluar si disponíamos del tamaño muestral mínimo en la cohorte de derivación necesario para desarrollar un modelo de predicción multivariable con 20 grados de libertad (es decir, parámetros) para gastar. Teniendo en cuenta la prevalencia del objetivo primario (2.57%) y un estadístico C de 0.843

comunicado en un estudio anterior (53) el tamaño muestral mínimo necesario para desarrollar un modelo de predicción multivariable para un resultado binario utilizando 20 grados de libertad era de 2639 con 68 eventos. La cohorte de derivación tiene 4.075 pacientes y 105 eventos.

8.8 Derivación y validación interna de modelos de aprendizaje automático

La cohorte de derivación se dividió aleatoriamente en dos conjuntos de datos: una cohorte de entrenamiento (80%), que se utilizó para entrenar los cuatro modelos de AA y ajustar sus hiperparámetros, y una cohorte de validación interna (20%) (cohorte de prueba), que se utilizó para probar los modelos derivados en pacientes independientes (no vistos previamente por los modelos) (Figura 16). El rendimiento de los modelos ML se evaluó en la cohorte de prueba. Las variables numéricas fueron centradas y escaladas para tener una media de cero y una desviación estándar de uno.

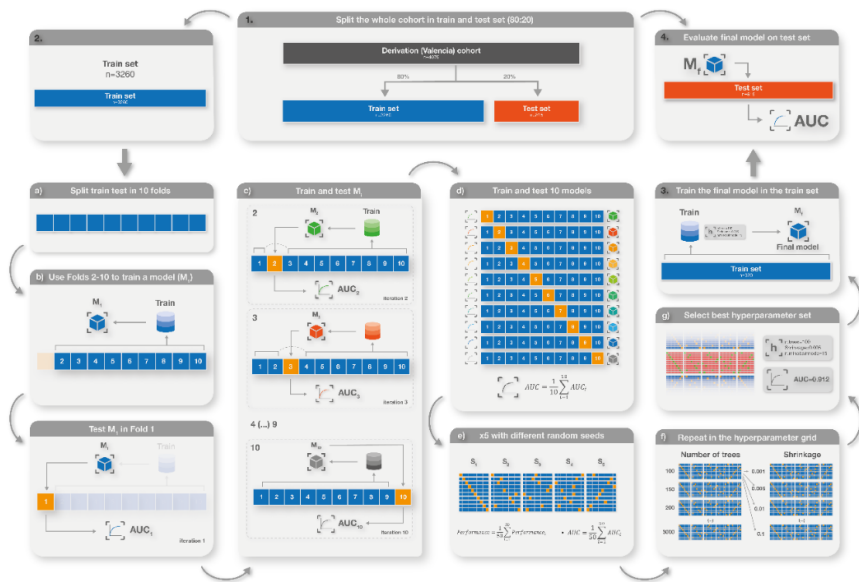


Figura 16. Proceso de validación cruzada y selección de hiperparámetros para modelos de aprendizaje automático

Los modelos completos se entrenaron con 15 predictores candidatos y los modelos reducidos se ajustaron con aquellas variables clínicas que se consideraron de mayor importancia clínica según el conocimiento de la materia sin tener en cuenta los resultados: edad, sexo, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la determinación de la troponina, depresión persistente del segmento ST <0,5 mm, presión arterial sistólica, dolor torácico relacionado con el esfuerzo en el momento del ingreso o durante la semana anterior, recurrencia del dolor torácico en 24 horas y concentraciones de hs-cTnT. Los modelos completos se denominarán a partir de ahora como GB completo (GBf) y reducido (GBr) y red neuronal completa (NNETf) y reducida (NNETr).

Una vez entrenado cada modelo, se utilizó para generar una probabilidad del objetivo primario para cada paciente en las cohortes de entrenamiento y prueba.

8.8.1 Técnicas de aprendizaje automático

Para entrenar los modelos se utilizaron dos algoritmos de AA: el GB y la NNET.

GB es una técnica de AA supervisado que desarrolla múltiples árboles de decisión en un proceso iterativo en el que cada árbol se construye para corregir el anterior. El modelo final es una combinación ponderada de todos los árboles de decisión (280).

Las NNET son otra familia de técnicas de AA y su nombre y estructura se inspiran en el funcionamiento del cerebro. Las NNET están compuestas por capas de nodos, que contienen una capa de entrada en la que cada variable es un nodo, una o más capas ocultas con un número variable de nodos, y una capa de salida. En la capa de entrada, cada variable es un nodo que se conecta con todos los nodos de la capa oculta. En función del valor de la variable y de un umbral calculado, se activa una conexión con un nodo de la capa oculta. Este nodo tiene una función de activación que transforma el valor inicial y genera un valor de salida. Cada una de estas conexiones tiene un peso (que determina cuánta influencia tendrá la entrada en la salida y es análogo al coeficiente beta en una regresión) y un sesgo (análogo al intercepto). En nuestro caso, elegimos un modelo de una sola capa oculta con una función de activación de RL debido a la naturaleza tabular de nuestros datos, el número limitado de variables de entrada y la naturaleza dicotómica de la salida (281).

Los modelos finales y los hiperparámetros óptimos (número de nodos de la capa oculta y parámetro de regularización del decaimiento para NNET y número de árboles, tasa de aprendizaje y número mínimo de observaciones en los nodos terminales de los árboles para GB) se obtuvieron utilizando la estrategia de validación cruzada de 10 veces con 5 repeticiones aplicando este esquema (Figura 16):

1. División en cohortes de entrenamiento y prueba: toda la cohorte de derivación se dividió aleatoriamente en dos cohortes con una proporción de entrenamiento:prueba de 80:20. La división se ajustó para obtener una proporción similar del objetivo primario en ambas cohortes.
2. Validación cruzada: El proceso de validación cruzada se realizó íntegramente en la cohorte de prueba.
 - a. Dividir cohorte de entrenamiento en 10 partes (*folds*).
 - b. Con los datos de los pacientes de 9 *folds* (de 2 a 10) se entrena un primer modelo (M_1) que se prueba en el restante (número 1) obteniendo un AUC_1 para M_1 .
 - c. Entrenamiento de otro modelo (M_2) utilizando los *folds* 1 y 3-10 que se prueba en *fold* restante (número 2) (AUC_2).
 - d. Repetición de este proceso 10 veces de forma iterativa, utilizando cada vez 9 *folds* diferentes para el entrenamiento y 1 *fold* diferente para la prueba con un resultado de diez modelos diferentes. De este modo, todos los pacientes se habrán utilizado tanto para entrenar como para probar los modelos. El AUC final será la media de los AUC de los diez modelos probados.

- e. División de la cohorte de entrenamiento de nuevo en 10 *folds* con 5 semillas de aleatorización diferentes para obtener una distribución diferente de los pacientes en cada división. Se repite el proceso de a) a d) 5 veces para obtener 50 modelos. La AUC final es la media de las 50 AUC.
 - f. Se define una cuadrícula de hiperparámetros a probar. Se asigna una serie de valores para cada hiperparámetro (por ejemplo: número de árboles: 100, 150, 200, 300, 500, 1000, 2000; contracción: 0,001, 0,005, 0,01, 0,05, 0,1) y se crea una cuadrícula que contiene todas las combinaciones de valores posibles (conjunto de hiperparámetros). Utilice el método anterior [a) a g)] para obtener un AUC para cada conjunto.
 - g. Se selecciona el conjunto de hiperparámetros que obtenga un mejor AUC.
3. Se entrena el modelo final en todo el conjunto de entrenamiento con los hiperparámetros seleccionados en h).
 4. Se evaluar el modelo final en la cohorte de prueba.

8.9 Derivación y validación interna del modelo de regresión logística

Todos los pacientes de la cohorte de derivación se utilizaron para derivar un modelo de RL multivariable con 15 predictores candidatos. Para evitar dicotomizar las variables continuas en unos pocos niveles discretos y ordenados y para evitar imponer la linealidad, modelamos las variables continuas utilizando *splines* cúbicos restringidos para permitir la no linealidad en su relación con el objetivo primario. Se

colocaron tres nudos de *splines* en los percentiles 1, 5 y 90 de la distribución de cada variable, siguiendo las recomendaciones de Harrell (282).

Se utilizó un procedimiento de *bootstrapping* (validación *bootstrap*) para obtener una estimación realista del rendimiento en lugar del enfoque clásico de validación interna por muestras divididas ("división de datos"), porque los procedimientos de *bootstrapping* utilizan todos los datos para desarrollar el modelo de predicción y proporcionan un mecanismo para tener en cuenta el sobreajuste del modelo, cuantificando así el optimismo en el modelo de predicción fina (283). El procedimiento de *bootstrapping* proporcionó un factor de contracción (la pendiente corregida por optimismo) que se aplicó a los coeficientes de los predictores de manera uniforme, protegiéndonos así del sobreajuste y proporcionando futuras predicciones más fiables para los pacientes fuera de la cohorte de derivación. Después de aplicar el factor de contracción a los coeficientes del modelo multivariable, se volvió a estimar el intercepto, dando lugar al modelo logístico multivariable de contracción final. La función (interceptos y coeficientes) se muestra en la Figura 17 y en la aplicación *Shiny*.

$$\text{Prob}\{\text{endpoint} = \text{Yes}\} = \frac{1}{1 + \exp(-X\beta)}, \text{ where}$$

$$\begin{aligned} X\hat{\beta} = & -3.647377 \\ & -0.02563153\text{age} + 0.000002717222(\text{age} - 34)_+^3 - 0.000005563835(\text{age} - 56)_+^3 \\ & + 0.000002846613(\text{age} - 77)_+^3 \\ & + 0.01801526[\text{Male}] \\ & + 0.4148297\text{troponin} - 0.00679871(\text{troponin} - 5)_+^3 \\ & + 0.01138389(\text{troponin} - 7.9)_+^3 - 0.004585177(\text{troponin} - 12.2)_+^3 \\ & + 0.6368949[\text{Yes}] \\ & + 0.1475368[\text{Yes}] \\ & + 0.4067681[\text{Yes}] \\ & + 0.5627819[\text{Yes}] \\ & + 1.039718[\text{Yes}] \\ & - 0.01493751\text{sbp} + 0.00001003523(\text{sbp} - 113)_+^3 - 0.00001868629(\text{sbp} - 138)_+^3 \\ & + 0.000008651059(\text{sbp} - 167)_+^3 + 0.009559101 \text{dbp} \\ & - 0.0135322\text{hr} + 0.000001691143(\text{hr} - 60)_+^3 - 0.000003074805(\text{hr} - 78)_+^3 \\ & + 0.000001383662(\text{hr} - 100)_+^3 \\ & + 0.2550814[\text{Yes}] \\ & + 1.367491[\text{Yes}] \\ & - 0.001275897\text{time} + 0.000000009017515(\text{time} - 100)_+^3 \\ & - 0.000000009604863(\text{time} - 270)_+^3 + 0.0000000005873477(\text{time} - 2880)_+^3 \\ & + 0.137547 \text{ cr} \end{aligned}$$

and $[c] = 1$ if subject is in group c , 0 otherwise; $(x)_+ = x$ if $x > 0$, 0 otherwise

Figura 17. Intercepts y coeficientes del modelo corregido por optimismo de regresión logística

8.9.1 Validación interna de Bootstrap

El enfoque de validación *bootstrap* es una técnica de remuestreo. Como se ha comentado previamente, la validación *bootstrap* permite utilizar toda la muestra para desarrollar el modelo y proporciona un mecanismo para tener en cuenta el sobreajuste, cuantificando así el optimismo en el modelo final. La técnica de validación interna con *bootstrap* puede resumirse en 6 pasos, siguiendo las guías TRIPODs (274):

1. Derivación del modelo (modelo completo preespecificado de 15 variables) utilizando toda la muestra original (n) y determinación del rendimiento aparente de su modelo final (por ejemplo, AUC).
2. Generación de una muestra *bootstrap* mediante el muestreo de individuos con reemplazo de la muestra original (n).
3. Derivación de un nuevo modelo (aplicando la misma modelización que en el paso 1, es decir, el modelo completo preestablecido de 15 variables) en la muestra *bootstrap*:
 - a. Determinación del rendimiento aparente (por ejemplo, AUC o la pendiente de calibración) del nuevo modelo derivado de la muestra *bootstrap* (rendimiento aparente *bootstrap*)
 - b. Determinación del rendimiento del modelo *bootstrap* en la muestra original (rendimiento de la prueba)
4. Cálculo del optimismo como la diferencia entre el rendimiento del *bootstrap* y el rendimiento de la prueba para la medida de rendimiento de interés (por ejemplo, AUC, pendiente de calibración).
5. Repetición 500 veces los pasos 2 a 4.
6. Promedio de las estimaciones de optimismo en el paso 5 y resta del valor del rendimiento aparente calculado en el paso 1. El resultado final será la estimación de rendimiento corregida por optimismo (validación interna) para varias medidas de diagnóstico (por ejemplo, AUC, pendiente de calibración).

8.10 Puntuaciones de GRACE y HEART

Las puntuaciones GRACE y HEART se calcularon según las recomendaciones actuales (63, 85, 189, 200). Los pacientes se asignaron a alta precoz utilizando los puntos de corte recomendados (GRACE para el IMSEST -6 meses muerte/IM-: ≤ 77 ; HEART: ≤ 3 (284)).

8.11 Estrategia determinación única

Los pacientes se clasificaron para alta precoz si la concentración de hs-cTnT en el momento de la presentación estaba por debajo del límite de detección (< 5 ng/L) y el tiempo transcurrido desde el inicio del dolor torácico era superior a 3 horas (171).

8.12 Validación externa

Se aplicaron los modelos y se calcularon las probabilidades predichas para cada paciente de la cohorte APACE. No se realizó recalibración.

8.12.1 Cálculo del tamaño de la muestra para la validación externa

El cálculo del tamaño de la muestra para la validación externa de los modelos multivariantes en la cohorte APACE se realizó siguiendo las recomendaciones de Riley et al. (279).

Anticipamos que el estadístico C sería de 0.85 en la población de validación, ya que éste fue el estadístico C obtenido en la validación interna de la cohorte de derivación. La incidencia del objetivo primario en la cohorte de derivación externa fue de 2.5%, muy similar a la de la cohorte de derivación (2.6%). Se aplicó un proceso iterativo (279) que identificó que se necesitan 2.327 participantes y 59 eventos para alcanzar la precisión deseada para el estadístico C. Como análisis de sensibilidad, también consideramos estadísticos C de 0.8 y 0.9 con lo

que obtenían tamaños muestrales mínimos de 3025 y 1573 participantes, respectivamente. Por lo tanto, para ser conservadores, se recomienda un tamaño muestral mínimo de 3025 con 77 eventos para estimar con precisión el estadístico C. Nuestro tamaño muestral en el estudio APACE es de 3.301 (88 eventos) que es mayor que el tamaño mínimo de muestra necesario en nuestro análisis de sensibilidad (conservador).

8.13 Puntos de corte de alta precoz

El alta precoz se entiende como la posibilidad de dar de alta al paciente desde el servicio de urgencias sin la necesidad de realizar más pruebas complementarias.

Se seleccionaron umbrales individuales de alta precoz (en la cohorte de entrenamiento para los modelos AA y en toda la cohorte para los modelos RL) para permitir una sensibilidad y un VPN superiores al 99.5%, basándose en una encuesta internacional sobre el riesgo aceptable por los médicos de los servicios de urgencias (60) y en estudios anteriores sobre los umbrales de estratificación del riesgo para el dolor torácico (285).

8.14 Análisis estadísticos

Las variables continuas se expresaron como mediana (rango intercuartílico), y las variables categóricas como valores absolutos y porcentajes. Las diferencias en las características basales entre los pacientes se evaluaron mediante la prueba U de Mann-Whitney para las variables continuas y la prueba de la chi-cuadrado para las variables categóricas. Los intervalos de confianza de las proporciones se calcularon mediante el método de Wilson (286).

La discriminación de los modelos se evaluó mediante el área bajo la curva receptor-operador (AUC). Los IC de las AUC y los valores P para la comparación de las AUC se calcularon según el método de DeLong (287). La calibración del modelo se evaluó visualmente mediante curvas de calibración con un ajuste de suavizado de Loess, que ofrecen una visualización de la concordancia entre las probabilidades observadas y las predichas. También se calculó el intercepto de calibración y la pendiente de calibración.

Para estudiar el rendimiento de los puntos de corte derivados para alta precoz, la seguridad se evaluó como la sensibilidad y el VPN para el objetivo primario y la eficacia se cuantificó por la proporción de pacientes asignados a alta precoz. Todos los modelos se compararon con la estrategia de determinación de hs-cTnT única.

Se realizaron análisis de subgrupos para el sexo, la edad, la hipertensión, la diabetes mellitus, la revascularización previa, el tabaquismo, el dolor torácico relacionado con el esfuerzo, la depresión del segmento ST del dolor torácico recurrente y el tiempo transcurrido desde el inicio del dolor torácico hasta la determinación de la hs-cTnT. Para evaluar la robustez de los modelos de predicción, se realizó un análisis de sensibilidad en la cohorte de derivación externa con todos los pacientes (incluyendo pacientes con arritmia, cardiopatía estructural o insuficiencia cardíaca) que llegaron al servicio de urgencias con dolor torácico y una hs-cTnT ≤ 14 ng/L al ingreso.

Todos los análisis se realizaron utilizando los casos observados sin imputación de datos perdidos, debido a la muy baja proporción de datos perdidos en la cohorte de derivación -fracción de información perdida 0.23% en 180 (4.41%) pacientes y 122 (3.26%) en

la cohorte de validación externa) (Figura 15). Todos los análisis estadísticos se realizaron con el entorno informático estadístico R (versión 4.0.2).

Paquetes R utilizados

bootLR, broom, CalibrationCurves, caret, compareGroups, doParallel, dplyr, epiR, expss, fairness, gbm, ggpubr, glue, haven, Hmisc, hydrostats, kernlab, labelled, MASS, nnet, pmsampsize, pROC, readr, recipes, reshape, reshape2, ResourceSelection, rmda, rms, summarytools, survIDINRI, svglite, table1, tictoc, tidyverse

Aplicación web

Diferentes hospitales, debido a los recursos, la organización o cualquier otra política, podrían asumir diferentes umbrales de probabilidad para alta precoz ya que éstos no se basan en razones objetivas. Por esta razón, se calcularon las probabilidades predichas para el objetivo primario y los resultados de estadísticos de diagnóstico de cada modelo (sensibilidad, VPN, ocurrencia del objetivo primario perdidos por cada 1000 pacientes) para cada paciente con las métricas determinadas en el conjunto de pruebas utilizando el predicho para cada individuo como umbral. Además, se desarrolló una aplicación basada en web para calcular estas métricas para un paciente individual con los modelos GBf, GBr y RL, con intervalos de confianza del 95% calculados utilizando 1000 muestras *bootstrap*. Esta aplicación web es accesible en <https://fecia82.shinyapps.io/Troponin/> (Figura 18).

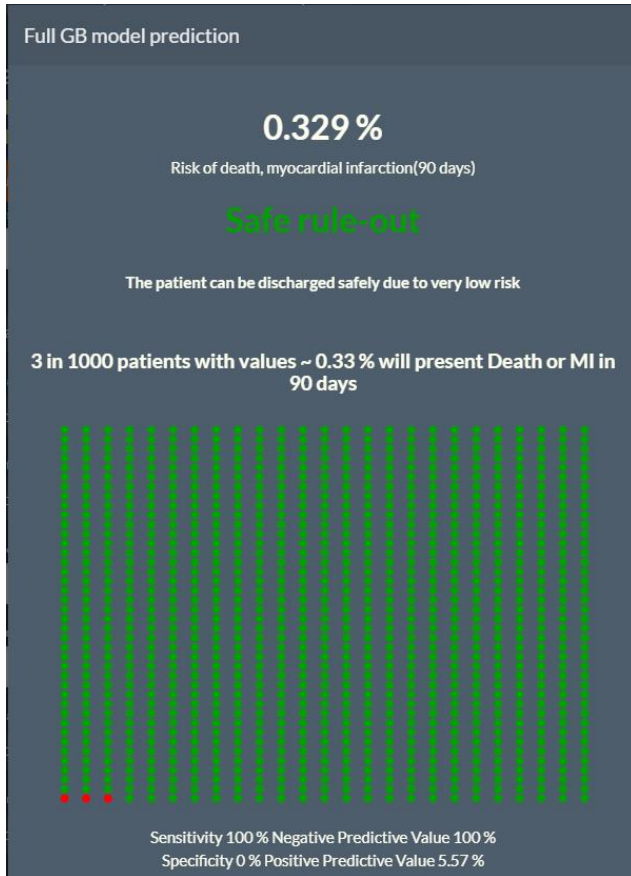


Figura 18. Ejemplo de resultado obtenido con la aplicación web

9 Resultados

9.1 Características de los pacientes

Entre 6104 pacientes con una hs-cTnT ≤ 14 ng/L al ingreso y dolor torácico como queja principal sin elevación persistente del segmento ST (de julio de 2016 a febrero de 2019), 4259 fueron elegibles para el estudio tras aplicar los criterios de exclusión (Figura 15) con una muestra total de 4075 pacientes tras excluir pérdidas de seguimiento y pacientes con valores perdidos.

La cohorte de derivación final comprendió un total de 4.075 pacientes, de los cuales 105 (2.6%) presentaron el objetivo primario en los primeros 90 días de seguimiento (10 muertes [0.2%] y 96 IM [2.4%]). La edad media fue de 56.0 [44.0;68.0] años y 2162 (53.1%) eran hombres. La cohorte de validación externa comprendió 3609 pacientes, de los cuales 98 (2.7%) presentaron el objetivo primario en los primeros 90 días de seguimiento (13 muertes [0.3%] y 85 IM [2.4%]).

El combinado de muerte/IM a un año se presentó en 167 (4.1%) pacientes (39 muertes y 131 MI) y el de muerte/IM/revascularización urgente a un año en 240 (5.8%) (73 revascularizaciones urgentes).

La edad media fue de 54.0 [44.0; 66.0] años y 2.322 (64.3%) eran varones. Ambas cohortes (derivación y validación externa) eran comparables en cuanto a la prevalencia del objetivo primario y las variables basales (Tabla 9) y la distribución de los predictores lineales era muy similar entre ambas cohortes (Figura 19).

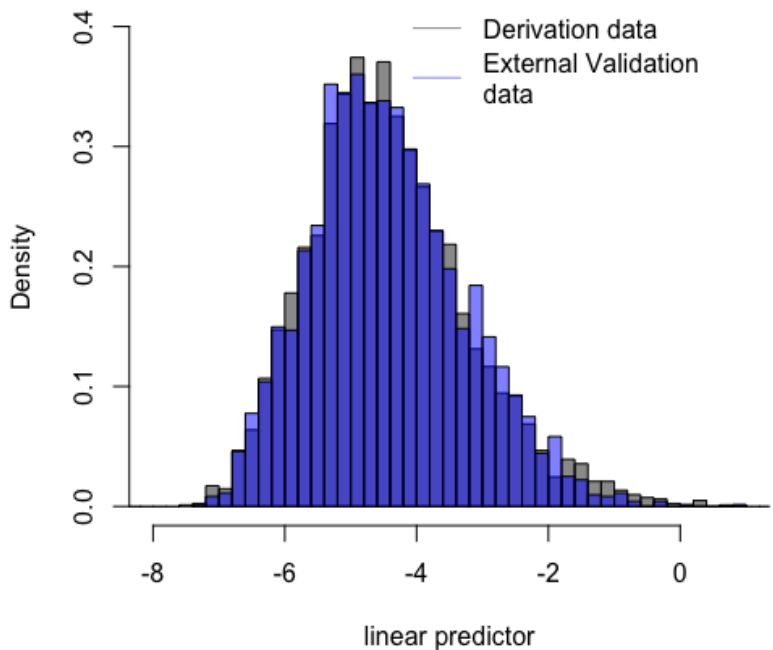


Figura 19. Distribución de los predictores lineales en la cohorte de derivación y de validación externa

	Cohorte de derivación	Cohorte de validación externa
	<i>N=4075</i>	N=3609
Edad (años)	56.0 [44.0;68.0]	54.0 [44.0, 66.0]
Sexo (masculino)	2162 (53.1%)	2322 (64.3%)
Hipertensión arterial	1633 (40.1%)	1699 (47.1%)
Hipercolesterolemia	1723 (42.3%)	1395 (38.6%)

Diabetes mellitus	555 (13.6%)	423 (11.7%)
Fumador	1045 (25.7%)	1041 (28.8%)
IM previa	466 (11.4%)	595 (16.5%)
Revascularización previa	442 (10.8%)	744 (20.6%)
Ictus previo	129 (3.17%)	117 (3.24%)
Dolor torácico relacionado con el esfuerzo	455 (11.2%)	196 (33.1%)
Dolor torácico recurrente	272 (6.67%)	144 (3.99%)
hs-cTnT (ng/mL)	5.60 [4.90;8.40]	5.0 [4.9, 8.0]
Tiempo desde el inicio de síntomas (minutos)	270 [162;652]	330.0 [120.0, 1116.0]
Presentadores tempranos (<180 minutos)	1126 (27.6%)	Add APACE
Presión arterial sistólica al ingreso (mmHg)	138 [124;152]	139.0 [126.0, 154.0]
Presión arterial diastólica al ingreso (mmHg)	80.0 [70.0;89.0]	82.0 [73.0, 91.0]
Frecuencia cardíaca de admisión (latidos/minuto)	78.0 [68.0;90.0]	76.0 [66.0, 88.0]
Depresión del segmento ST >0,5 mm	143 (3.51%)	105 (2.90%)
Inversión de la onda T >1 mm	264 (6.48%)	260 (7.20%)
Fibrilación auricular al ingreso (frecuencia ventricular <100 latidos/minuto)	158 (3.88%)	71 (1.97%)
Bloqueo de rama izquierda	62 (1.52%)	64 (1.77%)

Creatinina (mg/dl)	0.83 [0.71;0.96]	0.8 [0.7, 1.0]
Hemoglobina (g/dL)	14.2 [13.2;15.2]	14.5 [13.5, 15.4]
Muerte o IM (90 días)	105 (2.6%)	98 (2.7%)
Muerte (90 días)	10 (0.2%)	13 (0.3%)
IM (90 días)	96 (2.4%)	85 (2.4%)

Tabla 9 Características basales de las cohortes de derivación y validación externa

Las cohortes de entrenamiento y de prueba (validación interna) de la cohorte de derivación fueron similares en cuanto a las características basales y la prevalencia del objetivo primario (Tabla 10).

	Cohorte de entrenamiento	Cohorte de prueba (validación interna)
	<i>N=3260</i>	<i>N=815</i>
Edad (años)	55.0 [44.0;68.0]	57.0 [44.0;69.0]
Sexo (masculino)	1714 (52.6%)	448 (55.0%)
Hipertensión arterial	1298 (39.8%)	335 (41.1%)
Hipercolesterolemia	1362 (41.8%)	361 (44.3%)
Diabetes mellitus	432 (13.3%)	123 (15.1%)
Fumador	829 (25.4%)	216 (26.5%)
IM previa	367 (11.3%)	99 (12.1%)

Revascularización previa	350 (10.7%)	92 (11.3%)
Ictus previo	104 (3.19%)	25 (3.07%)
Dolor torácico relacionado con el esfuerzo	369 (11.3%)	86 (10.6%)
Dolor torácico recurrente	218 (6.6%)	54 (6.63%)
hs-cTnT (ng/mL)	5.60 [4.90;8.40]	5.60 [4.90;8.40]
Tiempo desde el inicio de síntomas (minutos)	270 [160;645]	272 [171;660]
Presentadores tempranos (<180 minutos)	910 (27.9%)	216 (26.50%)
Presión arterial sistólica al ingreso (mmHg)	137 [124;151]	140 [125;152]
Presión arterial diastólica al ingreso (mmHg)	80.0 [71.0;89.0]	80.0 [70.0;89.0]
Frecuencia cardíaca de admisión (latidos/minuto)	78.0 [68.0;90.0]	76.0 [66.0;88.0]
Depresión del segmento ST >0,5 mm	111 (3.40%)	32 (3.93%)
Inversión de la onda T >1 mm	210 (6.44%)	54 (6.63%)
Fibrilación auricular al ingreso (frecuencia ventricular <100 latidos/minuto)	124 (3.80%)	34 (4.17%)
Bloqueo de rama izquierda	54 (1.66%)	8 (0.98%)
Creatinina (mg/dl)	0.83 [0.71;0.96]	0.83 [0.71;0.96]
Hemoglobina (g/dL)	14.2 [13.2;15.2]	14.1 [13.1;15.1]
Muerte o IM (90 días)	84 (2.6%)	21 (2.6%)

Muerte (90 días)	9 (0.2%)	1 (0.1%)
IM (90 días)	76 (2.3%)	20 (2.4%)

Tabla 10. Características basales de la cohorte de derivación

Los pacientes que presentaron el objetivo primario eran de mayor edad, con mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y antecedentes de enfermedad cardiovascular, mayor presión arterial al ingreso, menor tiempo desde los síntomas hasta la determinación de troponina y mayores concentraciones de hs-cTnT y creatinina.

	Cohorte de derivación			Cohorte de validación externa		
	Muerte/IM 90 días			Muerte/IM 90 días		
	No	Sí	Valor p	No	Sí	Valor p
	N=3970	N=105		N=3511	N=98	
Edad (años)	56.0 [44.0;68.0]	61.0 [51.0;72.0]	<0.001	54.0 [43.0;65.0]	63.0 [54.0;73.0]	<0.001
Sexo (masculino)	2095 (52.8%)	67 (63.8%)	0.033	2256 (64%)	66 (67%)	0.601
Hipertensión arterial	1565 (39.4%)	68 (64.8%)	<0.001	1632 (46%)	67 (68%)	<0.001
Hipercolesterolemia	1646 (41.5%)	77 (73.3%)	<0.001	1338 (38%)	57 (58%)	<0.001
Diabetes mellitus	531 (13.4%)	24 (22.9%)	0.008	402 (11%)	21 (21%)	0.004
Fumador	1017 (25.6%)	28 (26.7%)	0.897	1009 (29%)	32 (33%)	0.465
IM previa	435 (11.0%)	31 (29.5%)	<0.001	564 (16%)	31 (32%)	<0.001
Revascularización previa	415 (10.5%)	27 (25.7%)	<0.001	709 (20%)	35 (36%)	<0.001
Ictus previo	124 (3.12%)	5 (4.76%)	0.386	113 (3%)	4 (4%)	0.559

Dolor torácico relacionado con el esfuerzo	416 (10.5%)	39 (37.1%)	<0.001	1153 (33%)	43 (44%)	0.029
Dolor torácico recurrente	237 (5.97%)	35 (33.3%)	<0.001	141 (4%)	3 (3%)	1.000
hs-cTnT (ng/mL)	5.50 [4.90;8.30]	8.80 [6.30;11.2]	<0.001	5.0 [4.9;7.9]	9.8 [8.0;12.0]	<0.001
Tiempo desde el inicio de síntomas (min)	275 [168;669]	128 [90.0;360]	<0.001	360.0 [120.0;140.0]	150.0 [67.5;502.5]	<0.001
Presentadores tempranos (<180 min)	137 [124;151]	148 [132;167]	<0.001	139.0 [126.0;54.0]	147.0 [132.0;164.0]	0.001
Presión arterial sistólica al ingreso (mmHg)	80.0 [70.0;89.0]	81.0 [71.0;94.0]	0.108	82.0 [73.0;91.0]	82.0 [71.2;93.5]	0.906
Presión arterial diastólica al ingreso (mmHg)	78.0 [68.0;90.0]	75.0 [63.0;86.0]	0.022	76.0 [66.0;88.0]	75.0 [65.0;85.5]	0.396
Frecuencia cardíaca de admisión (latidos/min)	118 (2.97%)	25 (23.8%)	<0.001	95 (3%)	10 (10%)	<0.001
Depresión del segmento ST >0,5 mm	249 (6.27%)	15 (14.3%)	0.002	244 (7%)	16 (16%)	0.001

Inversión de la onda T >1 mm	148 (3.73%)	10 (9.52%)	0.007	68 (2%)	3 (3%)	0.442
Fibrilación auricular al ingreso (frecuencia ventricular <100 latidos/minuto)	60 (1.51%)	2 (1.90%)	0.674	61 (2%)	3 (3%)	0.251
Bloqueo de rama izquierda	0.83 [0.71;0.96]	0.87 [0.76;1.05]	0.009	0.8 [0.7;1.0]	0.8 [0.7;1.0]	0.565
Creatinina (mg/dl)	14.2 [13.2;15.2]	14.3 [13.4;15.0]	0.698	14.5 [13.5;15.4]	14.3 [13.2;15.3]	0.197

9.2 Análisis pronósticos de las concentraciones de troponina y variables clínicas

9.2.1 Concentraciones de troponina indetectables

Un total de 1693 (41%) pacientes mostraron niveles de hs-cTnT indetectables (<5 ng/L). La sensibilidad, la especificidad y los VPN y VPP de la hs-cTnT indetectable para los objetivos secundarios se muestran en la Tabla 11. En general, el VPN fue bueno (alrededor del 99% para los objetivos secundarios). La sensibilidad, sin embargo, fue menor, en torno al 90%, tanto para tanto para los objetivos secundarios al año como a los 30 días. El VPP y la especificidad fueron muy bajos. La capacidad de discriminación de la hs-cTnT indetectable fue moderada (AUC 0.664 [0.640-0.687]).

Un año	NPV	PPV	Sens	Esp
--------	-----	-----	------	-----

Muerte/ Infarto de miocardio	99.1% [98.5-99.4]	5.9% [5.1-6.9]	90.2% [84.8-93.8]	42.5% [41.1-44.0]
Muerte/ Infarto de miocardio /revascularización	98.8% [98.2-99.2]	8.7% [7.7-9.9]	91.3% [87.4-94.2]	43.2% [41.7-44.7]
30 días				
Muerte/ Infarto de miocardio	99.5% [99.1-99.7]	3.2% [2.6-3.9]	90.3% [82.6-94.8]	41.9% [40.5-43.4]
Muerte/ Infarto de miocardio /revascularización	99.3% [98.8-99.6]	5.4% [4.6-6.4]	91.7% [86.3-95.1]	42.5% [41.0-43.9]

Tabla 11. Valores predictivos negativos, positivos, sensibilidad y especificidad de la troponina en el límite de detección para muerte/MI(/revascularización) a 30 días y un año.

9.2.2 Datos clínicos y troponina

La Tabla 12 presenta las variables clínicas asociadas de forma independiente con el objetivo de muerte/IM a un año: hipercolesterolemia, IM previo, dolor torácico relacionado con el esfuerzo, recurrencia del dolor torácico en 24 h, presión arterial sistólica al ingreso, depresión del segmento ST, hemoglobina y creatinina. El modelo clínico mostró una buena capacidad de discriminación para muerte/IM a un año (AUC = 0.810 [0.775-0.846]) (Tabla 13, Figura 20). Sin embargo, la hs-cTnT indetectable añadió información predictiva significativa (RR = 3.80 [2.27-6.35]; p = 0.00001) y mejoró la capacidad discriminativa del modelo (AUC = 0.836 [0.806-0.866]; p = 0.002 en comparación con el modelo clínico solo). Al introducir concentraciones de hs-cTnT medibles (por encima del límite de detección, pero por debajo del p99) la hs-cTnT indetectable siguió siendo significativa (RR = 2.36 [1.06-4.20]; p = 0.004) y la hs-cTnT

medible aportó información adicional (por cada 0.1 ng/L; RR = 1.13; CI 1.06-1.20; p = 0.0001). La AUC mostró mejor capacidad de discriminación (AUC = 0.844 [0.814-0.874]; p = 0.05 en comparación con el con el modelo de hs-cTnT clínica más indetectable).

