



Tesis doctoral

Título:

"Impacto de los niveles séricos de troponina ultrasensible en la mortalidad a largo plazo"

Doctoranda:

Laura Pastor Murcia

Director:

Bernardino Roca Villanueva

Castellón, mayo de 2021

Universitat Jaume I



Programa de Doctorado en Ciencias de la Enfermería

Escuela de Doctorado de la Universitat Jaume I

Título de la tesis doctoral

"Impacto de los niveles séricos de troponina en la mortalidad a largo plazo"

Memoria presentada por Laura Pastor Murcia para optar al grado de doctor por la Universitat Jaume I

Laura Pastor Murcia
Doctoranda

Bernardino Roca Villanueva
Director de la tesis

Castelló de la Plana, mayo de 2021.

Licencia CC Reconocimiento - Compartir igual (BY-SA).



Financiación recibida

Para la realización del estudio en el que se basa la presente tesis doctoral y para la elaboración del presente texto se emplean diversos medios pertenecientes a la Asociación Valenciana de Estudios Clínicos y Epidemiológicos, entidad sin ánimo lucro número 593 de Valencia, que no recibe financiación en la actualidad, pero que ha recibido en el pasado financiación de:

- La Asociación Médica VACH de hospitales españoles.
- La Red del sida del ISCIII, RETIC RD06/006.

Agradecimientos

Agradecimientos

Mi mayor agradecimiento va dirigido a mi director de tesis, el Dr. Bernardino Roca, por su infinita dedicación, sin el cual no habría sido posible la realización de esta tesis. Gracias por darme la oportunidad de hacer realidad este trabajo.

A todos mis compañeros del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario de Castellón, porque todos y cada uno de vosotros me ha enseñado algo, tanto personal como profesionalmente.

Y finalmente, al apoyo incondicional de mi familia, que me ha acompañado durante todo este intenso viaje.

Índice

Índice.....	6
Resumen.....	11
Introducción y objetivo	12
Método.....	12
Resultados	14
Conclusiones	15
Introducción.....	16
Definición de muerte	17
Significado sociocultural de la muerte a lo largo de la historia.....	19
La muerte en las distintas sociedades.....	19
Sociedades primitivas.....	19
Sociedades preliterarias	20
Sociedades antiguas	20
Sociedades postantiguas y modernas.....	21
Sociedades contemporáneas	22
La mortalidad en el mundo.....	24
Por qué es importante conocer las causas de muerte.....	24
Las diez principales causas de defunción en el mundo.....	25
La mortalidad en España	26
Cifras globales de mortalidad en España	27
Las diez principales causas de defunción en España	27
Comparación de las causas de fallecimiento de España con las del resto del mundo.....	28
Causas de muerte y factores determinantes o relacionados	29
Factores de riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares.....	30

Índice

Hipertensión arterial.....	31
Hipercolesterolemia	32
Tabaquismo	33
Diabetes.....	34
Género.....	35
Herencia	36
Edad	36
Sobrepeso y obesidad	37
Inactividad física	38
Estrés.....	38
Anticonceptivos orales.....	39
Alcohol	39
Los niveles séricos de troponina en la práctica clínica.....	40
Los biomarcadores en medicina	40
Técnica para la determinación de los niveles séricos de troponina	41
Los niveles séricos de troponina ultrasensible en el diagnóstico de la cardiopatía isquémica	42
Los niveles séricos de troponina ultrasensible en patologías diferentes a la cardiopatía isquémica	43
Troponina ultrasensible y mortalidad general	45
Contexto en el que se planteó el proyecto en el que se basa la presente tesis doctoral	46
Objetivos e hipótesis	48
Objetivos	49
Principal	49
Secundarios.....	49
Hipótesis	50
Hipótesis a comprobar	50

Índice

Hipótesis nula	50
Método	51
Diseño del estudio.....	52
Ámbito y características generales del estudio	52
Centro en el que se realiza	52
Periodo en el que se lleva a cabo.....	55
Investigadores	56
Población de estudio, y criterios de inclusión y exclusión	57
Obtención de las variables del estudio.....	57
Variables de estudio.....	58
Datos sociodemográficos.....	58
Datos analíticos	58
Datos de seguimiento	59
Consideraciones éticas	60
Recogida, procesamiento y análisis de datos	61
Dificultades para llevar a cabo el estudio.....	61
Estadística empleada.....	62
Tamaño de la muestra	62
Estadística descriptiva	63
Análisis comparativos bivariantes.....	63
Análisis multivariantes	63
Adaptación de variables para el análisis multivariante.....	64
Nivel de significación	64
Imputación de datos perdidos.....	64
Resultados	66
Características basales de los participantes en el estudio.....	67

Índice

Datos de los participantes en el estudio que fallecen durante el seguimiento	73
Análisis bivariabes.....	76
Análisis multivariable.....	78
Discusión.....	83
Características generales del estudio	84
Características basales de los participantes en el estudio.....	85
Pacientes que fallecen durante el seguimiento.....	86
Análisis bivariabes.....	87
Análisis multivariabes.....	87
Limitaciones y fortalezas del estudio.....	90
Conclusiones.....	92
Conflictos de interés y financiación	94
Conflictos de interés.....	95
Financiación.....	95
Referencias	96

Resumen

Introducción y objetivo

Las troponinas cardíacas de alta sensibilidad son de gran utilidad en el diagnóstico del síndrome coronario agudo.

Con la presente tesis doctoral se pretende determinar el impacto en la mortalidad general a largo plazo de la elevación de la concentración sérica de troponina ultrasensible y de los factores sociodemográficos y analíticos séricos básicos que se obtienen en la práctica clínica habitual.

Método

La presente tesis doctoral se basa en un estudio retrospectivo-prospectivo de cohorte, realizado en el Hospital General Universitario de Castellón, que tiene como finalidad obtener la siguiente información:

- Conocer las características de los pacientes a los que se les realiza la determinación de la troponina ultrasensible sérica.
- Conocer el impacto de los niveles troponina ultrasensible sérica en la mortalidad a largo plazo.

- Determinar si las variables sociodemográficas y analíticas esenciales que se usan en la práctica clínica habitual tienen algún impacto en dicha mortalidad.

En el año 2017 se incluye en el estudio, de modo automatizado, a todos los pacientes a los que se les realiza al menos una determinación de troponina ultrasensible sérica, durante un año: desde octubre de 2014 hasta septiembre de 2015.

Se utilizan en el estudio un total de doce variables basales, que se corresponden con los datos sociodemográficos básicos y con los resultados analíticos básicos que se usan en la práctica clínica habitual, y una variable de seguimiento, que es si se ha producido éxitus o no a lo largo del periodo de desarrollo del estudio.

Los datos de los fallecimientos que se producen durante el seguimiento se obtienen del Índice Nacional de Defunciones.

En el estudio se utiliza la siguiente estadística:

- Descriptiva, para resumir las características de los participantes en el estudio.
- Bivariable, para comparar las características de los participantes que no fallecen con las características de los que fallecen durante el seguimiento.
- Multivariable, para tratar de encontrar asociaciones entre la mortalidad y el resto de variables del estudio.

Resultados

Se incluye a 2766 pacientes. El periodo de seguimiento del estudio oscila entre los cinco años y un mes y los seis años y un mes.

Al final del seguimiento han fallecido 1157 (42,57 %) participantes. La mediana (y el rango intercuartil) de días transcurridos entre la inclusión en el estudio y el fallecimiento es de 350 (23 - 1036).

La mediana (y el rango intercuartil) de la troponina ultrasensible sérica, en ng/L, es de 12,98 (5,64 - 37,03) en los pacientes que no fallecen y de 43,87 (21,02-100,80) en los pacientes que fallecen ($P < 0,001$).

En el análisis multivariable, se encuentra una asociación entre la mayor mortalidad y las siguientes variables: mayor edad ($P < 0,001$), mayor nivel de glucosa ($P = 0,005$), mayor nivel de sodio ($P = 0,013$), menor nivel de cloro ($P = 0,033$), menor nivel de creatinfosfoquinasa ($P < 0,001$), mayor nivel de lactato deshidrogenasa ($P < 0,001$), mayor nivel de mioglobina ($P < 0,001$) y mayor nivel de troponina ultrasensible ($P = 0,010$).

Conclusiones

Encontramos una asociación de la mayor mortalidad, además de con la elevación de los niveles de troponina, con la mayor edad y con varias alteraciones analíticas, entre las que destacan la elevación del lactato deshidrogenasa y la mioglobina.

Introducción

Definición de muerte

La muerte puede definirse como el término de la vida a causa de la imposibilidad orgánica de sostener el proceso homeostático. Se trata del final del organismo vivo que se había creado a partir del nacimiento.

El proceso de fallecimiento está bien definido desde el punto de vista fisiológico, bioquímico y médico (1), sin embargo aún no es del todo comprendido en su conjunto desde el punto de vista termodinámico (2).

Etimológicamente, el sustantivo muerte procede del latín, *mors*, *mortis*, mientras que el verbo morir procede también del latín, *mori*.

Existen distintos tipos de muerte. Así, en primer lugar, podríamos hablar de la llamada muerte natural que, como su propio nombre indica, es aquella que se produce como consecuencia de la vejez de la persona en cuestión. En esta modalidad de muerte cabe incluir también a la producida por las distintas enfermedades.

Y, por otro lado, está la llamada muerte violenta, que es aquella que experimenta alguien a raíz de un traumatismo contundente y de forma fortuita, o bien como consecuencia de que otro individuo ha decidido acabar con su vida.

El concepto biológico de muerte ha variado substancialmente a lo largo de la historia. En la antigüedad se consideraba que la muerte, como evento, tenía lugar cuando el corazón dejaba de latir y el ser vivo ya no respiraba. Con el avance de la ciencia, la muerte pasó a entenderse como un proceso que, a partir de un cierto momento, se vuelve irreversible.

En la actualidad, una persona puede haber dejado de respirar por sus propios medios y, sin embargo, seguir con vida a través de un respirador artificial. Por otra parte, puede hablarse de muerte cerebral para hacer referencia al cese completo e irreversible de la actividad cerebral (3).

La Organización Mundial de la Salud (OMS, o WHO por sus siglas en inglés) (4), define como causa básica de muerte a "la enfermedad o lesión que desencadena la sucesión de eventos patológicos que conducen directamente a la muerte, o las circunstancias del accidente o acto de violencia que producen la lesión mortal". Para concretar esas causas de muerte se utiliza la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) (5).

Más allá de la biología, existe una concepción social y religiosa sobre la muerte, a la que se suele considerar como la separación del cuerpo y el alma. Por lo tanto, la muerte implicaría el final de la vida física pero no de la existencia. La creencia en la reencarnación también es bastante común en distintas culturas.

Significado sociocultural de la muerte a lo largo de la historia

La muerte en las distintas sociedades

En los tiempos premodernos, la muerte se producía esencialmente como consecuencia de las condiciones de vida, e incluso como resultado de determinadas prácticas médicas, y con frecuencia ocurría en personas jóvenes o en la niñez. Posteriormente, las progresivas mejoras sociales y los avances de la medicina han ido permitiendo una longevidad cada vez mayor.

Como consecuencia de dichos cambios, las creencias y las conductas relacionadas con la muerte han ido modificándose también, y de manera substancial, a lo largo de la historia.

En los apartados siguientes se describen brevemente las diferentes formas de afrontar la muerte por las distintas sociedades a lo largo de la historia (6).

Sociedades primitivas

En esos tiempos, la muerte, incluso en edades tempranas de la vida, era algo frecuente y muchas veces de aparición súbita, debido a factores como la inadecuada defensa que existía frente a los ataques de los animales depredadores, los rudimentarios procedimientos médicos existentes, etc. En tales circunstancias no había más remedio que estar familiarizado con el tema de la muerte.

En esas sociedades la muerte era generalmente un proceso temido y doloroso. Sin embargo, para algunas culturas era algo natural, percibido no como la

extinción de la vida, sino como un cambio en el modo de existencia, de forma que se pasaba a un dominio diferente. En estas últimas culturas la muerte no era algo temido, sino que era algo que se celebraba con distintos rituales y ceremonias.

Sociedades preliterarias

En muchas de estas sociedades las actitudes hacia la muerte se centraban en la persona fallecida y en sus efectos sobre las personas vivas, lo cual ocasionaba que las personas vivas honraran o temieran a las fallecidas.

En algunas de esas culturas se mantenía viva la memoria de las personas muertas con monumentos, rituales o leyendas. En esas circunstancias los funerales consistían en celebraciones honoríficas hacia los difuntos.

Mientras tanto, en otras culturas los muertos eran temidos, porque se les consideraba una amenaza capaz de causar daño a los vivos. En esos casos los funerales eran actos dirigidos a contrarrestar las acciones potencialmente malévolas de los muertos hacia los vivos (7).

Sociedades antiguas

En culturas como la griega clásica, especialmente en sus inicios, estaba muy extendida la idea de que el espíritu de las personas fallecidas seguía vivo tras producirse la muerte. Según esas creencias, en ese estado seguía existiendo actividad cognitiva, de modo que incluso solo tras la muerte era posible alcanzar un grado superior de sabiduría.

Diversos hallazgos arqueológicos pertenecientes a culturas antiguas, como la egipcia, la griega, la romana o las indias americanas, han mostrado la importancia que se daba a la vida después de la muerte en esas sociedades. En los enterramientos de esas épocas era frecuente colocar, junto al cadáver, objetos que la persona había utilizado en vida, para que los siguiera usando tras la muerte.

Sociedades postantiguas y modernas

Philippe Ariès identificó tres periodos en las culturas postantiguas occidentales, en relación con la actitud social ante la muerte:

En el **primer periodo**, entre los siglos VI y XII Después de Cristo, la muerte era aceptada como el destino colectivo de todos los seres humanos, de modo que la importancia de la muerte individual era relativizada en comparación con el destino final de toda la sociedad.