Variable	Riesgo relativo	Intervalo de confianza al 95%	Valor P
Hipercolesterolemia	1.715	1.210 - 2.430	0.002
Infarto de miocardio previo	3.148	1.897 - 5.225	<0.001
Dolor torácico relacionado con el esfuerzo	1.778	1.238 - 2.552	0.002
Dolor torácico recurrente	4.895	3.451 - 6.943	<0.001
Presión arterial sistólica (por cada 10 mmHg)	1.014	1.007 - 1.020	<0.001
Descenso del segmento ST	3.113	2.039 - 4.754	<0.001
Creatinina (por cada 0.1 mg/dL)	2.462	1.345 - 4.508	0.004
Hemoglobina por cada (g/dL)	0.890	0.803 - 0.986	0.026

Tabla 12. Riesgo relativo de las variables asociadas a muerte/infarto de miocardio a 1 año

En general, las concentraciones de hs-cTnT solas fueron inferiores a los datos clínicos (AUC 0.739 [0.704-0.774]; p = 0.002 en comparación con el modelo clínico); sin embargo, como se expresa en la Tabla 13 y la Figura 20, las concentraciones de hs-cTnT añadieron información pronóstica a los datos clínicos. Los resultados fueron bastante similares para muerte/IM/revascularización urgente a un año (Tabla 13). En este caso, la inclusión de la hs-cTnT medible también mejoró el rendimiento del modelo (p = 0.04 en comparación con el modelo clínico más hs-cTnT indetectable). En términos de eventos a 30

días, la hs-cTnT medible no proporcionó información significativa además de los datos clínicos y de la hs-cTnT indetectable (Tabla 13).

<i>Desde el episodio índice a un año</i>	Datos clínicos	Datos clínicos + Hs-cTnT ≥ 5 ng/L	Datos clínicos + Hs-cTnT ≥ 5 ng/L + hs-cTnT medible
Muerte/infarto de miocardio	0.810 (0.775-0.846)	0.836 (0.806 - 0.866) 0.002 ^a	0.844 (0.814 - 0.874) 0.053 ^b
Muerte/infarto de miocardio/revascularización	0.847 (0.820-0.875)	0.871 (0.849 - 0.893) <0.0001 ^a	0.876 (0.854 - 0.898) 0.0366 ^b
<i>Desde el episodio índice a 30 días</i>			
Muerte/infarto de miocardio	0.817 (0.767-0.867)	0.839 (0.798 - 0.890) 0.0428 ^a	0.840 (0.799 - 0.881) 0.5884 ^b
Muerte/infarto de miocardio/revascularización	0.847 (0.811-0.883)	0.866 (0.837 - 0.895) 0.0476 ^a	0.866 (0.837 - 0.896) 0.8377 ^b

Tabla 13. Capacidad de discriminación de los modelos predictivos para los objetivos secundarios (muerte o infarto agudo de miocardio) y secundarios (muerte o infarto agudo de miocardio o revascularización urgente)

^a En comparación con el modelo clínico

^b En comparación con el modelo clínico + Hs-cTnT ≥ 5 ng/L

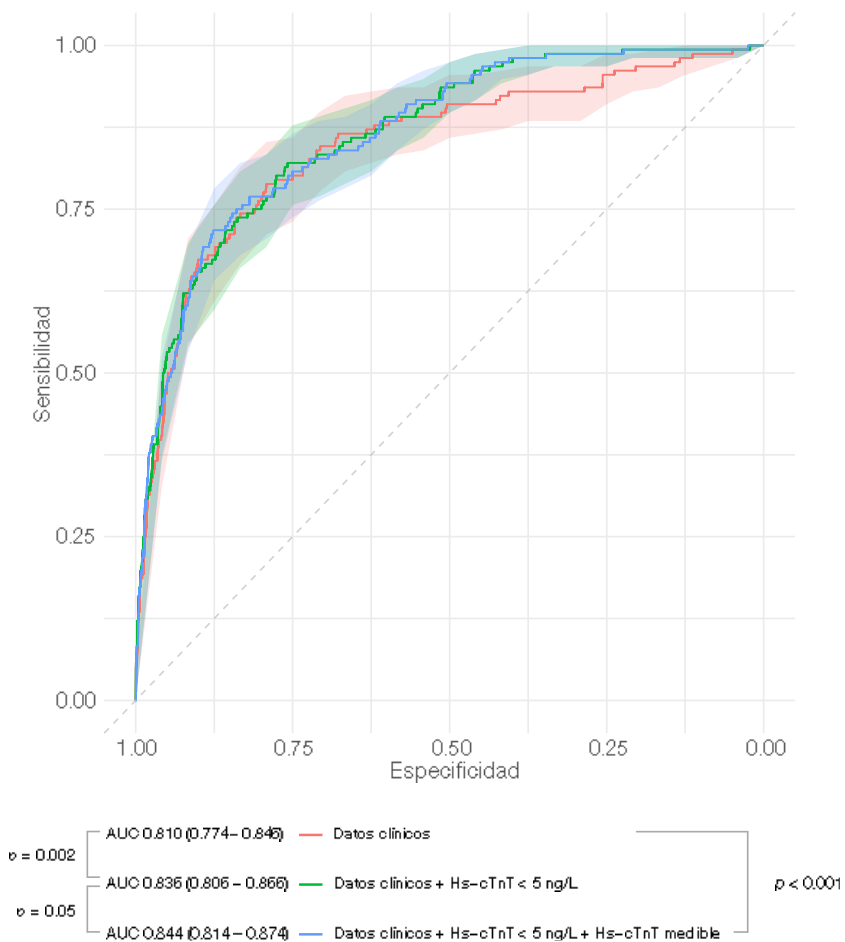


Figura 20. Curvas operador-receptor y área bajo la curva de los modelos (clínico ± hs-cTnT ≥ 5 ng/L ± hs-cTnT medible)

Según el IDI y el NRI continuo, la adición de hs-cTnT indetectable reclasificó el riesgo significativamente sobre el modelo clínico (Tabla 14). La hs-cTnT medible no proporcionó una mayor reclasificación del riesgo.

Añadiendo Hs-cTnT ≥ 5 ng/L a los datos clínicos		Añadiendo hs-cTnT medible a datos clínicos+ Hs-cTnT ≥ 5 ng/L	
IDI	NRI continuo	IDI	NRI continuo
0.0090 (-0.0001 - 0.019) p=0.0531	0.2859 (0.1867-0.3422) p<0.001	0.006 (-0.001 -0.0211) p=0.1262	-0.0277 (-0.1106-0.0560) p=0.5847

Tabla 14. Medidas de reclasificación al combinar hs-cTnT y datos clínicos.

IDI = Mejoría integrada de discriminación (por sus siglas en inglés *Integrated Discrimination Improvement*). NRI = Mejoría neta en la reclasificación continua (por sus siglas en inglés *continuous Net Reclassification Improvement*).

9.2.3 Análisis de subgrupos

La Tabla 15 muestra los resultados del análisis de subgrupos en función de la edad (≤ 70 o < 70 años), el sexo, la presentación precoz o tardía (≤ 180 o > 180 min desde el inicio del dolor hasta determinación de hs-cTnT) y función renal (creatinina ≤ 1.3 mg/dL). Los resultados fueron similares a los obtenidos en análisis principal con toda la población. La hs-cTnT medible superó a la hs-cTnT indetectable sola en los casos de presentación tardía. Pocos pacientes (3.1%) tenían insuficiencia renal y la hs-cTnT carecía de valor predictivo en este subgrupo.

			Datos clínicos
		Datos clínicos	+
	Datos clínicos	+	Hs-cTnT ≥ 5 ng/L
		Hs-cTnT ≥ 5 ng/L	+
			hs-cTnT medible

Edad			
<70 años (n= 3487)	0.808 (0.762 - 0.853)	0.841 (0.804 - 0.879) 0.008 ^a	0.848 (0.811 - 0.885) 0.098 ^b
≥70 años (n= 989)	0.787 (0.710 - 0.864)	0.794 (0.720 - 0.868) 0.003 ^a	0.811 (0.742 - 0.880) 0.263 ^b
Sexo			
Mujer (n= 2096)	0.853 (0.803 - 0.903)	0.874 (0.831 - 0.917) 0.1989 ^a	0.884 (0.843 - 0.925) 0.0582 ^b
Hombre (n= 2380)	0.799 (0.753 - 0.846)	0.819 (0.778 - 0.860) 0.021 ^a	0.822 (0.7801 - 0.8645) 0.528 ^b
Tiempo desde el inicio del dolor a la determinación de hs-cTnT ^c			
≤180 minutos (n= 1461)	0.781 (0.728 - 0.835)	0.806 (0.760 - 0.851) 0.043 ^a	0.806 (0.760 - 0.852) 0.990 ^b
>180 minutos (n= 2822)	0.848 (0.798 - 0.897)	0.874 (0.834 - 0.913) 0.035 ^a	0.889 (0.852 - 0.926) 0.026;7 ^b

Creatinina			
<1.3 mg/dL (n= 4337)	0.800 (0.761 - 0.838)	0.878 (0.796 - 0.860) 0.002 ^a	0.837 (0.805 - 0.869) 0.074 ^b
≥1.3 mg/dL (n=139)	0.924 (0.870 - 0.977)	0.928 (0.875 - 0.981) 0.631 ^a	0.926 (0.872 - 0.980) 0.286 ^b

Tabla 15. Capacidad de discriminación (área bajo la curva) en el análisis de subgrupos de los modelos clínico (clínico ± hs-cTnT ≥5 ng/L ± hs-cTnT medible)

^a En comparación con el modelo clínico

^b En comparación con el modelo clínico + Hs-cTnT ≥5 ng/L

^c 193 pacientes con valores perdidos no incluidos

9.3 Rendimiento diagnóstico de las puntuaciones GRACE y HEART y de la estrategia única de hs-cTnT

La capacidad de discriminación de las escalas GRACE y HEART fue de baja a moderada (AUC 0.632 [IC del 95%: 0.578-0.686] y 0.758 [IC del 95%: 0.709-0.806], respectivamente) y ambas presentaron una mala calibración en la cohorte de derivación.

La proporción de pacientes identificados para alta precoz fue elevada (GRACE 53.8%, HEART 73.7%), pero con la consiguiente pérdida de sensibilidad y VPN (GRACE 66.7% y 98.4%, HEART 69.5% y 98.9%, respectivamente). La estrategia de determinación de hs-cTnT única (hs-cTnT <5 ng/L y tiempo desde el inicio del dolor torácico >3 horas) asignó a alta precoz al 29.1% de los pacientes con

una sensibilidad y un VPN del 97.14% y el 99.74%, respectivamente (Tabla 16).

Modelo	AUC	Umbral de probabilidad para AP	Proporción de pacientes a AP	S	VPN
GBf*	0.928 [0.879-0.977]	0.35%	323 (39.6%)	100% [83.89%-100%]	100% [98.86%-100%]
GBr*.	0.922 [0.867-0.977]	0.17%	287 (35.2%)	100% [83.89%-100%]	100% [98.72%-100%]
NNETf*	0.855 [0.780-0.931]	0.51%	250 (30.7%)	100% [83.89%-100%]	100% [98.05%-100%]
NNETr*	0.863 [0.788-0.938]	0.70%	173 (21.2%)	100% [83.89%-100%]	100% [98.05%-100%]
Regresión logística**	0.846	0.50%	968 (23.7%)	100%	100% [96.55%-100%]
Escala de GRACE**	0.758 [0.709-0.806]	≤77 puntos	2195 (53.86%)	66.66% [56.80%-75.57%]	98.40% [97.79%-98.89%]
Escala de HEART**	0.632 [0.578-0.686]	≤3 puntos	3003 (76.69%)	69.52%	98.93% [59.78%-78.13%]
Estrategia de determinación única de hs-TnT***	NA	hs-cTnT <5ng/L & TS >3 h	1183 (29.69%)	97.14% [91.88%-99.41%]	99.74% [99.26% - 99.95%]

Tabla 16. Rendimiento de los modelos en la validación interna.

* Calculado en la cohorte de prueba con el umbral que alcanzó una sensibilidad > 99.5% en la cohorte de entrenamiento. **Calculado en toda la cohorte de derivación con un

umbral preestablecido. ***Calculado en toda la cohorte de derivación. AP: Alta precoz; AUC: Área bajo la curva; GBf: Gradient boosting completo; GBr: Gradient boosting reducido; NNETf: Red neuronal artificial completa; NNETr: Red neuronal artificial reducida; TS: Tiempo desde síntomas; S: Sensibilidad; VPN: Valor predictivo negativo.

9.4 Modelos predictivos

9.4.1 Derivación de los modelos y validación interna

El rendimiento de los modelos en las cohortes de entrenamiento y de prueba se muestra en la Tabla 17. Los modelos GB tuvieron la mejor discriminación tanto en la cohorte de entrenamiento (AUC de GBf de 0.942 IC 95%: 0.926-0.958 y AUC de GBr de 0.951 IC 95%: 0.937-0.965) como en la cohorte de validación interna (AUC de GBf de 0.928 IC 95%: 0.878-0.977 y AUC de GBr de 0.922 IC 95%: 0.867-0.977), y mayor que NNET y la RL (Tabla 16 y Figura 23). Las AUC de los modelos GBf y GBr fueron similares (Tabla 17, Figura 23).

	AUC entrena miento	AUC prueba	GBf	GBr	NNETf	NNETr
	Valor p (DeLong)					
GBf	0.942 [0.926- 0.958]	0.928 [0.879- 0.977]	°	0.376	0.011	0.023
GBr	0.951 [0.937- 0.965]	0.922 [0.867- 0.977]		-	0.023	0.035
NNETf	0.912 [0.883- 0.941]	0.855 [0.780- 0.931]			-	0.687
NNETr	0.839 [0.799- 0.879]	0.863 [0.788- 0.938]				-
RL*	0.846					

Tabla 17. Capacidad de discriminación de los modelos en la validación interna.

GBf: gradient boosting completo; GBr: gradient boosting reducido; NNETf: red neuronal completa; NNETr: red neuronal reducida; AUC: área bajo la curva. *La AUC de modelo de RL está corregida por optimismo por lo que no puede compararse con el resto de modelos.

La discriminación de la RL fue alta (AUC corregida por optimismo de 0.846). La AUC aparente antes de la corrección del sesgo con *bootstrapping* fue de 0.869 (IC 95%: 0.835 – 0.902) (Figura 23). La calibración después de la contracción mostró una alta concordancia entre el riesgo predicho y el observado a lo largo de un amplio rango de probabilidades predichas para el modelo de RL, como muestra la curva de calibración flexible cerca de la diagonal (Figura 21).

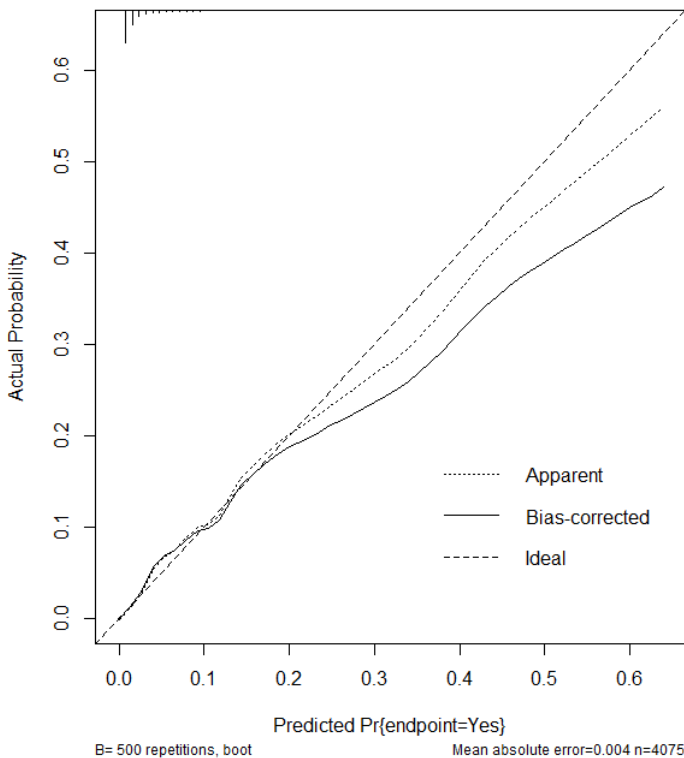


Figura 21. Curva de calibración de la regresión logística en la validación interna

Los modelos NNET presentaron una mejor calibración que los modelos GB, que tendieron a subestimar los riesgos, principalmente para las probabilidades predichas superiores al 5% (Figura 22).

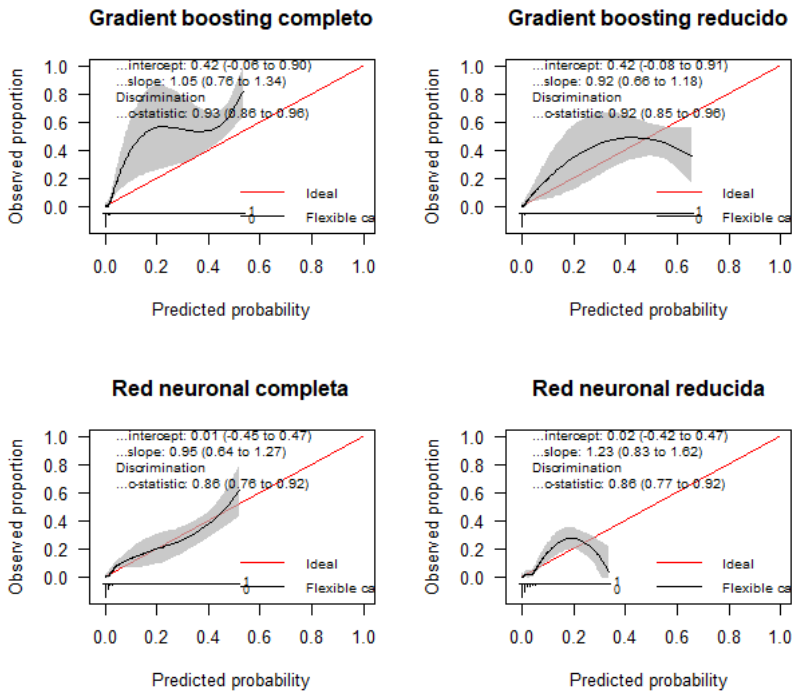


Figura 22. Calibración de los modelos de aprendizaje automático en la cohorte de validación interna

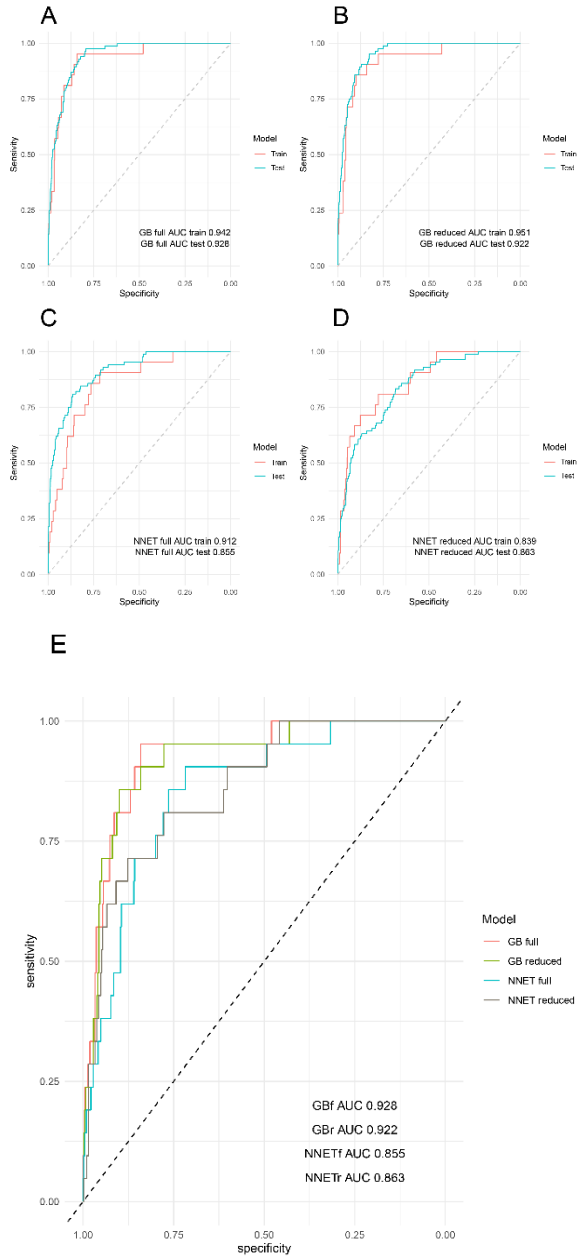


Figura 23. Curva receptor-operador para los modelos de aprendizaje automático en la validación interna

A: Gradient boosting completo (entrenamiento y prueba). B: Gradient boosting reducido (entrenamiento y prueba). C: Red neuronal completo (entrenamiento y prueba). D: Red neuronal reducido (entrenamiento y prueba). E: Comparación de todos los modelos.

AUC: Área bajo la curva. GB: Gradient boosting. NNET: Red neuronal.

La importancia de las variables varió según el modelo de AA. El tiempo transcurrido desde el inicio del dolor torácico fue la variable más importante en los modelos GB, pero no en los NNET o la RL. El dolor torácico recurrente en las últimas 24 horas, las concentraciones de hs-cTnT y la depresión del segmento ST fueron variables importantes en todos los modelos (Figura 24, Tabla 18).

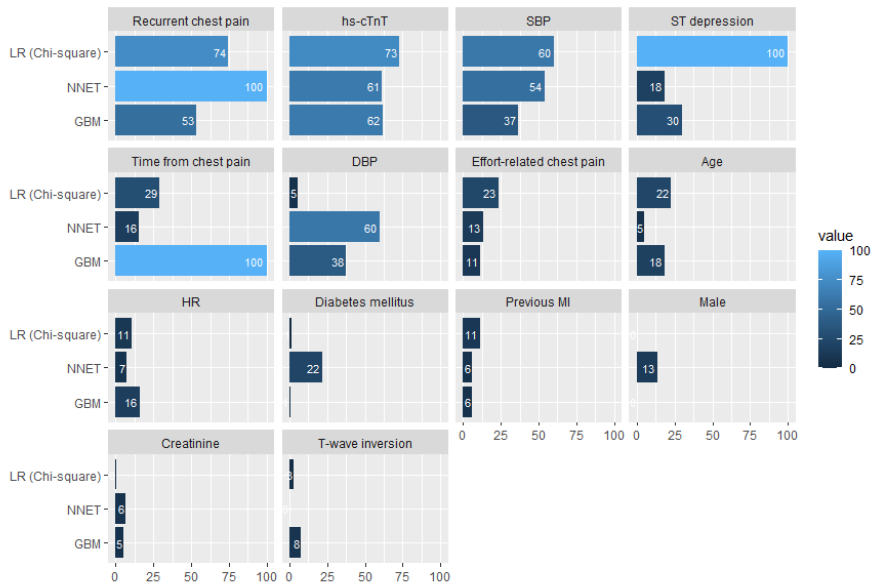


Figura 24 Importancia relativa de las variables y rango de importancia en los diferentes modelos.

RL: regresión logística; GBM: modelo Gradient boosting; NNET: Red neuronal; hs-cTnT alta: troponina T cardíaca de sensibilidad; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; FC: frecuencia cardíaca; IM: IM.

	Importancia relativa			Número de orden según importancia relativa		
	GB	NNET	RL	GB	NNET	RL
Tiempo desde el inicio del dolor torácico (minutos)	100.00	15.53	28.93	1	7	5
hs-cTnT(ng/mL)	61.55	61.34	72.80	2	2	3
Dolor torácico recurrente	53.44	100.00	74.49	3	1	2
Presión arterial diastólica al ingreso (mmHg)	37.56	59.57	5.36	4	3	10
Presión arterial sistólica al ingreso (mmHg)	36.62	53.80	59.95	5	4	4
Depresión del segmento ST > 0,5 mm	29.65	18.21	100.00	6	6	1
Edad (años)	18.15	4.78	22.45	7	13	7
Frecuencia cardíaca (lpm)	15.76	7.46	10.65	8	10	9
Dolor torácico relacionado con el esfuerzo	11.32	13.24	23.33	9	9	6
Inversión de onda T >0,5 mm.	7.83	0.00	2.67	10	14	11
IM previo	5.80	5.74	11.13	11	12	8
Creatinina (mg/dL)	5.10	6.30	0.35	12	11	13
Diabetes mellitus	0.50	21.58	1.27	13	5	12
Sexo	0.00	13.34	0.00	14	8	14

Tabla 18 Importancia relativa de las variables y rango de importancia en los diferentes modelos.

9.4.2 Umbrales para alta precoz

Los valores de los umbrales de la cohorte de entrenamiento que alcanzaron el VPN preestablecido >99.5% se muestran en la Tabla 16. Cuando se aplicaron en la cohorte de validación interna, todos los umbrales obtuvieron un VPN y una sensibilidad del 100%. GBf fue el modelo que identificó una mayor proporción (39.63%) de pacientes para alta precoz seguido de GBr (35.21%) NNETf (30.67%), RL (23.75%) y NNETr (21.22%). Ninguno de los pacientes identificados para alta precoz presentó el objetivo primario a los 90 días (Tabla 16).

9.4.3 Validación externa

En la cohorte de validación externa internacional, la escala HEART y GRACE mostraron una capacidad de discriminación moderada (AUC 0.701 y 0.672, respectivamente) y una alta proporción de eventos en los pacientes con identificados para alta precoz (Tabla 19). Los principales resultados de rendimiento diagnóstico de la validación externa para los 5 modelos derivados se muestran en la Tabla 19.

Aprendizaje automático	GBf	GBr	NNETf	NNETr
AUC	0.808 [0.769-0.846]	0.795 [0.755-0.835]	0.738 [0.692-0.785]	0.786 [0.742-0.829]
AS	1324 (36.69%)	1151 (31.83%)	970 (26.88%)	566 (15.68%)
Muerte/IM en el grupo de AS	3 (0.22%)	2 (0.17%)	5 (0.51%)	1 (0.17%)

Sensibilidad	96.93% [91.31%- 99.36%]	97.95% [92.82%- 99.75%]	94.89% [88.49%- 98.32%]	98.97% [94.44%- 99.97%]
VPN	99.77% [99.33%- 99.95%]	99.82% [99.37%- 99.97%]	99.48% [99.37%- 99.97%]	99.82% [98.80%- 99.83%]
Muerte/IM perdidos 90 días /1000 pacientes	2.2	1.7	5.1	1.7

Otras estrategias	RL	HEART	GRACE	ESC 0-1h
AUC	0.7805 [0.736-0.825]	0.7012 [0.656-0.747]	0.6728 [0.624-0.722]	
AS	843 (23.36%)	2254 (63,40%)	2104 (58,29%)	890 (27.15%)
Muerte/IM en el grupo de AS	3 (0.35%)	25 (1.1%)	38 (1.8%)	3 (0.31%)
Sensibilidad	96.93% [91.31%- 99.36%]	74.48% [64.68%- 82.76%]	61.22% [50.84%- 70.90%]	96.93% [91.31%- 99.36%]
VPN	99.64% [98.96%- 99.92%]	98.89% [98.36%- 99.28%]	98.19% [97.52%- 98.71%]	99.69% [99.10%- 99.96%]
Muerte/IM perdidos 90 días /1000 pacientes	3.5	11	38	3.1

Tabla 19. Rendimiento del modelos en la validación externa.

AS: Alta precoz; GBf: gradient boosting completo; GBr: gradient boosting reducido; NNETf: red neuronal completa; NNETr: red neuronal reducida; AUC: área bajo la curva; IM: IM; ESC: Sociedad Europea de Cardiología.

GBf presentó al AUC más alta sin diferencias con GBr (GBf=0.808 [IC 95%: 0.769-0.846] vs GBr=0.798 [IC 95%: 0.754-0.841], $p = 0.184$) pero más alto que NNETf (Tabla 20, Figura 25).

	GBf	GBr	NNETf	NNETr	RL
GBf	-	0.184	<0.001	0.253	0.064
GBr		-	<0.001	0.616	0.396
NNETf			-	<0.001	0.012
NNETr				-	0.785
RL					-

Tabla 20. Valores P para la comparación de la capacidad de discriminación en la validación externa.

GBf: gradient boosting completo; GBr: gradient boosting reducido; NNETf: red neuronal completa; NNETr: red neuronal reducida.

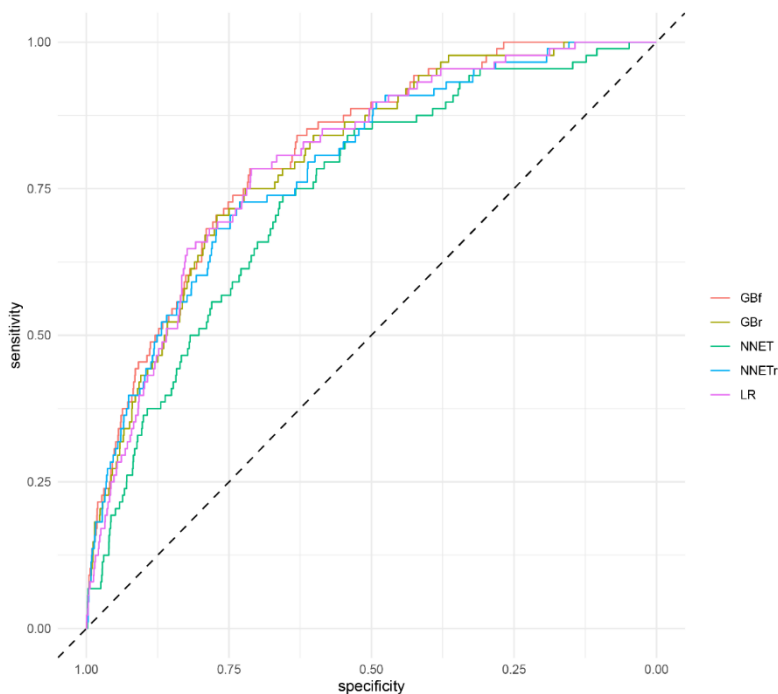
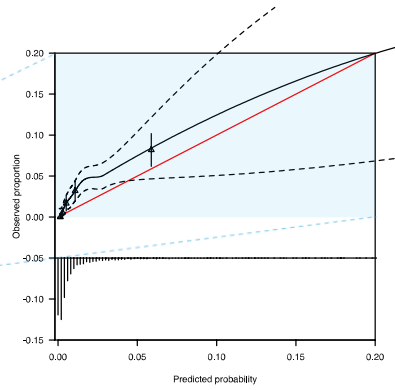
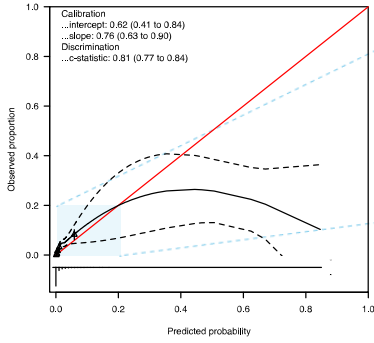


Figura 25. Curvas características operativas del receptor para los modelos de aprendizaje automático en la validación externa.

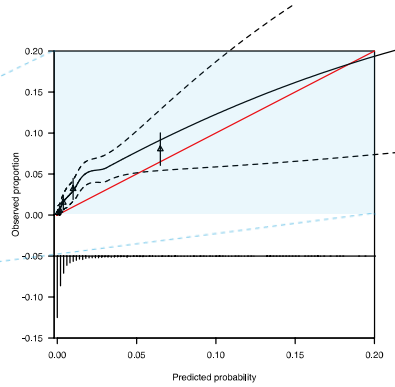
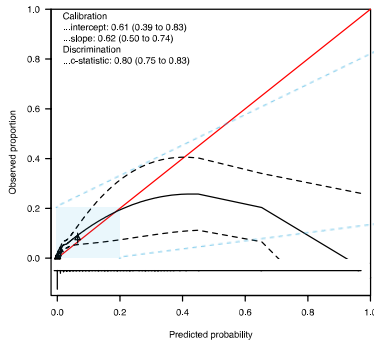
GBf: gradient boosting completo; GBr: gradient boosting reducido; NNETf: red neuronal completa; NNETr: red neuronal reducida; RL: regresión logística.

GBf mostró una AUC que tendía a ser mayor que la de la RL (RL=0.781 [IC 95%: 0.736-0.825, p=0.06]). La calibración siguió siendo razonable para los modelos GB (intercepto GBf 0.62 [0.41-0.84], pendiente 0.76 [0.63-0.90]), buena para los modelos NNET (intercepto NNETr 0.17 [-0.04-0.37], pendiente 1.11 [0.89-1.32]) y RL (intercepto 0.16 [-0.05-0.37], pendiente 0.81 [0.65-0.82]). Dentro de los riesgos comprendidos entre el 0 y el 5%, RL y NNETr presentaron una concordancia muy fuerte entre las probabilidades observadas y las predichas, como muestran las curvas de calibración flexibles (Figura 26).

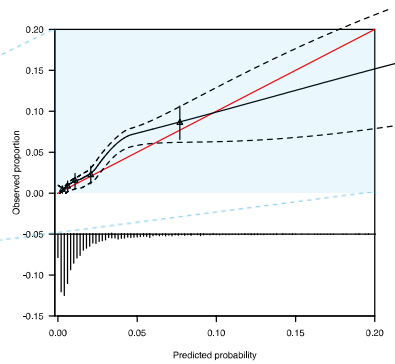
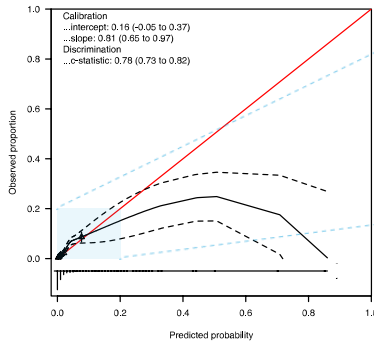
Gradient boosting completo



Gradient boosting reducido



Regresión logística



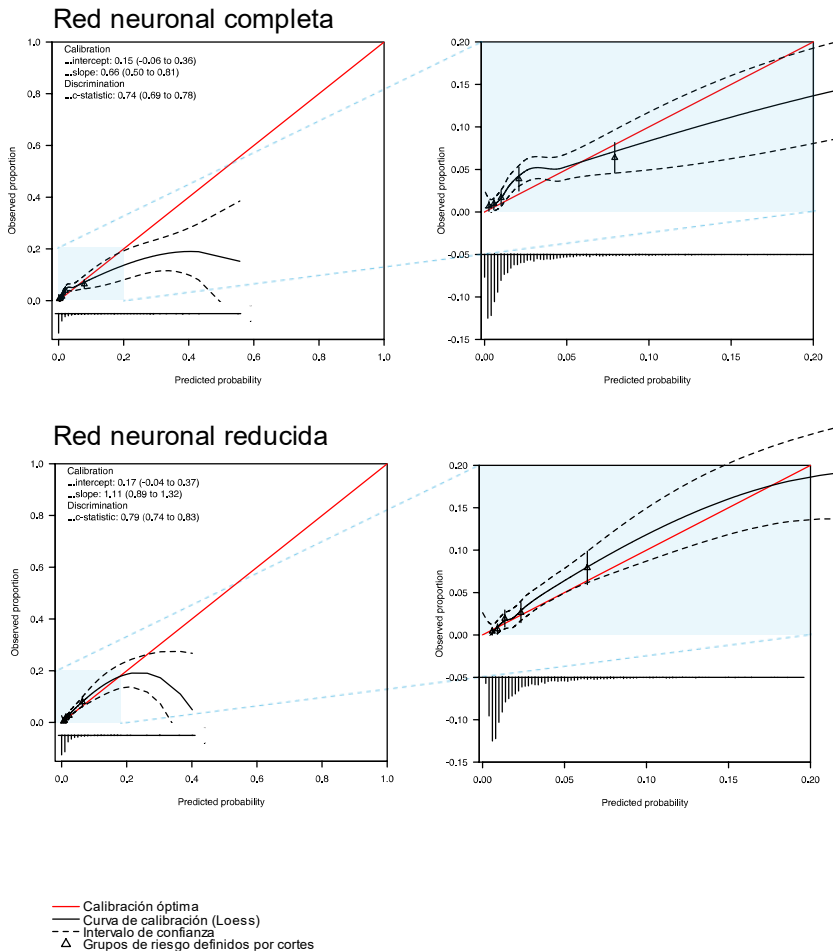


Figura 26. Curvas de calibración de los modelos en la validación externa.

El rendimiento diagnóstico de los umbrales de alta precoz calculados en la cohorte de derivación aparece en la Tabla 19. GBf asignó a alta precoz a la mayor proporción de pacientes (36.7%, VPN 99.8%, sensibilidad 96.9%, IM/muertes perdidas por 1000 pacientes: 2.2), seguido de GBr (31.8%, VPN 99.8%, sensibilidad 97.9%, IM/muerte perdidas por 1000 pacientes: 1.7). La aplicación de la estrategia de determinación única de (hs-cTnT <5 ng/L y tiempo desde el inicio de síntomas >3 horas) asignó a alta precoz al 27.1% de los

pacientes, con un VPN y una sensibilidad del 99.7% y el 96.9%, respectivamente y con 3.1 IM/muerte perdidas por 1000 pacientes.

El análisis de sensibilidad, que validó externamente todos los modelos en una muestra no seleccionada, mostró un rendimiento similar en comparación con el análisis principal (Tabla 21). El GBf aumentó notablemente su poder de discriminación, alcanzando un AUC de 0.820 superior a la RL (AUC 0.780, $p=0.04$).

Aprendizaje automático	GBf	GBr	NNETf	NNETr
AUC	0.812 [0.777-0.846]	0.801 [0.765-0.836]	0.738 [0.693-0.734]	0.794 [0.754-0.833]
AS	1383 (35.73%)	1197 (30.92%)	1030 (26.61%)	580 (14.98%)
Muerte/IM en el grupo de AS	3	2	8	1
Sensibilidad	97.43%	98.29%	93.16%	99.14%
VPN	99.78%	99.83%	99.22%	99.82%
Muerte/IM perdidos 90 días /1000 pacientes	2.1	1.6	7.7	1.7

Otras estrategias	RL	HEART	GRACE	ESC 0-1h
AUC	0.780 [0.740-0.821]	0.745 [0.705-0786]	0.682 [0.635-0.728]	

AS	886 (22.89%)	2391 (62.69%)	2224 (57.45%)	1020 (26.34%)
Muerte/IM en el grupo de AS	4	30	43	3
Sensibilidad	96.58%	74.13%	63.24%	97.43%
VPN	99.54%	98.74%	98.07%	99.70%
Muerte/IM perdidos 90 días /1000 pacientes	4.5	12.54	19.3	2.9

Tabla 21. Rendimiento del modelos en el análisis de sensibilidad de la validación externa.

AS: Alta precoz; GBf: gradient boosting completo; GBr: gradient boosting reducido; NNETf: red neuronal completa; NNETr: red neuronal reducida; AUC: área bajo la curva; IM: IM; ESC: Sociedad Europea de Cardiología.

10 Discusión

La toma de decisiones en pacientes con dolor torácico y hs-cTnT normal a su llegada al hospital es un reto. En general, esta población se considera una de bajo riesgo. Nuestros datos muestran una tasa del 4.1% de muerte o infarto de miocardio a un año y una tasa del 5.9% de muerte, infarto de miocardio o revascularización urgente a un año. Es crucial identificar en qué pacientes se justifica la hospitalización y cuáles pueden ser dados de alta precozmente, pero bajo estrecha vigilancia en la unidad de cardiología ambulatoria para un diagnóstico final.

El algoritmo de hs-cTn indetectable (alta hospitalaria si la hs-cTn está por debajo del límite de detección en presentadores precoces <3horas-) es un enfoque muy atractivo, principalmente por su rapidez y sencillez(208, 288, 289). Un metaanálisis mostró un excelente VPN, pero los resultados de sensibilidad mostraron cierta heterogeneidad entre centros (208). En un estudio reciente, el 2.2% de los pacientes con IMEST tenían una concentración de hs-cTnT inferior al límite de detección en el momento de la presentación(290). En nuestra cohorte, encontramos un VPN óptimo, en torno al 99%, pero una sensibilidad más baja, en torno al 90%, no sólo para los eventos a un año sino también para los del episodio índice. Estos datos no niegan la importancia de la hs-cTnT indetectable como indicador de menor riesgo, pero también es obligatoria una cuidadosa evaluación clínica. En otros estudios, los pacientes con hs-cTn detectable por debajo del p99 tenían un mayor riesgo de muerte e IM al año en comparación con los pacientes con hs-cTn indetectable (202, 291, 292). Encontramos un papel predictivo menor de las concentraciones de hs-cTnT medibles por debajo del p99. El ajuste exhaustivo por los datos clínicos podría explicar este resultado.

Los datos clínicos son de suma importancia para la toma de decisiones en pacientes con dolor torácico agudo (203). Las variables clínicas que resultaron tener valor pronóstico en nuestra población fueron los antecedentes de hipercolesterolemia, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, dolor torácico relacionado con el esfuerzo y recurrencia en las siguientes 24 horas, presión arterial sistólica más alta al ingreso (probablemente como sustituto de la hipertensión), depresión del segmento ST y niveles de creatinina. Tanto en los modelos de Cox a un año como en la RL y modelos de AA a 90 días las variables clínicas mantuvieron una importancia relativa alta, lo que muestra, que independientemente del abordaje estadístico y matemático para su demostración, las variables clínicas presentan un gran valor pronóstico y diagnóstico en la población de pacientes con dolor torácico y hs-cTn por debajo del p99.

El concepto de los modelos predictivos derivados está en consonancia con las guías de práctica clínica actuales, que destacan el uso de las características clínicas, el ECG y la hs-cTn (61) para la estratificación inicial del riesgo en los pacientes que acuden a urgencias con dolor torácico. Sin embargo, los modelos derivados van más allá de las guías clínicas actuales al tener en cuenta las formas complejas y no lineales en las que cada variable puede interactuar entre sí, y al combinar cada una de estas múltiples interacciones en un único modelo. El modelo proporciona a los médicos de urgencias una estimación individualizada y precisa del riesgo de muerte por cualquier causa o IM a los 90 días. Además, los modelos derivados amplían los esfuerzos anteriores para utilizar la troponina cardíaca de alta sensibilidad combinada con variables clínicas, el ECG, los signos vitales y otros

parámetros de laboratorio para el diagnóstico y la estratificación del riesgo de los pacientes con dolor torácico.

Se han derivado modelos basados en AA utilizando también algoritmos de GB para el diagnóstico precoz del IMSEST entre los pacientes que acuden a urgencias (226) pero no conocemos la derivación de modelos de AA para la estratificación del riesgo en pacientes que acuden a urgencias con una primera concentración de hs-cTnT por debajo del p99. A pesar de que los pacientes con una hs-cTn por debajo del p99 se han considerado generalmente como pacientes de bajo riesgo, alrededor del 3% de éstos sufren ECVM a los 30 días (50–52). Además, en estudios anteriores se ha observado que las concentraciones de hs-cTn detectables por debajo de la URL tienen importantes implicaciones pronósticas, ya que cuanto mayor es la concentración de hs-cTn, mayor es la probabilidad de ECVM a los 180 días, 2 y 5 años(52, 53, 293). Por lo tanto, están justificados los modelos de predicción para esta población especial.

La importancia clínica de estos modelos parece especialmente elevada tras evaluar el bajo rendimiento de las puntuaciones GRACE y HEART en esta población especial. En estudios anteriores se consiguió asignar a alta precoz hasta el 66% de los pacientes mediante la combinación de puntuaciones clínicas (escala HEART, escala EADCS) y hs-cTn < p99 con un VPN de hasta el 99.19%(294). En concordancia con esto, en la cohorte de derivación una puntuación de la escala HEART ≤ 3 identificó a un 73.71% de los pacientes para alta precoz, pero su VPN y sensibilidad cayeron al 98.33% y 64.76%, respectivamente, y el objetivo primario ocurrió en más del 1% de los pacientes. En contraste con estas puntuaciones, los modelos derivados

fueron capaces asignar a alta precoz hasta el 37% de los pacientes, con una seguridad muy alta. Una estrategia para dar alta precoz a los pacientes con $hs-cTn < p99$ debería equilibrar una alta proporción de pacientes asignado a alta precoz con una seguridad óptima. La seguridad adecuada en esta población no está claramente definida. Generalmente se acepta una sensibilidad $> 99\%$ o un VPN $>99.5\%$ para ECVM a 30 días basado en un en una encuesta a médicos de urgencias (60) pero hay que tener en cuenta que estos estadísticos con estos umbrales concretos están pensados para el diagnóstico de IM en una población no seleccionada. Además, intentar alcanzar una sensibilidad $> 99\%$ es difícil en una población que ha sido seleccionada por su bajo riesgo debido al efecto espectro (295) y podría reducir drásticamente el número de pacientes para alta precoz. Decidimos incluir la muerte por todas las causas en el criterio de valoración primario y no sólo el IM porque el objetivo de este estudio era identificar a los pacientes que pueden ser dados de alta de forma segura desde el servicio de urgencias con una única determinación de $hs-cTn$ y no sólo para descartar el IM. Además, 90 días es un tiempo razonable para realizar una prueba de isquemia en caso de que, a pesar de una probabilidad muy baja prevista, persista una alta sospecha clínica de causa isquémica.

Una de las razones por las que nuestro modelo se comporta mejor que los modelos utilizados actualmente en la práctica clínica podría ser la diferencia en la derivación de los modelos tanto en términos de objetivo primario (muerte e IM) como del tiempo en el que se miden (90 días). TIMI y el GRACE se derivaron en pacientes ya diagnosticados de IM para predecir muerte o IM en puntos temporales muy diferentes (14 días y 6 meses) y el ESC 0-1h estaba diseñado para el diagnóstico de IM en el momento de la presentación (no la muerte o

los ECVM a 30 días). La puntuación HEART es la más comparable, en términos de objetivo primario (muerte o IM) y tiempo (30 días) a nuestros modelos, y por lo tanto tuvo un mejor rendimiento para el criterio de valoración ECVM a los 90 días. Otra posible razón podría ser que las concentraciones de hs-cTn, incluso por debajo del p99, están asociadas a peores resultados a largo plazo(52, 293, 296). Un modelo que incorpore la hs-cTn de forma continua junto con las variables comunes medidas en la presentación en urgencias tendrá un mejor rendimiento. Los modelos HEART, GRACE y TIMI incorporan la troponina, pero la categorizan en el en el p99, por lo que pierden rendimiento en la predicción, limitación que queda solventada en nuestros modelos por el manejo continuo de las concentraciones de hs-cTn. Desde una perspectiva metodológica/estadística, la comparación podría no ser completamente apropiada, ya que el objetivo primario y el tiempo difieren considerablemente, favoreciendo así a nuestro modelo. Sin embargo, las estrategias TIMI/GRACE/HEART/estrategia de determinación única se utilizan en la práctica actual para clasificar a los pacientes que llegan al servicio de urgencias con dolor torácico (63). Por lo tanto, incluso con algunas limitaciones metodológicas, la comparación tiene sentido clínico porque la comparación se realiza con las estrategias que se utilizan actualmente. Como nuestro objetivo era obtener un modelo que pudiera utilizarse con una sola concentración de cTn, no fue posible la comparación con modelos más modernos como EDACS, ADAPT o MI³ que requieren dos determinaciones de cTn.

Las escalas de riesgo clínico han sido herramientas esenciales en la evaluación del diagnóstico y el pronóstico y en la toma de decisiones clínicas. Estas puntuaciones asignan un determinado número de puntos a cada variable, derivados de las *odds ratio* redondeadas de

los modelos RL. Aunque permiten un cálculo fácil y rápido de la puntuación de riesgo y proporcionan una clasificación de riesgo sencilla, el diseño de estas puntuaciones con una categorización de las variables continuas y el redondeo para obtener puntos enteros implica una pérdida de información, y esto se traduce en un empeoramiento del rendimiento de la escala (274, 282, 297). En la última década, el acceso a Internet y los teléfonos inteligentes están ampliamente disponibles en el ámbito de los servicios de urgencias. Los algoritmos RL o AA pueden calcularse fácilmente en cuestión de segundos, lo que permite aplicar modelos más complejos que disminuyen la pérdida de rendimiento de las puntuaciones clínicas. De forma similar a las calculadoras web desarrolladas en otros estudios (226, 298) proporcionamos una sencilla aplicación web (<https://fecia82.shinyapps.io/Troponin>) que calcula la estimación de riesgo personalizada de cada paciente en función de sus características clínicas. En base a ello, la aplicación proporciona una recomendación de alta o no, pero también muestra el riesgo estimado, el VPN y gráficamente, el número de pacientes de cada 1000 en los que podría producirse la muerte/IM a los 90 días. Creemos que mostrar tanto recomendaciones claras y unívocas de dar o no el alta como métricas de riesgo fácilmente comprensibles ayudan al clínico de urgencias a tomar decisiones rápidas y fiables en pacientes de muy bajo riesgo y a tener un mejor conocimiento del riesgo estimado en todos los pacientes. Probablemente, los estudios futuros tendrán que evaluar si la integración de los modelos basados en automático en una lista de comprobación predefinida para el médico de urgencias podría ayudar a la integración de dichos modelos multivariados en urgencias.

Entre los 5 modelos de predicción, GBf obtuvo mejores resultados con el umbral para el alta precoz, pero tuvo una peor

calibración y una capacidad de discriminación similar a la de la RL. Los umbrales para alta precoz se calcularon en la cohorte de prueba con un número bajo de eventos, por lo que no podían ajustarse a todas las poblaciones. Para una mejor generalización externa podría ser necesario recalcular estos umbrales localmente. Por esta razón, la RL podría tener un mejor rendimiento en diferentes poblaciones y los cambios en el umbral por cualquier motivo no afectarían a las predicciones. Además, la RL puede actualizarse a otras cohortes, si es necesario, mientras que estas actualizaciones no pueden hacerse en GB. Ambos modelos son valiosos desde el punto de vista clínico, por lo que decidimos permitir al usuario elegir los cálculos de riesgo con los modelos GB o RL en la aplicación web.

Los modelos de AA reducidos (GBr y NNETr), con 8 variables en vez de 15, tuvieron un buen rendimiento en la validación externa en términos de discriminación con una caída de la AUC similar a la de los modelos completos y una calibración similar. Sin embargo, la proporción de pacientes para alta precoz fue menor (GBf 36.7% vs GBr 31.8%; NNETf 26.9% vs NNETr 15.6%). Sanders et al. obtuvieron un patrón de resultados similar al tratar de simplificar la puntuación de dolor torácico del servicio de urgencias (Emergency Department Assessment of Chest Pain Score -EDACS-) (299). La simplificación de los modelos de predicción clínica es un enfoque atractivo porque hace que el modelo sea más fácil de entender y aplicar, por lo que más pacientes pueden beneficiarse. La necesidad de calcular a mano era una de las principales barreras para utilizar modelos con muchas variables. Como se ha comentado anteriormente, esta barrera prácticamente ha desaparecido, por lo que pensamos que la aplicación de un enfoque más parsimonioso (pasando de 15 a 8 variables) no merece la pena por la

caída en la proporción de alta precoz. No obstante, ambos modelos (GBf y GBr) están disponibles en la aplicación web y los riesgos pueden calcularse con 8 o 15 variables, según las preferencias del médico.

11 Limitaciones

Hay que tener en cuenta algunas limitaciones a la hora de interpretar los resultados de este estudio. **En primer lugar**, el carácter retrospectivo y unicéntrico de la cohorte de Valencia, en la que se derivaron todos los modelos, puede introducir un sesgo de selección. No obstante, las características basales y la prevalencia de los resultados en la cohorte de derivación fueron comparables con la cohorte de validación externa, un estudio prospectivo, internacional y multicéntrico, por lo que el sesgo parece ser pequeño.

En **segundo lugar**, un número significativo de pacientes, tanto en la cohorte de derivación como en la de validación externa, fueron excluidos debido a causas evidentes no isquémicas de dolor torácico (hipertensión, cardiopatía estructural, taquiarritmias y enfermedades extracardíacas) que podrían coexistir en pacientes con IM, lo que provocó un sesgo de selección. La exclusión de estos pacientes podría parecer subjetiva y puede introducir un grado de sesgo de selección, ya que excluimos a los pacientes de probabilidad (o riesgo) media y alta, reduciendo así la prevalencia (incidencia) de IM y muerte a los 90 días. El objetivo de nuestros modelos es evaluar el riesgo de los pacientes con dolor torácico y una hs-cTn por debajo del p99 para orientar un alta precoz de urgencias o continuar con el manejo diagnóstico en urgencias (segunda determinación de troponina, más pruebas, considerar el ingreso...). Hasta el momento de conocer la determinación de hs-cTn (normalmente 30-60 minutos) podría surgir

algún diagnóstico evidente para el médico (por ejemplo, una neumonía en la radiografía de tórax, elevación persistente del ST o inestabilización clínica del paciente). No tendría sentido aplicar nuestros modelos a aquellos pacientes en los que ya se ha tomado una decisión, por razones clínicas evidentes y obvias. Para comprobar un posible sesgo de selección se realizó un análisis de sensibilidad en la cohorte de validación externa incluyendo a todos los pacientes con dolor torácico. En este análisis, todos los modelos mantuvieron un buen rendimiento, apoyando que, aunque exista un sesgo de selección no tiene una importancia significativa en el rendimiento de los modelos.

Tercero, ambas cohortes reclutaron exclusivamente a pacientes ingresados en urgencias, por lo que no está claro si nuestros modelos pueden generalizarse, y en qué medida, a los pacientes que acuden al médico de atención primaria antes de acudir a urgencias.

En **cuarto lugar**, todos los modelos utilizan dos variables subjetivas (dolor torácico relacionado con el esfuerzo y dolor torácico recurrente) que son propensas a presentar un sesgo de recuerdo. Estas dos variables se obtuvieron de las historias clínicas en la cohorte de derivación y se recogieron en el servicio de urgencias al evaluar al paciente en la cohorte APACE, con el consiguiente menor riesgo de sesgo de recuerdo. En cualquier caso, las variables clínicas son extremadamente importantes en la evaluación del riesgo de los pacientes con dolor torácico y primera hs-cTn por debajo del p99 (50, 52–54) y por ello, ampliamente representadas en las puntuaciones más utilizadas (HEART, EDACS). Además, esas variables presentaron una gran importancia (Figura 24, Tabla 18) en todos nuestros modelos, especialmente el dolor torácico recurrente.

En **quinto lugar**, aunque los modelos completos incluyen 15 variables, todas estas variables están comúnmente disponibles en los servicios de urgencias para asegurar que los modelos puedan ser aplicados ampliamente en la práctica clínica (50, 52–54).

En **sexto lugar**, las características basales y la prevalencia de del objetivo primario en las cohortes de derivación y de validación externa fueron similares. Esto asegura que los modelos son validados externamente en una cohorte europea similar a la que se derivó y garantiza la aplicabilidad en una población similar. Esto podría considerarse una limitación para la generalización en cohortes con características o prevalencia diferentes.

12 Conclusiones

Primero, la hs-cTnT indetectable mostró una sensibilidad subóptima para la estratificación del riesgo de forma aislada.

Segundo, la combinación de la evaluación clínica con la hs-cTnT indetectable y las concentraciones medibles de hs-cTnT por debajo del p99 podría facilitar la clasificación inicial de los pacientes para su evaluación adicional en el servicio de urgencias o el alta precoz.

Tercero, Los modelos desarrollados con AA presentaron un mejor rendimiento para el objetivo primario, en términos de discriminación, calibración y porcentaje de pacientes asignados a alta precoz y segura, que las escalas clínicas HEART y GRACE y que la estrategia de determinación única.

Y **último**, el modelo GBf desarrollado con aprendizaje automático y que incluye la valoración clínica, electrocardiograma y las concentraciones de hs-cTnT, logró el alta precoz y segura en el aproximadamente el 37% de los pacientes por lo que podría implementarse para la toma de decisiones con una única concentración de hs-cTnT por debajo del p99.

13 Referencias

1. Rao C, Bundhamcharoen K, Kelly M, Tangcharoensathien V. Mortality estimates for WHO SEAR countries: problems and prospects. *BMJ global health* 2021;6:e007177.
2. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, et al. European cardiovascular disease statistics 2017. 2017.
3. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016;37:3232–3245. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>.
4. Townsend N, Kazakiewicz D, Wright FL, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat Rev Cardiol* 2022;19:133–143. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34497402>.
5. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J* 2020;41:12–85. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31820000>.
6. Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Revista Española De Cardiol Suplementos* 2006;6:3G-12G. Available at: <https://www.revespcardiol.org/es-epidemiologia-enfermedades-cardiovasculares-espana-articulo-S1131358706753249>.
7. Larrea-Baz NF de, Morant-Ginestar C, Catalá-López F, Gènova-Maleras R, Álvarez-Martín E. Años de vida ajustados por discapacidad perdidos por cardiopatía isquémica en España. *Revista Española De Cardiol* 2015;68:968–975. Available at: <https://www.revespcardiol.org/es-anos-vida-ajustados-por-discapacidad-articulo-S0300893215000718>.

8. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet* 2014;383:999–1008. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673613617523>.
9. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The lancet* 2004;364:937–952.
10. Pencina MJ, Navar AM, Wojdyla D, et al. Quantifying importance of major risk factors for coronary heart disease. *Circulation* 2019;139:1603–1611.
11. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2016;387:957–967.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
13. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2462–2478.
14. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet (London, England)* 2010;376:1670–1681.

15. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2019;41:111–188. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
16. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *Jama* 2006;295:180–9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16403930>.
17. Sarwar N, Gao P, Seshasai S, et al. Emerging Risk Factors Collaboration Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–2222.
18. Federation ID. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels. 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.
19. Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, Palma CC, Negrato CA, Gomes MB. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *Int J Hypertens* 2013;2013:653789. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23533715>.
20. Studies CP, Whitlock G, Lewington S, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083–1096. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19299006>.
21. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:399–409. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19399028>.

22. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2016;118:1752–70. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27230640>.
23. Collaborators GBDO, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *New Engl J Medicine* 2017;377:13–27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28604169>.
24. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006;368:666–78. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16920472>.
25. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New Engl J Medicine* 2002;346:393–403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832527>.
26. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021;143:e984–e1010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33882682>.
27. Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, et al. Smoking and Mortality — Beyond Established Causes. *New Engl J Medicine* 2015;372:631–640.
28. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003;362:847–852.
29. Hasdai D, Garratt KN, Grill DE, Lerman A, Holmes DR. Effect of Smoking Status on the Long-Term Outcome after Successful Percutaneous Coronary Revascularization. *New Engl J Medicine* 1997;336:755–761.

30. Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. Tobacco smoking and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2018;33:509–521.
31. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Revista española de cardiología* 2013;66:472–481.
32. Stepinska J, Lettino M, Ahrens I, et al. Diagnosis and risk stratification of chest pain patients in the emergency department: focus on acute coronary syndromes. A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *European Hear J Acute Cardiovasc Care* 2019;9:76–89.
33. Heberden W. Some account of a disorder of the heart. *Med Trans R Coll Phys* 1772;2:59–67.
34. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019;41:407–477.
35. Members WC, Gulati M, Levy PD, et al. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:e187–e285.
36. Panju AA, Hemmelgarn BR, Guyatt GH, Simel DL. Is This Patient Having a Myocardial Infarction? *Jama* 1998;280:1256–1263.
37. Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, et al. Clinical characteristics and natural history of patients with acute

myocardial infarction sent home from the emergency room. *Am J Cardiol* 1987;60:219–224.

38. Davies HA, Jones DB, Rhodes J, Newcombe RG. Angina-like Esophageal Pain: Differentiation from Cardiac Pain by History. *J Clin Gastroenterol* 1985;7:477–481.

39. Goodacre S, Locker T, Morris F, Campbell S. How Useful Are Clinical Features in the Diagnosis of Acute, Undifferentiated Chest Pain? *Acad Emerg Med* 2002;9:203–208.

40. Sanchis J, Bodí V, Núñez J, et al. Usefulness of pain presentation characteristics for predicting outcome in patients presenting to the hospital with chest pain of uncertain origin. *Emerg Med J* 2011;28:847.

41. Hofgren C, Karlson BW, Gaston-Johansson F, Herlitz J. Word descriptors in suspected acute myocardial infarction: a comparison between patients with and without confirmed myocardial infarction. *Heart Lung J Critical Care* 1994;23:397–403.

42. Cooke RA, Smeeton N, Chambers JB. Comparative study of chest pain characteristics in patients with normal and abnormal coronary angiograms. *Heart* 1997;78:142.

43. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006;27:1523–1529.

44. Martínez-Sellés M, Bueno H, Sacristán A, et al. Chest Pain in the Emergency Department: Incidence, Clinical Characteristics, and Risk Stratification. *Revista Española De Cardiol Engl Ed* 2008;61:953–959.

45. Bhuiya FA, Pitts SR, McCaig LF. Emergency department visits for chest pain and abdominal pain: United States, 1999-2008. *Nchs Data Brief* 2010;1-8.
46. Sweeney M, Bleeze G, Storey S, et al. The impact of an acute chest pain pathway on the investigation and management of cardiac chest pain. *Futur Heal J* 2020;7:53-59.
47. Owens PL, Barrett ML, Gibson TB, Andrews RM, Weinick RM, Mutter RL. Emergency Department Care in the United States: A Profile of National Data Sources. *Ann Emerg Med* 2010;56:150-165.
48. Fernández JB, Ezquerro EA, Genover XB, et al. Unidades de dolor torácico. Organización y protocolo para el diagnóstico de los síndromes coronarios agudos. *Revista Española De Cardiol* 2002;55:143-154.
49. Sanchis J, Bodí V, Núñez J, et al. Limitations of Clinical History for Evaluation of Patients With Acute Chest Pain, Non-Diagnostic Electrocardiogram, and Normal Troponin. *Am J Cardiol* 2008;101:613-617.
50. Sanchis J, García-Blas S, Carratalá A, et al. Clinical Evaluation Versus Undetectable High-Sensitivity Troponin for Assessment of Patients With Acute Chest Pain. *Am J Cardiol* 2016;118:1631-1635.
51. Vafaie M, Slagman A, Mockel M, et al. Prognostic Value of Undetectable hs Troponin T in Suspected Acute Coronary Syndrome. *Am J Medicine* 2016;129:274-82 e2. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26524709>.
52. Bardaji A, Bonet G, Carrasquer A, et al. Prognostic implications of detectable cardiac troponin I below the 99th percentile in patients admitted to an emergency department without acute coronary syndrome. *Clin Chem Laboratory*

Medicine Cclm 2018;56:1954–1961. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29715175>.

53. Fernández-Cisnal A, Valero E, García-Blas S, et al. Clinical History and Detectable Troponin Concentrations below the 99th Percentile for Risk Stratification of Patients with Chest Pain and First Normal Troponin. *J Clin Medicine* 2021;10:1784. Available at: <https://dx.doi.org/10.3390/jcm10081784>.

54. Sanchis J, Valero E, Blas SG, et al. Undetectable high-sensitivity troponin in combination with clinical assessment for risk stratification of patients with chest pain and normal troponin at hospital arrival. *European Hear J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:567–575. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32067483>.

55. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed Diagnoses of Acute Cardiac Ischemia in the Emergency Department. *New Engl J Medicine* 2000;342:1163–1170.

56. Mangalmurti S, Seabury SA, Chandra A, Lakdawalla D, Oetgen WJ, Jena AB. Medical professional liability risk among US cardiologists. *Am Heart J* 2014;167:690–696.

57. Oetgen WJ, Parikh PD, Cacchione JG, et al. Characteristics of Medical Professional Liability Claims in Patients With Cardiovascular Diseases. *Am J Cardiol* 2010;105:745–752.

58. Niska R, Bhuiya F, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2007 emergency department summary. *Natl Health Stat Report* 2010:1–31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20726217>.

59. Riesgo LGG-C, Martínez ER, Loma-Osorio ÁF de, et al. Características y manejo de los pacientes con dolor torácico no traumático en los servicios de urgencias hospitalarios. Resultados del estudio EVICURE II.

60. Than M, Herbert M, Flaws D, et al. What is an acceptable risk of major adverse cardiac event in chest pain patients soon after discharge from the Emergency Department? *Int J Cardiol* 2013;166:752–754.
61. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020;42:eaa575.
62. Fruergaard P, Launbjerg J, Hesse B, et al. The diagnoses of patients admitted with acute chest pain but without myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996;17:1028–1034.
63. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 144:e368–e454.
64. Morrow DA. Dolor torácico. (Loscalzo "Joseph, Fauci" "Anthony, Kasper" "Dennis, Hauser" "Stephen, Longo" "Dan, Jameson"] "J. Larry, editors.). New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022. Available at: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1193096682.
65. Taqueti VR, Carli MFD. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2625–2641.
66. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. *New Engl J Medicine* 1998;338:1650–1656.

67. Bergström G, Persson M, Adiels M, et al. Prevalence of Subclinical Coronary Artery Atherosclerosis in the General Population. *Circulation* 2021;144:916–929.
68. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation* 2005;111:3481–3488.
69. Libby P, Lee RT. Matrix Matters. *Circulation* 2000;102:1874–1876.
70. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:471–474.
71. Vergallo R, Crea F. Atherosclerotic Plaque Healing. *New Engl J Med* 2020;383:846–857.
72. Iannaccone M, Quadri G, Taha S, et al. Prevalence and predictors of culprit plaque rupture at OCT in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *European Hear J - Cardiovasc Imaging* 2016;17:1128–1137.
73. Fahed AC, Jang I-K. Plaque erosion and acute coronary syndromes: phenotype, molecular characteristics and future directions. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:724–734.
74. Xu Y, Mintz GS, Tam A, et al. Prevalence, distribution, predictors, and outcomes of patients with calcified nodules in native coronary arteries: a 3-vessel intravascular ultrasound analysis from Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree (PROSPECT). *Circulation* 2012;126:537–45.
75. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek J, Virmani R. Coronary Risk Factors and Plaque Morphology in Men with Coronary Disease Who Died Suddenly. *New Engl J Medicine* 1997;336:1276–1282.

76. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, et al. Frequency and Consequences of Recording an Electrocardiogram >10 Minutes After Arrival in an Emergency Room in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97:437–442.
77. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119–177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28886621>.
78. Wanamaker BL, Seth MM, Sukul D, 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;8:e013551.
79. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27:2285–93.
80. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation* 2018;138:e618–e651. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30571511>.
81. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 2014;35:552–556.
82. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *European Heart Journal* 2012;33:2252–2257.

83. Klingenberg R, Aghlmandi S, Räber L, et al. Improved risk stratification of patients with acute coronary syndromes using a combination of hsTnT, NT-proBNP and hsCRP with the GRACE score. *European Hear J Acute Cardiovasc Care* 2016;7:129–138.
84. D’Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: A meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials* 2012;33:507–514.
85. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345–2353.
86. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. Early versus Delayed Invasive Intervention in Acute Coronary Syndromes. *New Engl J Medicine* 2009;360:2165–2175.
87. Group. F-NBW. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338449/>. Accessed September 1, 2022.
88. Andone S, Bajko Z, Motataianu A, Mosora O, Balasa R. The Role of Biomarkers in Atherothrombotic Stroke—A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2021;22:9032.
89. LaDue JS, Wróblewski F, Karmen A. Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase Activity in Human Acute Transmural Myocardial Infarction. *Science* 1954;120:497–499.
90. Schmiechen NJ, Han C, Milzman DP. ED Use of Rapid Lactate to Evaluate Patients With Acute Chest Pain. *Ann Emerg Med* 1997;30:571–577.

91. Stone MJ, Waterman MR, Harimoto D, et al. Serum myoglobin level as diagnostic test in patients with acute myocardial infarction. *Brit Heart J* 1977;39:375.
92. Ecollan P, Collet J-P, Boon G, et al. Pre-hospital detection of acute myocardial infarction with ultra-rapid human fatty acid-binding protein (H-FABP) immunoassay. *Int J Cardiol* 2007;119:349–354.
93. Ingwall JS, Kramer MF, Fifer MA, et al. The Creatine Kinase System in Normal and Diseased Human Myocardium. *New Engl J Medicine* 1985;313:1050–1054.
94. 3rd JEA, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993;88:750–763.
95. Ohman EM, Teo KK, Johnson AH, et al. Abnormal cardiac enzyme responses after strenuous exercise: alternative diagnostic aids. *Br Medical J Clin Res Ed* 1982;285:1523.
96. Zutt R, Kooi AJ van der, Linthorst GE, Wanders RJA, Visser M de. Rhabdomyolysis: Review of the literature. *Neuromuscular Disord* 2014;24:651–659.
97. Puleo PR, Meyer D, Wathen C, et al. Use of a Rapid Assay of Subforms of Creatine Kinase MB to Diagnose or Rule Out Acute Myocardial Infarction. *New Engl J Medicine* 1994;331:561–566.
98. Bel MS, Soldevila JG, Llanos JO. Marcadores biológicos de necrosis miocárdica. *Revista Española De Cardiol* 2003;56:703–720.
99. Anon. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force

on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979;59:607–609.

100. EBASHI S, KODAMA A. A New Protein Factor Promoting Aggregation of Tropomyosin. *J Biochem* 1965;58:107–108.

101. Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kübler W. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol* 1989;21:1349–1353.

102. Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1987;113:1333–1344.

103. Collinson PO, Stubbs PJ. The Prognostic Value of Serum Troponin T in Unstable Angina. *New Engl J Medicine* 1992;327:1760–1761.

104. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997;95:2053–9.

105. Anon. Myocardial infarction redefined—A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502–1513.

106. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2018;40:237–269.

107. Cheng Y, Regnier M. Cardiac troponin structure-function and the influence of hypertrophic cardiomyopathy associated mutations on modulation of contractility. *Arch Biochem Biophys* 2016;601:11–21.

108. Wu AHB, Feng Y-J, Moore R, et al. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. *Clin Chem* 1998;44:1198–1208.
109. Bleier J, Vorderwinkler K-P, Falkensammer J, et al. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem* 1998;44:1912–1918.
110. Thygesen K, Mair J, Katus H, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010;31:2197–2204.
111. Wu AHB. Release of cardiac troponin from healthy and damaged myocardium. *Frontiers Laboratory Medicine* 2017;1:144–150.
112. Hickman PE, Potter JM, Aroney C, et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta* 2010;411:318–323.
113. Weil BR, Suzuki G, Young RF, Iyer V, Canty JM. Troponin Release and Reversible Left Ventricular Dysfunction After Transient Pressure Overload. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2906–2916.
114. Farah CS, Reinach FC. The troponin complex and regulation of muscle contraction. *Faseb J* 1995;9:755–767.
115. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The Prognostic Value of Serum Troponin T in Unstable Angina. *New Engl J Medicine* 1992;327:146–150.
116. Müller-Bardorff M, Hallermayer K, Schröder A, et al. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T

isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin Chem* 1997;43:458–466.