La muerte era algo natural y aceptable, en parte debido a la escasez de conocimientos médicos y las limitadas posibilidades de prevención y tratamiento de las enfermedades o las lesiones.

Las religiones controlaban todos los conocimientos relacionados con la muerte y la vida después de la muerte, de modo que, al morir, a las personas que habían llevado una vida bondadosa les esperaba el premio del cielo, y a las personas que habían llevado una vida malévolas les esperaba el castigo del infierno.

En el **segundo periodo**, entre los siglos XII y XVII, la muerte se empezó a asumir como algo mucho más individual que social, en contraste con lo que

ocurría en el periodo anterior. El hecho de poder fallecer se convirtió en una eventualidad personal importante y trascendental. La creencia en la vida más allá de la muerte cobró igualmente importancia desde el punto de vista individual y personal.

Finalmente, en el **tercer periodo**, entre los siglos XVIII y el XX, todo lo relacionado con la muerte se fue secularizando progresivamente, conforme se iba incorporando el razonamiento científico. El Renacimiento fue un claro reflejo de esa secularización.

Simultáneamente, en los inicios de ese periodo, la muerte empezó a entenderse como algo romántico, reflejado, por ejemplo, en el arte o en la literatura. La vida tras la muerte se interpretaba como algo hermoso y plácido. Al tradicional dilema del cielo y el infierno se incorporaba la idea de la inmortalidad y la felicidad eterna.

Sin embargo, hacia la segunda parte de ese tercer periodo se volvió a una visión de la muerte mucho más negativa, convirtiéndose en algo temible y en cierto modo rechazado. Ello se debió en buena medida a la disminución de la confianza en las doctrinas religiosas tradicionales.

Sociedades contemporáneas

El desarrollo de la ciencia y la tecnología, propios de nuestros tiempos, han hecho que la forma de afrontar la muerte cambie sensiblemente en la sociedad occidental. El proceso de la muerte se ha visto substancialmente modificado por la medicina, y más en concreto por la farmacología y por la disponibilidad de centros sanitarios.

En la actualidad los padecimientos que frecuentemente conlleva el proceso de la muerte, como el dolor o la disnea, pueden controlarse eficazmente. Pero las personas en esa situación con gran frecuencia son ingresadas en centros sanitarios y por tanto apartadas de su ambiente familiar. Ello lleva a una despersonalización de la asistencia y a una deshumanización del proceso de morir. Por otra parte, la medicina tiende a intentar prolongar la vida, muchas veces a costa de la calidad de la propia vida.

Todo ello hace que las personas que se encuentran en el proceso de morir pierdan el control sobre su situación, lo cual les genera temores y ansiedades adicionales.

La abundante información que transmiten los medios de comunicación sobre la muerte podría servir para que las personas conocieran mejor el proceso de la muerte y lo afrontaran con más naturalidad. Sin embargo, esa información suele presentarse de un modo impersonal y distante, de modo que tiende a causar la sensación de que la muerte es algo lejano que solamente puede ocurrirle a los demás, y no a uno mismo (8).

En definitiva, el temor a la muerte y las dificultades para afrontarla siguen bien presentes en la mayoría de culturas actuales, y los avances científicos y tecnológicos no han servido, hasta ahora, para mitigar ese temor (6).

La mortalidad en el mundo

Por qué es importante conocer las causas de muerte

Uno de los indicadores más importantes para evaluar la eficacia de los sistemas de salud de los países es la cifra anual de muertes y sus causas.

Las estadísticas sobre las causas de muerte ayudan a los responsables sanitarios a orientar las actividades futuras en materia de salud pública. Por ejemplo, cuando la mortalidad por las cardiopatías y la diabetes se dispara en pocos años, es muy conveniente poner en marcha un programa potente para fomentar modos de vida que ayuden a prevenir esas enfermedades. Del mismo modo, si en un país se registra una alta mortalidad infantil por neumonías y el presupuesto dedicado a ofrecer tratamientos eficaces es reducido, se puede priorizar el gasto en esa esfera.

Los países de ingresos altos cuentan con buenos sistemas de recogida de información sobre las causas de muerte. No es el caso de muchos países de ingresos bajos y medianos, que necesitan estimar el número de muertes por causas específicas a partir de datos muchas veces incompletos. Es fundamental potenciar la obtención de datos de calidad sobre las causas de muerte para mejorar la salud de la población y reducir la cifra de muertes evitables en esos países.

La OMS (4) y otras organizaciones, como Our World In Data (9), recogen las cifras de mortalidad a nivel mundial, a partir de los datos que les proporcionan los registros civiles de cada nación.

Las diez principales causas de defunción en el mundo

Según las fuentes arriba mencionadas, en 2017, que es el último año del que se dispone de datos completos al redactar el presente texto, se producen en el mundo 56 millones de muertes. En la Figura 1 aparecen las 10 principales causas.

Como puede comprobarse, la primera causa de mortalidad, con mucha diferencia sobre las demás, es la patología cardiovascular. Entre las enfermedades de ese grupo destacan especialmente los accidentes vasculares cerebrales y la cardiopatía isquémica.

La segunda causa de muerte son los cánceres, y la tercera las distintas formas de enfermedades respiratorias, incluida la tuberculosis y excluidos los cánceres de las vías respiratorias, porque estos últimos se incluyen en el propio grupo de los cánceres.

La demencia es otra causa importante de muerte, que va adquiriendo cada vez más importancia, especialmente en los países más desarrollados. En buena medida ello es consecuencia del progresivo envejecimiento de la población.

Por el contrario, las muertes perinatales y las producidas por la infección por el VIH y el sida ocurren casi exclusivamente en los países menos desarrollados.

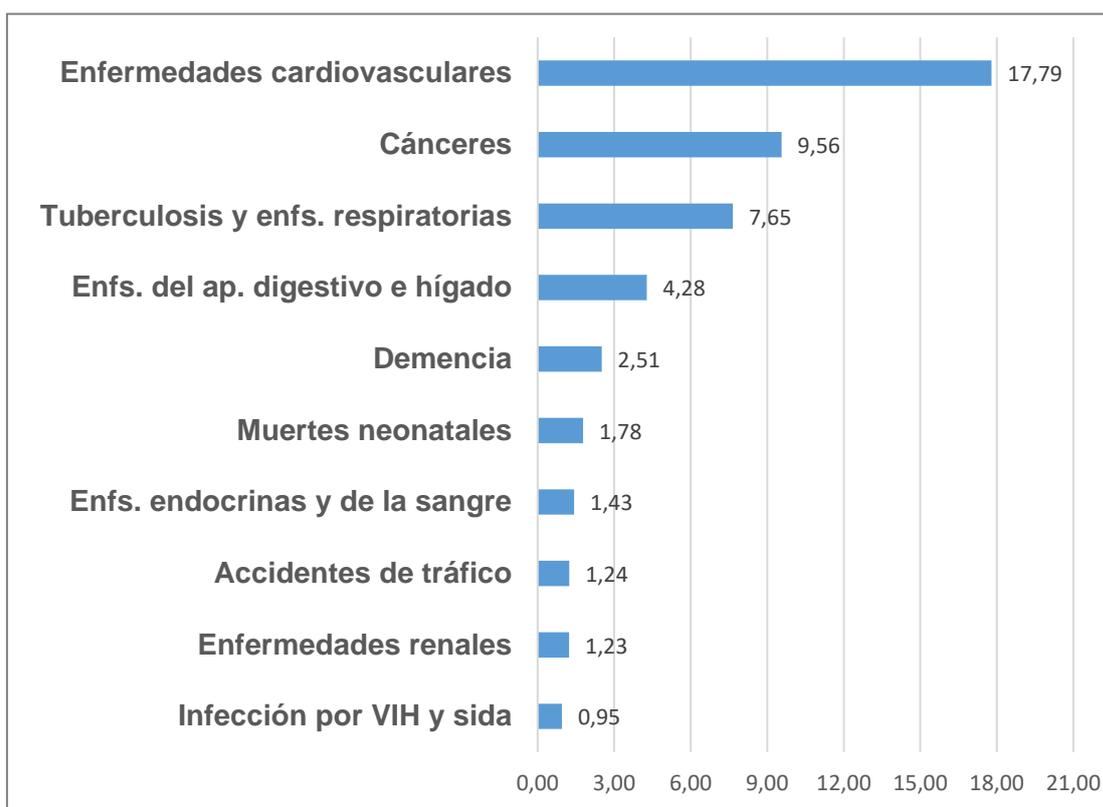


Figura 1. Principales causas de muerte en todo el mundo en el año 2017, en millones de personas, según datos de la organización Our World in Data.

La mortalidad en España

En los párrafos siguientes se resumen los datos sobre mortalidad en España correspondientes al año 2018, publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) (10). Esos datos, comparados con los de años anteriores, permiten confirmar un considerable grado de estabilidad en el patrón de mortalidad de la población española.

Ese patrón global de mortalidad está condicionado por la especial relevancia de las defunciones de personas mayores, que representan entre ocho y nueve de cada diez fallecimientos. Hace un siglo ese patrón era completamente diferente, ya que estaba muy influenciado por la mortalidad en la infancia, que suponía cerca de la mitad de todas las defunciones.

Cifras globales de mortalidad en España

El total de defunciones del año 2018 fue de 427.721, de las cuales el 50,6 % pertenecieron a hombres y el 49,4 % a mujeres. El 87,6 % del total de fallecidos tenía 85 o más años.

Las diez principales causas de defunción en España

En la Figura 2 aparecen las principales causas de muerte en España en 2017, según datos del propio INE (11).

Como puede comprobarse, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer explican más de la mitad de esas defunciones.

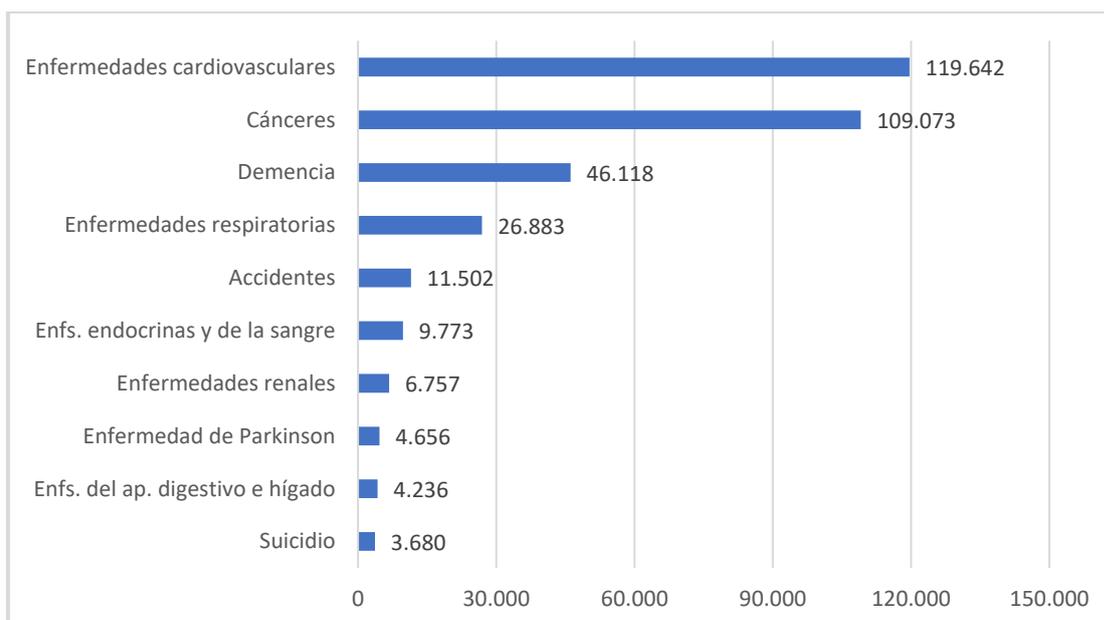


Figura 2. Principales causas de muerte en España en el año 2017, en miles de personas, según datos agrupados del Instituto Nacional de Estadística.

Comparación de las causas de fallecimiento de España con las del resto del mundo

Los principales motivos de fallecimiento no son muy diferentes en España que en el resto del mundo. Por ejemplo, las dos primeras causas de mortalidad, enfermedades cardiovasculares y cáncer, son las mismas en España y en el resto del mundo.

No obstante, en algunas de las causas se observan diferencias significativas. Por ejemplo, las demencias como causa de fallecimiento son más frecuentes en España y, por el contrario, como cabía esperar, las muertes neonatales son menos frecuentes en España que en el conjunto del mundo.

Causas de muerte y factores determinantes o relacionados

Como se ha comentado previamente, conocer las causas de muerte tiene un gran interés epidemiológico y social. Pero probablemente todavía tiene más interés conocer los factores que se relacionan, a corto, medio y largo plazo, con los procesos causantes de esos fallecimientos. Puede considerarse que esos factores pertenecen a alguno de los siguientes tres grandes grupos:

- Factores de riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares.
- Factores de riesgo para padecer cáncer.
- Otros factores de riesgo relevantes para padecer enfermedades mortales.

En el apartado siguiente se describen los conocimientos existentes sobre los factores de riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares.

En otros textos se describen los conocimientos existentes sobre los factores relacionados con el resto de enfermedades causantes de muerte (12-14).

Factores de riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares constituyen el principal grupo de casusas de muerte, como se ha señalado anteriormente. Entre esas enfermedades figuran la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad tromboembólica, los accidentes cerebrovasculares, las valvulopatías, las arritmias, la insuficiencia cardiaca, la arteriopatía periférica, etc.

Gracias a muchos estudios en los que han participado miles de personas a lo largo de las últimas décadas, los investigadores han identificado ciertas variables que desempeñan papeles importantes en la probabilidad de que una persona presente enfermedades cardiovasculares. Estas variables se conocen con el nombre de factores de riesgo cardiovascular.