117. Hetland O, Dickstein K. Cardiac troponin T by Elecsys system and a rapid ELISA: analytical sensitivity in relation to the TropT (CardiacT) “bedside” test. *Clin Chem* 1998;44:1348–50.

118. Hallermayer K, Klenner D, Vogel R. Use of recombinant human cardiac Troponin T for standardization of third generation Troponin T methods. *Scand J Clin Laboratory Investigation Suppl* 1999;230:128–31.

119. Bodor GS, Porter S, Landt Y, Ladenson JH. Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. *Clin Chem* 1992;38:2203–14.

120. Apple FS. Counterpoint: Standardization of Cardiac Troponin I Assays Will Not Occur in My Lifetime. *Clin Chem* 2012;58:169–171.

121. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac Troponin T Levels for Risk Stratification in Acute Myocardial Ischemia. *New Engl J Medicine* 1996;335:1333–1342.

122. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-Specific Troponin I Levels to Predict the Risk of Mortality in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New Engl J Medicine* 1996;335:1342–1349.

123. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, Investigators the FI. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:979–986.

124. Wu AHB, Christenson RH, Greene DN, et al. Clinical Laboratory Practice Recommendations for the Use of Cardiac Troponin in Acute Coronary Syndrome: Expert Opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem* 2018;64:645–655.
125. Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T, Reiter M, Mueller C. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J* 2012;33:579–586.
126. Lee KK, Noaman A, Vaswani A, et al. Prevalence, Determinants, and Clinical Associations of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients Attending Emergency Departments. *Am J Medicine* 2019;132:110.e8-110.e21.
127. Sandoval Y, Smith SW, Sexter A, et al. Type 1 and 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury: Clinical Transition to High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *Am J Medicine* 2017;130:1431-1439.e4.
128. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Myocardial Infarction, Myocardial Injury, and Nonelevated Troponins. *Am J Medicine* 2016;129:446.e5-446.e21.
129. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. Prognostic Impact of Myocardial Injury Related to Various Cardiac and Noncardiac Conditions. *Am J Medicine* 2016;129:506-514.e1.
130. Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, Werf FV de. Evolving Therapies for Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1454–1471.

131. Januzzi JL, Sandoval Y. The Many Faces of Type 2 Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1569–1572.
132. Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial Infarction Type 2 and Myocardial Injury. *Clin Chem* 2017;63:101–107.
133. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, et al. Classification of Myocardial Infarction: Frequency and Features of Type 2 Myocardial Infarction. *Am J Medicine* 2013;126:789–797.
134. Saaby L, Poulsen TS, Diederichsen ACP, et al. Mortality Rate in Type 2 Myocardial Infarction: Observations from an Unselected Hospital Cohort. *Am J Medicine* 2014;127:295–302.
135. Sandoval Y, Smith SW, Thordsen SE, Apple FS. Supply/Demand Type 2 Myocardial Infarction Should We Be Paying More Attention? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2079–2087.
136. Jangaard N, Sarkisian L, Saaby L, et al. Incidence, Frequency, and Clinical Characteristics of Type 3 Myocardial Infarction in Clinical Practice. *Am J Medicine* 2017;130:862.e9-862.e14.
137. Rahimi K, Banning AP, Cheng ASH, et al. Prognostic value of coronary revascularisation-related myocardial injury: a cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart* 2009;95:1937.
138. Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, et al. Drug-Eluting Stent and Coronary Thrombosis. *Circulation* 2007;115:1051–1058.
139. Selvanayagam JB, Petersen SE, Francis JM, et al. Effects of Off-Pump Versus On-Pump Coronary Surgery on Reversible and Irreversible Myocardial Injury: A Randomized Trial Using Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging and Biochemical Markers. *Circulation* 2004;109:345–350.

140. Ranthe MF, Petersen JA, Bundgaard H, Wohlfahrt J, Melbye M, Boyd HA. A Detailed Family History of Myocardial Infarction and Risk of Myocardial Infarction – A Nationwide Cohort Study. *Plos One* 2015;10:e0125896.
141. Gimenez MR, Reiter M, Twerenbold R, et al. Sex-Specific Chest Pain Characteristics in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Jama Intern Med* 2014;174:241–249.
142. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, et al. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:905–915.
143. Mueller C, Neumann F-J, Perach W, Perruchoud AP, Buettner HJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with very early revascularization. *Am J Medicine* 2004;117:145–150.
144. Kaul P, Fu Y, Chang WC, et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64–71.
145. Savonitto S, Cohen MG, Politi A, et al. Extent of ST-segment depression and cardiac events in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2005;26:2106–2113.
146. Yamaji H, Iwasaki K, Kusachi S, et al. Prediction of acute left main coronary artery obstruction by 12-lead electrocardiography. ST segment elevation in lead aVR with less ST segment elevation in lead V(1). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1348–54.

147. Yan AT, Yan RT, Kennelly BM, et al. Relationship of ST elevation in lead aVR with angiographic findings and outcome in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2007;154:71–78.
148. Tan NS, Goodman SG, Yan RT, et al. Comparative prognostic value of T-wave inversion and ST-segment depression on the admission electrocardiogram in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2013;166:290–297.
149. Khan AR, Golwala H, Tripathi A, et al. Impact of total occlusion of culprit artery in acute non-ST elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2017;38:3082–3089.
150. Lopes RD, Siha H, Fu Y, et al. Diagnosing Acute Myocardial Infarction in Patients With Left Bundle Branch Block. *Am J Cardiol* 2011;108:782–788.
151. Chang AM, Shofer FS, Tabas JA, Magid DJ, McCusker CM, Hollander JE. Lack of association between left bundle-branch block and acute myocardial infarction in symptomatic ED patients. *Am J Emerg Medicine* 2009;27:916–921.
152. Widimsky P, Roháč F, Štásek J, et al. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block: should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? *Eur Heart J* 2012;33:86–95.
153. Winter RJ de, Verouden NJW, Wellens HJJ, Wilde AAM, Center ICG of the AM. A New ECG Sign of Proximal LAD Occlusion. *New Engl J Medicine* 2008;359:2071–2073.
154. Zwaan C de, Bär FWHM, Wellens HJJ. Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in left anterior descending coronary artery in patients admitted

because of impending myocardial infarction. *Am Heart J* 1982;103:730–736.

155. Wu AH, Lu QA, Todd J, Moecks J, Wians F. Short- and long-term biological variation in cardiac troponin I measured with a high-sensitivity assay: implications for clinical practice. *Clin Chem* 2009;55:52–8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18988755>.

156. Shah ASV, Anand A, Strachan FE, et al. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2018;392:919–928. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30170853>.

157. Sandoval Y, Smith SW, Thorsen SE, et al. Diagnostic Performance of High Sensitivity Compared with Contemporary Cardiac Troponin I for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2017;63:1594–1604.

158. Korosoglou G, Lehrke S, Mueller D, et al. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque. *Heart* 2011;97:823.

159. Latini R, Masson S, Anand IS, et al. Prognostic Value of Very Low Plasma Concentrations of Troponin T in Patients With Stable Chronic Heart Failure. *Circulation* 2007;116:1242–1249.

160. Keller T, Ojeda F, Zeller T, et al. Defining a reference population to determine the 99th percentile of a contemporary sensitive cardiac troponin I assay. *Int J Cardiol* 2013;167:1423–1429.

161. White HD. Pathobiology of Troponin Elevations. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2406–2408.

162. Bardají A, Cediel G, Carrasquer A, Castro R de, Sánchez R, Boqué C. Troponina elevada en pacientes sin síndrome coronario agudo. *Revista Española De Cardiol* 2015;68:469–476.
163. Sandoval Y, Thorsen SE, Smith SW, et al. Cardiac troponin changes to distinguish type 1 and type 2 myocardial infarction and 180-day mortality risk. *European Hear J Acute Cardiovasc Care* 2014;3:317–325.
164. DeFilippis AP, Chapman AR, Mills NL, et al. Assessment and Treatment of Patients with Type 2 Myocardial Infarction and Acute Non-Ischemic Myocardial Injury. *Circulation* 140:1661–1678.
165. Mair J, Lindahl B, Müller C, et al. What to do when you question cardiac troponin values. *European Hear J Acute Cardiovasc Care* 2017;7:577–586.
166. Adamczyk M, Brashear RJ, Mattingly PG. Prevalence of Autoantibodies to Cardiac Troponin T in Healthy Blood Donors. *Clin Chem* 2009;55:1592–1593.
167. Warner JV, Marshall GA. High incidence of macrotroponin I with a high-sensitivity troponin I assay. *Clin Chem Laboratory Medicine Cclm* 2016;54:1821–1829.
168. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early Diagnosis of Myocardial Infarction with Sensitive Cardiac Troponin Assays. *New Engl J Medicine* 2009;361:858–867.
169. Lopez-Ayala P, Boeddinghaus J, Koechlin L, Nestelberger T, Mueller C. Early Rule-Out Strategies in the Emergency Department Utilizing High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays. *Clin Chem* 2021;67:114–123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33279982>.

170. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Clinical Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients With Suspected Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:996–1012.
171. Gimenez MR, Hoeller R, Reichlin T, et al. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *Int J Cardiol* 2013;168:3896–901. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23876467>.
172. Body R, Burrows G, Carley S, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T Concentrations below the Limit of Detection to Exclude Acute Myocardial Infarction: A Prospective Evaluation. *Clin Chem* 2015;61:983–989.
173. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, et al. Direct Comparison of 4 Very Early Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *Circulation* 2017;135:1597–1611.
174. Gimenez MR, Twerenbold R, Jaeger C, et al. One-hour Rule-in and Rule-out of Acute Myocardial Infarction Using High-sensitivity Cardiac Troponin I. *Am J Medicine* 2015;128:861-870.e4.
175. Reichlin T, Cullen L, Parsonage WA, et al. Two-hour Algorithm for Triage Toward Rule-out and Rule-in of Acute Myocardial Infarction Using High-sensitivity Cardiac Troponin T. *Am J Medicine* 2015;128:369-379.e4.
176. Nestelberger T, Boeddinghaus J, Greenslade J, et al. Two-Hour Algorithm for Rapid Triage of Suspected Acute Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay. *Clin Chem* 2019;65:1437–1447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31570634>.
177. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the

early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:136–45. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21709058>.

178. Chiang C-H, Chiang C-H, Pickering JW, et al. Performance of the European Society of Cardiology 0/1-Hour, 0/2-Hour, and 0/3-Hour Algorithms for Rapid Triage of Acute Myocardial Infarction: An International Collaborative Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2022;175:101–113.

179. Twerenbold R, Neumann JT, Sorensen NA, et al. Prospective Validation of the 0/1-h Algorithm for Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:620–632. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30071991>.

180. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, et al. Clinical Validation of a Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2018;64:1347–1360.

181. Sanchis J, Alquézar-Arbé A, Ordóñez-Llanos J, Bardají A. High-sensitivity Cardiac Troponin for the Evaluation of Patients With Suspected ACS: A True or a False Friend? *Revista Española De Cardiol Engl Ed* 2019;72:445–448.

182. Boeddinghaus J, Lopez-Ayala P, Nestelberger T, et al. Prospective Validation of the ESC 0/1h-Algorithm Using High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *Am J Cardiol* 2021;158:152–153.

183. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non–ST Elevation MI. *Jama* 2000;284:835–842.

184. Scirica BM, Cannon CP, Antman EM, et al. Validation of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) risk score for unstable angina pectoris and non–ST-elevation myocardial

infarction in the TIMI III registry. *Am J Cardiol* 2002;90:303–305.

185. Pollack CV, Sites FD, Shofer FS, Sease KL, Hollander JE. Application of the TIMI Risk Score for Unstable Angina and Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome to an Unselected Emergency Department Chest Pain Population. *Acad Emerg Med* 2006;13:13–18.

186. Chase M, Robey JL, Zogby KE, Sease KL, Shofer FS, Hollander JE. Prospective Validation of the Thrombolysis in Myocardial Infarction Risk Score in the Emergency Department Chest Pain Population. *Ann Emerg Med* 2006;48:252–259.

187. Than M, Cullen L, Aldous S, et al. 2-Hour Accelerated Diagnostic Protocol to Assess Patients With Chest Pain Symptoms Using Contemporary Troponins as the Only Biomarker The ADAPT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2091–2098.

188. Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, et al. Validation of High-Sensitivity Troponin I in a 2-Hour Diagnostic Strategy to Assess 30-Day Outcomes in Emergency Department Patients With Possible Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62:1242–1249.

189. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, 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;333:1091. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17032691>.

190. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A Validated Prediction Model for All Forms of Acute Coronary Syndrome: Estimating the Risk of 6-Month Postdischarge Death in an International Registry. *Jama* 2004;291:2727–2733.

191. Fox KAA, FitzGerald G, Puymirat E, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *Bmj Open* 2014;4:e004425.

192. Fox KAA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK–Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;31:2755–2764.

193. Sangen NMR van der, Azzahhafi J, Yin DRPPCP, et al. External validation of the GRACE risk score and the risk–treatment paradox in patients with acute coronary syndrome. *Open Hear* 2022;9:e001984.

194. Meune C, Drexler B, Haaf P, et al. The GRACE score’s performance in predicting in-hospital and 1-year outcome in the era of high-sensitivity cardiac troponin assays and B-type natriuretic peptide. *Heart* 2011;97:1479.

195. Marcusohn E, Epstein D, Roguin A, Zukermann R. Rapid rule out for suspected myocardial infarction: is the algorithm appropriate for all? *European Hear J - Qual Care Clin Outcomes* 2020;6:193–198.

196. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267–315.

197. Bing R, Goodman SG, Yan AT, et al. Use of clinical risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: an analysis from the CONCORDANCE registry. *European Hear J - Qual Care Clin Outcomes* 2018;4:309–317.

198. Six AJ, Backus BE, Kelder JC. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Neth Heart J* 2008;16:191–6. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18665203>.
199. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, et al. Chest pain in the emergency room: a multicenter validation of the HEART Score. *Critical pathways in cardiology* 2010;9:164–169.
200. Backus B, Six A, Kelder J, et al. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. *International journal of cardiology* 2013;168:2153–2158.
201. Mahler SA, Riley RF, Hiestand BC, et al. The HEART Pathway Randomized Trial. *Circulation Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:195–203.
202. Bularga A, Lee KK, Stewart S, et al. High-Sensitivity Troponin and the Application of Risk Stratification Thresholds in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2019;140:1557–1568.
203. Sanchis J, Bodí V, Núñez J, et al. New Risk Score for Patients With Acute Chest Pain, Non-ST-Segment Deviation, and Normal Troponin Concentrations. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:443–449.
204. Smulders MW, Bekkers SCAM, Cauteren YJM van, et al. Risk stratification and role for additional diagnostic testing in patients with acute chest pain and normal high-sensitivity cardiac troponin levels. *Plos One* 2018;13:e0203506.
205. Carlton E, Greenslade J, Cullen L, et al. Evaluation of High-Sensitivity Cardiac Troponin I Levels in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *Jama Cardiol* 2016;1:405–412.

206. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentration and Risk of First-Ever Cardiovascular Outcomes in 154,052 Participants. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:558–568.
207. Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ. Undetectable High-Sensitivity Cardiac Troponin T Level in the Emergency Department and Risk of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2569–2578.
208. Pickering JW, Than MP, Cullen L, et al. Rapid Rule-out of Acute Myocardial Infarction With a Single High-Sensitivity Cardiac Troponin T Measurement Below the Limit of Detection: A Collaborative Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017;166:715.
209. Sanchis J, Bardají A, Bosch X, et al. Usefulness of high-sensitivity troponin T for the evaluation of patients with acute chest pain and no or minimal myocardial damage. *Am Heart J* 2012;164:194-200.e1.
210. Pickering JW. The Need to Improve Derivation and Description of Algorithms to Rule-Out Patients With Possible Myocardial Infarction. *Circulation* 2019;139:1351–1353.
211. Ola O, Akula A, Michieli LD, et al. Clinical Impact of High-Sensitivity Cardiac Troponin T Implementation in the Community. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:3160–3170.
212. Vigen R, Diercks DB, Hashim IA, et al. Association of a Novel Protocol for Rapid Exclusion of Myocardial Infarction With Resource Use in a US Safety Net Hospital. *Jama Netw Open* 2020;3:e203359.
213. Greenslade JH, Nayer R, Parsonage W, et al. Validating the Manchester Acute Coronary Syndromes (MACS) and Troponin-only Manchester Acute Coronary Syndromes (T-MACS) rules for the prediction of acute myocardial infarction in patients presenting to the emergency department with chest pain. *Emerg*

Med J 2017;34:517–523. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28363994>.

214. Goodfellow I, Bengio Y, Courville A. Deep learning. (press M, editor.). MIT press; 2016.

215. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine Learning in Medicine. *New Engl J Med* 2019;380:1347–1358.

216. Wernick M, Yang Y, Brankov J, Yourganov G, Strother S. Machine Learning in Medical Imaging. *Ieee Signal Proc Mag* 2010;27:25–38.

217. Schumacher RS, Hill AJ, Klein M, et al. From Random Forests to Flood Forecasts: A Research to Operations Success Story. *B Am Meteorol Soc* 2021;102:E1742–E1755.

218. O'Connor AM, Wray J, Tomlinson RS, et al. Impact of Surgical Complexity on Health-Related Quality of Life in Congenital Heart Disease Surgical Survivors. *J Am Hear Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis* 2016;5:e001234.

219. Damen JAAG, Hooft L, Schuit E, et al. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. *Bmj* 2016;353:i2416.

220. Loo HM van, Heuvel ER van den, Schoevers RA, et al. Sex dependent risk factors for mortality after myocardial infarction: individual patient data meta-analysis. *Bmc Med* 2014;12:242.

221. Ojeda FM, Müller C, Börnigen D, et al. Comparison of Cox Model Methods in A Low-dimensional Setting with Few Events. *Genom Proteom Bioinform* 2016;14:235–243.

222. Alonso-Betanzos A, Bolón-Canedo V, Heyndrickx GR, Kerkhof PL. Exploring Guidelines for Classification of Major Heart Failure Subtypes by Using Machine Learning. *Clin Medicine Insights Cardiol* 2015;9:57–71.

223. Altman RB, Dunker AK, Hunter L, et al. PREDICTIVE MODELING OF HOSPITAL READMISSION RATES USING ELECTRONIC MEDICAL RECORD-WIDE MACHINE LEARNING: A CASE-STUDY USING MOUNT SINAI HEART FAILURE COHORT. *Biocomput 2017* 2017;22:276–287.
224. Shameer K, Pugalenth G, Kandaswamy KK, Suganthan PN, Archunan G, Sowdhamini R. Insights into Protein Sequence and Structure-Derived Features Mediating 3D Domain Swapping Mechanism using Support Vector Machine Based Approach. *Bioinform Biology Insights* 2010;4:33–42.
225. Ruiz-Fernández D, Torra AM, Soriano-Payá A, Marín-Alonso O, Palencia ET. Aid decision algorithms to estimate the risk in congenital heart surgery. *Comput Meth Prog Bio* 2016;126:118–127.
226. Than MP, Pickering JW, Sandoval Y, et al. Machine Learning to Predict the Likelihood of Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2019;140:899–909.
227. Narula S, Shameer K, Omar AMS, Dudley JT, Sengupta PP. Machine-Learning Algorithms to Automate Morphological and Functional Assessments in 2D Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2287–2295.
228. Almeida VG, Borba J, Pereira HC, et al. Cardiovascular risk analysis by means of pulse morphology and clustering methodologies. *Comput Meth Prog Bio* 2014;117:257–266.
229. Zhang X, Ambale-Venkatesh B, Bluemke DA, et al. Information maximizing component analysis of left ventricular remodeling due to myocardial infarction. *J Transl Med* 2015;13:343.
230. Lagerholm M, Peterson C, Braccini G, Edenbrandt L, Sornmo L. Clustering ECG complexes using Hermite functions

and self-organizing maps. *Ieee T Bio-med Eng* 2000;47:838–848.

231. Krittanawong C, Tunhasiriwet A, Zhang H, Wang Z, Aydar M, Kitai T. Deep Learning With Unsupervised Feature in Echocardiographic Imaging. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2100–2101.

232. Kruppa J, Liu Y, Diener H, et al. Probability estimation with machine learning methods for dichotomous and multicategory outcome: Applications. *Biometrical J* 2014;56:564–583.

233. Taylor RA, Pare JR, Venkatesh AK, et al. Prediction of In-hospital Mortality in Emergency Department Patients With Sepsis: A Local Big Data–Driven, Machine Learning Approach. *Acad Emerg Med* 2016;23:269–278.

234. Goldstein BA, Navar AM, Carter RE. Moving beyond regression techniques in cardiovascular risk prediction: applying machine learning to address analytic challenges. *Eur Heart J* 2017;38:1805–1814.

235. Nusinovici S, Tham YC, Yan MYC, et al. Logistic regression was as good as machine learning for predicting major chronic diseases. *J Clin Epidemiol* 2020;122:56–69.

236. Evangelia christodoulou, Jie MA, Collins GS, Steyerberg EW, Verbakel JY, Calster B van. A systematic review shows no performance benefit of machine learning over logistic regression for clinical prediction models. *J Clin Epidemiol* 2019;110:12–22.

237. Baxt WG. Complexity, chaos and human physiology: the justification for non-linear neural computational analysis. *Cancer Lett* 1994;77:85–93.

238. Wang G, Zheng W, Wu S, et al. Comparison of usual care and the HEART score for effectively and safely discharging patients with low-risk chest pain in the emergency department: would the score always help? *Clin Cardiol* 2020;43:371–378.
239. Zhang P-I, Hsu C-C, Kao Y, et al. Real-time AI prediction for major adverse cardiac events in emergency department patients with chest pain. *Scand J Trauma Resusc Emerg Medicine* 2020;28:93.
240. Wu C-C, Hsu W-D, Wang Y-C, et al. An Innovative Scoring System for Predicting Major Adverse Cardiac Events in Patients With Chest Pain Based on Machine Learning. *Ieee Access* 2020;8:124076–124083.
241. Mao H-F, Chen X-H, Li Y-M, et al. A new risk stratification score for patients with suspected cardiac chest pain in emergency departments, based on machine learning. *Chinese Med J-peking* 2020;133:879–880.
242. Liu N, Sakamoto JT, Cao J, et al. Ensemble-Based Risk Scoring with Extreme Learning Machine for Prediction of Adverse Cardiac Events. *Cogn Comput* 2017;9:545–554.
243. Berikol GB, Yildiz O, Özcan İT. Diagnosis of Acute Coronary Syndrome with a Support Vector Machine. *J Med Syst* 2016;40:84.
244. Liu N, Koh ZX, Goh J, et al. Prediction of adverse cardiac events in emergency department patients with chest pain using machine learning for variable selection. *Bmc Med Inform Decis* 2014;14:75–75.
245. Liu N, Lee MAB, Ho AFW, et al. Risk stratification for prediction of adverse coronary events in emergency department chest pain patients with a machine learning score compared with the TIMI score. *Int J Cardiol* 2014;177:1095–1097.

246. Ha SH, Joo SH. A hybrid data mining method for the medical classification of chest pain. *International Journal of Computer and Information Engineering* 2010;4:99–104.
247. McCullough CL, Novobilski AJ, Fesmire FM. Use of Neural Networks to Predict Adverse Outcomes from Acute Coronary Syndrome for Male and Female Patients. *Sixth Int Conf Mach Learn Appl Icmla 2007* 2007:1–6.
248. Green M, Björk J, Forberg J, Ekelund U, Edenbrandt L, Ohlsson M. Comparison between neural networks and multiple logistic regression to predict acute coronary syndrome in the emergency room. *Artif Intell Med* 2006;38:305–318.
249. Conforti D, Guido R. Kernel-based Support Vector Machine classifiers for early detection of myocardial infarction. *Optim Methods Softw* 2005;20:401–413.
250. Harrison RF, Kennedy RL. Artificial Neural Network Models for Prediction of Acute Coronary Syndromes Using Clinical Data From the Time of Presentation. *Ann Emerg Med* 2005;46:431–439.
251. Hollander JE, Sease KL, Sparano DM, Sites FD, Shofer FS, Baxt WG. Effects of neural network feedback to physicians on admit/discharge decision for emergency department patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 2004;44:199–205.
252. Baxt WG, Shofer FS, Sites FD, Hollander JE. A neural network aid for the early diagnosis of cardiac ischemia in patients presenting to the emergency department with chest pain. *Ann Emerg Med* 2002;40:575–583.
253. Baxt WG, Shofer FS, Sites FD, Hollander JE. A neural computational aid to the diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 2002;39:366–373.

254. Tsien CL, Fraser HS, Long WJ, Kennedy RL. Using classification tree and logistic regression methods to diagnose myocardial infarction. *Stud Health Technol* 1998;52 Pt 1:493–7.
255. Chazaro A, Cravens G, Eberhart R. Myocardial infarction diagnosis by a neural network. *Proc 20th Annu Int Conf Ieee Eng Medicine Biology Soc Vol 20 Biomed Eng Towards Year 2000 Beyond Cat 98ch36286* 1998;3:1121–1124 vol.3.
256. Kennedy RL, Harrison RF, Burton AM, et al. An artificial neural network system for diagnosis of acute myocardial infarction (AMI) in the accident and emergency department: evaluation and comparison with serum myoglobin measurements. *Comput Meth Prog Bio* 1997;52:93–103.
257. Baxt WG, Skora J. Prospective validation of artificial neural network trained to identify acute myocardial infarction. *Lancet* 1996;347:12–15.
258. Baxt WG. Use of an artificial neural network for the diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1991;115:843–8.
259. Baxt WG. Use of an Artificial Neural Network for Data Analysis in Clinical Decision-Making: The Diagnosis of Acute Coronary Occlusion. *Neural Comput* 1990;2:480–489.
260. Stewart J, Lu J, Goudie A, et al. Applications of machine learning to undifferentiated chest pain in the emergency department: A systematic review. *Plos One* 2021;16:e0252612.
261. McCord J, Gibbs J, Hudson M, et al. Machine Learning to Assess for Acute Myocardial Infarction Within 30 Minutes. *Critical Pathways Cardiol* 2022;21:67–72.
262. Hestness J, Narang S, Ardalani N, et al. Deep Learning Scaling is Predictable, Empirically. *Arxiv* 2017.

263. Khan SH, Hayat M, Bennamoun M, Sohel FA, Togneri R. Cost-Sensitive Learning of Deep Feature Representations From Imbalanced Data. *Ieee T Neur Net Lear* 2018;29:3573–3587.
264. Russakovsky O, Deng J, Su H, et al. ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge. *Int J Comput Vision* 2015;115:211–252.
265. Brown TB, Mann B, Ryder N, et al. Language Models are Few-Shot Learners. *Arxiv* 2020.
266. Rajkomar A, Oren E, Chen K, et al. Scalable and accurate deep learning with electronic health records. *Npj Digital Medicine* 2018;1:18.
267. Liu W-C, Lin C-S, Tsai C-S, et al. A deep learning algorithm for detecting acute myocardial infarction. *Eurointervention* 2021;17:765–773.
268. Lin PH, Hsieh J-G, Chen C-H, Jeng J-H. Cross-Modal Deep Learning Based on Texts and ECG Images for Risk Prediction of Patients with Acute Chest Pain in the Emergency Department. 2021 *Ieee 3rd Eurasia Conf Iot Commun Eng Ecice* 2021;00:230–232.
269. Liu N, Chee ML, Koh ZX, et al. Machine Learning Dimensionality Reduction Showed Marginal Performance Benefit Over Stepwise Regression for Risk Stratification of Chest Pain Patients in the Emergency Department. 2020.
270. Przybyła GW, Szychowski KA, Gmiński J. Paracetamol – An old drug with new mechanisms of action. *Clin Exp Pharmacol P* 2021;48:3–19.
271. Eaneff S, Obermeyer Z, Butte AJ. The Case for Algorithmic Stewardship for Artificial Intelligence and Machine Learning Technologies. *Jama* 2020;324:1397.

272. Lopez-Ayala P, Nestelberger T, Boeddinghaus J, et al. Novel Criteria for the Observe-Zone of the ESC 0/1h-hs-cTnT Algorithm. *Circulation* 2021;144:773–787. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34376064>.
273. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Koechlin L, et al. Early Diagnosis of Myocardial Infarction With Point-of-Care High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1111–1124. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32164884>.
274. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Bmj Br Medical J* 2015;350:g7594. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25569120>.
275. Apple FS, Collinson PO, Biomarkers ITF on CA of C. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012;58:54–61. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21965555>.
276. D’Ascenzo F, Filippo OD, Gallone G, et al. Machine learning-based prediction of adverse events following an acute coronary syndrome (PRAISE): a modelling study of pooled datasets. *Lancet* 2021;397:199–207.
277. Friedman JH. Greedy function approximation: A gradient boosting machine. *Ann Statistics* 2001;29.
278. Gevrey M, Dimopoulos I, Lek S. Review and comparison of methods to study the contribution of variables in artificial neural network models. *Ecol Model* 2003;160:249–264.
279. Riley RD, Ensor J, Snell KIE, et al. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. *Bmj* 2020;368:m441. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32188600>.

280. Freund Y, Schapire RE. A Decision-Theoretic Generalization of On-Line Learning and an Application to Boosting. *J Comput Syst Sci* 1997;55:119–139. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002200009791504X>.
281. Venables WN, Ripley BD, Venables WN. Modern applied statistics with S. *Statistics and computing* 2002. Available at: Table of contents <http://www.loc.gov/catdir/toc/fy042/2002022925.html>.
282. Harrell JFE. *Regression Modeling Strategies : With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. Springer Ser Statistics 2015:1 online resource (XXV, 582 pages 157 illustrations, 53 illustrations in color).
283. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement. *Bmc Med* 2015;13:1. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25563062>.
284. Poldervaart JM, Reitsma JB, Backus BE, et al. Effect of Using the HEART Score in Patients With Chest Pain in the Emergency Department. *Ann Intern Med* 2017;166:689.
285. Body R, Carlton E, Sperrin M, et al. Troponin-only Manchester Acute Coronary Syndromes (T-MACS) decision aid: single biomarker re-derivation and external validation in three cohorts. *Emerg Medicine J Emj* 2017;34:349–356.
286. Wilson EB. Probable Inference, the Law of Succession, and Statistical Inference. *J Am Stat Assoc* 1927;22:209–212. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01621459.1927.10502953>.

287. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837–45. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3203132>.
288. Sandoval Y, Nowak R, deFilippi CR, et al. Myocardial Infarction Risk Stratification With a Single Measurement of High-Sensitivity Troponin I. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:271–282.
289. Body R, Morris N, Collinson P. Single test rule-out of acute myocardial infarction using the limit of detection of a new high-sensitivity troponin I assay. *Clin Biochem* 2020;78:4–9.
290. Wereski R, Chapman AR, Lee KK, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentrations at Presentation in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Jama Cardiol* 2020;5:1302–1304.
291. Shah ASV, Anand A, Sandoval Y, et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet* 2016;386:2481–2488.
292. Mills NL, Omland T. Cardiac Troponin to Guide the Use of Noninvasive Testing in Patients Ruled Out for Myocardial Infarction. *Circulation* 2019;139:1655–1657.
293. Sandoval Y, Smith SW, Sexter A, Gunsolus IL, Schulz K, Apple FS. Clinical Features and Outcomes of Emergency Department Patients With High-Sensitivity Cardiac Troponin I Concentrations Within Sex-Specific Reference Intervals. *Circulation* 2019;139:1753–1755. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30933618>.
294. Mark DG, Huang J, Chettipally U, et al. Performance of Coronary Risk Scores Among Patients With Chest Pain in the

Emergency Department. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:606–616. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29420956>.

295. Usher-Smith JA, Sharp SJ, Griffin SJ. The spectrum effect in tests for risk prediction, screening, and diagnosis. *Bmj* 2016;353:i3139. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27334281>.

296. Than MP, Aldous SJ, Troughton RW, et al. Detectable High-Sensitivity Cardiac Troponin within the Population Reference Interval Conveys High 5-Year Cardiovascular Risk: An Observational Study. *Clin Chem* 2018;64:1044–1053.

297. Collins GS, Ogundimu EO, Cook JA, Manach YL, Altman DG. Quantifying the impact of different approaches for handling continuous predictors on the performance of a prognostic model. *Stat Med* 2016;35:4124–35. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27193918>.

298. Neumann JT, Twerenbold R, Ojeda F, et al. Application of High-Sensitivity Troponin in Suspected Myocardial Infarction. *New Engl J Med* 2019;380:2529–2540. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31242362>.

299. Sanders S, Flaws D, Than M, Pickering JW, Doust J, Glasziou P. Simplification of a scoring system maintained overall accuracy but decreased the proportion classified as low risk. *J Clin Epidemiol* 2016;69:32–9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26070978>.

14 Anexo 1. Publicaciones derivadas de esta tesis doctoral

14.1 Clinical History and Detectable Troponin Concentrations below the 99th Percentile for Risk Stratification of Patients with Chest Pain and First Normal Troponin

Fernández-Cisnal A, Valero E, García-Blas S, Pernias V, Pozo A, Carratalá A, González J, Noceda J, Miñana G, Núñez J, Sanchis J. Clinical History and Detectable Troponin Concentrations below the 99th Percentile for Risk Stratification of Patients with Chest Pain and First Normal Troponin. *J Clin Med.* 2021 Apr 20;10(8):1784. doi: 10.3390/jcm10081784. PMID: 33923925; PMCID: PMC8073372.



Article

Clinical History and Detectable Troponin Concentrations below the 99th Percentile for Risk Stratification of Patients with Chest Pain and First Normal Troponin

Agustín Fernández-Cisnal ¹, Ernesto Valero ¹, Sergio García-Blas ¹, Vicente Pernias ¹, Adela Pozo ¹, Arturo Carratalá ², Jessika González ¹, José Noceda ³, Gema Miñana ¹, Julio Núñez ¹ and Juan Sanchis ^{1,*}

- ¹ Cardiology Department, University Clinic Hospital of València, Instituto de Investigación Sanitaria (INCLIVA), University of València, Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), 46010 València, Spain; fecia82@gmail.com (A.F.-C.); ernestovaleropicher@hotmail.com (E.V.); sergiogarciablas@gmail.com (S.G.-B.); sainrep@hotmail.com (V.P.); adelapozogiraldez@gmail.com (A.P.); jessikabeg89@gmail.com (J.G.); gemineta@gmail.com (G.M.); yulnunez@gmail.com (J.N.)
 - ² Clinical Biochemistry Department, University Clinic Hospital of València, Instituto de Investigación Sanitaria (INCLIVA), 46010 València, Spain; carratala_art@gva.es
 - ³ Emergency Department, University Clinic Hospital of València, Instituto de Investigación Sanitaria (INCLIVA), 46010 València, Spain; noceda_jos@gva.es
- * Correspondence: sanchis_juafor@gva.es



Citation: Fernández-Cisnal, A.; Valero, E.; García-Blas, S.; Pernias, V.; Pozo, A.; Carratalá, A.; González, J.; Noceda, J.; Miñana, G.; Núñez, J.; et al. Clinical History and Detectable Troponin Concentrations below the 99th Percentile for Risk Stratification of Patients with Chest Pain and First Normal Troponin. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 1784. <https://doi.org/10.3390/jcm10081784>

Academic Editor:
Maria Rubini Giménez

Received: 5 April 2021
Accepted: 18 April 2021
Published: 20 April 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Decision-making is challenging in patients with chest pain and normal high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT; <99th percentile; <14 ng/L) at hospital arrival. Most of these patients might be discharged early. We investigated clinical data and hs-cTnT concentrations for risk stratification. This is a retrospective study including 4476 consecutive patients presenting to the emergency department with chest pain and first normal hs-cTnT. The primary endpoint was one-year death or acute myocardial infarction, and the secondary endpoint added urgent revascularization. The number of primary and secondary endpoints was 173 (3.9%) and 252 (5.6%). Mean hs-cTnT concentrations were 6.9 ± 2.5 ng/L. Undetectable (<5 ng/L) hs-cTnT ($n = 1847$, 41%) had optimal negative predictive value (99.1%) but suboptimal sensitivity (90.2%) and discrimination accuracy (AUC = 0.664) for the primary endpoint. Multivariable analysis was used to identify the predictive clinical variables. The clinical model showed good discrimination accuracy (AUC = 0.810). The addition of undetectable hs-cTnT (\geq or <5 ng/L; HR, hazard ratio = 3.80; 95% CI, confidence interval 2.27–6.35; $p = 0.00001$) outperformed the clinical model alone (AUC = 0.836, $p = 0.002$ compared to the clinical model). Measurable hs-cTnT concentrations (between detection limit and 99th percentile; per 0.1 ng/L, HR = 1.13; CI 1.06–1.20; $p = 0.0001$) provided further predictive information (AUC = 0.844; $p = 0.05$ compared to the clinical plus undetectable hs-cTnT model). The results were reproducible for the secondary endpoint and 30-day events. Clinical assessment, undetectable hs-cTnT and measurable hs-cTnT concentrations must be considered for decision-making after a single negative hs-cTnT result in patients presenting to the emergency department with acute chest pain.

Keywords: troponin; chest pain; acute coronary syndrome; clinical evaluation; ischemic heart disease

1. Introduction

Chest pain is a frequent cause of emergency department visits. However, only a minority of these patients is diagnosed with acute myocardial infarction (AMI) or experiences cardiac events [1]. The advent of high-sensitivity cardiac troponin (hs-cTn) assays has improved diagnostic accuracy. Hs-cTn elevation implies a high risk requiring a complete diagnostic work-up and close monitoring regardless of a final diagnosis of AMI or non-ischemic myocardial injury [2]. The scenario is perhaps more challenging when hs-cTn

concentrations are normal (below the 99th percentile) at hospital arrival. Overall, these are lower-risk patients, but their event rate is far from negligible [3,4].

Several algorithms using hs-cTn have been developed, such as the undetectable hs-cTn, 0/1-h, and 0/2-h algorithms [5–8]. In all these tools, decision-making is centered on hs-cTn concentrations. The performance of hs-cTn algorithms is supported by substantial evidence [9], yet there is still room for improvement [10]. Hs-cTn algorithms create rule-in or rule-out thresholds, but individualized decisions also require clinical judgment. The valuable contribution of troponin as a biomarker should not overshadow careful clinical assessment. Indeed, clinical scores might be a valuable complement to hs-cTn tools [11–13].

Unlike most other research in the field, this study focused on patients presenting at the emergency department with acute chest pain without signs of ischemia in the ECG (electrocardiogram) and having normal initial hs-cTnT concentrations (below the 99th percentile). Conceivably, most of these patients might be discharged early from the emergency department without further evaluation. We aimed to evaluate the potential role of clinical data, undetectable hs-cTnT (below the detection limit), and measurable hs-cTnT concentrations (above the detection limit but below the 99th percentile), for one-year outcomes.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

This retrospective study involved consecutive adult patients presenting at the emergency department of the University Clinic Hospital of València (Spain) with a chief complaint of chest pain, without persistent ST-segment elevation in the initial ECG and with normal first hs-cTnT concentrations (<99th percentile = 14 ng/L; Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). The study period was from July 2016 to February 2019. Exclusion criteria were ECG evidence of ischemia defined by transient ST-segment deviation, potential causes of myocardial increased oxygen demand such as tachyarrhythmias (>100 beats/min) or bradyarrhythmias (<50 beats/min), and non-ischemic causes of chest pain after diagnostic work-up undertook in the emergency department, such as non-ischemic structural heart disease, pericardial disease, aortic dissection, or extracardiac disease. Data were searched in the electronic medical records of emergency department visits using the following methodology: first, identifying all patients during the study period over 18 years old with hs-cTnT determination at hospital arrival and having a normal result. Second, selecting patients with chest pain as a chief complaint without persistent ST-segment elevation. Third, applying the exclusion criteria. Of 6104 patients screened, 4476 were eligible for the study (Figure S1). A preliminary analysis of the performance of GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), and HEART (History, EKG, Age, Risk factors, and Troponin) scores in the first 2254 patients was previously published [13]. The study was reviewed and approved by the Clinical Research Ethics Committee of the University Clinic Hospital of València.

Patients were managed according to emergency department practice. Therefore, additional hs-cTnT measurements, non-invasive ischemia tests, and admission or discharge decisions were at the attending physician's discretion. The following variables were collected at admission: chest pain characteristics (effort-related chest pain at admission or during the previous week, recurrence within 24 h), coronary risk factors, prior history of ischemic heart disease (prior myocardial infarction, coronary revascularization, or admission for heart failure), extracardiac atherosclerotic disease (peripheral artery disease, previous stroke), systolic blood pressure and heart rate, abnormal ECG (persistent ST-segment depression < 0.5 mm, T wave inversion > 1, left bundle branch block, permanent pacemaker, or atrial fibrillation), time from chest pain onset to first blood sample, and routine blood tests (hs-cTnT, creatinine, and hemoglobin).

2.2. Hs-cTnT Assay

The analytic performance of the hs-cTnT assay was as follows: The limit of blank was 3 ng/L, the limit of detection was 5 ng/L, and the limit of quantification (the lowest analyte concentration that can be reproducibly measured with a coefficient of variation of 10% or less) was 13 ng/L. The limit of blank and limit of detection was determined according to the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A requirements. The limit of quantitation was determined using the result of functional sensitivity testing. The 99th centile of a healthy reference population recommended as a positivity threshold for diagnosing acute myocardial infarction was 14 ng/L (ng/L). Samples were performed in the laboratory as soon as the blood collection was obtained. Plasma lithium heparin samples were used.

2.3. Endpoints

The primary endpoint was death or AMI at one-year follow-up. AMI was defined by a hs-cTnT rising and/or falling pattern with at least one value above the 99th percentile, along with clinical evidence of acute myocardial ischemia. The rising and/or falling pattern was considered as serial changes >50% when the initial hs-cTnT was below the 99th percentile and >20% when it was above [14]. Since the initial hs-cTnT was below the 99th percentile in all patients at the index episode, the >50% criterion was taken to diagnose index AMI. The secondary endpoint was defined by death, AMI, or urgent coronary revascularization at one year. Revascularization was defined as urgent if performed during hospitalization for chest pain suggestive of ischemic origin and indicated to avoid further deterioration. Endpoints were also analyzed at 30-day follow-up. We registered follow-up data from hospital records or outpatient departments, contacting the patient or the general physician if patients did not return to the hospital or outpatient department.

2.4. Statistical Analysis

Continuous variables were expressed by mean and standard deviation, or median with the interquartile interval, while categorical variables were expressed by absolute values and percentages. Hs-cTnT values were dichotomized according to the detection limit (≥ 5 ng/L, Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). Sensitivity, specificity, and negative and positive predictive values of detectable hs-cTnT for the primary and secondary endpoints were estimated. Univariate and multivariable Cox regression analyses (backward conditional method, exit at $p < 0.1$) were carried out to identify, which clinical variables were related to the primary endpoint. Clinical variables shown in Table 1 were tested. The hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated. Next, we calculated the area under the receiver operating characteristic curve (AUC), with the 95% CI (bootstrapping method with 1000 iterations) of 3 predictive models: (1) clinical model using only clinical data; (2) addition of undetectable hs-cTnT to the clinical model, introducing hs-cTnT as a dichotomized variable (\geq or < 5 ng/L); and (3) addition of hs-cTnT as a continuous variable according to the measured concentration (above the detection limit but below the 99th percentile) assigning any troponin concentration below the detection limit the same value (4.9 ng/L). The AUCs were compared using the Delong test. Finally, we evaluated risk reclassification using the integrated discrimination improvement (IDI) and continuous net reclassification improvement (NRI) indexes.

Statistical analysis was performed using SPSS version 20.0 software (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA), "pROC" and "survIDINRI" R packages [15,16].

Table 1. Characteristics of the patient population ($n = 4476$).

Reported Risk Factors	
Age (years)	56 ± 16
Males	2380 (53%)
Current smokers	1142 (26%)
Hypertension	1812 (41%)
Hypercholesterolemia	1911 (43%)
Diabetes mellitus	603 (14%)
Family history of early ischemic heart disease	143 (3.2%)
Reported Patient History	
Previous myocardial infarction	523 (12%)
Previous percutaneous coronary intervention	448 (10%)
Previous coronary bypass surgery	59 (1.3%)
Previous admission for heart failure	111 (2.5%)
Peripheral artery disease	60 (1.3%)
Previous stroke	141 (3.2%)
Chest Pain Characteristics at Presentation	
Effort-related chest pain in the previous week	481 (11%)
Recurrent chest pain in the last 24 h	289 (6.5%)
Physical Measures at Presentation	
Admission systolic blood pressure (mmHg)	139 ± 21
Admission diastolic blood pressure (mmHg)	80 ± 14
Admission heart rate (beats/minute)	79 ± 15
Electrocardiogram at Presentation	
ST-segment depression ≥ 0.5 mm	155 (3.5%)
T-wave inversion ≥ 1 mm	296 (6.6%)
Admission atrial fibrillation	165 (3.7%)
(ventricular rate < 100 beats/min)	
Left bundle branch block	67 (1.5%)
Permanent pacemaker	27 (0.6%)
Troponin	
Admission hs-cTnT (ng/L)	6.9 ± 2.5
Admission undetectable hs-cTnT (<5 ng/L)	1847 (41%)
Time from chest pain onset to hs-cTnT determination (minutes) *	270 (162 to 655)
Second hs-cTnT determination	1438 (32%)
Other Admission Blood Tests	
Hemoglobin (g/dL)	14.1 ± 1.5
Creatinine (mg/dL)	0.85 ± 0.2
Management at the Index Episode	
Hospitalization at the index episode	329 (7.4%)
Exercise testing	122 (2.7%)
Stress cardiac magnetic resonance	98 (2.3%)
Invasive coronary angiogram	183 (4.1%)

Data are presented as n (%), or mean ± standard deviation, or median (lower-quartile to upper-quartile). * Missing values = 193. Hs-cTnT = high-sensitivity cardiac troponin T.

3. Results

3.1. Patient Population, Management, and Follow-Up

Table 1 shows the characteristics of the patient population. The mean age was 56 ± 16 years, and 53% were male. Mean hs-cTnT values were 6.9 ± 2.5 ng/L. A second hs-cTnT determination was indicated in 1438 patients (32%). The total number of

patients hospitalized at the index episode was 329 (7.4%). An invasive coronary angiogram was carried out in 83 (4.1%) patients.

Follow-up was one year. After discharge, 40 (0.9%) patients were lost to follow-up. The median follow-up in lost patients was 185 days (130–232 interquartile intervals). A total of 173 (3.9%) patients experienced the primary endpoint (42 deaths and 131 non-fatal acute myocardial infarctions) and 252 (5.6%) the secondary endpoint at one year. The 30-day event rate was 92 (2.1%) for the primary endpoint (89 of them at the index episode) and 155 (3.5%) for the secondary endpoint (151 of them at the index episode).

3.2. Undetectable Hs-cTnT Concentrations

A total of 1847 (41%) patients showed undetectable (<5 ng/L) hs-cTnT levels. Sensitivity, specificity, negative, and positive predictive values of hs-cTnT \geq 5 ng/L for the endpoints are presented in Table 2. Overall, the negative predictive value was optimal (around 99% for all endpoints). Sensitivity, however, was lower at around 90% for both the primary and secondary endpoints, at one year and 30 days. As expected, positive predictive value and specificity were very low. Discrimination accuracy of undetectable hs-cTnT was modest (AUC 0.664; 95% CI: 0.640–0.687).

Table 2. Negative and positive predictive values (NPV and PPV), sensitivity (S), and specificity (Sp) of hs-cTnT at the detection limit (5 ng/L), for the primary (death or acute myocardial infarction) and secondary (death or acute myocardial infarction or urgent revascularization) endpoints.

One Year	NPV	PPV	S	Sp
Primary endpoint	99.1 (98.5 to 99.4)	5.9 (5.1 to 6.9)	90.2 (84.8 to 93.8)	42.5 (41.1 to 44.0)
Secondary endpoint	98.8 (98.2 to 99.2)	8.7 (7.7 to 9.9)	91.3 (87.1 to 94.2)	43.2 (41.7 to 44.7)
30 days				
Primary endpoint	99.5 (99.1 to 99.7)	3.2 (2.6 to 3.9)	90.3 (82.6 to 94.8)	41.9 (40.5 to 43.4)
Secondary endpoint	99.3 (98.8 to 99.6)	5.4 (4.6 to 6.4)	91.7 (86.3 to 95.1)	42.5 (41.0 to 43.9)

3.3. Clinical Data and hs-cTnT

Table S1 presents the clinical variables independently associated with the primary endpoint: hypercholesterolemia, previous myocardial infarction, effort-related chest pain, chest pain recurrence within 24 h, admission systolic blood pressure, ST-segment depression, hemoglobin, and creatinine. The clinical model showed good discrimination accuracy for the primary endpoint (AUC = 0.810, 95% CI 0.775–0.846) (Table 3, Figure 1). However, undetectable hs-cTnT added significant predictive information (HR = 3.80; 95% CI 2.27–6.35; $p = 0.00001$) and improved model performance (AUC = 0.836, 95% CI 0.806–0.866; $p = 0.002$; in comparison with the clinical model alone). When introducing measurable hs-cTnT concentrations (above the detection limit but below the 99th percentile), undetectable hs-cTnT remained significant (HR = 2.36; 95% CI 1.06–4.20; $p = 0.004$), and measurable hs-cTnT gave additional information (per 0.1 ng/L; HR = 1.13; CI 1.06–1.20; $p = 0.0001$). The AUC showed the best discrimination accuracy (AUC = 0.844, 95% CI 0.814–0.874; $p = 0.05$ in comparison with the clinical plus undetectable hs-cTnT model). Overall, hs-cTnT concentrations alone were inferior to clinical data (AUC: 0.739, 95% CI 0.704–0.774; $p = 0.002$ in comparison with the clinical model); however, as expressed in Table 3 and Figure 1, hs-cTnT concentrations added meaningful information to clinical data. The results were quite similar for the secondary endpoint (Table 3). Here, the inclusion of measurable hs-cTnT also improved model performance ($p = 0.04$ compared to the clinical plus undetectable hs-cTnT model). In terms of 30-day events, measurable hs-cTnT did not provide significant information on top of clinical data and undetectable hs-cTnT (Table 3).

Table 3. Discrimination accuracy (area under the receiver operating characteristic curve) of the predictive models for the primary (death or acute myocardial infarction) and secondary (death or acute myocardial infarction or urgent revascularization) endpoints.

One-Year	Clinical Data	Clinical Data + Hs-cTnT \geq 5 ng/L	Clinical Data + Hs-cTnT \geq 5 ng/L + Measured Hs-cTnT
Primary endpoint	0.810 (0.775–0.846)	0.836 (0.806–0.866) 0.002 ^a	0.844 (0.814–0.874) 0.05 ^b
Secondary endpoint	0.847 (0.820–0.875)	0.871 (0.849–0.896) <0.0001 ^a	0.876 (0.854–0.898) 0.04 ^b
30 days			
Primary endpoint	0.817 (0.767–0.867)	0.839 (0.798–0.880) 0.05 ^a	0.840 (0.799–0.881) 0.6 ^b
Secondary endpoint	0.847 (0.811–0.883)	0.866 (0.837–0.895) 0.05 ^a	0.866 (0.837–0.896) 0.9 ^b

^a In comparison with the clinical model. ^b In comparison with the clinical + Hs-cTnT \geq 5 ng/L model.

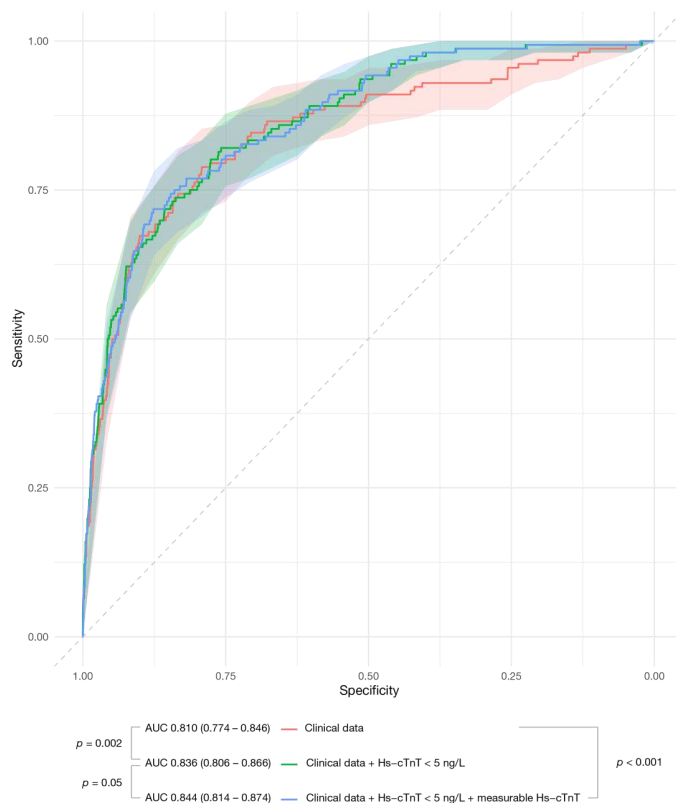


Figure 1. Discrimination accuracy (AUC with the 95% confidence intervals) of the predictive models for the primary endpoint. AUC = area under the receiver operating characteristic curve.

According to IDI and continuous NRI, the addition of undetectable hs-cTnT reclassified the risk over the clinical model (Table 4). Measurable hs-cTnT did not provide further risk reclassification.

Table 4. Risk reclassification for the primary endpoint after combining hs-cTnT and clinical data.

Adding Hs-cTnT \geq 5 ng/L to Clinical Data		Adding Measured hs-cTnT to Clinical Data Plus Hs-cTnT \geq 5 ng/L	
IDI	Continuos NRI	IDI	Continuos NRI
0.0090 (−0.0001–0.019) <i>p</i> = 0.05	0.2859 (0.1867–0.3422) <i>p</i> = 0.001	0.006 (−0.001–0.0211) <i>p</i> = 0.1	−0.0277 (−0.1106–0.0560) <i>p</i> = 0.6

IDI = integrated discrimination improvement. NRI = continuous net reclassification improvement.

3.4. Subgroup Analysis

Table 5 shows the results of the subgroup analysis according to age (\geq 70 or $<$ 70 years), gender, early or late presenters (\leq 180 or $>$ 180 min from pain onset to blood sample), and renal function (creatinine $<$ or \geq 1.3 mg/dL). The pattern was quite similar to that observed in the whole population. Measurable hs-cTnT outperformed undetectable hs-cTnT alone in late presenters. Remarkably, few patients (3.1%) had renal insufficiency, and hs-cTnT lacked a predictive value in this subgroup.

Table 5. Discrimination accuracy (C-statistic) of the predictive models for the primary (death or acute myocardial infarction) endpoint in different subgroups.

	Clinical Data	Clinical Data + Hs-cTnT \geq 5 ng/L	Clinical Data + Hs-cTnT \geq 5 ng/L + Measured Hs-cTnT
Age			
$<$ 70 years (<i>n</i> = 3487)	0.808 (0.762–0.853)	0.841 (0.804–0.879) 0.008 ^a	0.848 (0.811–0.885) 0.1 ^b
\geq 70 years (<i>n</i> = 989)	0.788 (0.709–0.864)	0.794 (0.720–0.868) 0.003 ^a	0.811 (0.741–0.880) 0.3 ^b
Gender			
Female (<i>n</i> = 2096)	0.853 (0.803–0.903)	0.874 (0.831–0.917) 0.1989 ^a	0.884 (0.843–0.925) 0.06 ^b
Male (<i>n</i> = 2380)	0.800 (0.753–0.846)	0.819 (0.778–0.860) 0.02 ^a	0.822 (0.780–0.864) 0.5 ^b
Time from chest pain onset to blood sample^c			
\leq 180 min (<i>n</i> = 1461)	0.781 (0.728–0.834)	0.805 (0.760–0.851) 0.04 ^a	0.806 (0.760–0.852) 1 ^b
$>$ 180 min (<i>n</i> = 2822)	0.848 (0.798–0.897)	0.874 (0.834–0.913) 0.04 ^a	0.889 (0.852–0.926) 0.03 ^b
Admission creatinine			
$<$ 1.3 mg/dL (<i>n</i> = 4337)	0.800 (0.761–0.838)	0.828 (0.796–0.860) 0.002 ^a	0.837 (0.805–0.869) 0.07 ^b
\geq 1.3 mg/dL (<i>n</i> = 139)	0.924 (0.870–0.977)	0.928 (0.876–0.981) 0.6 ^a	0.926 (0.872–0.980) 0.3 ^b

^a In comparison with the clinical model. ^b In comparison with the clinical + Hs-cTnT \geq 5 ng/L model. ^c 193 missing values not included.

4. Discussion

The two most distinctive characteristics of this study were the focus on patients with chest pain and normal first hs-cTnT at hospital arrival, and follow-up extended to one year. The main findings were: (1) Undetectable hs-cTnT alone had suboptimal sensitivity and discrimination accuracy for one-year and 30-day outcomes. (2) However, undetectable hs-cTnT added meaningful information to clinical data for risk assessment. (3) The best predictive ability was achieved considering not only whether hs-cTnT is above or below the detection limit but also the measurable values of hs-cTnT between the detection limit and the 99th percentile. Therefore, early risk stratification in these patients should not merely be based on whether hs-cTnT concentrations were detectable or not. Both clinical evaluation and the amount of hs-cTnT below the 99th percentile must be considered. These data should be taken into account for decision-making after a single negative hs-cTnT result in patients presenting to the emergency department with acute chest pain.

4.1. Undetectable hs-cTnT

Decision-making in patients with chest and normal hs-cTnT at hospital arrival is challenging. Overall, this subset is considered a low-risk population. Our data show a 3.9% rate of death or myocardial infarction and a 5.6% rate of death, myocardial infarction, or urgent revascularization at one year. Identifying which patients warrant hospitalization and which can be discharged but under close surveillance in the outpatient cardiology unit for a final diagnosis is crucial. The undetectable hs-cTn algorithm (hospital discharge if hs-cTn below the detection limit) is a very attractive approach, mainly because of its rapidity and simplicity [5,17,18]. A meta-analysis showed excellent negative predictive value, but sensitivity results showed some heterogeneity among centers [5]. In a recent study, 2.2% of patients with ST-segment elevation AMI had hs-cTnT concentration below the detection limit at presentation [19]. We found optimal negative predictive value, around 99%, but lower sensitivity at about 90%, for not only one-year but also 30-day events. Given the low prevalence of events, sensitivity is as important as negative predictive value. These data do not deny the importance of undetectable hs-cTnT as an indicator of lower risk. However, adding measurable hs-cTnT values improved predictive ability over the undetectable hs-cTnT approach; in other words, although hs-cTnT concentrations were below the 99th percentile, the higher they were, the worse the prognosis. In other studies, patients with detectable hs-cTn below the 99th had a higher risk of death and AMI at one year in comparison with patients with undetectable hs-cTn [4,20,21]. Furthermore, in another scenario such as cardiovascular risk stratification in the general population, measurable detectable concentrations of troponin within the reference values added incremental risk prediction over well-established prognosticators and could also be a marker of myocardial remodeling [22,23].

4.2. Clinical Data

Clinical data are of paramount importance for decision-making in patients with acute chest pain [3]. Clinical scores, such as the TIMI and HEART scores, which stem from before the high-sensitivity troponin era, can contribute to a better risk stratification [13,24,25]. In contrast, the GRACE score seems to be of limited value in low-risk patients such as those with initial normal hs-cTnT [13]. An extended algorithm, including clinical and ECG data, complemented the hs-cTnT 0/1-h algorithm for patient triage [26]. Clinical variables found to have prognostic value in our population were the previous history of hypercholesterolemia or myocardial infarction, effort-related chest pain and recurrence within 24 h, higher systolic blood pressure at admission (probably as a surrogate for hypertension), ST-segment depression, hemoglobin, and creatinine. In the graphical abstract, we proposed a management algorithm: (1) High-risk patients according to clinical data should be cautiously evaluated. (2) Low-risk patients with undetectable hs-cTnT could be early discharged. (3) In low-risk patients with detectable hs-cTnT, the amount of measured hs-cTnT

might be considered for decision making. Further studies combining detailed clinical data with hs-cTnT concentrations through machine learning could refine risk stratification [27].

4.3. Subgroup Analysis

The main results were reproduced across subgroups defined by age, gender, time from pain onset to blood sample, and creatinine levels. Measurable hs-cTnT contributed to risk stratification, especially in late presenters. As expected, few patients with renal insufficiency had normal troponin (3%). Remarkably, hs-cTnT lacked predictive value in these patients. Detectable troponin concentrations are often observed in renal dysfunction in the absence of ischemic heart disease, which might interfere with predictive accuracy [14,28].

4.4. Limitations

Although all consecutive patients during the study period were screened, the results of the study might be subject to some bias inherent to its retrospective design, as patient management was at the discretion of the attending physician. Besides, the study could be underpowered for 30-day events or subgroup analysis.

5. Conclusions

Patients presenting at the emergency department with acute chest pain and initial normal hs-cTnT concentrations have a non-negligible event rate at one year. Undetectable hs-cTnT alone showed suboptimal sensitivity for early risk stratification. However, combining clinical assessment, undetectable hs-cTnT, and measurable hs-cTnT concentrations below the 99th percentile (the higher they were, the worse the prognosis) could facilitate initial triaging of patients to further evaluation at the emergency department or early discharge with or without additional control at the outpatient cardiology unit.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm10081784/s1>. Figure S1: Patient screening and eligibility, Table S1: Predictive clinical data for the primary endpoint (one-year death or myocardial infarction).

Author Contributions: Conceptualization, J.S., A.F.-C. and J.N. (Julio Núñez); methodology, J.S., A.F.-C., J.N. (Julio Núñez); software, J.S. and A.F.-C.; formal analysis, J.S., A.F.-C. and J.N. (Julio Núñez); investigation, J.S., A.F.-C., E.V., S.G.-B., V.P., J.G., J.N. (Julio Núñez), J.N. (José Noceda) A.C. and A.P.; resources, J.S. and J.N. (Julio Núñez); data curation, J.S. and A.F.-C.; writing—original draft preparation, J.S. and A.F.-C.; writing—review and editing, J.S., A.F.-C., J.N. (José Noceda), J.N. (Julio Núñez) and G.M.; visualization, J.S. and A.F.-C. supervision, J.S. and J.N. (Julio Núñez); project administration, J.S.; funding acquisition, J.S. and J.N. (Julio Núñez). All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by grants from the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness through the Carlos III Health Institute: CIBERCV 16/11/00420, Madrid, Spain.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Clinical Research Ethics Committee of the University Hospital Clinic in Valencia; 28 September 2017.

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to the retrospective nature of the study using hospital electronic medical records.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy and ethical reasons.

Conflicts of Interest: J.S. reports speaker fees from Abbott Vascular. The remaining authors have nothing to disclose.

References

- Hess, E.P.; Brison, R.J.; Perry, J.J.; Calder, L.A.; Thiruganasambandamoorthy, V.; Agarwal, D.; Sadosty, A.T.; Silvilotti, M.L.; Jaffe, A.S.; Montori, V.M.; et al. Development of a Clinical Prediction Rule for 30-Day Cardiac Events in Emergency Department Patients With Chest Pain and Possible Acute Coronary Syndrome. *Ann. Emerg. Med.* **2012**, *59*, 115–125.e1. [\[CrossRef\]](#)
- Thygesen, K.; Alpert, J.S.; Jaffe, A.S.; Chaitman, B.R.; Bax, J.J.; Morrow, D.A.; White, H.D. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J. Am. Coll. Cardiol.* **2018**, *72*, 2231–2264. [\[CrossRef\]](#)
- Sanchis, J.; Bodí, V.; Núñez, J.; Bertomeu-González, V.; Gómez, C.; Bosch, M.J.; Consuegra, L.; Bosch, X.; Chorro, F.J.; Llàcer, À. New Risk Score for Patients with Acute Chest Pain, Non-ST-Segment Deviation, and Normal Troponin Concentrations. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2005**, *46*, 443–449. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Bularga, A.; Lee, K.K.; Stewart, S.; Ferry, A.V.; Chapman, A.R.; Marshall, L.; Strachan, F.E.; Cruickshank, A.; Maguire, D.; Berry, C.; et al. High-Sensitivity Troponin and the Application of Risk Stratification Thresholds in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome. *Circulation* **2019**, *140*, 1557–1568. [\[CrossRef\]](#)
- Pickering, J.W.; Than, M.P.; Cullen, L.; Aldous, S.; Avest, E.T.; Body, R.; Carlton, E.W.; Collinson, P.; Dupuy, A.M.; Ekelund, U.; et al. Rapid Rule-out of Acute Myocardial Infarction with a Single High-Sensitivity Cardiac Troponin T Measurement Below the Limit of Detection: A Colaborative Meta-Analysis. *Ann. Intern. Med.* **2017**, *166*, 715. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Twerenbold, R.; Neumann, J.T.; Sörensen, N.A.; Ojeda, F.; Karakas, M.; Boeddinghaus, J.; Nestelberger, T.; Badertscher, P.; Giménez, M.R.; Puelacher, C.; et al. Prospective Validation of the 0/1-H Algorithm for Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2018**, *72*, 620–632. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Sanchis, J.; Alquézar-Arbé, A.; Ordóñez-Llanos, J.; Bardají, A. High-sensitivity Cardiac Troponin for the Evaluation of Patients With Suspected ACS: A True or a False Friend? *Revista Española de Cardiología* **2019**, *72*, 445–448. [\[CrossRef\]](#)
- Giménez, M.R.; Wildi, K.; Wussler, D.; Koechlin, L.; Boeddinghaus, J.; Nestelberger, T.; Badertscher, P.; Sedlmayer, R.; Puelacher, C.; Zimmermann, T.; et al. Early kinetics of cardiac troponin in suspected acute myocardial infarction. *Revista Española de Cardiología* **2020**. [\[CrossRef\]](#)
- Collet, J.-P.; Thiele, H.; Barabato, E.; Barthélémy, O.; Bauersachs, J.; Bhatt, D.L.; Dendale, P.; Dorobantu, M.; Edvardsen, T.; Folliguet, T.; et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* **2021**, *42*, 1289–1367. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Pickering, J.W. The Need to Improve Derivation and Description of Algorithms to Rule-Out Patients With Possible Myocardial Infarction. *Circulation* **2019**, *139*, 1351–1353. [\[CrossRef\]](#)
- Greenslade, J.H.; Nayer, R.; Parsonage, W.; Doig, S.; Young, J.; Pickering, J.W.; Than, M.; Hammett, C.; Cullen, L. Validating the Manchester Acute Coronary Syndromes (Macs) and Troponin-Only Manchester Acute Coronary Syndromes (T-Macs) Rules for the Prediction of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting to the Emergency Department with Chest Pain. *Emerg. Med. J.* **2017**, *34*, 517–523. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Vigen, R.; Diercks, D.B.; Hashim, I.A.; Pandey, A.; Zhong, L.; Kutscher, P.; Fernandez, F.; Yu, A.; Bertulfo, B.; Molberg, K.; et al. Association of a Novel Protocol for Rapid Exclusion of Myocardial Infarction with Resource Use in a USA Safety Net Hospital. *JAMA* **2020**, *3*, e203359.
- Sanchis, J.; Valero, E.; Blas, S.G.; Barba, E.; Pernias, V.; Miñana, G.; Brasó, J.; Fernandez-Cisnal, A.; Gonzalez, J.; Noceda, J.; et al. Undetectable High-Sensitivity Troponin in Combination with Clinical Assessment for Risk Stratification of Patients with Chest Pain and Normal Troponin at Hospital Arrival. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care* **2020**, *9*, 567–575. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Thygesen, K.; Mair, J.; Giannitsis, E.; Mueller, C.; Lindahl, B.; Blankenberg, S.; Huber, K.; Plebani, M.; Biasucci, L.M.; Tubaro, M.; et al. How to Use High-Sensitivity Cardiac Troponins in Acute Cardiac Care. *Eur. Heart J.* **2012**, *33*, 2252–2257. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Robin, X.; Turck, N.; Hainard, A.; Tiberti, N.; Lisacek, F.; Sanchez, J.; Müller, M. Proc: An Open-Source Package for R and S+ to Analyze and Compare Roc Curves. *BMC Bioinform.* **2011**, *12*, 77. [\[CrossRef\]](#)
- survIDINRI: IDI and NRI for Comparing Competing Risk Prediction Models with Censored Survival Data; Version R package version 1.1-1. Available online: <https://cran.r-project.org/web/packages/survIDINRI/survIDINRI.pdf> (accessed on 5 April 2021).
- Sandoval, Y.; Nowak, R.; deFilippi, C.R.; Christenson, R.H.; Peacock, W.F.; McCord, J.; Limkakeng, A.T.; Sexter, A.; Apple, F.S. Myocardial Infarction Risk Stratification with a Single Measurement of High-Sensitivity Troponin I. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2019**, *74*, 271–282. [\[CrossRef\]](#)
- Body, R.; Morris, N.; Collinson, P. Single test rule-out of acute myocardial infarction using the limit of detection of a new high-sensitivity troponin I assay. *Clin. Biochem.* **2020**, *78*, 4–9. [\[CrossRef\]](#)
- Wereski, R.; Chapman, A.R.; Lee, K.K.; Smith, S.W.; Lowe, D.J.; Gray, A.; Mills, N.L. High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentrations at Presentation in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol.* **2020**, *5*, 1302–1304. [\[CrossRef\]](#)
- Shah, A.S.V.; Anand, A.; Sandoval, Y.; Lee, K.K.; Smith, S.W.; Adamson, P.D.; Chapman, A.R.; Langdon, T.; Sandeman, D.; Vaswani, A.; et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: A cohort study. *Lancet* **2015**, *386*, 2481–2488. [\[CrossRef\]](#)
- Mills, N.L.; Omland, T. Cardiac Troponin to Guide the Use of Noninvasive Testing in Patients Ruled out for Myocardial Infarction. *Circulation* **2019**, *139*, 1655–1657. [\[CrossRef\]](#)

22. Farmakis, D.; Mueller, C.; Apple, F.S. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *Eur. Hear. J.* **2020**, *41*, 4050–4056. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Clerico, A.; Zaninotto, M.; Passino, C.; Aspromonte, N.; Piepoli, M.F.; Migliardi, M.; Perrone, M.; Fortunato, A.; Padoan, A.; Testa, A.; et al. Evidence on clinical relevance of cardiovascular risk evaluation in the general population using cardio-specific biomarkers. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2021**, *59*, 79–90. [[CrossRef](#)]
24. Antman, E.M.; Cohen, M.; Bernink, P.J.L.M.; McCabe, C.H.; Horacek, T.; Papuchis, G.; Mautner, B.; Corbalan, R.; Radley, D.; Braunwald, E. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non–St Elevation Mi: A Method for Prognostication and Therapeutic Decision Making. *JAMA* **2000**, *284*, 835. [[CrossRef](#)]
25. Six, A.J.; Backus, B.E.; Kelder, J.C. Chest pain in the emergency room: Value of the HEART score. *Neth. Hear. J.* **2008**, *16*, 191–196. [[CrossRef](#)]
26. Nestelberger, T.; Boeddinghaus, J.; Wussler, D.; Twerenbold, R.; Badertscher, P.; Wildi, K.; Miró, Ò.; López, B.; Martin-Sanchez, F.J.; Muzyk, P.; et al. Predicting Major Adverse Events in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2019**, *74*, 842–854. [[CrossRef](#)]
27. Than, M.P.; Pickering, J.W.; Sandoval, Y.; Shah, A.S.; Tsanas, A.; Apple, F.S.; Blankenberg, S.; Cullen, L.; Mueller, C.; Neumann, J.T.; et al. Machine Learning to Predict the Likelihood of Acute Myocardial Infarction. *Circulation* **2019**, *140*, 899–909. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Twerenbold, R.; Badertscher, P.; Boeddinghaus, J.; Nestelberger, T.; Wildi, K.; Puelacher, C.; Sabti, Z.; Gimenez, M.R.; Tschirky, S.; Lavallaz, J.D.F.D.; et al. 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation* **2018**, *137*, 436–451. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

14 Anexo 1. Publicaciones derivadas de esta tesis doctoral

14.1 Clinical History and Detectable Troponin Concentrations below the 99th Percentile for Risk Stratification of Patients with Chest Pain and First Normal Troponin

Fernández-Cisnal A, Valero E, García-Blas S, Pernias V, Pozo A, Carratalá A, González J, Noceda J, Miñana G, Núñez J, Sanchis J. Clinical History and Detectable Troponin Concentrations below the 99th Percentile for Risk Stratification of Patients with Chest Pain and First Normal Troponin. *J Clin Med.* 2021 Apr 20;10(8):1784. doi: 10.3390/jcm10081784. PMID: 33923925; PMCID: PMC8073372.