Esos factores pueden dividirse en dos categorías: principales y secundarios.

Los principales son factores cuya importancia en la producción de enfermedades cardiovasculares se ha comprobado plenamente. Entre ellos destacan por su interés clínico la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, el tabaquismo y la diabetes mellitus, ya que sobre ellos es posible intervenir con cambios en el estilo de vida o con fármacos. Entre los factores principales también figuran la edad, el género y la constitución genética, pero obviamente, sobre ellos no es posible intervenir.

Los secundarios son factores que pueden elevar el riesgo de sufrir esas enfermedades cardiovasculares, pero su papel no es tan determinante. Entre

ellos figuran el sobrepeso y la obesidad, el sedentarismo, el estrés, la hipertrigliceridemia y otros de menor importancia.

Cuanto más factores de riesgo tenga una persona, mayores serán sus probabilidades de padecer enfermedades cardiovasculares. Pero igualmente el adecuado control de esos factores es también eficaz para prevenir esas enfermedades (15).

En los apartados siguientes se comentan las características esenciales de cada uno de esos factores.

Hipertensión arterial

La presión arterial puede variar según el grado de actividad física y la edad, entre otros determinantes, pero los valores normales del adulto sano en reposo se considera que se sitúan por debajo de 140/90 mm Hg (16, 17). La hipertensión arterial es un proceso crónico caracterizada por un incremento continuado de las cifras de la presión sanguínea. Es muy frecuente, ya que afecta a entre el 30 y el 45 % de los adultos.

Numerosos estudios han demostrado que la hipertensión arterial incrementa considerablemente el riesgo de sufrir patología cardiovascular, y particularmente cerebrovascular. La asociación es mayor cuanto mayor es el grado de hipertensión.

El tratamiento consiste en la restricción de sodio, con una ingesta diaria de sal inferior a 5 g, y en el uso de fármacos antihipertensivos, entre los que destacan los diuréticos, betabloqueantes, calcioantagonistas, inhibidores de enzima

conversora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina (18, 19).

Hipercolesterolemia

Es otro de los principales factores de riesgo cardiovascular. El colesterol es transportado en la sangre, pero se encuentra en todas las células del organismo. El hígado es capaz de producir todo el colesterol que el organismo necesita, esencialmente para formar las membranas celulares y producir ciertas hormonas. El organismo obtiene colesterol adicional de alimentos de origen animal, como carne, huevos y productos lácteos.

Cuando la sangre contiene demasiado colesterol, en forma de lipoproteínas de baja densidad (colesterol-LDL), tiende a acumularse en las paredes de las arterias formando la llamada placa de ateroma, e iniciando así el proceso de la aterosclerosis. Cuando ese proceso afecta en grado suficiente a las arterias se producen las enfermedades cardiovasculares, como el infarto de miocardio o el infarto cerebral (20, 21).

La cifra deseable de colesterol-LDL en los adultos sanos es inferior a 115 mg/dL, que suele corresponder a una cifra inferior a 200 mg/dL de colesterol total. Ahora bien, en personas con otros factores de riesgo cardiovascular esas cifras es recomendable que sean más bajas (22, 23).

Tabaquismo

El tabaco es una sustancia adictiva, debido principalmente a su componente activo, la nicotina, que actúa sobre el sistema nervioso central. El tabaquismo produce una dependencia física y psicológica, capaz de generar a su vez un síndrome de abstinencia (24).

La mayoría de la población sabe que fumar aumenta el riesgo de padecer enfermedades respiratorias, como el cáncer de pulmón. Pero no tantos saben que también aumenta apreciablemente el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, debido a su efecto favorecedor de la arteriosclerosis, y otras enfermedades (25).

Según la OMS el tabaco es la primera causa de invalidez y muerte prematura en el mundo.

Se estima que, en España, cada año mueren más de 50.000 personas debido al consumo de tabaco. Se trata de una cifra más alta que la que es causada por los accidentes de tráfico y el consumo de todas las drogas ilegales juntas.

Según la Encuesta Nacional de Salud 2017 del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, el número de fumadores en España va descendiendo progresivamente a lo largo de los últimos años, pero, aun así, alrededor del 22 % de la población sigue presentando ese hábito tan indeseable (26).

Por tanto, el tabaquismo es un importante problema de salud pública que hay que tratar de erradicar, con adecuadas campañas informativas. A nivel individual, se pueden utilizar diferentes tratamientos psicológicos y farmacológicos, que con frecuencia se usan de forma simultánea, porque

ninguno de ellos es muy eficaz. Entre los medicamentos usados figuran la nicotina, vareniclina y bupropión (27).

Diabetes

La diabetes mellitus consiste en un conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común principal es la elevación de la concentración de glucosa en la sangre de manera persistente o crónica. Puede deberse a un defecto en la producción de insulina, a una resistencia a la acción de ella para utilizar la glucosa, a un aumento en la producción de glucosa o a una combinación de esas causas. También se acompaña de trastornos en el metabolismo de los lípidos, proteínas, sales minerales y electrolitos (28).

Hay dos tipos principales de diabetes:

- Tipo 1, que afecta sobre todo a personas jóvenes y se caracteriza porque el páncreas no puede producir insulina.
- Tipo 2, que afecta sobre todo a personas mayores y se caracteriza porque el páncreas puede producir insulina, pero los tejidos del organismo se hacen resistentes a su acción.

Ciertos grupos raciales y étnicos, como negros y asiáticos, tienen un mayor riesgo de padecer diabetes.

Los síntomas principales de la diabetes son la polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso sin razón aparente.

La diabetes ocasiona la aparición de complicaciones en muchos sistemas orgánicos, la mayoría de ellas relacionadas con la vasculopatía que caracteriza

a la enfermedad. La patología cardiovascular es la principal causa de muerte de los pacientes con diabetes, de modo que en algunos estudios explica hasta el 65 % de esos fallecimientos.

Otras complicaciones frecuentes de la diabetes son la pérdida de la visión que puede llegar a la ceguera, la insuficiencia renal, la polineuropatía, etc. (29).

El buen control de los niveles de glucosa en la sangre puede reducir significativamente las complicaciones de la diabetes. En su tratamiento se emplea la dieta, ejercicio físico, insulina, metformina y otros medicamentos (30, 31).

Género

En general, las mujeres tienen un riesgo menor que los hombres de sufrir enfermedades cardiovasculares, debido al efecto protector de los estrógenos que poseen (32). Sin embargo, esa diferencia tiende a desaparecer a partir de la menopausia de las mujeres, de modo que después de los 65 años de edad, el riesgo cardiovascular es aproximadamente igual en hombres y mujeres, cuando los otros factores de riesgo son similares (33).

Debido a la mayor longevidad de las mujeres, las enfermedades cardiovasculares globalmente acaban afectando a un número mayor de mujeres que de hombres.

Herencia

La constitución genética también es un factor de riesgo cardiovascular independiente. Por ejemplo, una persona cuyos padres o hermanos padecieron una enfermedad cardíaca o circulatoria antes de los 55 años de edad, tiene un riesgo cardiovascular más alto que alguien que no tiene esos antecedentes familiares.

A su vez, los otros factores principales de riesgo cardiovascular, como la hipertensión, hipercolesterolemia o diabetes, también tienden a transmitirse genéticamente (34).

Por otra parte, ciertas enfermedades cardiovasculares son más comunes entre determinados grupos raciales y étnicos. Por ejemplo, las personas de raza negra sufren de hipertensión más grave y tienen un mayor riesgo cardiovascular que las personas caucásicas (35).

Edad

Con la edad, el funcionamiento del sistema cardiovascular tiende a deteriorarse. Puede aumentar el grosor de las paredes del corazón, y las arterias pueden endurecerse y perder su flexibilidad debido a la arteriosclerosis. Cuando todo eso sucede, el corazón no es capaz bombear la sangre a los distintos tejidos del organismo con suficiente eficacia. Debido a esos cambios, el riesgo cardiovascular aumenta significativamente (36).

Por ello, conforme aumenta la edad, se incrementa el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares. Aproximadamente 4 de cada 5 muertes

debidas a una enfermedad cardíaca ocurren en personas mayores de 65 años de edad.

Sobrepeso y obesidad

El indicador más utilizado para conocer el estado nutricional de las personas es el índice de masa corporal, que se calcula simplemente con el peso medido en kilogramos dividido por la talla medida en metros, elevado al cuadrado (Tabla 1) (37-39).

Tabla 1. Clasificación del estado nutricional de los adultos, según el índice de masa corporal (IMC).

Estado nutricional	Estado nutricional	IMC, kg/m ²
Peso bajo	Malnutrición	< 15,00
	Delgadez grave	15,00 – 15,99
	Delgadez moderada	16,00 – 16,99
	Delgadez leve	17,00 – 18,49
Normalidad	Normal	18,50 – 24,99
Peso alto	Sobrepeso	25,00 – 29,99
	Obesidad grado I, moderada	30,00 – 34,99
	Obesidad grado II, severa	35,00 – 39,99
	Obesidad grado III, mórbida	≥ 40,00

El exceso de peso, y particularmente la obesidad en sus grados más altos, favorece la aparición de hipercolesterolemia, hipertensión arterial y diabetes (40, 41), importantes factores de riesgo cardiovascular, como se ha comentado previamente.

Inactividad física

Las personas inactivas tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares que las personas que hacen ejercicio regularmente. El ejercicio quema calorías para mantener un peso saludable, ayuda a controlar los niveles de colesterol y la diabetes, y tiende a disminuir la presión arterial. El ejercicio también mejora el funcionalismo del miocardio y previene la arteriosclerosis (42, 43).

Estrés

Se cree que el estrés puede contribuir también a aumentar el riesgo cardiovascular (44), aunque su impacto no es tan claro como el de otros factores de riesgo.

Las situaciones estresantes hacen que se liberen catecolaminas, las cuales aumentan la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Esa situación determina un incremento de la necesidad de oxígeno del corazón y también es posible que ocasione la lesión del endotelio de los vasos, la cual a su vez puede favorecer el desarrollo de arteriosclerosis.

El estrés también es capaz de aumentar la concentración de los factores de la coagulación en la sangre, lo cual puede aumentar el riesgo de que se formen trombosis y embolias.

Finalmente, el estrés puede contribuir a que aparezcan otros factores de riesgo cardiovascular. Por ejemplo, una persona que sufre de estrés puede comer más de lo que debe para recomfortarse y desarrollar obesidad, y puede comenzar a fumar, o fumar más de lo habitual (43).

Anticonceptivos orales

Los primeros anticonceptivos orales que se comercializaron contenían niveles elevados de estrógenos y progestágenos, y tomarlos aumentaba considerablemente las probabilidades de sufrir enfermedades cardiovasculares, especialmente en mujeres mayores de 35 años que fumaban. Pero los anticonceptivos orales de la actualidad contienen dosis mucho menores de hormonas y se consideran bastante más seguros (45).

Pese a ello, los anticonceptivos orales incrementan ligeramente el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares y tromboembólicas, especialmente en mujeres que fuman o tienen otros factores de riesgo, y que son mayores de 35 años (46).

Alcohol

Distintos estudios tradicionales han concluido que el riesgo cardiovascular es menor en las personas que beben cantidades ligeras o moderadas de alcohol

que en las personas que no beben. Sin embargo existen también estudios que ponen en cuestión ese concepto, de modo que incluso pequeñas cantidades de alcohol pueden ser realmente contraproducentes para la salud (47).

Por otra parte, es bien sabido que el consumo excesivo de alcohol es capaz de ocasionar numerosos problemas clínicos, entre los que figuran la cirrosis hepática, pancreatitis, encefalopatías, neuropatías, hipertensión, etc. (48).

Los niveles séricos de troponina en la práctica clínica

Los biomarcadores en medicina

Los marcadores biológicos o biomarcadores son características biológicas que pueden ser medidas de forma objetiva y que proporcionan información sobre el desarrollo de procesos patológicos, sobre procesos biológicos normales o sobre la respuesta a una intervención terapéutica.

Los biomarcadores forman parte de la práctica médica habitual. Indicadores biológicos tales como la medición de la temperatura corporal o de la presión arterial son utilizados de forma rutinaria en la práctica clínica desde finales de los siglos XVII y XIX respectivamente.

En los últimos años, la eclosión de las tecnologías “ómicas” (genómica, proteómica y metabolómica) ha supuesto la aparición de una nueva oleada de biomarcadores, que en muchas ocasiones se corresponden con variaciones en

la estructura, la secuencia o los niveles de expresión de genes, de proteínas o de metabolitos, y proporcionan una visión molecular de las patologías, que permiten en algunos casos la integración de información procedente tanto del genotipo como del fenotipo.

El rápido despegue de las tecnologías “ómicas” comenzó tras el desciframiento del genoma humano. Este hito proporcionó a la comunidad científica una gran cantidad de información que está ejerciendo un impacto directo sobre la práctica médica. En ese contexto, los nuevos biomarcadores están jugando un papel cada vez más relevante como señales tempranas de la presencia de patologías o incluso de riesgo de desarrollar patologías, y su uso se ha ido generalizando a la mayoría de especialidades médicas (49).

En el diagnóstico y el control de la patología cardiovascular se vienen usando diversos biomarcadores, como la proteína C reactiva que es un marcador de inflamación bastante inespecífico, los péptidos natriuréticos que son indicadores de insuficiencia cardíaca, la enzima creatín-fosfocinasa que es un marcador de daño muscular (incluido el miocardio) y las troponinas cardíacas que son marcadores de lesión miocárdica. Estas últimas, gracias a su alta sensibilidad y especificidad, han adquirido gran relevancia en el diagnóstico del síndrome coronario agudo.

Técnica para la determinación de los niveles séricos de troponina

Los avances en la tecnología han llevado a un refinamiento en los ensayos de troponina cardíaca, que han mejorado substancialmente la capacidad para detectar y cuantificar la lesión miocárdica.