1 **Derivation and External Validation of Machine-Learning- Models for** 2 **Risk Stratification in Chest Pain with Normal Troponin**

3
4 Agustín Fernández-Cisnal, MD^{a*}; Pedro Lopez-Ayala, MD^{b*}; Valero, Ernesto, MD,
5 PhD^a; Luca Koechlin, MD^b; Catarralá, Arturo, MD, PhD^c; Jasper Boeddinghaus, MD^b;
6 Noceda, José, MD, PhD^d; Thomas Nestelberger, MD^b; Miró Andreu, Òscar, MD, PhD^e;
7 Núñez, Julio, MD, PhD^f; Christian Mueller, MD^b; and Juan Sanchis, MD, PhD^a

8
9 ^a Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario de València, Instituto de
10 Investigación Sanitaria (INCLIVA), University of València, Centro de Investigación
11 Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), València, Spain.

12 ^b Cardiovascular Research Institute Basel (CRIB) and Department of Cardiology,
13 University Heart Center Basel, University Hospital Basel, University of Basel,
14 Switzerland

15 ^cClinical Biochemistry Department, Hospital Clínico Universitario de València, Instituto
16 de Investigación Sanitaria (INCLIVA), 46010 València, Spain

17 ^d Emergency Department, Hospital Clínico Universitario de València, Instituto de
18 Investigación Sanitaria (INCLIVA), 46010 València, Spain

19 ^e Emergency department, Hospital Clinic, Barcelona, Catalonia, Spain

20
21 *Dr. Fernández-Cisnal and Dr. Lopez-Ayala contributed equally to this manuscript and
22 should be considered first authors.

23
24 **Brief title:** Machine-learning in chest pain and normal troponin

25
26 **Word count:** 5000

27
28 **Sources of funding:** This work was supported by grants from the Spanish Ministry of
29 Economy and Competitiveness through the Carlos III Health Institute: CIBERCV
30 16/11/00420, Madrid, Spain. APACE was supported by research grants from the Swiss
31 National Science Foundation, the Swiss Heart Foundation, the European Union, the
32 Cardiovascular Research Foundation Basel, the University Hospital Basel, the University
33 of Basel, Abbott, Beckman Coulter, Roche, Ortho Clinical Diagnostics, Quidel, Siemens,
34 and Singulex.

35
36 **Disclosures:** Dr. Lopez-Ayala has received research grants from the Swiss Heart
37 Foundation (FF20079 and FF21103) and speakers honoraria from Quidel, paid to the
38 institution, outside the submitted work. Dr. Koechlin received a research grant from the
39 Swiss Heart Foundation, the University of Basel, the Swiss Academy of Medical
40 Sciences and the Gottfried and Julia Bangerter-Rhyner Foundation, as well as the
41 “Freiwillige Akademische Gesellschaft Basel” and speaker honoraria from Roche
42 Diagnostics. Dr. Boeddinghaus received research grants from the University of Basel, the
43 University Hospital of Basel, the Division of Internal Medicine, the Swiss Academy of
44 Medical Sciences, the Gottfried and Julia Bangerter-Rhyner Foundation, the Swiss
45 National Science Foundation (P500PM_206636), and speaker honoraria from Siemens,
46 Roche Diagnostics, Ortho Clinical Diagnostics, and Quidel Corporation. Dr.
47 Boeddinghaus received research grants from the University of Basel, the University
48 Hospital of Basel, the Division of Internal Medicine, the Swiss Academy of Medical
49 Sciences, the Gottfried and Julia Bangerter-Rhyner Foundation, the Swiss National
50 Science Foundation (P500PM_206636), and speaker honoraria from Siemens, Roche

1 Diagnostics, Ortho Clinical Diagnostics, and Quidel Corporation. Dr. Mueller has
2 received research grants from the Swiss National Science Foundation, the Swiss Heart
3 Foundation, the KTI, the European Union, the University Basel, the University Hospital
4 Basel, Abbott, Astra Zeneca, Beckman Coulter, BRAHMS, Idorsia, Novartis, Ortho
5 Clinical Diagnostics, Quidel, Roche, Siemens, Singulex, and Sphingotec, as well as
6 speaker/consulting honoraria from Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS,
7 Daiichi Sankyo, Idorsia, Osler, Novartis, Roche, Sanofi, Siemens, and Singulex, all paid
8 to the institution. The remaining authors have nothing to disclose.
9

10 **Correspondence:** Dr. Juan Sanchis
11 Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010
12 Valencia. Spain
13 E-mail: sanchis_juafor@gva.es
14 Twitter: @JuanSanchisFor
15

16 **Tweet:** A machine learning model allows, in a external validation cohort, a safe and
17 early discharge in 37.9% of patients consulting for chest pain and a first high sensitivity
18 troponin <p99. #troponin #machinelearning
19

20 **Acknowledgements**

21 We are indebted to the patients who participated in the study and to the emergency
22 department staff as well as the laboratory technicians of all participating sites for their
23 most valuable efforts.
24

1 **Abstract (250 words)**

2 **Background:** Risk stratification of patients with chest pain and a high-sensitivity cardiac
3 troponin T (hs-cTnT) concentration <upper reference limit (URL) is challenging.

4 **Objectives:** To develop and externally validate clinical models for risk prediction of 90-
5 days death or myocardial infarction in patients presenting to the emergency department
6 with chest pain and an initial hs-cTnT concentration <URL.

7 **Methods:** Four machine learning-based models and one logistic regression (LR) model
8 were trained on 4075 patients (single-center Spanish cohort) and externally validated on
9 3609 patients (international prospective APACE cohort). Models were compared with
10 GRACE and HEART scores and a single undetectable hs-cTnT-based strategy (u-cTn;
11 hs-cTnT<5ng/L and time from symptoms onset>180 minutes). Probability thresholds for
12 safe discharge were derived in the derivation cohort.

13 **Results:** The endpoint occurred in 105 (2.6%) patients in the training set and 98 (2.7%) in
14 the external validation set. Gradient boosting full (GBf) showed the best discrimination
15 (AUC=0.808). Calibration was good for the reduced NNET and LR models. GBf
16 identified the highest proportion of patients for safe discharge (36.7% vs 23.4% vs
17 27.2%; GBf vs LR vs u-cTn, respectively) with similar safety (missed endpoint per 1000
18 patients: 2.2 vs. 3.5 vs. 3.1, respectively). All derived models were superior to the
19 HEART and GRACE scores (p<0.001).

20 **Conclusion:** Machine learning and logistic regression prediction models were superior to
21 the HEART, GRACE and u-cTn for risk stratification of patients with chest pain and a
22 baseline hs-cTnT<URL. GBf models best balanced discrimination, calibration and
23 efficacy reducing the need for serial hs-cTn determination by more than one-third.
24

25 **Clinical Trial Registration:** ClinicalTrials.gov number, NCT00470587,
26 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00470587>

27
28 **Key words:** Troponin, Prediction, Machine Learning, Myocardial infarction
29

30 **Condensed abstract**

31 Risk stratification of patients with chest pain and a high-sensitivity cardiac troponin T
32 (hs-cTnT) concentration <upper reference limit (URL) is challenging. We developed 4
33 machine learning models [two with gradient boosting [GBf] and two with neural
34 networks [NNETf]) and a logistic regression in a single center Spanish cohort and
35 externally validated in an international multicenter cohort. GBf showed the best
36 calibration (AUC=0.808) and identified the highest proportion of patients for safe
37 discharge (36.7%). LR presented the best calibration. GBf models best balanced
38 discrimination, calibration and efficacy reducing the need for serial hs-cTn determination
39 by more than one-third.
40

41 **Clinical Perspectives**

- 42
- 43 • Competency in patient care and procedural skills: The GBf model can discharge
44 safely more than 1 in 3 patients with chest pain and a first hs-cTnT below the 99th
45 percentile.
 - 46 • Translational outlook: GBf could be implemented as a valuable model for
47 decision making in the emergency department for patients with chest pain and a
48 single hs-cTnT concentration below the 99th percentile.

- 1 **Abbreviations**
- 2 ECG – Electrocardiogram
- 3 ED – Emergency department
- 4 eGFR – Estimated glomerular filtration rate
- 5 ESC – European Society of Cardiology
- 6 GB – Gradient boosting
- 7 Hs-cTnT – High sensitivity cardiac troponin T
- 8 IQR – Interquartile range
- 9 LVH – Left ventricular hypertrophy
- 10 LBBB – Left bundle branch block
- 11 LR – Logistic regression
- 12 MI – Myocardial infarction
- 13 ML – Machine learning
- 14 NNET – Artificial neural network
- 15 NPV – Negative Predictive Value
- 16 NSTEMI – Non-ST elevation myocardial infarction
- 17 PPV – Positive Predictive Value
- 18 ROC-AUC – Receiver operating characteristic curves – Area under the curve
- 19 u-cTn: Single undetectable hs-cTn determination strategy
- 20 STEMI – ST elevation myocardial infarction

1 **Introduction**

2 Chest pain is a leading cause of visits to the emergency department (ED) (1). Up to 78%
3 of patients show a first high-sensitivity cardiac troponin (hs-cTn) concentration below the
4 upper reference limit (URL) at ED arrival (2). These patients constitute a large and
5 heterogeneous population with an overall low risk (3–6). The immediate discharge after a
6 single hs-cTn determination below the URL avoiding serial hs-cTn measurements, would
7 substantially reduce the length of stay and thereby costs in the ED. However, around 2-
8 4% of patients with a single hs-cTn below the URL suffer from adverse cardiovascular
9 events at 30-90 days (5–7).

10 In the past, several clinical scores were derived to estimate the prognosis of acute
11 coronary syndromes (GRACE and TIMI scores) or patients presenting to the ED with
12 chest pain (HEART) (8–10). More recent algorithms, such as the ESC 0/1-hour or the
13 ESC 0/2-hour algorithm (3, 11) or MI³(12) take into account assay-specific hs-cTnT/I
14 concentrations (13) but not consider or ECG (14). On the other hand, the 2-hour
15 accelerated diagnostic protocol (ADAPT) and Emergency Department Assessment of
16 Chest Pain Score (EDACS) pathways (15, 16) combine clinical features,
17 electrocardiographic and hs-cTnT determinations with good performance in a low risk
18 setting but requiring serial hs-cTnT determinations.

19 From a statistical standpoint, traditional clinical risk scores either dichotomized
20 continuous variables or forced them to be linear, failed to explore interactions (18)
21 reducing model performance. Machine learning (ML) methods may be able to overcome
22 some of the above limitations, capturing high-dimensional, non-linear relationships,
23 improving performance (17).

24 In this study, we aimed to: (i) assess the performance of the HEART and GRACE
25 scores in patients presenting to the ED with chest pain and an initial hs-cTnT

1 concentration below the URL, (ii) derive and internally validate new prediction models
2 for improving risk stratification, and (iii) externally validate the derived models in a large
3 prospective international diagnostic study. The ultimate goal was to identify a sub-group
4 of very-low-risk patients that could be early and safely discharged after a single hs-cTnT
5 determination.

6

1 **Methods.**

2 ***Study design, setting and patients***

3 Models were derived in a retrospective cohort involving consecutive patients presenting
4 to the ED of the Hospital Clínico Universitario de València (Spain) with a complaint of
5 chest pain, without persistent ST-segment elevation in the initial ECG and a first hs-cTnT
6 concentration <99th percentile (14 ng/L). The study period was from July 2016 to
7 February 2019. Patients were excluded if (a) ECG evidence of ischemia defined by
8 transient ST-segment elevation or dynamic ST segment/T wave changes, or b) potential
9 causes of myocardial increased oxygen demand such as tachyarrhythmias (>100
10 beats/minute) or bradyarrhythmias (<50 beats minutes) or c) evident non-ischemic causes
11 of chest pain after an initial clinical diagnostic work-up (**Supplemental Figure 1**). The
12 study was reviewed and approved by the Clinical Research Ethics Committee of the
13 Hospital Clínico Universitario de València and written informed consent was obtained
14 from all patients. Preliminary analyses have been previously published(14, 18).

15 The Advantageous Predictors of Acute Coronary syndromes Evaluation (APACE)
16 study was used as the external validation cohort. APACE is an independent prospective
17 international multicentre study, recruiting adult patients presenting to the ED with
18 symptoms suggestive of MI (URL: <https://clinicaltrials.gov>; Unique identifier:
19 NCT00470587; **Supplemental Figure 1**) (19–21). APACE was approved by the local
20 ethics committees and written informed consent was obtained from all patients.

21 Reporting is in accordance with the Transparent Reporting of a multivariable
22 prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis statement (TRIPOD) (22)
23 (**Supplemental Table 1**).

24 Details about data extraction and follow-up could be found in the **Supplemental**
25 **Methods.**

1 **Cardiac troponin testing**

2 In both cohorts, cardiac troponin was measured using a high-sensitivity cardiac troponin
3 T assay (Elecsys 2010 system, Roche Diagnostic, Rotkreuz, Switzerland), with a limit of
4 detection (LoD) of 5ng/L an upper reference limit cut-off of 14 ng/L, and a coefficient of
5 variation <10% at 13 ng/L.

6 ***Endpoint measure***

7 The endpoint was death or MI at 90 days (including index MI). MI was defined and hs-
8 cTnT was interpreted as recommended in current guidelines (23–25). MI was diagnosed
9 by a hs-cTnT rising and/or falling pattern with at least one concentration >99th percentile
10 along with clinical evidence of acute myocardial ischemia. The endpoint adjudication
11 process is described in detail in the **Supplemental Methods**.

12 **Candidate Predictors, predictor selection and sample size calculation**

13 We followed the criteria by Riley et al (26) we calculated a minimum sample size of 2639
14 patients with 68 events to derivate a model with 20 degrees of freedom (**Supplemental**
15 **Methods**).

16 Potential candidate predictors to include in the multivariable model were selected
17 based on literature review (14, 18, 27), current guidelines (3) and clinical meaningfulness.
18 Thirty-eight potential predictors of interest were identified in the derivation data set.
19 Potential predictor selection is explained in the **Supplemental Methods**. After prediction
20 selection, the 15 candidate predictors for constructing the full models are those appearing
21 in the **Figure 1**.

22 ***Derivation and internal validation of machine learning models***

23 The derivation cohort was randomly split into two datasets: a training (80%) cohort,
24 which was used to train the four machine learning (ML) models and tune their
25 hyperparameters, and an internal validation (20%) cohort (test cohort), which was used to

1 test the derived models on independent (unseen) patients (**Supplemental methods and**
2 **Supplemental Figure 2**). Performance of ML models was assessed in the test cohort.

3 Two machine learning algorithms were used to train the models: gradient boosting
4 (GB) and artificial neural network (NNET). Details regarding GB and NNET can be
5 found in the **Supplemental methods**. Full models will be named from here on as GB full
6 (GBf) and reduced (GBr) and NNET full (NNETf) and reduced (NNETr).

7 *Derivation and internal validation of logistic regression model*

8 All patients in the derivation cohort were used to fit a multivariable logistic regression
9 model with 15 candidate predictors. Continuous variables were transformed with
10 restricted cubic splines with three spline knots were placed at 0.1, 0.5 and 0.9 percentiles
11 of each variable marginal distribution. To account for model overfitting (optimism),
12 internal validation was performed with a bootstrapping procedure described in detail in
13 the **Supplemental Methods**)

14 Individual thresholds for safe discharge were selected (in the train set for ML
15 models and in the whole cohort for LR models) to allow a sensitivity and negative
16 predictive value (NPV) higher than 99.5%, based on an international survey of acceptable
17 (28) and previous studies on risk stratification thresholds for chest pain (29).

18 **GRACE and HEART Scores**

19 GRACE and HEART scores were calculated as recommended (8). The safe discharge
20 assignment was performed using recommended cut-offs (GRACE for non-ST segment
21 elevation acute coronary syndrome -6 months death/MI-: ≤ 77 ; HEART ≤ 3 (9)).

22 **Single undetectable hs-cTn determination strategy (u-cTn)**

23 Patients were triaged to safe discharge if the hs-cTnT concentration at presentation was
24 undetectable (below the LoD ; < 5 ng/L) and time since chest pain onset > 3 hours (30).

25 **External validation**

1 Models were applied and predicted probabilities calculated for each patient in the
2 APACE cohort. A recalibration was not performed. Sample size calculation for external
3 validation of the multivariable models in the APACE cohort was performed following the
4 recommendations by Riley et al (31) (**Supplemental methods**).

5 **Statistical analyses**

6 Model discrimination was assessed by means of the area under the receiving
7 characteristic curve (AUC). Confidence intervals of areas under the curve and P values
8 for comparison of AUCs were calculated according to DeLong et al (32). Model
9 calibration was assessed visually using calibration curves with a Loess-smoothing fit,
10 offering a visualization of the agreement between observed and predicted probabilities.
11 Calibration intercept and calibration slope were also reported.

12 To study the performance of the derived safe discharge cut-offs, safety was
13 assessed as the sensitivity and NPV of ruling out the outcome and efficacy was quantified
14 by the proportion of patients triaged toward safe discharge. All models were compared to
15 the u-cTn.

16 Subgroup analyses were performed for sex, age, diabetes mellitus, and early
17 presenters (≤ 3 hours). A sensitivity analysis was performed in all patients (e.g., including
18 patients with arrhythmia, structural heart disease or heart failure) arriving to the ED with
19 chest pain and an admission hs-cTnT ≤ 14 ng/L in the APACE cohort (**Supplemental**
20 **Figure 3**).

21 All statistical analyses were performed using the R statistical computing
22 environment (version 4.0.2). All packages can be found in the **Supplemental Material**.
23 A web-based tool can be found on (<https://fecia82.shinyapps.io/Troponin>) to calculate
24 individual endpoint probabilities (**Figure 1**)

25 .

1 **Results**

2 *Patient characteristics*

3 The derivation cohort comprised a total of 4075 patients of whom 105 patients (2.6%)
4 developed the primary endpoint (10 deaths [0.2%], and 96 MI [2.4%]). The median age
5 was 56.0 [44.0;68.0] years and 2162 (53.1%) were male. The external validation cohort
6 comprised 3609 patients, of whom 98 (2.7%) suffered the primary endpoint (13 deaths
7 [0.3%], and 85 MI [2.4%]). The median age was 54.0 [44.0;66.0] years and 2322 (64.3%)
8 were male. Both cohorts were comparable for endpoint prevalence and baseline variables
9 (**Table 1**) and distribution of linear predictors were very similar between both cohorts
10 (**Supplemental Figure 4**). Training (derivation) and test (internal validation) sets in the
11 derivation cohort were similar (**Table 1**). Patients suffering the endpoint were older, with
12 a higher prevalence of cardiovascular risk factors and previous history of cardiovascular
13 disease, higher blood pressure at admission, shorter time from symptoms to hs-cTnT
14 determination, and higher concentrations of hs-cTnT and creatinine (**Supplemental**
15 **Table 2**).

16 *Diagnostic performance of the GRACE and HEART Scores and the u-cTn*

17 The discrimination ability of the GRACE and HEART scores was low-to-moderate (AUC
18 0.632 [95%CI 0.578-0.686], and 0.758 [95%CI 0.709-0.806], respectively) and both
19 scores showed poor calibration (**Supplemental Figure 5**) in the derivation cohort.
20 Application of u-cTn safe discharged 29.1% of patients, with a sensitivity and NPV of
21 97.14% and 99.74%, respectively (**Table 2**).

22 *Model derivation and internal validation*

23 Models' performances in the training and test cohorts are shown in **Supplemental Table**
24 **3**. GB models had the best discrimination the internal validation cohort (GBf AUC=0.928
25 95% CI: 0.878-0.977; GBr AUC=0.922, 95%CI: 0.867-0.977), higher than NNET and LR

1 (Table 2 and Supplemental Figure 6). GB and reduced models AUCs were similar
2 (Supplemental Table 3). Diagnostic accuracy of the LR model was high (optimism
3 corrected AUC=0.846) and presented a good calibration after shrinkage. NNET models
4 presented a better calibration than GB models that tended to underestimate risks, mainly
5 for predicted probabilities >5% (Supplemental Figure 5).

6 Variable importance varied by ML model. Time from chest pain onset was the
7 most important variable in GB models but not in NNET or LR. Recurrent chest pain in
8 the last 24 hours, hs-cTnT concentrations below the 99th percentile, and ST-segment
9 depression were important variables in all models (Supplemental Table 4, Figure 2).

10 *Safe discharge thresholds*

11 The threshold values from the training cohort that achieved the prespecified NPV >99.5%
12 are shown in the Table 2. When applied in the internal validation cohort, all thresholds
13 gave a NPV and sensitivity of 100%. GBf was the model that identified a greater
14 proportion (39.63%) of patients for safe discharge, followed by GBr (35.21%) NNETf
15 (30.67%), LR (23.75%) and NNETr (21.22%). None of the patients identified for safe
16 discharge developed the endpoint at 90 days (Table 2).

17 *External validation*

18 The main diagnostic performance findings of the external validation for all 5 derived
19 models are shown in Table 3. GBf presented the highest AUC with no differences with
20 GBr ($GBf_{AUC} = 0.808$ [95%CI: 0.769-0.846] vs $GBr_{AUC} = 0.798$ [95%CI: 0.754-0.841], p
21 = 0.184) but higher than NNETf (Supplemental Table 5, Figure 3). GBf showed an
22 AUC higher than LR ($LR_{AUC} = 0.781$ [95% CI: 0.736-0.825, $p=0.06$). Calibration
23 remained reasonable for GB models (GBf intercept 0.62 [0.41-0.84], slope 0.76 [0.63-
24 0.90]), good for NNET models (NNETr intercept 0.17 [-0.04-0.37], slope 1.11 [0.89-
25 1.32]) and LR (intercept 0.16 [-0.05-0.37], slope 0.81 [0.65-0.82]). Within risks between

1 0 and 5% LR and NNETr presented a very strong agreement between observed and
2 predicted probabilities (**Figure 4**).

3 The diagnostic performance of the safe discharge thresholds calculated in the
4 derivation cohort appears in **Table 3 and Central Illustration**. GBf safely discharged the
5 highest proportion of patients (36.7%, NPV 99.8%, sensitivity 96.9%, missed endpoint
6 occurrences per 1000 patients: 2.2). Application of u-cTn safely discharged 27.1% of
7 patients, with an NPV and sensitivity of 99.7% and 96.9%, respectively, with a missed
8 endpoint occurrence per 1000 patients of 3.1. **Supplemental Table 6** shows patient
9 characteristics of false negatives for each model. The subgroup analysis showed similar
10 NPV performance across the different subgroups (**Supplemental Figure 7**).

11 The sensitivity analysis, externally validating all derived prediction models in an
12 unselected sample (n = 3871), showed similar performance in comparison with the main
13 analysis (**Supplemental Table 7**). GBf slightly increased its discrimination performance
14 with an AUC of 0.820, higher than LR (AUC 0.780, p=0.04).

15

1 **Discussion**

2 In this study, we developed and externally validated five multivariable models for
3 predicting 90-days all-cause death or MI (including the index-event) in patients
4 consulting to the ED with chest pain and a first hs-cTnT concentration in the normal
5 range. We report eight major findings.

6 **First**, GRACE and HEART scores had a moderate discrimination and a poor calibration.
7 All 5 derived models had better performance. **Second**, the relative importance of clinical
8 variables in all of our models was high (8, 15). Clinical assessment in chest pain is
9 paramount to allow a safe discharge (14, 18), especially in the context of a first hs-cTnT
10 determination <99th percentile. An outstanding variable was the hs-cTn at admission, in
11 line with previous studies (18, 33), confirming that undetectable concentrations of hs-cTn
12 (18) or detectable but <99th percentile (33), have a significant prognostic value. **Third**,
13 among the 5 derived multivariable prediction models, GB models achieved the highest
14 discrimination in both training and test sets in the derivation cohort as well as in the
15 external validation cohort. Although in the derivation cohort GB models had a superior
16 AUC compared to the other models in the external validation cohort this difference
17 disappears. **Fourth**, calibration in the external validation was good for the NNETr
18 (intercept 0.17, slope 1.11) and LR model (intercept 0.16, slope 0.81). For the GB
19 models, calibration suggested underestimation and extreme risk predictions (intercept
20 0.62 and slope 0.76). However, agreement between predicted and observed risks, was
21 good between 0 and 5%, the range where most of the predicted risks fell in. **Fifth**, all 5
22 safe discharge thresholds derived in the derivation cohort showed a high safety in the
23 external validation cohort. The GBf model achieved the largest proportion of safe
24 discharge (36.7%), followed by GBr (31.8%). **Sixth**, when compared to the u-cTn the
25 GBf and GBr models acquired a larger proportion of safe discharge patients (27.1% vs

1 36.7% vs 31.8%, respectively), with a comparable safety among all three strategies. This
2 represents an absolute increase of 9.6% in the proportion of patients discharged, which
3 would imply an important reduction in the need for a second hs-cTn determination and,
4 consequently, of ED resources consumption. In contrast to the u-cTn, the lowest risk
5 category from the GRACE and HEART scores achieved a higher proportion of patients
6 triaged to discharge (58.29% vs 63.4%), albeit a very low safety (sensitivity 61.22% and
7 74.48% for GRACE and HEART, respectively). **Seventh**, when taking into account
8 discrimination, calibration and proportion of patients discharged after applying safe
9 discharge thresholds, the GBf model seems to best weight all three -performance metrics
10 and provide the best trade-off between safety and efficacy for safe discharge.

11 The concept of the derived models is in line with current clinical practice
12 guidelines, which highlight the use of clinical characteristics, the ECG and hs-cTn (3) for
13 initial risk stratification in patients presenting to the ED with chest pain. However, the
14 derived models go beyond current clinical guidelines by allowing for the complex and
15 non-linear ways in which each feature may interact between them, and combining each
16 feature in a single model.

17 Machine learning-based models using also GB approaches have been derived for
18 the early diagnosis of NSTEMI among patients presenting to the ED(12), but we are not
19 aware of the derivation of machine-learning models for risk stratification in patients
20 presenting to the ED with a first hs-cTnT concentration <URL. This population have been
21 considered as low-risk patients but around 3% of patients suffer from adverse
22 cardiovascular events at 30 days (5–7). Previous studies have found that measurable hs-
23 cTn concentrations below the URL have important prognostic implications with a higher
24 the probability of MACE at 180 days, 2 and 5 years(4, 5, 14). Therefore, prediction
25 models for this special population are warranted.

1 Previous studies reported achieving rule-out proportions of up to 66% by
2 combining clinical scores (HEART score, EADCS score) and hs-cTn <99th percentile
3 with a NPV up to 99.19%(34). In concordance with that, in the derivation cohort a
4 HEART score≤3 identified a 73.71% of the patients for safe discharge but its NPV and
5 sensitivity fell to 98.33% and 64.76%, respectively, and the endpoint occurred in more
6 than 1% of patients. The derived models were able to directly discharged up to 37% of
7 patients, with a very high safety. A strategy to safe discharge patients with hs-cTn <99th
8 percentile should equilibrate a high proportion of patients to discharge with an optimal
9 safety. Proper safety in this population is not clearly defined. It's generally accepted a
10 sensitivity >99% or an NPV>99.5% for 30 days MACE based on a clinical survey (28),
11 but it should be taken into account that this particular statistic and threshold is intended
12 for MI diagnosis in a non-selected population. We decided to include all-cause death in
13 the primary endpoint and not only MI because the objective of this study was to identify
14 patients that can be safely discharged from the ED with a single hs-cTn determination and
15 not only to rule out MI. Moreover, 90 days is a reasonable time to perform a regular
16 ischemia test in case of, despite a very low probability predicted, a high clinical suspicion
17 of ischemic cause persists.

18 One of the reasons why our model performed better than the scores currently used
19 in clinical practice might be the difference in the derivation of the models in terms both of
20 endpoint and timepoint. TIMI and GRACE were derived in unstable angina and NSTEMI
21 patients for predicting death or MI in very different timepoints (14 days and 6 months)
22 and the ESC 0-1h was intended to detect MI at presentation (not death or MACE at 90
23 days). The HEART score is the most comparable one, in terms of endpoint (death or MI)
24 and timepoint (30 days) to our models, and therefore had a better performance for the 90
25 days-MACE endpoint. Hs-cTn concentrations, even below URL, are known to be

1 associated with poorer outcomes(4, 5, 35) so models for longer term outcome that
2 incorporate hs-cTn in a continuous manner will perform better. HEART and GRACE do
3 incorporate troponin but categorizing it at the 99th percentile worsens prediction
4 performance. From a methodological/statistical perspective the comparison is not
5 completely appropriate, as the endpoint and timepoint differ considerably, hence favoring
6 our newly developed model but GRACE/HEART/u-cTn strategies are being used in
7 current practice for triaging patients arriving to the ED with chest pain (36). Therefore,
8 the comparison has clinical sense because those are the strategies currently used.

9 Clinical risk scores have been essential tools in diagnosis and prognosis
10 assessment and in clinical decision making. These scores assign a certain number of
11 points to each variable, derived from rounded odds ratios of LR models. The design of
12 these scores with a categorization of continuous variables and rounding odd-ratios to get
13 integer points implies a loss of information, and this results in a worsening of the score's
14 performance(22, 37, 38). Internet access and smartphones are widely available in the ED
15 setting and LR or ML algorithms can be easily calculated in a matter of seconds. (13, 43).
16 We provide a simple web application (<https://fecia82.shinyapps.io/Troponin>) that
17 calculates each patient risk estimation based on clinical characteristics and returns a
18 recommendation for discharge or not. It also shows the estimated risk, NPV, and,
19 graphically, the number of patients in each 1000 in which death/MI could occur at 90
20 days (**Figure 1**). We think that showing both clear and univocal recommendations for
21 discharge or not and easily comprehensible risk metrics helps the ED clinician to take
22 rapid and reliable decisions in very-low risk.

23 Reduced GB models (GBr and NNETr) had a good performance in the external
24 validation in terms of discrimination with a similar drop in the AUC than full models and
25 similar calibration. The proportion of patients for safe discharge was lower (GBf 36.7%

1 vs GBr 31.8%; NNETf 26.9%. We think that changing from 15 to 8 variables is not worth
2 the drop in the proportion of safe discharge. Nevertheless, both models (GBf and GBr)
3 are available in the web application.

4 Some limitations should be taken into account when interpreting the results of this
5 study. First, the retrospective and single centre nature of the Valencia cohort may
6 introduce selection bias. Nevertheless, baseline characteristics and outcome prevalence in
7 the derivation cohort were comparable with the external validation cohort hence bias
8 seems to be small. Second, a significant number of patients were excluded due to evident
9 non ischemic causes of chest pain that could co-exist in patients with myocardial
10 infarction. The aim of our models was to assess the risk of chest pain patients with a hs-
11 cTn below the URL in order to guide a safe discharge from the ED or continue with the
12 ED work-out process. While waiting for the hs-cTn determination (turnaround time of 60
13 minutes) some diagnosis could arise as evident to the physician. It would have no sense to
14 apply our models to those patients in which a decision, due to evident and obvious
15 clinical reasons. To check a possible selection bias a sensitivity analysis was done
16 including all patients with chest pain, with a good performance of all the models. Third,
17 all models use two subjective variables (effort related and recurrent chest pain) that could
18 present a recall bias. These two variables were obtained from medical records in the
19 derivation cohort and collected in the ED in the APACE cohort, with a consequent lower
20 risk of recall bias. Anyhow, clinical variables are extremely important in risk assessment
21 of patients with chest pain and first hs-cTn <URL(5, 7, 14, 18) and so, widely represented
22 in the most used scores (HEART, EADCS). Furthermore, those variables presented a high
23 importance (**Figure 2**) in all our models, especially recurrent chest pain.

24

1 **Conclusion**

2 GRACE and HEART Scores had a poor performance in patients presenting to the ED
3 with chest pain and a first hs-cTnT concentration < 99th percentile. GBf could be
4 implemented as a valuable model for decision making with a single hs-cTnT
5 concentration below URL, achieving a direct discharge triage decision in ~37% of
6 patients, with a very high safety for death or MI at 90-days.

7

1 References

2

- 3 1. Niska R, Bhuiya F, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2007
4 emergency department summary. *Natl Health Stat Report* 2010;1–31.
- 5 2. Shah ASV, Anand A, Strachan FE, et al. High-sensitivity troponin in the evaluation of
6 patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised
7 controlled trial. *Lancet* 2018;392:919–928.
- 8 3. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of
9 acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation.
10 *Eur Heart J* 2020;42:ehaa575.
- 11 4. Sandoval Y, Smith SW, Sexter A, Gunsolus IL, Schulz K, Apple FS. Clinical Features
12 and Outcomes of Emergency Department Patients With High-Sensitivity Cardiac
13 Troponin I Concentrations Within Sex-Specific Reference Intervals. *Circulation*
14 2019;139:1753–1755.
- 15 5. Bardaji A, Bonet G, Carrasquer A, et al. Prognostic implications of detectable cardiac
16 troponin I below the 99th percentile in patients admitted to an emergency department
17 without acute coronary syndrome. *Clin Chem Laboratory Medicine Cclm* 2018;56:1954–
18 1961.
- 19 6. Vafaie M, Slagman A, Mockel M, et al. Prognostic Value of Undetectable hs Troponin
20 T in Suspected Acute Coronary Syndrome. *Am J Medicine* 2016;129:274–82 e2.
- 21 7. Sanchis J, García-Blas S, Carratalá A, et al. Clinical Evaluation Versus Undetectable
22 High-Sensitivity Troponin for Assessment of Patients With Acute Chest Pain. *Am J*
23 *Cardiol* 2016;118:1631–1635.
- 24 8. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial
25 infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective
26 multinational observational study (GRACE). *Bmj* 2006;333:1091.
- 27 9. Poldervaart JM, Reitsma JB, Backus BE, et al. Effect of Using the HEART Score in
28 Patients With Chest Pain in the Emergency Department. *Ann Intern Med* 2017;166:689.
- 29 10. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, et al. The TIMI Risk Score for Unstable
30 Angina/Non–ST Elevation MI. *Jama* 2000;284:835–842.
- 31 11. Lopez-Ayala P, Boeddinghaus J, Koechlin L, Nestelberger T, Mueller C. Early Rule-
32 Out Strategies in the Emergency Department Utilizing High-Sensitivity Cardiac Troponin
33 Assays. *Clin Chem* 2021;67:114–123.
- 34 12. Than MP, Pickering JW, Sandoval Y, et al. Machine Learning to Predict the
35 Likelihood of Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2019;140:899–909.

- 1 13. Gimenez MR, Wildi K, Wussler D, et al. Early kinetics of cardiac troponin in
2 suspected acute myocardial infarction. *Revista Española De Cardiol Engl Ed*
3 2021;74:502–509.
- 4 14. Fernández-Cisnal A, Valero E, García-Blas S, et al. Clinical History and Detectable
5 Troponin Concentrations below the 99th Percentile for Risk Stratification of Patients with
6 Chest Pain and First Normal Troponin. *J Clin Medicine* 2021;10:1784.
- 7 15. Than M, Cullen L, Aldous S, et al. 2-Hour Accelerated Diagnostic Protocol to Assess
8 Patients With Chest Pain Symptoms Using Contemporary Troponins as the Only
9 Biomarker The ADAPT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2091–2098.
- 10 16. Than M, Flaws D, Sanders S, et al. Development and validation of the Emergency
11 Department Assessment of Chest pain Score and 2 h accelerated diagnostic protocol:
12 Emergency Department Assessment of Chest pain Score. *Emerg Med Australas*
13 2014;26:34–44.
- 14 17. Deo RC. Machine Learning in Medicine. *Circulation* 2015;132:1920–1930.
- 15 18. Sanchis J, Valero E, Blas SG, et al. Undetectable high-sensitivity troponin in
16 combination with clinical assessment for risk stratification of patients with chest pain and
17 normal troponin at hospital arrival. *European Hear J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:567–
18 575.
- 19 19. Lopez-Ayala P, Nestelberger T, Boeddinghaus J, et al. Novel Criteria for the
20 Observe-Zone of the ESC 0/1h-hs-cTnT Algorithm. *Circulation* 2021;144:773–787.
- 21 20. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Koechlin L, et al. Early Diagnosis of Myocardial
22 Infarction With Point-of-Care High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *J Am Coll Cardiol*
23 2020;75:1111–1124.
- 24 21. Nestelberger T, Boeddinghaus J, Greenslade J, et al. Two-Hour Algorithm for Rapid
25 Triage of Suspected Acute Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Cardiac
26 Troponin I Assay. *Clin Chem* 2019;65:1437–1447.
- 27 22. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a
28 multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the
29 TRIPOD statement. *Bmj Br Medical J* 2015;350:g7594.
- 30 23. D'Ascenzo F, Filippo OD, Gallone G, et al. Machine learning-based prediction of
31 adverse events following an acute coronary syndrome (PRAISE): a modelling study of
32 pooled datasets. *Lancet* 2021;397:199–207.
- 33 24. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial
34 Infarction (2018). *Circulation* 2018;138:e618–e651.
- 35 25. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of
36 acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task
37 Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-

- 1 segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*
2 2018;39:119–177.
- 3 26. Riley RD, Ensor J, Snell KIE, et al. Calculating the sample size required for
4 developing a clinical prediction model. *Bmj* 2020;368:m441.
- 5 27. Greenslade JH, Nayer R, Parsonage W, et al. Validating the Manchester Acute
6 Coronary Syndromes (MACS) and Troponin-only Manchester Acute Coronary
7 Syndromes (T-MACS) rules for the prediction of acute myocardial infarction in patients
8 presenting to the emergency department with chest pain. *Emerg Med J* 2017;34:517–523.
- 9 28. Than M, Herbert M, Flaws D, et al. What is an acceptable risk of major adverse
10 cardiac event in chest pain patients soon after discharge from the Emergency
11 Department? *Int J Cardiol* 2013;166:752–754.
- 12 29. Body R, Carlton E, Sperrin M, et al. Troponin-only Manchester Acute Coronary
13 Syndromes (T-MACS) decision aid: single biomarker re-derivation and external
14 validation in three cohorts. *Emerg Medicine J Emj* 2017;34:349–356.
- 15 30. Gimenez MR, Hoeller R, Reichlin T, et al. Rapid rule out of acute myocardial
16 infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *Int J Cardiol*
17 2013;168:3896–901.
- 18 31. Riley RD, Debray TPA, Collins GS, et al. Minimum sample size for external
19 validation of a clinical prediction model with a binary outcome. *Stat Med* 2021;40:4230–
20 4251.
- 21 32. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or
22 more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach.
23 *Biometrics* 1988;44:837–45.
- 24 33. Michel L, Hendricks S, Dykun I, Rassaf T, Mahabadi AA, Totzeck M. Detectable
25 troponin below the 99th percentile predicts survival in patients with cardiovascular
26 disease. *Eur Heart J* 2021;42:ehab724.1170.
- 27 34. Mark DG, Huang J, Chettipally U, et al. Performance of Coronary Risk Scores
28 Among Patients With Chest Pain in the Emergency Department. *J Am Coll Cardiol*
29 2018;71:606–616.
- 30 35. Than MP, Aldous SJ, Troughton RW, et al. Detectable High-Sensitivity Cardiac
31 Troponin within the Population Reference Interval Conveys High 5-Year Cardiovascular
32 Risk: An Observational Study. *Clin Chem* 2018;64:1044–1053.
- 33 36. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021
34 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and
35 Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American
36 Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*
37 144:e368–e454.

- 1 37. Collins GS, Ogundimu EO, Cook JA, Manach YL, Altman DG. Quantifying the
2 impact of different approaches for handling continuous predictors on the performance of
3 a prognostic model. *Stat Med* 2016;35:4124–35.

- 4 38. Harrell JFE. *Regression Modeling Strategies : With Applications to Linear Models,*
5 *Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis.* Springer Ser Statistics 2015:.

- 6

- 7

1 **Figure legends**

2

3 **Figure 1.** Web application layout and results of risk calculation in an example patient

4 **Figure 2.** Variable relative importance and rank of importance in the different models.

5 hs-cTnT high: sensitivity cardiac troponin T

6 **Figure 3.** Receiver operating characteristic curves for machine learning models in the
7 external validation.

8 GBf: gradient boosting full; GBr: gradient boosting reduced; NNETf: neural network full;

9 NNETr: neural network reduced; LR: Logistic regression.

10 **Figure 4.** Calibration plots of the developed multivariable prediction models when
11 applied in the external validation set.

12 CI: Confidence interval.

13

14 **Central illustration.**

15 AUC: Area under the curve; S: Sensitivity; NPV: Negative predictive value.

16

1
2

1 *Tables*

2 **Table 1.** Baseline characteristics

	Overall derivation	Train (derivation)	Test (internal validation)	APACE (external validation)
	<i>N=4075</i>	<i>N=3260</i>	<i>N=815</i>	N=3609
Age (years)	56.0 [44.0;68.0]	55.0 [44.0;68.0]	57.0 [44.0;69.0]	54.0 [44.0, 66.0]
Sex (Male)	2162 (53.1%)	1714 (52.6%)	448 (55.0%)	2322 (64.3%)
Hypertension	1633 (40.1%)	1298 (39.8%)	335 (41.1%)	1699 (47.1%)
Hypercholesterolemia	1723 (42.3%)	1362 (41.8%)	361 (44.3%)	1395 (38.6%)
Diabetes mellitus	555 (13.6%)	432 (13.3%)	123 (15.1%)	423 (11.7%)
Current smokers	1045 (25.7%)	829 (25.4%)	216 (26.5%)	1041 (28.8%)
Previous myocardial infarction	466 (11.4%)	367 (11.3%)	99 (12.1%)	595 (16.5%)
Previous revascularization	442 (10.8%)	350 (10.7%)	92 (11.3%)	744 (20.6%)
Previous stroke	129 (3.17%)	104 (3.19%)	25 (3.07%)	117 (3.24%)
Effort-related chest pain	455 (11.2%)	369 (11.3%)	86 (10.6%)	196 (33.1%)
Recurrent chest pain	272 (6.67%)	218 (6.6%)	54 (6.63%)	144 (3.99%)
hs-cTnT (ng/mL)	5.60 [4.90;8.40]	5.60 [4.90;8.40]	5.60 [4.90;8.40]	5.0 [4.9, 8.0]
Time from chest pain onset (minutes)	270 [162;652]	270 [160;645]	272 [171;660]	330.0 [120.0, 1116.0]
Early presenters (<=180 minutes)	1835 (33.4%)	1111 (34.5%)	274 (33.6%)	1333 (36.9%)
Admission systolic blood pressure (mmHg)	138 [124;152]	137 [124;151]	140 [125;152]	139.0 [126.0, 154.0]
Admission diastolic blood pressure (mmHg)	80.0 [70.0;89.0]	80.0 [71.0;89.0]	80.0 [70.0;89.0]	82.0 [73.0, 91.0]
Admission heart rate (beats/minute)	78.0 [68.0;90.0]	78.0 [68.0;90.0]	76.0 [66.0;88.0]	76.0 [66.0, 88.0]
ST-segment depression >0.5 mm	143 (3.51%)	111 (3.40%)	32 (3.93%)	105 (2.90%)
T-wave inversion >1 mm	264 (6.48%)	210 (6.44%)	54 (6.63%)	260 (7.20%)
Admission atrial fibrillation (ventricular rate <100 beats/minute)	158 (3.88%)	124 (3.80%)	34 (4.17%)	71 (1.97%)

Left bundle branch block	62 (1.52%)	54 (1.66%)	8 (0.98%)	64 (1.77%)
Creatinine (mg/dl)	0.83 [0.71;0.96]	0.83 [0.71;0.96]	0.83 [0.71;0.96]	0.8 [0.7, 1.0]
Hemoglobin (g/dL)	14.2 [13.2;15.2]	14.2 [13.2;15.2]	14.1 [13.1;15.1]	14.5 [13.5, 15.4]
Death or myocardial infarction (90 days)	105 (2.6%)	84 (2.6%)	21 (2.6%)	98 (2.7%)
Death (90 days)	10 (0.2%)	9 (0.2%)	1 (0.1%)	13 (0.3%)
Myocardial infarction (90 days)	96 (2.4%)	76 (2.3%)	20 (2.4%)	85 (2.4%)

1

2 hs-cTnT: High-sensitivity cardiac troponin T

3

1 **Table 2.** Models' performance in the internal validation.

Model	AUC	Safe discharge risk threshold	Patients discharged	Sensitivity	Negative predictive value
Gradient boosting full^a	0.928 [0.879-0.977]	0.35%	323 (39.6%)	100% [83.89%-100%]	100% [98.86%-100%]
Gradient boosting reduced^a	0.922 [0.867-0.977]	0.17%	287 (35.2%)	100% [83.89%-100%]	100% [98.72%-100%]
Neural network full^a	0.855 [0.780-0.931]	0.51%	250 (30.7%)	100% [83.89%-100%]	100% [98.05%-100%]
Neural network reduced^a	0.863 [0.788-0.938]	0.70%	173 (21.2%)	100% [83.89%-100%]	100% [98.05%-100%]
Logistic regression^b	0.846	0.50%	968 (23.7%)	100%	100% [96.55%-100%]
GRACE score^b	0.758 [0.709-0.806]	≤77 points	2195 (53.86%)	66.66% [56.80%-75.57%]	98.40% [97.79%-98.89%]
HEART score^b	0.632 [0.578-0.686]	≤3 points	3003 (76.69%)	69.52%	98.93% [59.78%-78.13%]
u-cTn^c	NA	hs-cTnT <5ng/L & CPO >3 h	1183 (29.69%)	97.14% [91.88%-99.41%]	99.74% [99.26% - 99.95%]

2

3 ^a Calculated in the test cohort with the threshold that achieved a sensitivity > 99.5% in the
4 train cohort.

5 ^bCalculated in the whole Valencia cohort with a pre-specified threshold.

6 ^cCalculated in the whole Valencia cohort.

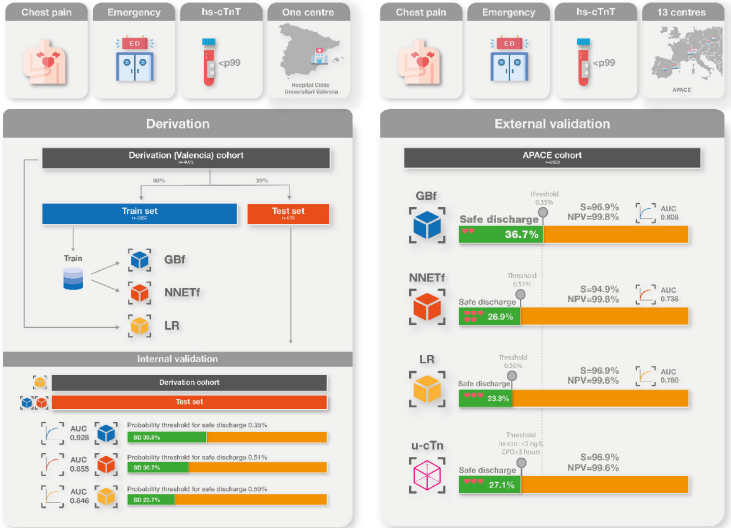
7 AUC: Area under the curve; hs-cTnT: high sensitivity cardiac troponin T; CPO: chest
8 pain onset; u-cTn: single undetectable hs-cTn determination strategy

9

Table 3. Model's performance in external validation.

	HEART score	GRACE score	GBf	GBr	NNETf	NNETr	LR	u-cTn
AUC	0.701 [0.656-0.747]	0.673 [0.624-0.722]	0.808 [0.769-0.846]	0.795 [0.755-0.835]	0.738 [0.692-0.785]	0.786 [0.742-0.829]	0.780 [0.736-0.825]	
Safe discharge	2254 (63.40%)	2104 (58.29%)	1324 (36.69%)	1151 (31.83%)	970 (26.88%)	566 (15.68%)	843 (23.36%)	890 (27.15%)
Death/MI in the safe discharge group	25 (1.1%)	38 (1.8%)	3 (0.22%)	2 (0.17%)	5 (0.51%)	1 (0.17%)	3 (0.35%)	3 (0.31%)
Sensitivity	74.48% [64.68%-82.76%]	61.22% [50.84%-70.90%]	96.93% [91.31%-99.36%]	97.95% [92.82%-99.75%]	94.89% [88.49%-98.32%]	98.97% [94.44%-99.97%]	96.93% [91.31%-99.36%]	96.93% [91.31%-99.36%]
Negative predictive value	98.89% [98.36%-99.28%]	98.19% [97.52%-98.71%]	99.77% [99.33%-99.95%]	99.82% [99.37%-99.97%]	99.48% [99.37%-99.97%]	99.82% [98.80%-99.83%]	99.64% [98.96%-99.92%]	99.69% [99.10%-99.96%]
Missed death/MI 90 days /1000 patients	11	38	2.2	1.7	5.1	1.7	3.5	3.1

GBf: gradient boosting full; GBr: gradient boosting reduced; NNETf: neural network full; NNETr: neural network reduced; AUC: area under the curve; MI: myocardial infarction; ESC: European Society of Cardiology; u-cTn: single hs-cTn determination strategy



Central illustration: AUC: Area under the curve; S: Sensitivity, NPV: Negative predictive value.

Full GB model prediction

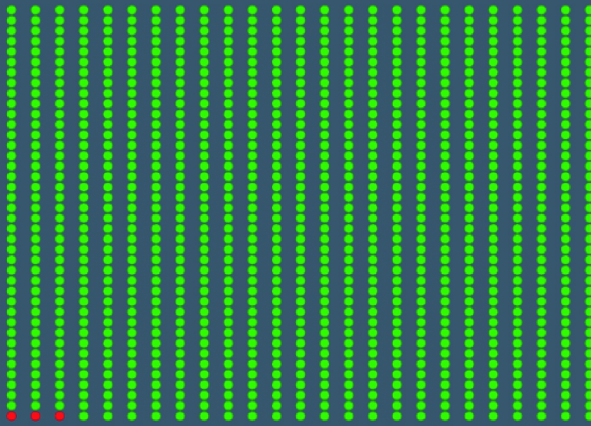
0.363 %

Risk of death, myocardial infarction (90 days)

Careful observation

More tests (second troponin determination) should be performed. Consider admission.

4 in 1000 patients with values ~ 0.36 % will present Death or MI in 90 days



Sensitivity 99.81 % Negative Predictive Value 99.95 %
Specificity 42.6 % Positive Predictive Value 4.4 %

Figure 1: Web application layout and results of risk calculation in an example patient



Figure 2: Variable relative importance and rank of importance in the different models. hs-cTnT high: sensitivity cardiac troponin T

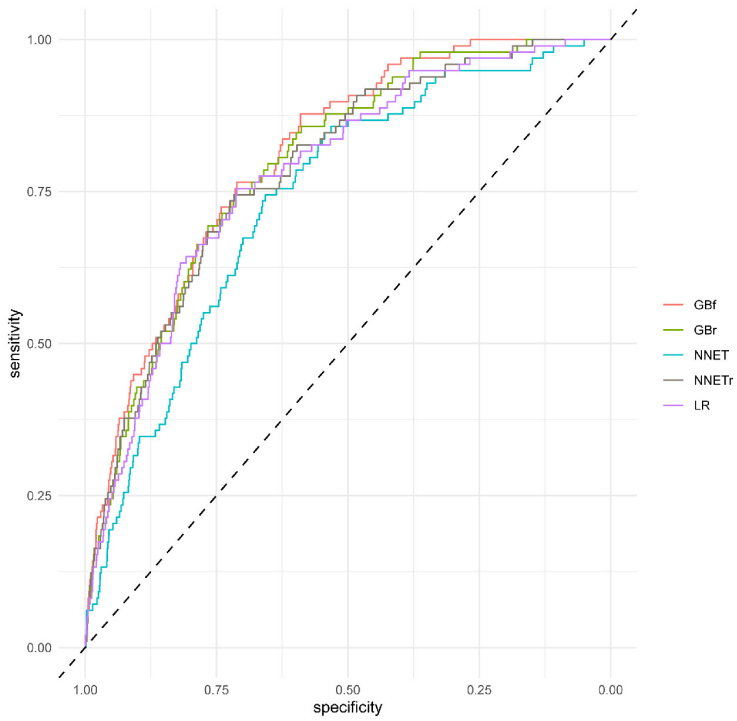


Figure 3: Receiver operating characteristic curves for machine learning models in the external validation. GBf: gradient boosting full; GBr: gradient boosting reduced; NNETf: neural network full; NNETr: neural network reduced; LR: Logistic regression.

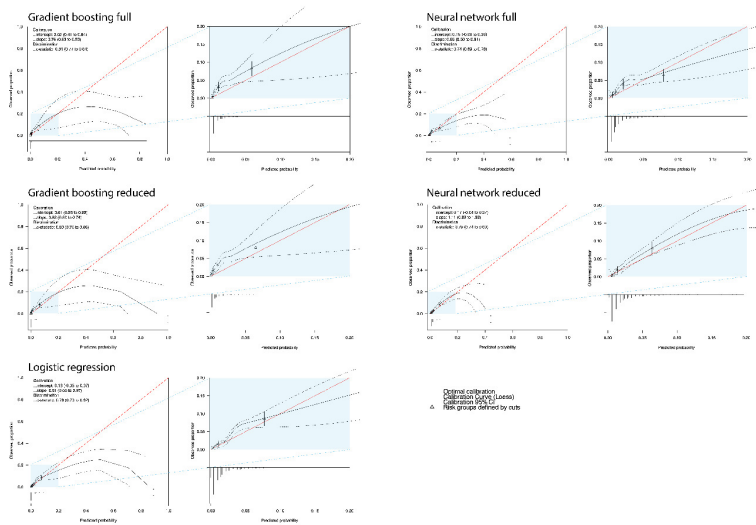


Figure 4: Calibration plots of the developed multivariable prediction models when applied in the external validation set. CI: Confidence interval.

1 **Derivation and External Validation of Machine-Learning- Models for**
2 **Risk Stratification in Chest Pain with Normal Troponin**

3
4 **SUPPLEMENTAL MATERIAL**

5
6
7 **Supplemental Methods**

- 8 1. Data extraction
- 9 2. Adjudication of the final diagnosis
- 10 3. Sample size calculation for internal validation
- 11 4. Potential predictor selection
- 12 5. Machine learning models
- 13 6. Logistic regression models
- 14 7. Bootstrap internal validation
- 15 8. Sample size calculation for external validation
- 16 9. Statistical analysis
- 17 10. R packages used
- 18 11. Web application
- 19 12. References

20
21 **Supplemental Tables**

- 22 **Supplemental Table 1.** TRIPOD Checklist
- 23 **Supplemental Table 2.** Baseline characteristics stratified by outcome
- 24 **Supplemental Table 3.** Discrimination ability of the models in the internal validation.
- 25 **Supplemental Table 4.** Variable relative importance and rank of importance in the
26 different models.
- 27 **Supplemental Table 5.** P-values for discrimination ability comparison in the external
28 validation
- 29 **Supplemental Table 6.** Patient's characteristics of false negatives for each model
- 30 **Supplemental Table 7.** Model's performance in external validation (sensitivity
31 analysis).

32
33 **Supplemental Figures**

- 34 **Supplemental Figure 1.** Patient flowchart derivation and external validation cohort
- 35 **Supplemental Figure 2.** Cross-validation and hyperparameter selection process for
36 machine learning models.
- 37 **Supplemental Figure 3.** Patient flowchart for the sensitivity analysis performed in the
38 external validation cohort (APACE)
- 39 **Supplemental Figure 4.** Distribution of linear predictors in derivation and external
40 validation cohorts.
- 41 **Supplemental Figure 5.** Calibration plots with 95% confidence intervals of the
42 developed multivariable prediction models when applied in the internal validation set.
- 43 **Supplemental Figure 6.** Receiver operating characteristic curves for machine learning
44 models in training and testing sets.
- 45 **Supplemental Figure 7.** Forest Plot of the negative predictive value across patient
46 subgroups.
- 47 **Supplemental Figure 8.** Forest Plot of the sensitivity value across patient subgroups.

1 **Supplemental methods**

2

3 ***Data extraction***

4 Data were searched in the electronic medical records of emergency department visits
5 using the following methodology: First, identification of all patients during the study
6 period over 18 years old with hs-cTnT determination at hospital arrival and having a hs-
7 cTnT ≤ 14 ng/L. Second, selection of patients with chest pain as the chief complaint
8 without persistent ST-segment elevation. Third, excluding those who after the first
9 clinical evaluation the cause of chest pain was evident and clear to meet exclusion
10 criteria. The diagnosis of an obvious cardiac nonischemic or noncardiac cause after the
11 initial assessment in the emergency department was an exclusion criterion.

12 Among 6104 patients with an admission hs-cTnT ≤ 14 ng/L and chest
13 pain as the chief complaint without persistent ST-segment elevation (from July 2016 to
14 February 2019), 4476 were eligible for the study (Figure S1).

15 Baseline data were searched and collected from electronic medical health
16 records of ED visits. Baseline measurements included demographic and cardiovascular
17 risk factors, chest pain characteristics, prior medical history, vital signs, ECG features,
18 time from chest pain onset and laboratory. Follow-up data (3 and 12 months) from
19 hospital records or outpatient department was registered, contacting the patient or the
20 general physician if patients did not return to the hospital or outpatient department.

21 In the external validation cohort, all patients underwent clinical assessment that
22 included standardized and detailed medical history, vital signs, physical examination,
23 12-lead electrocardiogram (ECG), continuous ECG rhythm monitoring, pulse oximetry,
24 standard blood test, and chest radiography, if indicated. Patients were contacted 3, 12
25 and 24 months after discharge by telephone calls or in written form. In addition,

1 information about death during follow-up was obtained from the patient's hospital
2 notes, the family physician's records, and the national registry on mortality.

3

4 *Adjudication of the final diagnoses*

5 In the derivation cohort MI was adjudicated using the Fourth Universal
6 Definition of Myocardial Infarction(1). The rising and/or falling pattern was considered
7 as serial changes >50% when the initial hs-cTnT was below the 99th percentile, and
8 >20% when it was above 24. Since the initial hs-cTnT was below the 99th percentile in
9 all patients at the index episode, the >50% criterion was taken for the diagnosis of index
10 MI.

11 In the APACE cohort, the adjudication of the final diagnoses (the cause of acute
12 chest discomfort in patients presenting to the ED) was performed centrally in the core
13 lab (University Hospital Basel) for all patients incorporating levels of hs-cTnT. More
14 specifically, two independent cardiologists not directly involved in patient care
15 reviewed all available medical records (including patient history, physical examination,
16 results of laboratory testing including (hs-)cTnT levels, radiologic testing, ECG,
17 echocardiography, cardiac exercise test, lesion severity and morphology in coronary
18 angiography, discharge summary) pertaining to the patient from the time of ED
19 presentation to 90-day follow-up. In situations of diagnostic disagreement, cases were
20 reviewed and adjudicated in conjunction with a third cardiologist.

21 NSTEMI was diagnosed in accordance with the Fourth Universal Definition of
22 Myocardial Infarction (UDMI). The 99th percentile (hs-cTnT: 14 ng/l) was used as the
23 cutoff for myocardial necrosis. Absolute cTn changes were used to determine
24 significant changes based on the diagnostic superiority of absolute over relative
25 changes(2). Based on studies of the biological variation of cTn(3, 4), as well as on data

1 from previous chest pain cohort studies(2, 5) (a significant absolute change was defined
2 as a rise or fall of at least 10 ng/l within 6 h, or, in an assumption of linearity, as an
3 absolute change of 6 ng/L within 3 hours.

4 ***Sample size calculation for internal validation***

5 We followed the criteria by Riley et al (6) to evaluate whether we had the minimum
6 sample size (derivation cohort) required for developing a multivariable prediction
7 model with 20 degrees of freedom (i.e., parameters) to spend. Considering the outcome
8 prevalence (3.7%) and a C-statistic of 0.843 (approximate Cox-Snell R-squared of
9 0.0657) reported in a previous study (7), the minimum sample size required to develop a
10 multivariable prediction model for a binary outcome using 20 degrees of freedom, a
11 prevalence of 2.6% (in our derivation cohort) and a desired shrinkage at internal
12 validation of 0.9, was 2639 with 68 events. The derivation cohort has 4075 patients and
13 105 events.

14

15 **Potential predictor selection**

16 Some potential predictors were excluded because they were not a factor known in the
17 literature; others were clinically highly related to each other and only one was chosen
18 and other variables had a strong confounding by indication (e.g. previous
19 revascularisation due to unstable angina because it has high regional variability, it's
20 driven by varying use of stress testing and thresholds for invasive angiography and
21 could affect the performance of the models in the external validation). Furthermore,
22 near-to-zero variance variables (prior admission for heart failure, peripheral artery
23 disease, prior stroke, left bundle branch block, permanent pacemaker, and atrial
24 fibrillation) were excluded for ML models derivation due to a high probability of being
25 interpreted as zero variance variables (and so, with no predictive value) during cross-

1 validation techniques. For the best possible comparison between ML and LR models
2 those variables excluded for ML were also excluded for LR. After extensive literature
3 review and a meeting of the cardiologists involved in the derivation stage, this number
4 was reduced to 15. The 15 candidate predictors for constructing the full models were:
5 age, sex, diabetes, dyslipidaemia, previous acute myocardial infarction, systolic and
6 diastolic blood pressure, heart rate, time since chest pain onset, effort related chest pain,
7 recurrent chest pain, T-wave inversion, ST-segment depression, creatinine and troponin
8 measurement on admission. The variable inflation factor for these final 15 candidate
9 predictors ranged from 1.02 to 1.73.

10 ***Machine learning models***

11 Gradient boosting is a supervised ML technique that develops multiple decision trees in
12 an iterative process in which each tree is constructed to correct the preceding one. The
13 final model is a weighted combination of all decisions trees (8). Neural networks
14 (NNET) are another family of ML techniques and their name and structure are inspired
15 by the brain function. NNET are composed of node layers, containing an input layer in
16 which each variable is a node, one or more hidden layers with a variable number of
17 nodes, and an output layer. In the input layer, each variable is a node that is connected
18 with all the nodes of the hidden layer. Depending on the variable value and on a
19 calculated threshold, a connection with a hidden layer node is activated. This node has
20 an activation function that transforms the initial value and generates an output value.
21 Each of these connections has a weight (that determines how much influence the input
22 will have on the output and is analogous to the beta coefficient in a regression) and a
23 bias (analogous to the intercept). In our case we chose a single hidden layer model with
24 a logistic regression activation function because of the tabular nature of our data, the
25 limited number of input variables, and the dichotomic nature of the output (9).

1 Numerical variables were centred and scaled to have a mean of zero and a
2 standard deviation of one.

3 Variable relative importance (RI) was calculated with Friedman's method (10)
4 for GB models and with Gevrey's method (11) for NNET models. For logistic
5 regression models, relative importance is assessed as the proportion of overall chi-
6 squared of each variable in the model. All measures of importance are scaled to have a
7 maximum value of 100 and a minimum of 0. Relative importance is also reported as the
8 rank order of the variables in each model.

9 The final models and optimal hyperparameters (number of nodes of the hidden
10 layer and decay regularization parameter for NNET and number of trees, learning rate,
11 and minimum number of observations in trees' terminal nodes for GB) were gotten
12 using 10-fold cross-validation strategy with 5 repetitions applying this schema
13 (Supplemental Figure 2):

- 14 1. Split in train and test sets: the whole derivation cohort was randomly splitted in
15 two cohorts with a ratio train:test of 80:20. The splitting was adjusted to obtain a
16 similar proportion of the primary endpoint in both cohorts.
- 17 2. Cross-validation: The cross-validation process was entirely performed on the
18 test set.
 - 19 a. Split the test set in 10 parts (folds).
 - 20 b. With the data of the patients of 9 folds (from 2 to 10) a train a first model
21 (M_1) tested it in the remaining fold (number 1) obtaining an AUC_1 for M_1
 - 22 c. Train another model (M_2) using folds 1 and 3-10 and test it in the
23 remaining fold (number 2) (AUC_2).
 - 24 d. Repeat this process 10 times iteratively, using each time 9 different folds
25 for training and 1 different fold for testing with a result of ten different

- 1 models. In this way, all patients will have been used both for train a test
2 the models. The final AUC will be the mean of the AUCs of the ten
3 tested models' AUCs.
- 4 e. Split the test set again in 10 folds. Use 5 different randomization seeds to
5 obtain a different distribution of the patients in each splitting. Repeat the
6 process from a) to d) 5 times to obtain 50 models. The final AUC is the
7 mean of the 50 AUCs.
- 8 f. Define a grid of hyperparameters to test. A series of values will be
9 assigned to test for hyperparameter (for example: number of trees: 100,
10 150, 200, 300, 500, 1000, 2000; shrinkage: 0.001, 0.005, 0.01, 0.05, 0.1)
11 and create a grid containing all the possible value combinations
12 (hyperparameter set). Use the previous method (a to g) to obtain an AUC
13 for each set.
- 14 g. Select the hyperparameter set that gets a better AUC.
- 15 3. Train the final model in the whole train set with the hyperparameters selected in
16 h).
- 17 4. Evaluate the final model in the test set.

18 ***Logistic regression models***

19 Logistic regression models were constructed using the lrm function from the rms
20 package (version 6.2.0). Continuous variables were modeled using restricted cubic
21 splines to allow for non-linearity in their relationship with the outcome. Three spline
22 knots were placed at 0.1, 0.5 and 0.9 percentiles of each variable marginal distribution,
23 following Harrell's recommendations (12). Five-hundred-fold bootstrapped internal
24 validation was performed to account for model overfitting. We used a bootstrapping
25 procedure (bootstrap validation) for a realistic estimate of the performance instead of

1 the classical split-sample internal validation approach (“data splitting”), because
 2 bootstrapping procedures uses all the data to develop the prediction model and provides
 3 a mechanism to account for model overfitting, thereby quantifying optimism in the final
 4 prediction model. The bootstrapping procedure provided a shrinkage factor (the
 5 optimism corrected slope) which was applied to the coefficients of the predictors in a
 6 uniform manner, thereby protecting us from overfitting and providing future more
 7 reliable predictions for patients outside the derivation cohort. After applying the
 8 shrinkage factor to the coefficients of the multivariable model, the intercept was
 9 subsequently re-estimated, leading to the final shrinkage multivariable logistic model.
 10 The function (intercept and coefficients) is shown here and in the Shiny app.

$$\text{Prob}\{\text{endpoint} = \text{Yes}\} = \frac{1}{1 + \exp(-X\hat{\beta})}, \text{ where}$$

$$\begin{aligned} X\hat{\beta} = & \\ & -3.726743 \\ & -0.02844394\text{age} + 3.015369 \times 10^{-6}(\text{age} - 34)_+^3 - 6.174327 \times 10^{-6}(\text{age} - 56)_+^3 \\ & + 3.158958 \times 10^{-6}(\text{age} - 77)_+^3 \\ & + 0.01999198[\text{Male}] \\ & + 0.4603469\text{troponin} - 0.007544698(\text{troponin} - 5)_+^3 \\ & + 0.01263298(\text{troponin} - 7.9)_+^3 - 0.005088285(\text{troponin} - 12.2)_+^3 \\ & + 0.7067782[\text{Yes}] \\ & + 0.1637253[\text{Yes}] \\ & + 0.4514007[\text{Yes}] \\ & + 0.6245331[\text{Yes}] \\ & + 1.1538[\text{Yes}] \\ & - 0.01657653\text{sbp} + 1.113634 \times 10^{-5}(\text{sbp} - 113)_+^3 - 2.073664 \times 10^{-5}(\text{sbp} - 138)_+^3 \\ & + 9.600295 \times 10^{-6}(\text{sbp} - 167)_+^3 + 0.01060797 \text{dbp} \\ & - 0.01501702\text{hr} + 1.876703 \times 10^{-6}(\text{hr} - 60)_+^3 - 3.412188 \times 10^{-6}(\text{hr} - 78)_+^3 \\ & + 1.535484 \times 10^{-6}(\text{hr} - 100)_+^3 \\ & + 0.2830702[\text{Yes}] \\ & + 1.517539[\text{Yes}] \\ & - 0.001415895\text{time} + 1.000696 \times 10^{-9}(\text{time} - 100)_+^3 - 1.065876 \times 10^{-9}(\text{time} - 270)_+^3 \\ & + 6.517944 \times 10^{-11}(\text{time} - 2880)_+^3 + 0.1526393 \text{cr} \end{aligned}$$

11 and $[c] = 1$ if subject is in group c , 0 otherwise; $(x)_+ = x$ if $x > 0$, 0 otherwise

12

1 ***Bootstrap internal validation***

2 The bootstrap validation approach is a resampling technique. The bootstrap validation
3 allows to use the whole sample for developing the model and provides a mechanism to
4 account for overfitting, therefore quantifying optimism in the final model. The bootstrap
5 internal validation technique can be summarized in 6 steps, following TRIPODs
6 rational(13):

- 7 1. Develop the model (full prespecified 15 variables model) using the entire
8 original sample (n) and determine the apparent performance of your final model
9 (e.g. AUC).
- 10 2. Generate a bootstrap sample by sampling individuals with replacement from the
11 original sample (n).
- 12 3. Develop a new model (applying the same modelling as in step 1, i.e. full
13 prespecified 15 variables model) in the bootstrap sample:
 - 14 a. Determine the apparent performance (e.g. AUC, calibration slope) of
15 the new model derived on the bootstrap sample (bootstrap apparent
16 performance)
 - 17 b. Determine the performance of the bootstrap model in the original
18 sample (test performance)
- 19 4. Calculate the optimism as the difference between the bootstrap performance and
20 the test performance for the performance measure of interest (e.g. AUC,
21 calibration slope)
- 22 5. Repeat 500 times steps 2 to 4.
- 23 6. Average the estimates of optimism in step 5 and subtract the value from the
24 apparent performance calculated in step 1. The final result will be the optimism-
25 corrected estimate of performance (internal validation) for several diagnostic
26 measures (e.g. AUC, calibration slope).