En la actualidad la modalidad de determinación de niveles séricos de troponina que se usa en la práctica clínica es la llamada de alta sensibilidad, que se lleva a cabo en el laboratorio de análisis clínicos convencional. Por ahora no se han validado variantes rápidas de esos test, utilizables en la cabecera de los pacientes.

Existen determinaciones de niveles séricos de troponina de alta sensibilidad tanto T como I. En los dos casos se usan técnicas inmunológicas in vitro (50).

Los niveles séricos de troponina ultrasensible en el diagnóstico de la cardiopatía isquémica

El diagnóstico de las distintas formas de presentación de la cardiopatía isquémica se basa en la clínica, el electrocardiograma, la ecocardiografía y otras pruebas de imagen, y la determinación de los niveles séricos de troponina ultrasensible y otros biomarcadores (50).

La elevación de esos niveles de troponina ultrasensible es un marcador sensible y específico de lesión miocárdica, de modo que un aumento superior al percentil 99 de la población sana, en el contexto clínico adecuado, es indicativo de infarto agudo de miocardio (51).

En pacientes con infarto agudo de miocardio los niveles de troponina ultrasensible ascienden rápidamente, generalmente en la primera hora tras el inicio de los síntomas, y permanecen elevados durante varios días. La magnitud de esos niveles posee también probablemente valor pronóstico (52). Y finalmente esos niveles pueden ser igualmente útiles para guiar el tratamiento (52).

Las dos modalidades de troponina ultrasensible existentes, I y T, poseen una fiabilidad diagnóstica similar.

Los niveles séricos de troponina ultrasensible en patologías diferentes a la cardiopatía isquémica

Además de la cardiopatía isquémica, otras enfermedades cardiacas pueden producir lesión miocárdica y por tanto elevación de los niveles séricos de troponina ultrasensible. En la Tabla 2 se recogen las principales de esas enfermedades.

Finalmente, otras enfermedades que no son propiamente cardiacas, aunque pueden afectar directa o indirectamente al miocardio, pueden causar también elevación de los niveles séricos de troponina ultrasensible. En la Tabla 3 se recogen las principales de esas enfermedades.

Tabla 2. Principales enfermedades cardiacas, diferentes a la cardiopatía isquémica, capaces de producir elevación de los niveles séricos de troponina ultrasensible.

Taquiarritmias

Insuficiencia cardiaca

Miocarditis, incluye la extensión de endocarditis y pericarditis

Síndrome de Takotsubo

Valvulopatías cardiacas

Contusión cardiaca

Procedimientos diagnósticos y terapéuticos:

- Revascularización coronaria
- Ablación cardiaca
- Colocación de dispositivos intracardiacos
- Cardioversión
- Biopsia endomicárdica

Medicamentos cardiotóxicos

- Doxorrubicina
- 5-fluorouracil
- Trastuzumab

Veneno de serpiente

Tabla 3. Principales enfermedades no propiamente cardíacas capaces de producir elevación de los niveles séricos de troponina ultrasensible.

Diseccción aórtica

Embolia pulmonar y otras causas de hipertensión pulmonar

Crisis hipertensivas

Accidente vascular cerebral

Hemorragia subaracnoidea

Quemaduras

Insuficiencia renal

Hipo- e hipertiroidismo

Enfermedades infiltrativas

- Amiloidosis
- Hemocromatosis
- Sarcoidosis
- Esclerosis sistémica

Esfuerzo físico extremo y rabdomiólisis

Sepsis

Shock de cualquier etiología

Otras enfermedades graves

Troponina ultrasensible y mortalidad general

Dada la relación existente entre la elevación de los niveles séricos de troponina ultrasensible con numerosas enfermedades, muchas de ellas de mal

pronóstico, resulta razonable considerar que la elevación de ese biomarcador debe asociarse a un mayor riesgo de mortalidad a corto, medio y largo plazo.

En una revisión de la literatura, en la base de datos Medline, con el sistema de búsquedas de acceso libre [PubMed](#), se pueden encontrar estudios que efectivamente demuestran esa asociación (52-58).

Contexto en el que se planteó el proyecto en el que se basa la presente tesis doctoral

Como se ha explicado en los apartados anteriores, existen numerosos estudios que avalan la relación entre los niveles séricos elevados de troponina ultrasensible y la cardiopatía isquémica. Y también existen amplios datos sobre la relación entre ese biomarcador y otras muchas enfermedades, que por un mecanismo u otro implican lesión miocárdica.

Por el contrario, existe mucha menos información sobre la relación entre esos niveles elevados de troponina ultrasensible y la mortalidad general a largo plazo. Especialmente escasa es la información existente sobre el impacto de las elevaciones ligeras del biomarcador en la mortalidad y sobre el posible impacto de cofactores como los sociodemográficos en dicha mortalidad.

En relación con lo anterior, hay también escasez de información sobre cómo actuar clínicamente con los pacientes con elevación de los niveles de troponina ultrasensible que no tienen cardiopatía isquémica.

Por ese motivo en el año 2015 diseñamos el estudio en el que se basa la presente tesis doctoral. Se trataba de registrar los niveles séricos de troponina ultrasensible, junto con los datos sociodemográficos y analíticos básicos, de todos los pacientes a los que se les había realizado la determinación de ese biomarcador, con la intención de comprobar, a lo largo del tiempo, la relación de los niveles séricos de troponina ultrasensible, y del resto de datos, con la mortalidad general tal como fuera produciéndose.

Objetivos e hipótesis

Objetivos

Principal

Conocer el impacto de la elevación de los niveles séricos de troponina ultrasensible en la mortalidad general a largo plazo, en todos los pacientes a los que se les realiza la determinación de ese biomarcador en la práctica clínica convencional.

Secundarios

- Determinar si los datos sociodemográficos básicos y los resultados analíticos esenciales habitualmente usados en la práctica clínica, tienen algún efecto significativo como cofactores en el objetivo principal del estudio.
- Conocer el perfil sociodemográfico y analítico esencial de los pacientes a los que se les realiza la determinación de niveles séricos de troponina ultrasensible.

Hipótesis

Hipótesis a comprobar

La elevación de los niveles séricos de troponina ultrasensible y los factores sociodemográficos y analíticos esenciales tienen algún impacto en la mortalidad general a largo plazo, en los pacientes a los que se les realiza la determinación de ese biomarcador.

Hipótesis nula

La elevación de los niveles séricos de troponina ultrasensible y los factores sociodemográficos y analíticos esenciales no tienen impacto alguno en la mortalidad general a largo plazo, en los pacientes a los que se les realiza la determinación de ese biomarcador.

Método

Diseño del estudio

La presente tesis doctoral es el resultado de un estudio retrospectivo-prospectivo de cohorte, para tratar de determinar qué impacto en la mortalidad general a largo plazo tienen los niveles séricos de troponina ultrasensible y los factores sociodemográficos y analíticos esenciales.

Ámbito y características generales del estudio

Centro en el que se realiza

El presente estudio se realiza en los servicios de Análisis Clínicos y de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Castelló (Figura 3) (59).

El centro pertenece a la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana (60), está situado en la ciudad de Castellón de la Plana (Figura 4), y es el encargado, junto con el Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón (61) (Figura 4) de atender a la población del Departamento de Salud de Castellón, número 2 de la Comunidad Valenciana (Figura 5).



Figura 3. Hospital General Universitario de Castellón.

El Hospital General Universitario de Castellón es además el centro de referencia de toda la provincia de Castellón para determinadas especialidades, y está asociado a la Universitat Jaume I y a la Universidad CEU Cardenal Herrera (Figura 4) (62).

Método

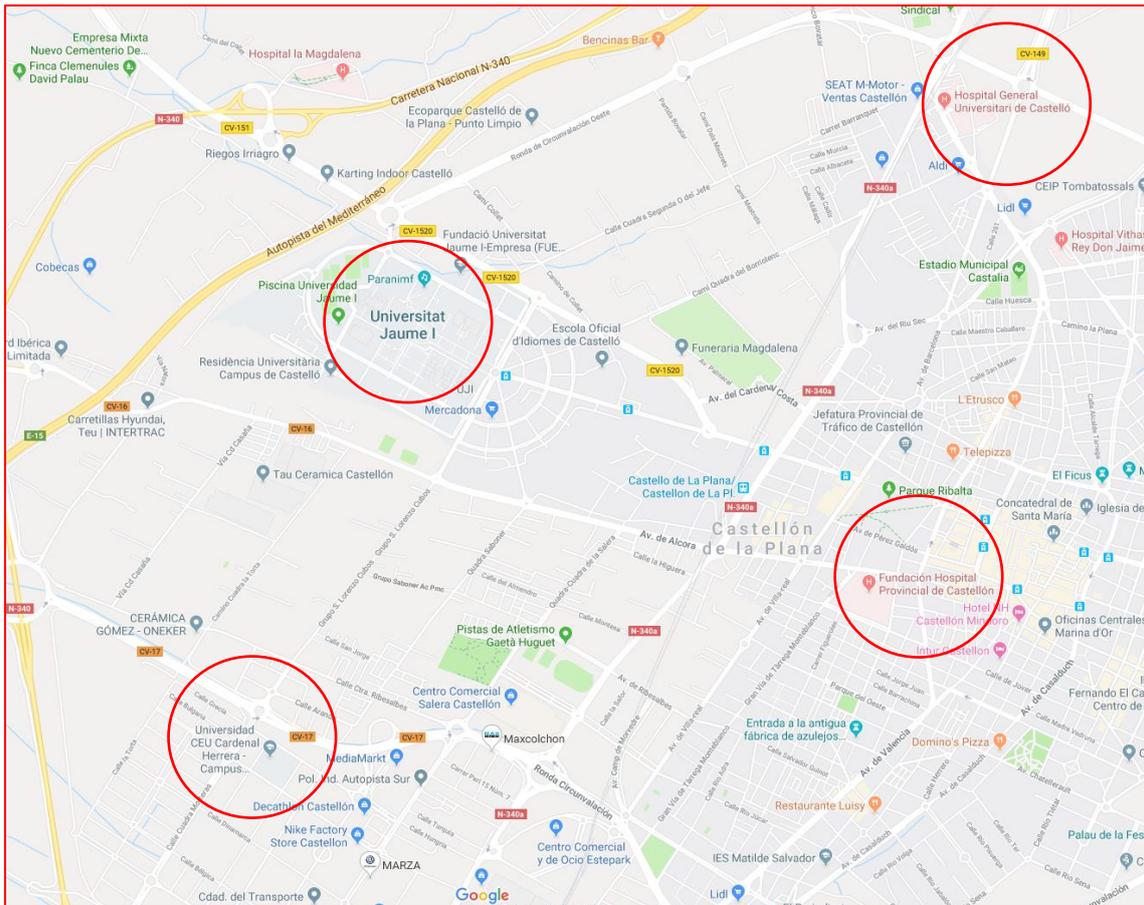


Figura 4. Situación del Hospital General Universitario, del Consorcio Hospitalario Provincial, de la Universitat Jaume I y de la Universidad CEU Cardenal Herrera, todos ellos en la ciudad de Castellón de la Plana.



Figura 5. Mapa de los departamentos de salud de la Comunidad Valenciana.

Periodo en el que se lleva a cabo

El estudio se planea y se diseña a lo largo de los años 2014 y 2015.

La inclusión de participantes se inicia el 1 de octubre de 2014 y concluye el 30 de septiembre de 2015. Al incluir a cada participante se recogen todos sus datos sociodemográficos y analíticos.

El 1 de noviembre de 2020 se obtiene la relación de participantes fallecidos, del Índice Nacional de Defunciones del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (63) .

Por tanto, el periodo de seguimiento de la totalidad de participantes es de al menos 5 años y un mes. Durante dicho periodo ni los participantes ni los investigadores realizan actividad alguna relacionada con el estudio, tal y como se había planeado al diseñarlo.

Investigadores

La autora de esta tesis doctoral es farmacéutica residente del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario de Castellón.

El director de esta tesis doctoral es facultativo especialista en Medicina Interna del Hospital General Universitario de Castellón y profesor asociado de Medicina de la Universitat Jaume I de Castellón (Figuras 3 y 4).

El diseño y la ejecución del estudio en el que se basa esta tesis doctoral lo llevan a cabo en su totalidad su autora y su director.

Población de estudio, y criterios de inclusión y exclusión

Se incluye en el estudio a todos los pacientes a los que, por cualquier motivo clínico, se les realiza un análisis de sangre que incluye la determinación de los niveles séricos de troponina ultrasensible, en el Hospital General Universitario de Castellón, durante el periodo del estudio. Se incluye a los pacientes de cualquier servicio, independientemente de si están hospitalizados o son atendidos en el Servicio de Urgencias.

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

Obtención de las variables del estudio

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

Todos los análisis usados en el estudio se realizan en el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario de Castellón.

En definitiva, en el presente proyecto se emplean únicamente datos que proceden de la práctica clínica habitual, y que por tanto no suponen acción

adicional alguna para los pacientes participantes o para los profesionales encargados de atenderlos.

Variables de estudio

Datos sociodemográficos

- Fecha de nacimiento.
- Fecha de inclusión en el estudio.
- Género, hombre o mujer.
- Servicio en el que es atendido.

Datos analíticos

- Glucosa, mg/dL.
- Creatinina, mg/dL.
- Sodio, mmol/L.
- Potasio, mmol/L.
- Cloro, mmol/L.
- Creatinfosfoquinasa total, UI/L.
- Lactato deshidrogenasa, UI/L.

- Mioglobina, ng/mL.
- Troponina ultrasensible T cardíaca, ng/L (64). De cada paciente se utiliza en el estudio únicamente la determinación más alta de todas las que pueda tener disponibles.

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

Datos de seguimiento

Del Índice Nacional de Defunciones del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (65), previa solicitud siguiendo todo el protocolo reglamentario, se obtiene de cada participante el dato de la variable fallecido o no, desde la inclusión en el estudio hasta el día 1 de noviembre de 2020, en que se consulta ese índice.

De los participantes que han fallecido, de dicho índice, se obtienen además las siguientes variables:

- Fecha de defunción.
- Provincia de defunción.
- Provincia de nacimiento.

Consideraciones éticas

El presente estudio se realiza siguiendo las recomendaciones y los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de 1964, y actualizaciones posteriores, en relación con la investigación médica que se lleva a cabo con la participación de personas (66-68).

Los datos identificativos de los participantes no son utilizados en ninguno de los análisis de los datos del estudio. Para obtener los datos relacionados con los fallecimientos, procedentes del Índice Nacional de Defunciones, se emplea el número del documento nacional de identidad (DNI) o bien el número de identidad de extranjero (NIE). Una vez obtenidos todos los datos necesarios, el número de identidad de cada participante es sustituido por un código, de modo que en los distintos cálculos y análisis de los datos no es posible la identificación de los participantes.

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

Recogida, procesamiento y análisis de datos

Los datos de las variables sociodemográficas y analíticas los obtiene y los registra la autora de esta tesis. Los datos de seguimiento los obtiene y los registra el director de esta tesis.

El procesamiento y análisis de datos lo llevan a cabo la autora y el director de la tesis.

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

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

Dificultades para llevar a cabo el estudio

La principal dificultad para llevar a cabo el presente proyecto radica en la necesidad de compaginar la actividad clínica asistencial convencional de los investigadores con la recogida, procesamiento y análisis de los datos del estudio, lo cual conlleva un esfuerzo adicional por su parte.

Esa dificultad resulta particularmente acrecentada por la coincidencia en el tiempo de la realización de la parte fundamental del estudio con la pandemia causada por la covid-19 (69).

Estadística empleada

Tamaño de la muestra

La mayoría de estudios de diseño similar al presente, consistente en la búsqueda de factores relacionados con una variable dependiente determinada, no incluyen un cálculo del tamaño de la muestra. Y no existe por ahora un consenso claro sobre cómo calcular el tamaño de la muestra en los estudios, como el presente, cuyo análisis estadístico esencial consiste en una regresión logística (70, 71) .

El presente estudio se planeó con 12 variables independientes y con al menos 2000 participantes, a la vista del volumen de determinaciones de nivel sérico de troponina ultrasensible de los tres años anteriores, siempre superior a 2000, en el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario de Castellón. Con ello se tuvo en consideración al diseñarlo, y se ha cumplido en todo momento, la conocida como “regla de 10”, según la cual diversos autores expertos en estadística recomiendan que, en análisis multivariados, por cada variable independiente haya al menos 10 participantes incluidos (72, 73).

Estadística descriptiva

Para resumir las variables discretas se utilizan los valores absolutos y las frecuencias. Y para resumir las variables continuas se utilizan la media aritmética y la desviación estándar, si poseen una distribución normal, o la mediana y el rango intercuartil, si poseen una distribución no normal.

Para evaluar la normalidad de las distintas variables se usa el coeficiente de asimetría y la curtosis, así como histogramas y gráficos Q-Q de normalidad.

Análisis comparativos bivariantes

Para comparar variables discretas se utiliza la prueba ji al cuadrado (χ^2).

Para comparar variables continuas se utilizan la prueba t de Student para muestras independientes, cuando se trata de variables con distribución normal, o la prueba U de Mann-Whitney, la prueba de Wilcoxon de rangos asignados o la prueba de Kruskal-Wallis H cuando se trata de variables con distribución no normal.

Análisis multivariantes

Para tratar de encontrar factores relacionados con la mortalidad se lleva a cabo un análisis de regresión logística (74). La variable dependiente es fallecimiento o no durante todo el periodo de seguimiento. Las variables independientes son el resto de variables del estudio, excepto las de seguimiento.

La regresión logística se realiza tanto con el método “enter” como con el método “forward stepwise”, el segundo de ellos realizado con la finalidad de comprobar la fiabilidad de los resultados obtenidos.

En el caso de ser muy marcada la desproporción entre no fallecidos y fallecidos, es decir mayor de 20 a 1, en la regresión logística, en lugar de usar el método de probabilidad máxima se planea usar el método de probabilidad penalizada de Firth (75, 76).

Adaptación de variables para el análisis multivariable

A las variables con distribución de sus valores sesgados hacia la derecha se les aplica una transformación logarítmica, cuando ello resulta adecuado.

Las variables discretas, incluidas las ordinales, se dicotomizan cuando resulta adecuado (77).

Nivel de significación

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

Imputación de datos perdidos

Tal como se planea el estudio, si existen datos de las distintas variables que no están disponibles por cualquier motivo, se contempla la posibilidad de

Método

imputarlos mediante el modelo automático de imputación múltiple de datos, disponible en el programa IBM SPSS Statistics, versión 24 (78).

Resultados

Características basales de los participantes en el estudio

Durante el periodo de inclusión en el estudio se realizan un total de 4397 determinaciones séricas de troponina ultrasensible, de las cuales 1631 pertenecen a pacientes a los que se les realiza más de una determinación y 1985 a pacientes a los que se les realiza una única determinación (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución del número de determinaciones de troponina ultrasensible realizadas a los pacientes participantes en el estudio.

Número de determinaciones de troponina ultrasensible realizadas a los pacientes participantes en el estudio	Número de pacientes
11 o más	8
Seis a 10	59
Tres a cinco	294
Dos	420
Una	1985
Total	2766

Como se había establecido en el protocolo del estudio, de cada paciente, si tiene más de una determinación de troponina ultrasensible, se selecciona únicamente la más alta de las disponibles. Por tanto, se incluye inicialmente en el estudio a 2766 pacientes. De 48 pacientes (1,73 %) no resulta posible obtener los datos de seguimiento, por dificultades con su identificación correcta. Por tanto, finalmente se incluye en el estudio a 2718 pacientes participantes (Figura 6).

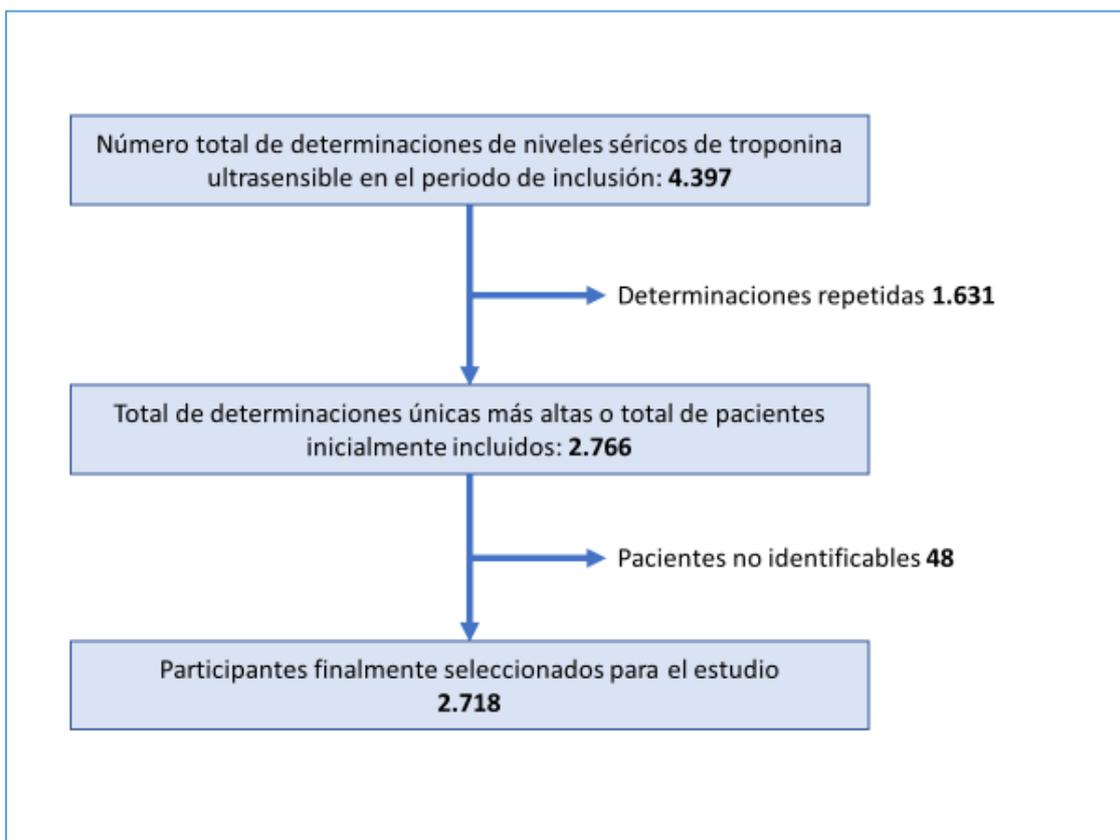


Figura 6. Proceso de inclusión de pacientes participantes en el estudio.

Están disponibles para el análisis la totalidad de los datos de las variables del estudio de todos los pacientes participantes, por lo que no resulta necesario imputar datos.

En lo referente a los niveles séricos de troponina ultrasensible:

- En 17 pacientes (0,63 %) se dispone de un resultado superior al límite de detección, que es de 10.000 ng/L; en esos pacientes se considera para el estudio el valor de 10.001 ng/L.
- En 191 pacientes (7,03 %) se dispone de un resultado inferior al límite de detección, que es de 3 ng/L; en esos pacientes se considera para el estudio el valor de 2,99 ng/L.

En lo referente a los niveles séricos de mioglobina:

- En 3 pacientes (0,11 %) se dispone de un resultado superior al límite de detección, que es de 18.000 ng/L; en esos pacientes se considera para el estudio el valor de 18.001 ng/L.
- En 34 pacientes (1,25 %) se dispone de un resultado inferior al límite de detección, que es de 5 ng/L; en esos pacientes se considera para el estudio el valor de 4,99 ng/L.

En la Tabla 5 se resumen los datos basales de las variables continuas del global de participantes, así como el resultado de las pruebas de normalidad de esas variables, que como puede comprobarse muestran, la mayoría de ellas, una distribución no normal (Figuras 7 y 8).

Tabla 5. Características sociodemográficas y analíticas basales del global de participantes en el estudio, en lo referente a las variables continuas, con el resultado de las pruebas de normalidad de esas variables. N = 2718.

--	Mediana	Rango IC		Curtosis	Asimetría
Edad, años	72,00	57,00	81,00	0,15	-0,78
Glucosa, mg/dL	116,10	97,60	148,90	23,55	3,58
Creat., mg/dL	0,97	0,79	1,32	27,72	4,43
Sodio, mmol/L	138,00	135,70	140,20	6,1	-0,19
Potasio, mmol/L	4,10	3,80	4,50	2,69	0,88
Cloro, mmol/L	103,50	100,40	106,30	3,47	-0,45
CPK, UI/L	90,00	52,00	179,00	1138,57	28,99
LDH, UI/L	431,00	354,60	577,20	635,91	23,01
Miogl., ng/mL	55,00	32,00	135,00	120,54	10,13
Tropo., ng/L	22,59	9,09	73,23	46,3	6,36

Rango IC, rango intercuartil; Creat., creatinina; CPK, enzima creatinfosfoquinasa; LDH, enzima lactato deshidrogenasa; Miogl., mioglobina; Tropo., troponina ultrasensible T cardiaca.

Resultados

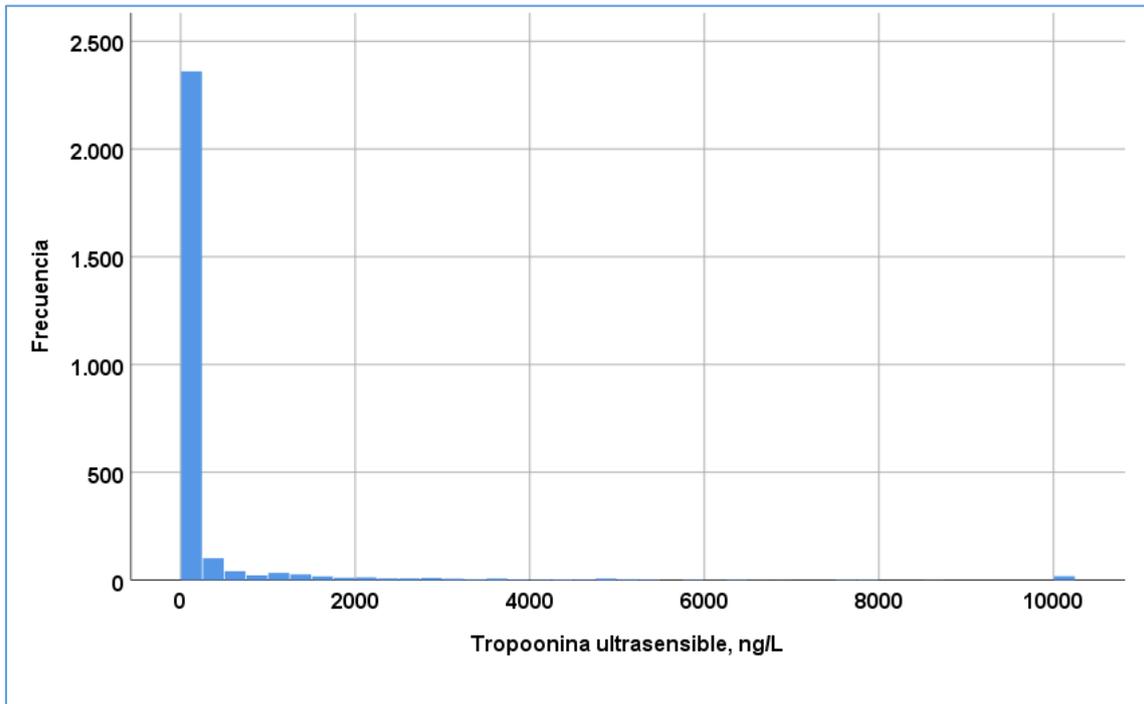


Figura 7. Histograma de la distribución de valores de la determinación sérica de troponina ultrasensible.