27
28 ***Sample size calculation for external validation***

29 We followed the criteria by Riley et al (6) to evaluate whether we had the minimum
30 sample size (external validation cohort) required for externally validating a

1 multivariable prediction model with a binary outcome. We anticipated that the C-
2 statistic would be 0.85 in the validation population, as this was the C-statistic obtained
3 in the internal validation of the Valencia Cohort. The outcome event proportion in the
4 APACE study was 0.0255, very similar to that in the model development dataset
5 (Valencia cohort outcome proportion 0.026). We targeted a SE(C) of 0.0255, as this
6 corresponds to an expected confidence interval width of 0.1 (ie, 0.80 to 0.90). We
7 applied an iterative process to solve Equation(6), which identified that 2327 participants
8 (about 59 events) are required to achieve the desired precision for the C-statistic. As a
9 sensitivity analysis, we also considered C-statistics of 0.8 and 0.9, which suggested
10 sample sizes of 3025 and 1573 participants, respectively. Therefore, to be conservative,
11 a minimum sample size of 3025 (77 events) is recommended to precisely estimate the
12 C-statistic. Our sample size in the APACE study is 3301 (88 events), which is larger
13 than the minimum sample size needed in our sensitivity analysis (conservative).

14

15 ***Statistical analysis***

16 Continuous variables were expressed as median (interquartile range), and categorical
17 variables as absolute values and percentages. Differences in baseline characteristics
18 between patients with and without the endpoint were assessed using the Mann-Whitney
19 U test for continuous variables and the chi-square test for categorical variables.
20 Confidence intervals of proportions were computed using Wilson's method (14).

21

22 Decision curve analysis (DCA) were used to estimate the clinical net benefit when using
23 the prediction models. Net benefit is a measure that compares benefits and harms.
24 Briefly, it is the difference between the proportion of patients who had true positive
25 predictions (i.e., predicted to be at "high risk" and died) and the proportion of patients

1 who had false positive predictions (i.e., predicted to be at “high risk” but did not die),
2 weighted by the odds of the selected threshold. The odds of selected threshold are
3 basically the relative value that decision makers (patient or clinician) place on true
4 positives relative to false positives. At any given threshold, the model with the highest
5 net benefit is the preferred one.

6

7 All analyses were performed using observed cases without imputation of missing data,
8 due to the very low fraction of missing information (180 (4.41%) patients in the
9 derivation cohort, 122 (3.26%) in the external validation cohort) (**Supplemental Figure**
10 **1**).

11 *R packages used*

12 bootLR, broom, CalibrationCurves, caret, compareGroups, doParallel, dplyr, epiR,
13 expss, fairness, gbm, ggpubr, glue, haven, Hmisc, hydrostats, kernlab, labelled, MASS,
14 nnet, pmsampsize, pROC, readr, recipes, reshape, reshape2, ResourceSelection, rmda,
15 rms, summarytools, svglite, table1, tictoc, tidyverse

16 *Web application*

17 Different hospitals, due to resources, organization, or any other policy, could assume
18 different acceptable threshold values, especially concerning to rule in, as those
19 thresholds for safe discharge or rule-in are discretionary and not based on objective facts.
20 For this reason, predicted probabilities of the endpoint and diagnostic metric outputs
21 from each model (sensitivity, NPV, missed endpoint occurrence per 1000 patients) were
22 calculated for each patient with the metrics determined in the test set using each
23 individual's prediction value as a threshold. Additionally, a web-based application will
24 be developed to calculate these metrics for an individual patient, based on GBf and
25 LR models, with 95% confidence intervals calculated using 1000 bootstrapped samples.

1

2 **References**

3 **References**

4

- 5 1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial
6 infarction (2018). *Eur Heart J* 2018;40:237–269.
- 7 2. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in
8 cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction.
9 *Circulation* 2011;124:136–45. Available at:
10 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21709058>.
- 11 3. Vasile VC, Saenger AK, Kroning JM, Jaffe AS. Biological and analytical variability
12 of a novel high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010;56:1086–90.
13 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20472824>.
- 14 4. Wu AH, Lu QA, Todd J, Moecks J, Wians F. Short- and long-term biological
15 variation in cardiac troponin I measured with a high-sensitivity assay: implications for
16 clinical practice. *Clin Chem* 2009;55:52–8. Available at:
17 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18988755>.
- 18 5. Hammarsten O, Fu ML, Sigurjonsdottir R, et al. Troponin T percentiles from a
19 random population sample, emergency room patients and patients with myocardial
20 infarction. *Clin Chem* 2012;58:628–37. Available at:
21 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22258764>.
- 22 6. Riley RD, Ensor J, Snell KIE, et al. Calculating the sample size required for
23 developing a clinical prediction model. *Bmj* 2020;368:m441. Available at:
24 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32188600>.
- 25 7. Fernández-Cisnal A, Valero E, García-Blas S, et al. Clinical History and Detectable
26 Troponin Concentrations below the 99th Percentile for Risk Stratification of Patients
27 with Chest Pain and First Normal Troponin. *J Clin Medicine* 2021;10:1784. Available
28 at: <https://dx.doi.org/10.3390/jcm10081784>.
- 29 8. Freund Y, Schapire RE. A Decision-Theoretic Generalization of On-Line Learning
30 and an Application to Boosting. *J Comput Syst Sci* 1997;55:119–139. Available at:
31 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002200009791504X>.
- 32 9. Venables WN, Ripley BD, Venables WN. Modern applied statistics with S. Statistics
33 and computing 2002. Available at: Table of contents
34 <http://www.loc.gov/catdir/toc/fy042/2002022925.html>.
- 35 10. Friedman JH. Greedy function approximation: A gradient boosting machine. *Ann*
36 *Statistics* 2001;29.

- 1 11. Gevrey M, Dimopoulos I, Lek S. Review and comparison of methods to study the
2 contribution of variables in artificial neural network models. *Ecol Model* 2003;160:249–
3 264.
- 4 12. Harrell JFE. *Regression Modeling Strategies : With Applications to Linear Models,*
5 *Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis.* Springer Ser Statistics 2015:.
- 6 13. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a
7 multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the
8 TRIPOD statement. *Bmj Br Medical J* 2015;350:g7594. Available at:
9 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25569120>.
- 10 14. Wilson EB. Probable Inference, the Law of Succession, and Statistical Inference. *J*
11 *Am Stat Assoc* 1927;22:209–212. Available at:
12 <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01621459.1927.10502953>.
- 13
- 14

1

2 **Supplemental Tables**3 **Supplemental Table 1. TRIPOD Checklist**

Section/Topic		Checklist Item		Page
Title and abstract				
Title	1	D;V	Identify the study as developing and/or validating a multivariable prediction model, the target population, and the outcome to be predicted.	1
Abstract	2	D;V	Provide a summary of objectives, study design, setting, participants, sample size, predictors, outcome, statistical analysis, results, and conclusions.	3
Introduction				
Background and objectives	3a	D;V	Explain the medical context (including whether diagnostic or prognostic) and rationale for developing or validating the multivariable prediction model, including references to existing models.	6
	3b	D;V	Specify the objectives, including whether the study describes the development or validation of the model or both.	7
Methods				
Source of data	4a	D;V	Describe the study design or source of data (e.g., randomized trial, cohort, or registry data), separately for the development and validation data sets, if applicable.	8
	4b	D;V	Specify the key study dates, including start of accrual; end of accrual; and, if applicable, end of follow-up.	8-9
Participants	5a	D;V	Specify key elements of the study setting (e.g., primary care, secondary care, general population) including number and location of centres.	8-9
	5b	D;V	Describe eligibility criteria for participants.	9
	5c	D;V	Give details of treatments received, if relevant.	n/a
Outcome	6a	D;V	Clearly define the outcome that is predicted by the prediction model, including how and when assessed.	9
	6b	D;V	Report any actions to blind assessment of the outcome to be predicted.	Supp 3
Predictors	7a	D;V	Clearly define all predictors used in developing or validating the multivariable prediction model, including how and when they were measured.	9
	7b	D;V	Report any actions to blind assessment of predictors for the outcome and other predictors.	n/a
Sample size	8	D;V	Explain how the study size was arrived at.	1-11 Supp 7-8
Missing data	9	D;V	Describe how missing data were handled (e.g., complete-case analysis, single imputation, multiple imputation) with details of any imputation method.	15
Statistical analysis methods	10a	D	Describe how predictors were handled in the analyses.	10-11
	10b	D	Specify type of model, all model-building procedures (including any predictor selection), and method for internal validation.	11-14
	10c	V	For validation, describe how the predictions were calculated.	12
	10d	D;V	Specify all measures used to assess model performance and, if relevant, to compare multiple models.	14-15
	10e	V	Describe any model updating (e.g., recalibration) arising from the validation, if done.	n/a
Risk groups	11	D;V	Provide details on how risk groups were created, if done.	13
Development vs. validation	12	V	For validation, identify any differences from the development data in setting, eligibility criteria, outcome, and predictors.	16 Supp Figure2
Results				
Participants	13a	D;V	Describe the flow of participants through the study, including the number of participants with and without the outcome and, if applicable, a summary of the follow-up time. A diagram may be helpful.	16 Supp Figure 1 Supp Figure 3
	13b	D;V	Describe the characteristics of the participants (basic demographics, clinical features, available predictors), including the number of participants with missing data for predictors and outcome.	16 Table 1
	13c	V	For validation, show a comparison with the development data of the distribution of important variables (demographics, predictors and outcome).	16 Table 1. Supp Table 2
Model development	14a	D	Specify the number of participants and outcome events in each analysis.	16
	14b	D	If done, report the unadjusted association between each	n/a

			candidate predictor and outcome.	
Model specification	15a	D	Present the full prediction model to allow predictions for individuals (i.e., all regression coefficients, and model intercept or baseline survival at a given time point).	Supp 6
	15b	D	Explain how to use the prediction model.	15,23
Model performance	16	D;V	Report performance measures (with CIs) for the prediction model.	17 Table 2 Supp Table 2 Supp Figure 5 Supp Figure 6
Model-updating	17	V	If done, report the results from any model updating (i.e., model specification, model performance).	n/a
Discussion				
Limitations	18	D;V	Discuss any limitations of the study (such as nonrepresentative sample, few events per predictor, missing data).	25
Interpretation	19a	V	For validation, discuss the results with reference to performance in the development data, and any other validation data.	21
	19b	D;V	Give an overall interpretation of the results, considering objectives, limitations, results from similar studies, and other relevant evidence.	22-23
Implications	20	D;V	Discuss the potential clinical use of the model and implications for future research.	25
Other information				
Supplementary information	21	D;V	Provide information about the availability of supplementary resources, such as study protocol, Web calculator, and data sets.	Supp material
Funding	22	D;V	Give the source of funding and the role of the funders for the present study.	26

1

2 *Items relevant only to the development of a prediction model are denoted by D, items relating

3 solely to a validation of a prediction model are denoted by V, and items relating to both are

4 denoted D;V. We recommend using the TRIPOD Checklist in conjunction with the TRIPOD

5 Explanation and Elaboration document.

1 Supplemental Table 2. Baseline characteristics stratified by outcome

2

	Derivation cohort			APACE (external validation)		
	Death/MI 90 days		p value	Death/MI 90 days		p-value
	No	Yes		No	Yes	
	N=3970	N=105	N=3511	N=98		
Age (years)	56.0 [44.0;68.0]	61.0 [51.0;72.0]	<0.001	54.0 [43.0;65.0]	63.0 [54.0;73.0]	<0.001
Sex (Male)	2095 (52.8%)	67 (63.8%)	0.033	2256 (64%)	66 (67%)	0.601
Hypertension	1565 (39.4%)	68 (64.8%)	<0.001	1632 (46%)	67 (68%)	<0.001
Hypercholesterolemia	1646 (41.5%)	77 (73.3%)	<0.001	1338 (38%)	57 (58%)	<0.001
Diabetes mellitus	531 (13.4%)	24 (22.9%)	0.008	402 (11%)	21 (21%)	0.004
Current smokers	1017 (25.6%)	28 (26.7%)	0.897	1009 (29%)	32 (33%)	0.465
Previous myocardial infarction	435 (11.0%)	31 (29.5%)	<0.001	564 (16%)	31 (32%)	<0.001
Previous revascularization	415 (10.5%)	27 (25.7%)	<0.001	709 (20%)	35 (36%)	<0.001
Previous stroke	124 (3.12%)	5 (4.76%)	0.386	113 (3%)	4 (4%)	0.559
Effort-related chest pain	416 (10.5%)	39 (37.1%)	<0.001	1153 (33%)	43 (44%)	0.029
Recurrent chest pain	237 (5.97%)	35 (33.3%)	<0.001	141 (4%)	3 (3%)	1.000
hs-cTnT (ng/mL)	5.50 [4.90;8.30]	8.80 [6.30;11.2]	<0.001	5.0 [4.9;7.9]	9.8 [8.0;12.0]	<0.001
Time from chest pain onset (minutes)	275 [168;669]	128 [90.0;360]	<0.001	360.0 [120.0;140.0]	150.0 [67.5;502.5]	<0.001
Admission systolic blood pressure (mmHg)	137 [124;151]	148 [132;167]	<0.001	139.0 [126.0;54.0]	147.0 [132.0;164.0]	0.001
Admission diastolic blood pressure (mmHg)	80.0 [70.0;89.0]	81.0 [71.0;94.0]	0.108	82.0 [73.0;91.0]	82.0 [71.2;93.5]	0.906
Admission heart rate (beats/minute)	78.0 [68.0;90.0]	75.0 [63.0;86.0]	0.022	76.0 [66.0;88.0]	75.0 [65.0;85.5]	0.396

ST-segment depression >0.5 mm	118 (2.97%)	25 (23.8%)	<0.001	95 (3%)	10 (10%)	<0.001
T-wave inversion >1 mm	249 (6.27%)	15 (14.3%)	0.002	244 (7%)	16 (16%)	0.001
Admission atrial fibrillation (ventricular rate <100 beats/minute)	148 (3.73%)	10 (9.52%)	0.007	68 (2%)	3 (3%)	0.442
Left bundle branch block	60 (1.51%)	2 (1.90%)	0.674	61 (2%)	3 (3%)	0.251
Creatinine (mg/dl)	0.83 [0.71;0.96]	0.87 [0.76;1.05]	0.009	0.8 [0.7;1.0]	0.8 [0.7;1.0]	0.565
Hemoglobin (g/dL)	14.2 [13.2;15.2]	14.3 [13.4;15.0]	0.698	14.5 [13.5;15.4]	14.3 [13.2;15.3]	0.197

1

2

3 hs-cTnT: High-sensitivity cardiac troponin T

4

5

1 **Supplemental Table 3.** Discrimination ability of the models in the internal validation.
 2

	AUC Train	AUC Test	GBf	GBr	NNETf	NNETr	HEART	GRACE
			p- value (DeLong's test%)					
GBf	0.942 [0.926-0.958]	0.928 [0.879-0.977]	-	0.376	0.011	0.023	<0.001	<0.001
GBr	0.951 [0.937-0.965]	0.922 [0.867-0.977]		-	0.023	0.035	<0.001	<0.001
NNETf	0.912 [0.883-0.941]	0.855 [0.780-0.931]			-	0.687	0.003	<0.001
NNETr	0.839 [0.799-0.879]	0.863 [0.788-0.938]				-	0.002	<0.001
HEART		0.758 [0.709-0.806]					-	0.001
GRACE		0.632 [0.578-0.686]						-
LR*	0.846							

3 *AUC of LR model is optimism corrected due to its bootstrapped internal validation so
 4 not able to be compared with other AUCs.

5
 6 GBf: gradient boosting full; GBr: gradient boosting reduced; NNETf: neural network
 7 full; NNETr: neural network reduced; AUC: area under the curve.

8
 9
 10

1 **Supplemental Table 4.** Variable relative importance and rank of importance in the
 2 different models.
 3

	Relative importance			Rank of relative importance		
	Gradient boosting	Neural network	Logistic regression	Gradient boosting	Neural network	Logistic regression
Delay from chest pain onset (minutes%)	100.00	15.53	28.93	1	7	5
hs-cTnT(ng/mL)	61.55	61.34	72.80	2	2	3
Recurrent chest pain	53.44	100.00	74.49	3	1	2
Admission diastolic blood pressure (mmHg)	37.56	59.57	5.36	4	3	10
Admission systolic blood pressure (mmHg)	36.62	53.80	59.95	5	4	4
ST-segment depression> 0.5 mm	29.65	18.21	100.00	6	6	1
Age (years)	18.15	4.78	22.45	7	13	7
Heart rate (bpm)	15.76	7.46	10.65	8	10	9
Effort-related chest pain	11.32	13.24	23.33	9	9	6
T-wave inversion >0.5 mm.	7.83	0.00	2.67	10	14	11
Previous myocardial infraction	5.80	5.74	11.13	11	12	8
Creatinine (mg/dL)	5.10	6.30	0.35	12	11	13
Diabetes mellitus	0.50	21.58	1.27	13	5	12
Sex	0.00	13.34	0.00	14	8	14

4
 5 hs-cTnT: High sensitivity cardiac troponin T
 6

1 **Supplemental Table 5.** P-values for discrimination ability comparison in the external
 2 validation
 3

	GBf	GBr	NNETf	NNETr	LR
GBf	-	0.184	<0.001	0.253	0.064
GBr		-	<0.001	0.616	0.396
NNETf			-	<0.001	0.012
NNETr				-	0.785
LR					-

4
 5 GBf: gradient boosting full; GBr: gradient boosting reduced; NNETf: neural network
 6 full; NNETr: neural network reduced.
 7

1 **Supplemental Table 6. Patients characteristics of false negatives for each model**

2

Age	Sex	Ta	HC	DM	MI	Effort	Rec	SBP	DBP	HR	ST	T	Delay	Cr	Dx
Gradient boosting full															
58	M	<URL	Y	N	Y	N	N	150	78	64	N	N	240	0,83	Unknown
63	M	<URL	N	N	N	N	N	163	100	100	N	N	300	0,89	Unknown
63	F	6	N	N	N	N	N	145	101	83	N	N	690	0,58	Musculoskeletal
Gradient boosting reduced															
58	M	<URL	Y	N	Y	N	N	150	78	64	N	N	240	0,83	Unknown
63	M	<URL	N	N	N	N	N	163	100	100	N	N	300	0,89	Unknown
Neural network full															
63	M	<URL	N	N	N	N	N	163	100	100	N	N	300	0,89	Unknown
71	F	<URL	Y	N	N	N	N	162	92	104	N	N	60	0,65	NSTEMI
72	M	6	N	N	N	N	N	121	59	69	N	N	120	1,44	Unknown
75	F	8	N	N	N	N	N	177	73	69	N	N	4320	0,47	Unknown
69	M	8	N	Y	N	Y	N	168	102	118	N	Y	4320	1,27	Neoplasia
Neural network reduced															
39	F	5	N	N	N	N	N	121	86	57	N	N	60	0,58	NSTEMI
Logistic regression															
63	M	4,9	N	N	N	N	N	163	100	100	N	N	300	0,88	Unknown
80	F	13	N	N	N	N	N	160	68	110	N	N	2520	0,55	Pulmonary Embolism

3

63	F	6	N	N	N	N	N	145	101	83	N	N	690	0,57	Musculoskeletal
Single hs-cTn strategy															
58	M	<URL	Y	N	Y	N	N	150	78	64	N	N	240	0,83	Unknown
63	M	<URL	N	N	N	N	N	163	100	100	N	N	300	0,89	Unknown
75	F	<URL	N	N	N	Y	N	176	96	69	N	N	810	1,02	NSTEMI

- 1
- 2 Tn: high-sensitivity cardiac troponin T (ng/L); HC: Hypercholesterolemia; DM:
- 3 Diabetes mellitus; MI: previous myocardial infraction; Eff: Effort related chest pain;
- 4 Rec: Recurrent chest pain; SBP: Admission systolic blood pressure (mmHg); DBP:
- 5 Admission diastolic blood pressure (mmHg); HR: Admission heart rate (beats/minute);
- 6 ST: ST-segment depression >0.5 mm; T-wave inversion >1 mm; Delay: Delay from
- 7 chest pain onset (minutes); Cr: Creatinine (mg/dl); Dx: Clinical discharge diagnosis.
- 8 NSTEMI non–ST-segment elevation myocardial infarction, M: Male; F: Female; N:
- 9 No; Y: Yes.
- 10

1 **Supplemental Table 7.** Model’s performance in external validation (sensitivity
 2 analysis).

3

	HEART score	GRACE score	GBf	GBr	NNETf	NNETr	LR	Single hscTnT strategy
AUC	0.745 [0.705-0.786]	0.682 [0.635-0.728]	0.812 [0.777-0.846]	0.801 [0.765-0.836]	0.738 [0.693-0.734]	0.794 [0.754-0.833]	0.780 [0.740-0.821]	
Safe discharge	2391 (62.69%)	2224 (57.45%)	1383 (35.73%)	1197 (30.92%)	1030 (26.61%)	580 (14.98%)	886 (22.89%)	1020 (26.34%)
Death/MI in the safe discharge group	30	43	3	2	8	1	4	3
Sensitivity	74.13%	63.24%	97.43%	98.29%	93.16%	99.14%	96.58%	97.43%
Negative predictive value	98.74%	98.07%	99.78%	99.83%	99.22%	99.82%	99.54%	99.70%
Missed death/MI 90 days /1000 patients	12.54	19.3	2.1	1.6	7.7	1.7	4.5	2.9

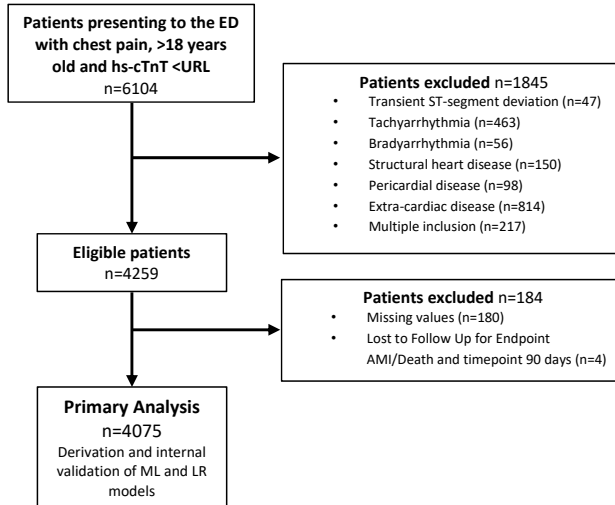
4

5 GBf: gradient boosting full; GBr: gradient boosting reduced; NNETf: neural network
 6 full; NNETr: neural network reduced; AUC: area under the curve; MI: myocardial
 7 infarction; ESC: European Society of Cardiology.

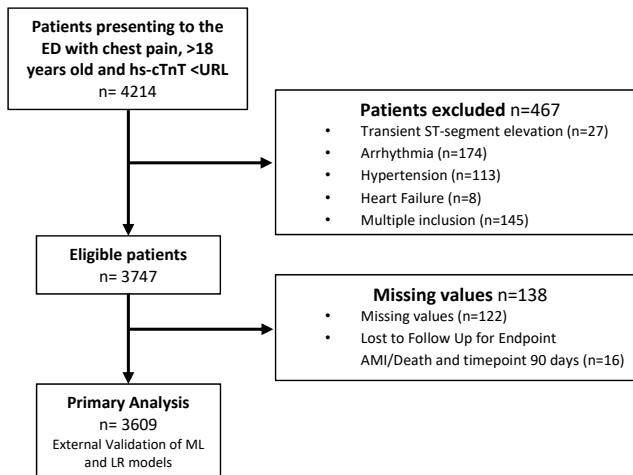
8

1
2 **Supplemental Figure 1. Patient flowchart derivation and external validation cohort**

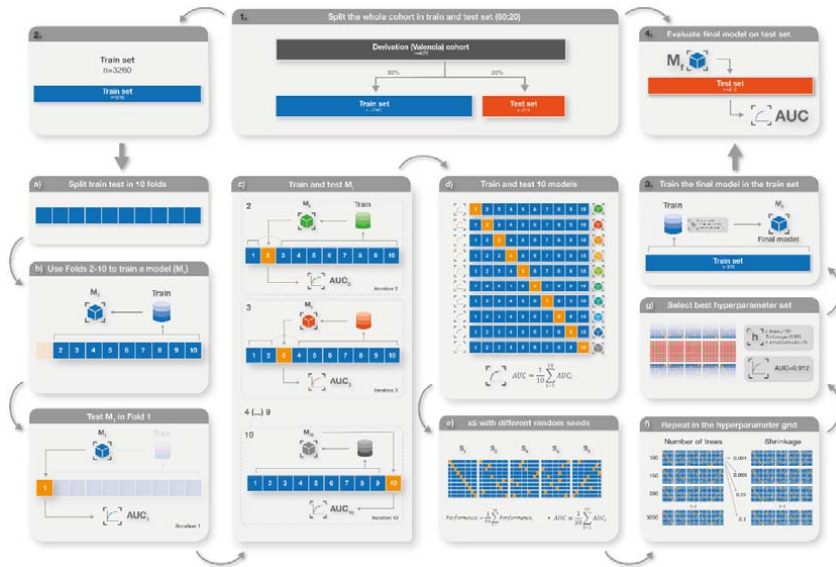
3
4 **Derivation Cohort (Hospital Clinico Valencia)**



25 **External Validation Cohort (APACE)**

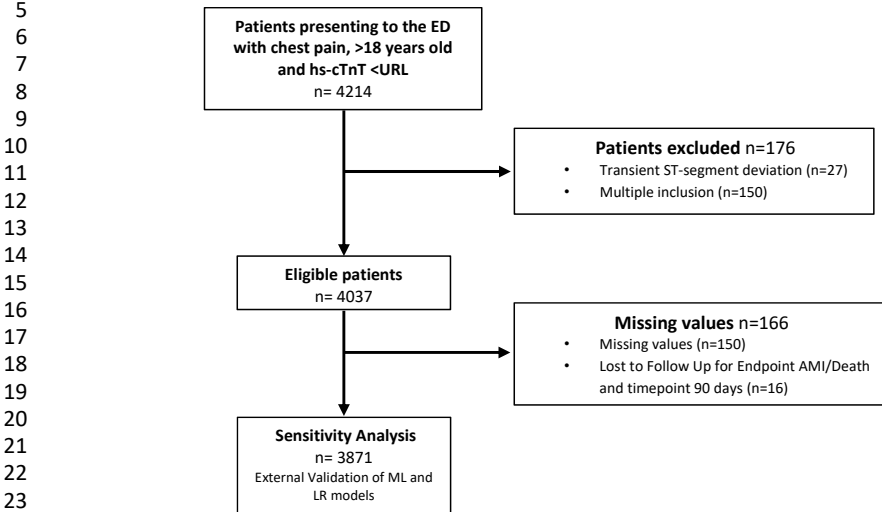


1 **Supplemental Figure 2.** Cross-validation and hyperparameter selection process for
 2 machine learning models.
 3



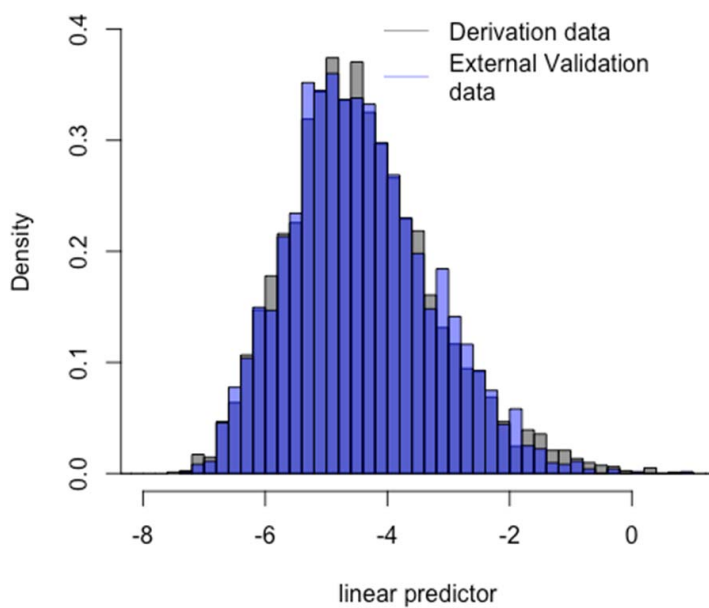
4
5

1 **Supplemental Figure 3.** Patient flowchart for the sensitivity analysis performed in the
2 external validation cohort (APACE)
3
4



25
26 ED: emergency department; URL: upper reference limit and AMI: acute myocardial
27 infarction
28
29

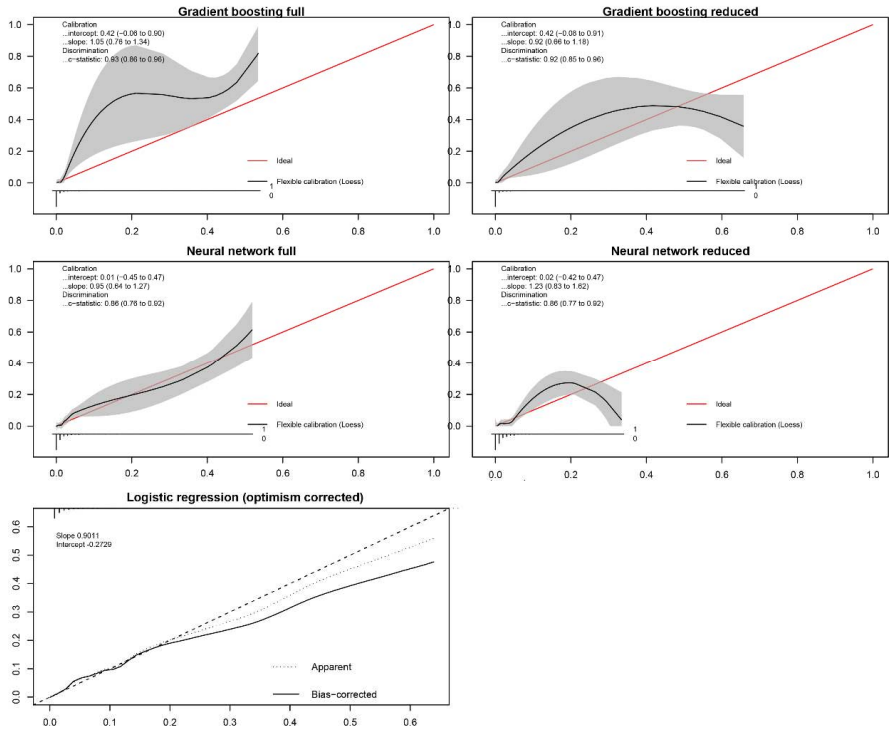
1 **Supplemental figure 4.** Distribution of linear predictors in derivation and external
2 validation cohorts.



3
4

1 **Supplemental figure 5. Calibration plots in internal validation**

2



3

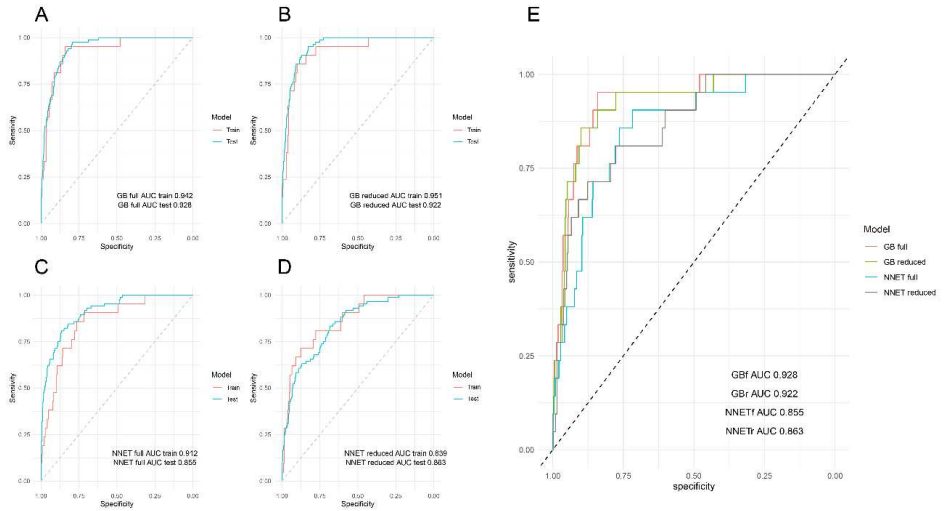
4 X-axis represents predicted probability by the model. Y-axis represents observed
5 probability. Red line represents the ideal slope where there is a perfect agreement
6 between predicted and observed probabilities.

7

8

1 **Supplemental figure 6.** Receiver operating characteristic curves for machine learning
 2 models in training and testing sets.

3



4

5 A: Gradient boosting full model (train and test). B: Gradient boosting reduced model
 6 (train and test). C: Neural network full model (train and test). D: Neural network
 7 reduced model (train and test). E: All models comparison.

8

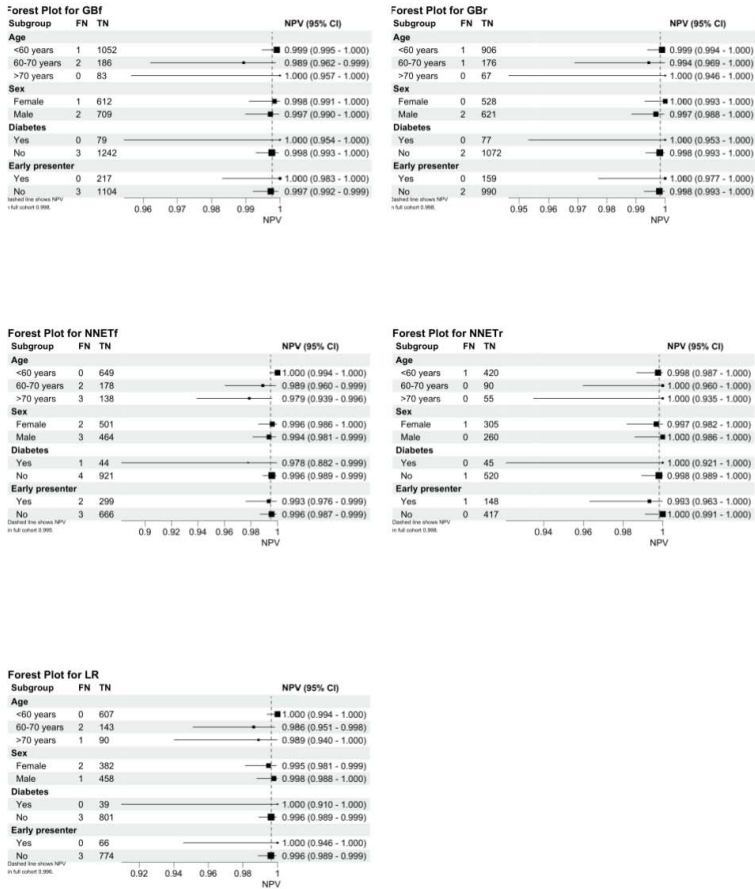
9 AUC: Area under the curve. GB: Gradient boosting. NNET: Artificial neural network.

9

10

11

1 **Supplemental Figure 7. Forest Plot of the negative predictive value across patient**
 2 **subgroups.**
 3



4