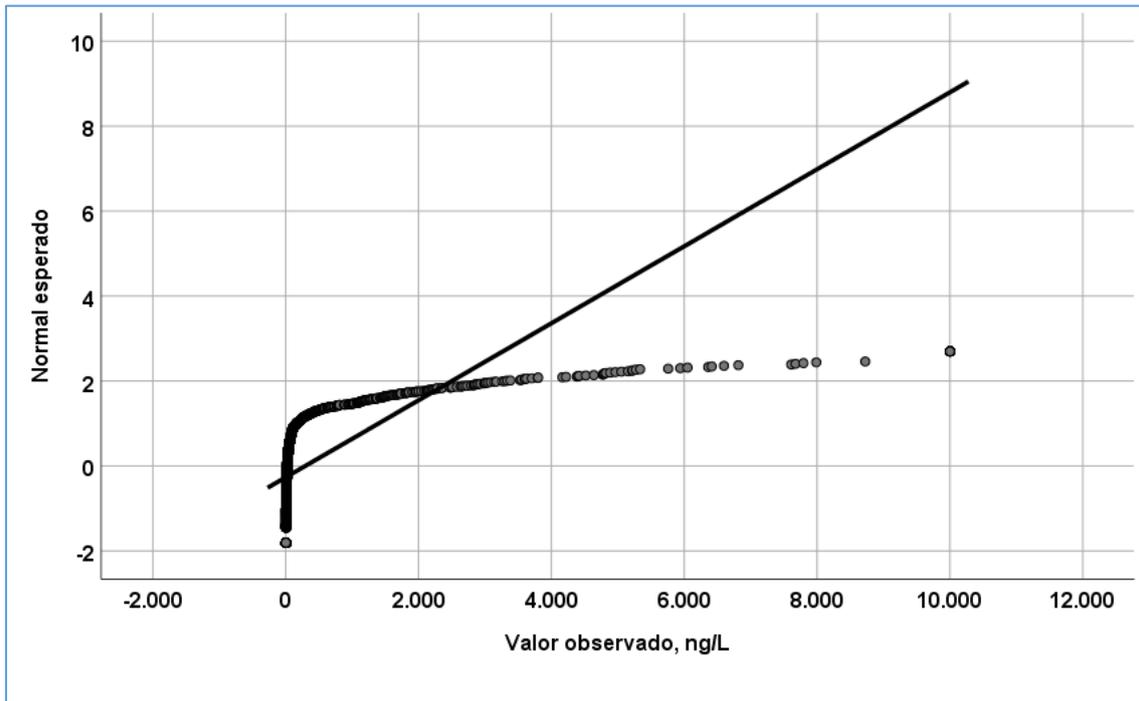


Figura 8. Gráfico Q-Q de la distribución de valores de la determinación sérica de troponina ultrasensible.

En la Tabla 6 se resumen los datos basales de las variables discretas del global de participantes.

Tabla 6. Características sociodemográficas y analíticas basales de los participantes en el estudio, variables discretas. N = 2718.

--	Número	Porcentaje
Género	--	--
Hombre	1574	57,91
Mujer	1144	42,09
Servicio en el que es atendido	--	--
Urgencias	1619	59,57
Otro	1099	40,43
Éxito durante el seguimiento	--	--
No	1561	57,43
Sí	1157	42,57

Datos de los participantes en el estudio que fallecen durante el seguimiento

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

Durante ese periodo de seguimiento fallecen un total de 1157 participantes (42,57 %). La mediana de la edad de esos pacientes al fallecer es de 82 años y el rango intercuartil de 73-88 años. En la Figura 9 aparece la representación gráfica de la distribución completa de la edad de esos pacientes al fallecer.

La mediana del número de días transcurridos entre la inclusión de los participantes en el estudio y su fallecimiento es de 350 días y el rango intercuartil de 23-1036 días. En 48 pacientes (4,15 %) se produce el fallecimiento el mismo día de la inclusión en el estudio, en 35 (3,03 %) el día siguiente y en 83 (7,18 %) entre los días segundo y quinto tras la inclusión. En la Figura 10 aparece la representación gráfica de la distribución completa de esos mismos datos

De los 1157 participantes que fallecen durante el seguimiento, 1104 (95,42 %) son éxitos registrados en la provincial de Castellón y 53 (4,58 %) en otra provincia. Mientras que, de esos mismos pacientes, 660 (57,04 %) están registrados como nacidos en la provincia de Castellón y 497 (42,96 %) en otra provincia.

Resultados

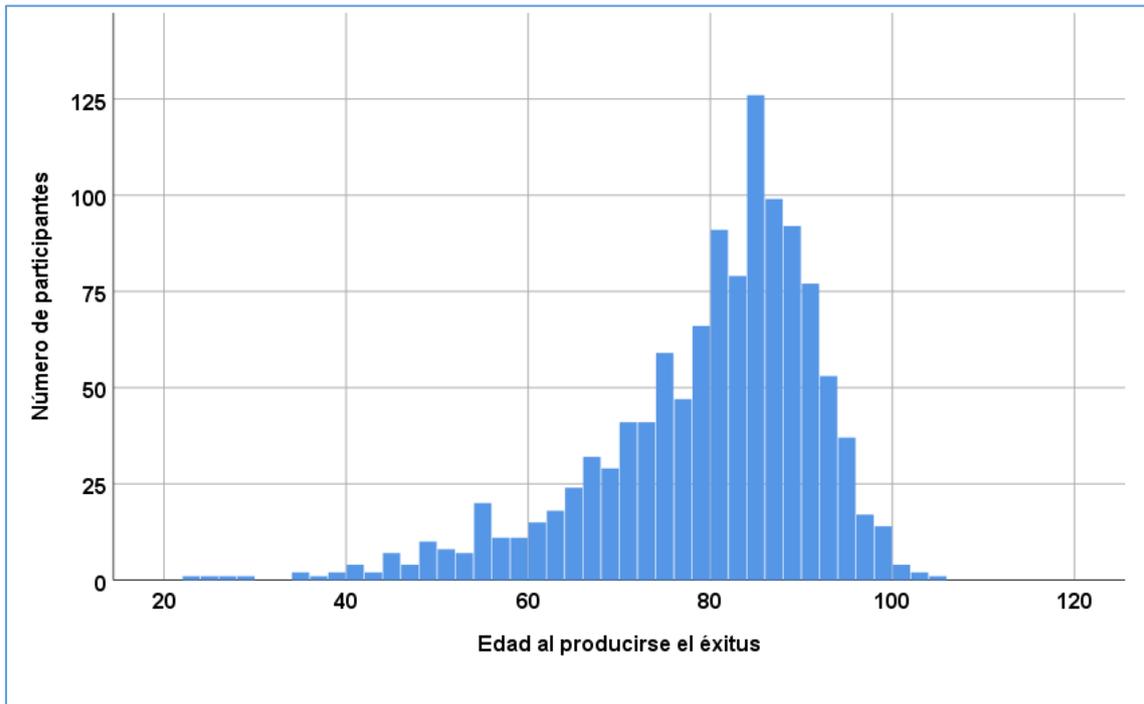


Figura 9. Histograma de la distribución de la edad de los pacientes que son éxitus durante el seguimiento.

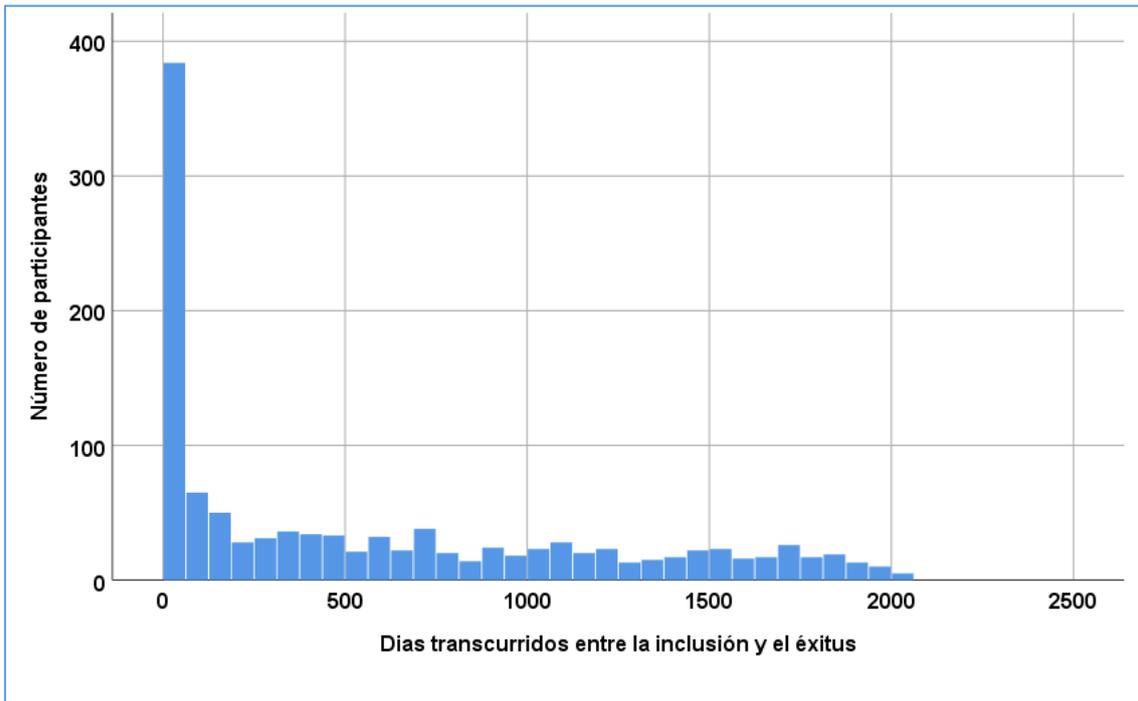


Figura 10. Histograma de la distribución del número de días transcurridos entre la inclusión en el estudio y el día del éxitus de los pacientes que fallecen durante el seguimiento.

Análisis bivariables

En las Tablas 7 y 8 se resumen todos los datos basales de los participantes, desglosados en función de si han fallecido o no durante el seguimiento. En las mismas tablas aparecen también los análisis bivariables en los que se comparan los resultados de los participantes que no son éxitus con los de lo que sí que lo son durante el seguimiento.

Tabla 7. Datos de las variables continuas de los participantes que no son éxitos comparados con los de los que son éxitos durante el seguimiento.

--	No éxitos N = 1561 (57,43 %)			Éxitos N = 1157 (42,57 %)			Dif.
	Mediana	Rango IC		Mediana	Rango IC		
Edad, años	64,00	50,00	74,00	80,00	72,00	86,00	<0,001
Gluc., mg/dL	110,80	95,00	138,80	125,60	102,50	165,00	<0,001
Crea., mg/dL	0,89	0,75	1,08	1,16	0,89	1,73	<0,001
Na, mmol/L	138,00	136,00	140,00	138,10	135,00	140,90	0,756
K, mmol/L	4,10	3,80	4,40	4,20	3,80	4,70	<0,001
Cl, mmol/L	104,00	101,60	106,30	102,20	98,70	106,30	<0,001
CPK, UI/L	100,00	63,00	187,00	73,00	41,00	160,00	<0,001
LDH, UI/L	407,30	341,30	532,50	476,10	374,00	645,80	<0,001
Miog., ng/mL	43,00	27,00	84,00	86,00	44,00	212,20	<0,001
Trop., ng/L	12,98	5,64	37,03	43,87	21,02	100,80	<0,001

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

Tabla 8. Datos de las variables discretas de los participantes que no son éxitos comparados con los de los que son éxitos durante el seguimiento.

--	No éxitos N = 1561 (57,43 %)		Éxitos N = 1157 (42,57 %)		Total N = 2718 (100,00)		Dif.
	N	% *	N.	% *	Total	% *	P
Género	--	--	--	--	--	--	--
Hombre	922	58,58	652	41,42	1574	100,00	0,157
Mujer	639	55,86	505	44,14	1144	100,00	0,157
Servicio	--	--	--	--	--	--	--
Urgencias	995	61,46	624	38,54	1619	100,00	<0,001
Otro	566	51,50	533	48,50	1099	100,00	<0,001

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

Análisis multivariable

Se realiza una regresión logística directa tanto con el método “enter” como con el método “forward stepwise”. Como variables independientes se usan las 12 especificadas en las Tablas 5 y 6 del subapartado Características basales de los participantes en el estudio, del apartado Resultados, a excepción de la variable “éxitos durante el seguimiento”. Para efectuar el análisis se realiza una transformación logarítmica de las siguientes variables: “glucosa”, “creatinina”,

“CPK”, “LDH”, “mioglobina” y “troponina ultrasensible”. Como variable dependiente se usa “éxitus durante el seguimiento” (sí o no).

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

La Tabla 9 muestra los coeficientes de regresión, los niveles de significación estadística y el resto de datos correspondientes a cada una de las variables independientes de la regresión. Como puede comprobarse en dicha tabla, existe una asociación entre “éxitus durante el seguimiento” y las siguientes variables:

- Mayor edad.
- Mayor nivel de glucosa.
- Mayor nivel de sodio.
- Menor nivel de cloro.
- Menor nivel de CPK.
- Mayor nivel de LDH.
- Mayor nivel de mioglobina.
- Mayor nivel de troponina ultrasensible.

Tabla 9. Análisis multivariable del estudio. Regresión logística directa con el método “enter”. Coeficiente de regresión, niveles de significación estadística y resto de datos correspondientes a cada una de las variables de la regresión.

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

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

Con el método “forward stepwise” el análisis del modelo alcanza seis pasos y es estadísticamente significativo: χ^2 59,603; $P < 0,001$. Ello indica que las variables independientes son útiles para predecir de forma fiable a la variable

dependiente. La variación en la variable dependiente explicada por las variables independientes es moderada, con un coeficiente de Cox & Snell R al cuadrado = 0,337 y un coeficiente de Nagelkerke R al cuadrado = 0,453. La predicción de la no ocurrencia de éxitus es correcta en el 80,53 % de los casos, mientras que la predicción de la ocurrencia de éxitus es correcta en el 72,34 % de los casos. Globalmente la predicción es correcta en el 77,04 % de los casos.

La Tabla 10 muestra los coeficientes de regresión, los niveles de significación estadística y el resto de datos correspondientes a cada una de las variables independientes de la regresión que se incluyen en el modelo tras seis pasos. Como puede comprobarse en dicha tabla, existe una asociación entre “éxitus durante el seguimiento” y las siguientes variables:

- Mayor edad.
- Mayor nivel de glucosa.
- Menor nivel de CPK.
- Mayor nivel de LDH.
- Mayor nivel de mioglobina.
- Mayor nivel de troponina ultrasensible.

Resultados

Tabla 10. Análisis multivariable del estudio. Regresión logística con el método “forward stepwise”. Coeficiente de regresión, niveles de significación estadística y resto de datos correspondientes a cada una de las variables de la regresión.

--	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Edad	,066	,004	257,402	1	,000	1,068
Glucosa	,826	,303	7,412	1	,006	2,284
CPK	-1,934	,147	173,215	1	,000	,145
LDH	2,033	,280	52,747	1	,000	7,636
Mioglobina	1,723	,131	173,457	1	,000	5,599
Troponina ultrasensible	,294	,078	14,175	1	,000	1,342
Constante	-11,925	,982	147,556	1	,000	,000

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

Discusión

Características generales del estudio

Con el presente estudio se pretende profundizar en el conocimiento del impacto sobre la mortalidad general a largo plazo de los niveles séricos de troponina ultrasensible, los datos sociodemográficos básicos y los análisis que habitualmente se realizan en la práctica clínica convencional.

En epidemiología no existe una delimitación temporal precisa de los conceptos corto, medio y largo plazo. Pero en la literatura médica, a los estudios que se basan en un seguimiento de más de cinco años, como el nuestro, se les suele considerar proyectos a medio o largo plazo (79, 80).

Nuestro estudio pone de manifiesto que la troponina ultrasensible es ampliamente utilizada en la evaluación de los pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica aguda, y no solo en los servicios de urgencias sino también en otros ámbitos hospitalarios. Ello sin duda es reflejo de la gran utilidad clínica de ese biomarcador (50), como complemento del valor clave que siempre debe tener la clínica (81).

Existen publicados en la literatura diversos estudios, similares al nuestro, en los que, como objetivo principal, se evalúa el impacto de los niveles de troponina ultrasensible en la mortalidad general (56, 82). Algunos de esos estudios han sido realizados en España (83) e incluso en la Comunidad Valenciana (84). Sin embargo, usando los términos "mortality AND troponin AND Castellon" no hemos encontrado ninguno realizado en la provincia de Castellón.

Por otra parte, son muchos más los estudios realizados, en los que, como en el nuestro, se evalúan distintos factores clínicos o sociodemográficos relacionados con la mortalidad (85).

Nuestro estudio pone de relieve que, analizando los datos que rutinariamente se solicitan a los pacientes en la práctica clínica habitual, es posible obtener conclusiones relevantes, en nuestro caso sobre el riesgo de fallecimiento a medio o largo plazo.

Características basales de los participantes en el estudio

Entre los datos basales de los participantes en nuestro estudio llaman la atención algunos de ellos, como la edad relativamente poco avanzada de una parte substancial de ellos y el predominio de hombres respecto a mujeres.

También resulta llamativa la frecuente elevación de los niveles de glucosa y creatinina sérica. La elevación de la glucemia es explicable en parte por tratarse de glucemias no basales, mientras que la elevación de la creatinina es menos esperable.

También es destacable la elevación, en la mayoría de participantes, no solo de los niveles de troponina ultrasensible, sino también de los niveles de mioglobina y de las enzimas CK y LDH.

Pacientes que fallecen durante el seguimiento

Al final del seguimiento cerca la mitad de los participantes ha fallecido. Un porcentaje considerable de los éxitus se produce durante los primeros días tras la inclusión en el estudio, mientras que posteriormente la incidencia de fallecimientos se va reduciendo poco a poco conforme va pasando el tiempo. Otros autores han encontrado similares resultados en pacientes de distintos grupos de riesgo como los afectados por insuficiencia cardiaca (86) o por la actual pandemia de la covid-19 (87).

La mayoría de participantes que fallecen, lo hacen en la misma provincia de Castellón, como es razonable. Sin embargo, cerca de la mitad de fallecidos había nacido en una provincia diferente a la de Castellón. Ello es sin duda reflejo de la inmigración producida en la provincia de Castellón en las décadas pasadas (10).

Análisis bivariabes

En nuestro estudio, en el análisis bivariable, encontramos diferencias significativas, entre el grupo de participantes que no son éxitos y el grupo de participantes que son éxitos, en todas las variables independientes analizadas, excepto en el género y en el sodio sérico.

Dadas las características de los participantes de los dos grupos, resulta razonable encontrar esas diferencias en variables como el nivel sérico de creatinina, que es bien sabido que va aumentando conforme aumenta la edad (88), pero resulta menos evidente la diferencia en otras variables, como por ejemplo los niveles séricos de cloro (89).

En cualquier caso, es recomendable interpretar con precaución las diferencias detectadas en los análisis bivariabes, y confirmarlas siempre que sea factible con análisis multivariabes (90).

Análisis multivariabes

Los resultados de los análisis multivariabes de nuestro estudio ratifican, como cabía esperar, que la troponina ultrasensible no solo es un marcador biológico de gran utilidad para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica, sino que es además un marcador de riesgo elevado de fallecimiento a lo largo del tiempo

(5). Según nuestros datos, ese efecto se mantiene a lo largo de los años, aunque con una cierta tendencia a disminuir conforme pasa el tiempo.

Es evidente que la mayor edad es un factor de riesgo de fallecimiento, como también reflejan nuestros resultados. Algo más llamativo en nuestro estudio resulta la asociación del mayor nivel de glucosa con el mayor riesgo de fallecimiento, también detectada en estudios previos (91). La diabetes es un importante factor de riesgo cardiovascular, que puede explicar esa asociación. Asimismo, el estrés relacionado con un evento cardiovascular agudo, como el síndrome coronario agudo, puede causar hiperglucemia (92), lo cual podría ser una explicación adicional de esa asociación.

También encontramos en nuestro estudio una asociación del mayor nivel de sodio y el menor nivel cloro en la sangre con el mayor riesgo de fallecimiento. Tanto en el caso de la hipernatremia como en el de la hipocloremia, existen otros estudios que encuentran esas mismas asociaciones (93, 94). No obstante, en nuestro análisis multivariable, en ambos casos el coeficiente de regresión es realmente pequeño y el grado de significación estadística limitado, por lo cual el auténtico valor clínico de esas dos asociaciones encontradas debe interpretarse con precaución.

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

La asociación de la mayor mortalidad con el menor nivel de CPK resulta en parte inesperada, porque tradicionalmente, antes de disponerse de la

determinación de troponinas, se consideraba a esa enzima como un marcador de cardiopatía isquémica. No obstante, realmente en el diagnóstico de la cardiopatía isquémica se utilizaba la isoenzima CPK-MB (95), y no la CPK total, que es la utilizada en nuestro estudio. La CPK total es claramente poco específica de lesión miocárdica, porque procede en su mayor parte de la musculatura esquelética y no del miocardio.

La asociación de la mayor mortalidad con el mayor nivel de LDH es totalmente congruente con el conocimiento existente sobre esa enzima, que tiende a elevarse en las fases subagudas de la cardiopatía isquémica, pero también en numerosas otras patologías, muchas de las cuales conllevan un mal pronóstico (96).

Finalmente, la asociación de la mayor mortalidad con el mayor nivel de mioglobina encontrado en nuestro estudio también es acorde con la literatura existente al respecto (97).

Por otra parte, en el análisis multivariable de nuestro estudio no se confirman las asociaciones de la mayor mortalidad con las variables “servicio en el que es atendido”, “creatinina sérica” y “potasio sérico”, detectadas en el análisis bivariado.

El resultado obtenido es prácticamente idéntico con las dos modalidades de análisis multivariable llevadas a cabo, lo cual refuerza la solidez de las diferencias encontradas (98).

Limitaciones y fortalezas del estudio

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

Otro inconveniente es el limitado número de variables independientes usadas en el estudio, debido a que únicamente se emplean datos producidos en la práctica clínica convencional.

Y otra limitación es la no disponibilidad de los datos de una pequeña proporción de participantes, que son finalmente excluidos del estudio.

Sin embargo, entre las fortalezas de nuestro estudio figura la disponibilidad de todos los datos de todas las variables de todos los participantes finalmente incluidos.

Otra ventaja de nuestro estudio es la homogeneidad de la amplia muestra usada, ya que se incluye a todos los pacientes a los que se les realiza una determinación de troponina ultrasensible durante un año, y los análisis clínicos realizados para el estudio se llevan a cabo en su totalidad en un mismo laboratorio.

Finalmente, otra fortaleza de nuestro estudio es el tipo de análisis multivariable usado, en concreto la regresión logística, considerada como uno de los tipos de análisis con requerimientos estadísticos más flexibles, pero al mismo tiempo capaz de detectar asociaciones sólidas. El hecho de que la proporción de

participantes que son éxitos y que no lo son durante el seguimiento sea similar también proporciona fiabilidad a ese análisis multivariable (72).

A la vista de todo ello consideramos que los resultados obtenidos con nuestro estudio suponen un avance en el conocimiento del impacto a largo plazo de los factores sociodemográficos y clínicos en la mortalidad general, que además proporciona conclusiones congruentes con el conocimiento que existía previamente sobre la misma materia.

Conclusiones

- **Cerca de la mitad de los pacientes a los que se les realiza la determinación de troponina ultrasensible fallecen a lo largo de los cinco a seis años siguientes.**
- **En los análisis bivariantes encontramos una asociación de una mayor mortalidad con las siguientes variables: mayor edad, mayor nivel sérico de glucosa, mayor nivel de creatinina, mayor nivel de potasio, menor nivel de cloro, menor nivel de creatinfosfoquinasa, mayor nivel de lactato deshidrogenasa, mayor nivel de nivel de mioglobina, mayor nivel de troponina ultrasensible, y servicio de atención al paciente diferente de Urgencias.**
- **En los análisis multivariantes encontramos una asociación de una mayor mortalidad con las siguientes variables: mayor edad, mayor nivel sérico de glucosa, menor nivel de creatinfosfoquinasa, mayor nivel de lactato deshidrogenasa, mayor nivel de nivel de mioglobina y mayor nivel de troponina ultrasensible.**

Conflictos de interés y financiación

Conflictos de interés

La autora y el director declaran que no tienen conflictos de interés en relación con la presente tesis doctoral.

Financiación

Para la realización del estudio en el que se basa la presente tesis doctoral y para la elaboración del presente texto se emplean diversos medios pertenecientes a la Asociación Valenciana de Estudios Clínicos y Epidemiológicos, entidad sin ánimo lucro número 593 de Valencia, que no recibe financiación en la actualidad, pero que ha recibido en el pasado financiación de:

- La Asociación Médica VACH de hospitales españoles.
- La Red del sida del ISCIII, RETIC RD06/006.

Referencias

1. Lewis A, Cahn-Fuller K, Caplan A. Shouldn't Dead Be Dead?: The Search for a Uniform Definition of Death. *The Journal of law, medicine & ethics : a journal of the American Society of Law, Medicine & Ethics*. 2017;45(1):112-28.
2. Bernat JL. The definition and criterion of death. *Handbook of clinical neurology*. 2013;118:419-35.
3. Walter K. Brain Death. *Jama*. 2020;324(11):1116.
4. World Health Organization. Mortality. [Available from: <http://www.who.int/topics/mortality/en/>].
5. World Health Organization. International Classification of Diseases. [Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>].
6. San-Filippo RD. *Historical Perspectives on Attitudes concerning Death and Dying*. Orlando, Florida U.S.A.: Kimball Publishing; 2006.
7. DeSpelder LA, Strickland AL. *The last dance-encountering death and dying*. Berkeley, CA: Mayfield; 1983.
8. Levine S. *Who dies?* New York: Anchor Books; 1982.
9. Ritchie H, Roser M. *Causes of Death*. 2018 [Available from: <https://ourworldindata.org/causes-of-death>].
10. Instituto Nacional de Estadística (INE). [Available from: <https://www.ine.es/welcome.shtml>].
11. Ministerio de Sanidad. *Patrones de mortalidad en España, 2017*. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020.
12. American Society of Clinical Oncology (ASCO). *Understanding Cancer Risk*. [Available from: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/prevention-and-healthy-living/understanding-cancer-risk>].
13. *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Geneva: World Health Organization Press; 2009.
14. Johns Hopkins University & Medicine. *COVID-19 DATA IN MOTION*. [Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>].
15. Texas Heart Institute. *Factores de riesgo cardiovascular* [Available from: <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/factores-de-riesgo-cardiovascular/>].

16. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, 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)]. *Giornale italiano di cardiologia* (2006). 2018;19(11):3-73.
17. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* (Dallas, Tex : 1979). 2018;71(6):1269-324.
18. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* (London, England). 2016;387(10022):957-67.
19. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F. The 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines - key messages and clinical considerations. *European journal of internal medicine*. 2020.
20. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2017;23(Suppl 2):1-87.
21. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205.
22. Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvin JT. Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018.
23. Michos ED, McEvoy JW, Blumenthal RS. Lipid Management for the Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*. 2019;381(16):1557-67.
24. Warren GW, Cummings KM. Tobacco and lung cancer: risks, trends, and outcomes in patients with cancer. *American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*. 2013:359-64.

25. Conti AA, McLean L, Tolomeo S, Steele JD, Baldacchino A. Chronic tobacco smoking and neuropsychological impairments: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2018;96:143-54.
26. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud 2017 [Available from: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>].
27. Rose JE, Behm FM. Combination Varenicline/Bupropion Treatment Benefits Highly Dependent Smokers in an Adaptive Smoking Cessation Paradigm. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2017;19(8):999-1002.
28. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal*. 2013;34(39):3035-87.
29. 3. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care*. 2018;41(Suppl 1):S28-s37.
30. Standards of Medical Care in Diabetes-2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association*. 2018;36(1):14-37.
31. Senior PA, Houlden RL, Kim J, Mackay D, Nagpal S, Rabi D, et al. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update - The User's Guide. *Canadian journal of diabetes*. 2020;44(7):592-6.
32. Ventura-Clapier R, Piquereau J, Garnier A, Mericskay M, Lemaire C, Crozatier B. Gender issues in cardiovascular diseases. Focus on energy metabolism. *Biochimica et biophysica acta Molecular basis of disease*. 2020;1866(6):165722.
33. Du Y, Baumert J, Paprott R, Neuhauser H, Heidemann C, Scheidt-Nave C. Gender differences in cardiovascular risk profiles and diabetes care among adults with type 2 diabetes in Germany. *Diabetes & metabolism*. 2018.
34. Hajar R. Genetics in Cardiovascular Disease. *Heart views : the official journal of the Gulf Heart Association*. 2020;21(1):55-6.
35. Kanchi R, Perlman SE, Chernov C, Wu W, Tabaei BP, Trinh-Shevrin C, et al. Gender and Race Disparities in Cardiovascular Disease Risk Factors among New York City Adults: New York City Health and Nutrition Examination Survey (NYC HANES) 2013-2014. *Journal of urban health : bulletin of the New York Academy of Medicine*. 2018.

36. Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *The Journal of physiology*. 2016;594(8):2061-73.
37. Kent S, Fusco F, Gray A, Jebb SA, Cairns BJ, Mihaylova B. Body mass index and healthcare costs: a systematic literature review of individual participant data studies. *Obes Rev*. 2017;18(8):869-79.
38. Price C, Cohen D, Pribis P, Cerami J. Nutrition Education and Body Mass Index in Grades K-12: A Systematic Review. *J Sch Health*. 2017;87(9):715-20.
39. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today*. 2015;50(3):117-28.
40. Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function. *Current obesity reports*. 2016;5(4):424-34.
41. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism: clinical and experimental*. 2019;92:98-107.
42. Romero SA, Minson CT, Halliwill JR. The cardiovascular system after exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2017;122(4):925-32.
43. Vásquez PM, Durazo-Arvizu RA, Marquez DX, Argos M, Lamar M, Odoms-Young A, et al. Physical activity, stress, and cardiovascular disease risk: HCHS/SOL Sociocultural Ancillary Study. *Preventive medicine reports*. 2020;20:101190.
44. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9438):953-62.
45. Lokkegaard E. Low-dose second-generation oral contraceptives are associated with the lowest increased risk of cardiovascular adverse effects. *Evidence-based medicine*. 2016;21(6):232.
46. Samson ME, Adams SA, Merchant AT, Maxwell WD, Zhang J, Bennett CL, et al. Cardiovascular disease incidence among females in South Carolina by type of oral contraceptives, 2000-2013: a retrospective cohort study. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2016;294(5):991-7.
47. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10152):1015-35.
48. Seitz HK, Müller S, Tilg H, Canbay A, Ziser E. Alcohol Use and Gastrointestinal Disease. *Visceral medicine*. 2020;36(3):227-30.

49. Lukas A, Heinzl A, Mayer B. Biomarkers for capturing disease pathology as molecular process hyperstructure. 2019;573402.
50. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European heart journal*. 2020.
51. 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 (English ed)*. 2019;72(6):445-8.
52. Campbell AR, Rodriguez AJ, Larson DM, Strauss CE, Garberich RF, Partridge MF, et al. Resource utilization and outcome among patients with selective versus nonselective troponin testing. *American heart journal*. 2018;199:68-74.
53. Bardají A, Cediél G, Carrasquer A, de Castro R, Sánchez R, Boqué C. Troponin elevation in patients without acute coronary syndrome. *Revista española de cardiología (English ed)*. 2015;68(6):469-76.
54. González-Del-Hoyo M, Cediél G, Carrasquer A, Bonet G, Consuegra-Sánchez L, Bardají A. Diagnostic and prognostic implications of troponin elevation without chest pain in the emergency department. *Emergencias : revista de la Sociedad Española de Medicina de Emergencias*. 2018;30(2):77-83.
55. Sanchis J, Valero E, García Blas S, Barba E, Pernias V, Miñana G, 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 heart journal Acute cardiovascular care*. 2020:2048872620907539.
56. Kaura A, Panoulas V, Glampson B, Davies J, Mulla A, Woods K, et al. Association of troponin level and age with mortality in 250 000 patients: cohort study across five UK acute care centres. *BMJ (Clinical research ed)*. 2019;367:l6055.
57. Kavsak PA, Cerasuolo JO, Ko DT, Ma J, Sherbino J, Mondoux SE, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin I vs a Clinical Chemistry Score for Predicting All-Cause Mortality in an Emergency Department Population. *CJC open*. 2020;2(4):296-302.
58. Singh A, Gupta A, DeFilippis EM, Qamar A, Biery DW, Almarzooq Z, et al. Cardiovascular Mortality After Type 1 and Type 2 Myocardial Infarction in Young Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(9):1003-13.
59. Hospital General Universitario de Castellón [Available from: <http://castellon.san.gva.es/>].

60. Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana [Available from: http://www.san.gva.es/web_estatica/index_es.html].
61. Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón. [Available from: <http://www.hospitalprovincial.es/>].
62. Universitat Jaume I [Available from: <https://www.uji.es/>].
63. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Índice Nacional de Defunciones [Available from: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/IND_TipoDifusion.htm].
64. Troponin T hs (high sensitive, altamente sensitiva) STAT (Short Turn Around Time, determinación de urgencias). In: Roche Diagnostics GmbH SS, D-68305 Mannheim www.roche.com, editor. 2012.
65. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Índice Nacional de Defunciones [Available from: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/IND_TipoDifusion.htm].
66. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent*. 2014;81(3):14-8.
67. Hellmann F, Verdi M, Schlemper BR, Jr., Caponi S. 50th anniversary of the Declaration of Helsinki: the double standard was introduced. *Archives of medical research*. 2014;45(7):600-1.
68. Asplund K, Hermeren G. The need to revise the Helsinki Declaration. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10075):1190-1.
69. Sohrabi C, Mathew G, Franchi T, Kerwan A, Griffin M, Soleil CDMJ, et al. Impact of the coronavirus (COVID-19) pandemic on scientific research and implications for clinical academic training - a review. *International journal of surgery (London, England)*. 2021.
70. Demidenko E. Sample size determination for logistic regression revisited. *Statistics in medicine*. 2007;26(18):3385-97.
71. Kim S, Heath E, Heilbrun L. Sample size determination for logistic regression on a logit-normal distribution. *Statistical methods in medical research*. 2017;26(3):1237-47.
72. Tabachnick BG, Fidell LS. Ratio of cases to IVs. Chapter 5, Multiple Regression. In: Tabachnick BG, Fidell LS, editors. *Using multivariate statistics*. 6th ed. Boston: Pearson; 2013. p. 123-4.
73. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *American journal of epidemiology*. 2007;165(6):710-8.

74. Shipe ME, Deppen SA, Farjah F, Grogan EL. Developing prediction models for clinical use using logistic regression: an overview. *Journal of thoracic disease*. 2019;11(Suppl 4):S574-s84.
75. P A. Logistic Regression for Rare Events [Available from: <https://statisticalhorizons.com/logistic-regression-for-rare-events>].
76. Rahman MS, Sultana M. Performance of Firth-and logF-type penalized methods in risk prediction for small or sparse binary data. *BMC medical research methodology*. 2017;17(1):33.
77. Preisser JS, Das K, Benecha H, Stamm JW. Logistic regression for dichotomized counts. *Statistical methods in medical research*. 2016;25(6):3038-56.
78. Hayati Rezvan P, Lee KJ, Simpson JA. The rise of multiple imputation: a review of the reporting and implementation of the method in medical research. *BMC medical research methodology*. 2015;15:30.
79. van Dongen MME, Aarnio K, Martinez-Majander N, Pirinen J, Sinisalo J, Lehto M, et al. Use of Antihypertensive Medication after Ischemic Stroke in Young Adults and its Association with Long-term Outcome. *Annals of medicine*. 2018:1-29.
80. Geron Y, Benbassat C, Shteinshneider M, Koren S, Or K, Markus E, et al. Long-Term Outcome after Hemithyroidectomy for Papillary Thyroid Cancer: A Comparative Study and Review of the Literature. *Cancers*. 2018;11(1).
81. Sanchis J, García-Blas S, Carratalá A, Valero E, Mollar A, Miñana G, et al. Clinical Evaluation Versus Undetectable High-Sensitivity Troponin for Assessment of Patients With Acute Chest Pain. *The American journal of cardiology*. 2016;118(11):1631-5.
82. Sharma Y, Horwood C, Chua A, Hakendorf P, Thompson C. Prognostic impact of high sensitive troponin in predicting 30-day mortality among patients admitted to hospital with influenza. *International journal of cardiology Heart & vasculature*. 2021;32:100682.
83. Batlle M, Campos B, Farrero M, Cardona M, González B, Castel MA, et al. Use of serum levels of high sensitivity troponin T, galectin-3 and C-terminal propeptide of type I procollagen at long term follow-up in heart failure patients with reduced ejection fraction: Comparison with soluble AXL and BNP. *International journal of cardiology*. 2016;225:113-9.
84. Sanchis J, Valero E, García Blas S, Barba E, Pernias V, Miñana G, 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 heart journal Acute cardiovascular care*. 2020;9(6):567-75.

85. Blümel JE, Aedo S, Arteaga E, Vallejo MS. Risk factors of long-term mortality in middle-aged women: a 27-year follow-up cohort. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2018;21(6):554-8.
86. Zelniker TA, Morrow DA, Mosenzon O, Goodrich EL, Jarolim P, Murphy SA, et al. Relationship between baseline cardiac biomarkers and cardiovascular death or hospitalization for heart failure with and without sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy in DECLARE-TIMI 58. *European journal of heart failure*. 2020.
87. Majure DT, Gruberg L, Saba SG, Kvasnovsky C, Hirsch JS, Jauhar R. Usefulness of Elevated Troponin to Predict Death in Patients With COVID-19 and Myocardial Injury. *The American journal of cardiology*. 2021;138:100-6.
88. Norris KC, Smoyer KE, Rolland C, Van der Vaart J, Grubb EB. Albuminuria, serum creatinine, and estimated glomerular filtration rate as predictors of cardio-renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and kidney disease: a systematic literature review. *BMC nephrology*. 2018;19(1):36.
89. Goyal A, Kaur S, Singh B, Tandon R, Takkar Chhabra S, Aslam N, et al. Admission Serum Chloride Levels as Predictor of Stay Duration in Acute Decompensated Heart Failure. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2020;68(10):34-8.
90. Katnic I, Orlandic M. Fundamentals of Biomedical Statistics. *Studies in health technology and informatics*. 2020;274:111-21.
91. Elangovan A, Cattamanchi S, Farook AR, Trichur RV. Validation of Predicting Hyperglycemic Crisis Death Score: A Risk Stratification Tool for Appropriate Disposition of Hyperglycemic Crisis Patients from the Emergency Department. *Journal of emergencies, trauma, and shock*. 2018;11(2):104-10.
92. Takada JY, Ramos RB, Roza LC, Avakian SD, Ramires JA, Mansur Ade P. In-hospital death in acute coronary syndrome was related to admission glucose in men but not in women. *Cardiovascular diabetology*. 2012;11:47.
93. Kondo T, Yamada T, Tamaki S, Morita T, Furukawa Y, Iwasaki Y, et al. Serial Change in Serum Chloride During Hospitalization Could Predict Heart Failure Death in Acute Decompensated Heart Failure Patients. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2018;82(4):1041-50.
94. Pin-On P, Saringkarinkul A, Punjasawadwong Y, Kacha S, Wilairat D. Serum electrolyte imbalance and prognostic factors of postoperative death in adult traumatic brain injury patients: A prospective cohort study. *Medicine*. 2018;97(45):e13081.
95. Fagel ND, Amoroso G, Vink MA, Slagboom T, van der Schaaf RJ, Herrman JP, et al. An immediate or early invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the OPTIMA-2 randomized controlled trial. *American heart journal*. 2021.

96. Wu LW, Kao TW, Lin CM, Yang HF, Sun YS, Liaw FY, et al. Examining the association between serum lactic dehydrogenase and all-cause mortality in patients with metabolic syndrome: a retrospective observational study. *BMJ open*. 2016;6(5):e011186.
97. Karaismailoğlu E, Dikmen ZG, Akbıyık F, Karağaoğlu AE. A statistical approach to evaluate the performance of cardiac biomarkers in predicting death due to acute myocardial infarction: time-dependent ROC curve. *Turkish journal of medical sciences*. 2018;48(2):237-45.
98. Tripepi G, Jager KJ, Stel VS, Dekker FW, Zoccali C. How to deal with continuous and dichotomic outcomes in epidemiological research: linear and logistic regression analyses. *Nephron Clinical practice*. 2011;118(4):c399-406.