

Estratificación de riesgo del dolor torácico en el servicio de urgencia

Risk stratification of chest pain in the emergency department

Oscar Navea¹, Valeria Tapia², Felipe Maluenda¹, Alonso Miguel¹

Resumen

El dolor torácico es un motivo de consulta frecuente en los servicios de urgencia. Su espectro de presentaciones y su diagnóstico diferencial es amplio, con patologías de elevada morbilidad y mortalidad asociadas. Es el síntoma principal en pacientes con un síndrome coronario agudo y, ante su sospecha es mandatorio realizar una evaluación inicial centrada en la estratificación de riesgo de sufrir eventos adversos en cada paciente, para así definir su tratamiento y disposición posterior de forma correcta. **Objetivo:** presentar los elementos que componen la evaluación inicial del dolor torácico ante una sospecha de síndrome coronario agudo y las herramientas disponibles para realizar la estratificación de riesgo y así guiar la disposición desde el servicio de urgencia. **Método:** Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura sobre la estratificación de riesgo del dolor torácico, buscando la evidencia actual respecto a las herramientas diagnósticas utilizadas habitualmente en el servicio de urgencia. **Resultados:** Se presenta una revisión con generalidades del dolor torácico, sus diagnósticos diferenciales, los elementos de la evaluación inicial y las herramientas clínicas para la evaluación de riesgo de pacientes con dolor torácico y sospecha de síndrome coronario agudo en el servicio de urgencia. **Discusión y conclusiones:** La presentación del síndrome coronario agudo es variable en la población. Ante la presencia de un cuadro de dolor atípico y/o un electrocardiograma no diagnóstico, recomendamos el uso de un sistema de puntaje validado como el HEART / HEART pathway para reducir la posibilidad de una inadecuada estratificación de riesgo en el servicio de urgencia.

Palabras claves: angina; dolor torácico; servicio de urgencia; estratificación de riesgo; infarto de miocardio; síndrome coronario agudo.

Abstract

Chest pain is a common complaint in emergency departments. The spectrum of presentation and its differential diagnosis are broad, including pathologies associated with high morbidity and mortality, and it is the main symptom in patients suffering from acute coronary syndrome. If suspected, it is mandatory to work out an initial evaluation focused on the risk stratification of adverse events for each patient to define their correct treatment and disposition. **Objective:** show the elements that involve the initial evaluation of chest pain suspicious of an acute coronary syndrome, the clinical tools available to perform risk stratification, and guide the disposition from the emergency department. **Method:** a review of the literature on chest pain risk stratification was performed, looking for current evidence of the most commonly used diagnostic tools in emergency departments. **Results:** we present a literature review of generalities about chest pain and its differential diagnoses, the elements to consider in the initial evaluation, and clinical tools for risk stratification of patients with suspected acute coronary syndrome at the emergency department. **Discussion and conclusions:** the presentation of acute coronary syndrome is variable in the population. In the presence of atypical chest pain or a non-diagnostic electrocardiogram, we recommend using a validated score as the HEART / HEART Pathway to reduce the chance of inadequate risk stratification in the emergency department.

Keywords: acute coronary syndrome; angina; chest pain; emergency service; risk assessment; myocardial infarction.

Fecha de envío: 2022-07-12 - Fecha de aceptación: 2023-28-24

Introducción

El dolor torácico (DT) es un motivo de consulta frecuente en los servicios de urgencia. En Estados Unidos es el segundo motivo

de consulta más frecuente, representando un 4,7% del total de las visitas al servicio de urgencia, lo que se traduce en más de 6,5 millones de casos anuales (Rui & Kang, 2017).

(1) Sección de Medicina de Urgencia, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile

(2) Hospital de Frutillar, Servicio de salud del Reloncaví, Chile

Autor de correspondencia: abmiguel@uc.cl



La aproximación diagnóstica al DT es desafiante y requiere una evaluación meticulosa, considerando su amplio abanico de presentaciones y diagnósticos diferenciales, y la importancia de distinguir entre causas benignas y otras potencialmente fatales, como aquellas de origen coronario.

Los síndromes coronarios agudos (SCAs) son cuadros de relevancia clínica y médico legal dentro de los diagnósticos diferenciales de DT en el servicio de urgencia (SU), y por esta razón es que ante todo DT se busca descartar en forma segura un SCA o infarto al miocardio, a pesar de que sólo un 5,1% de este grupo de pacientes es diagnosticado finalmente con alguno (Hsia *et al.*, 2016).

Considerando lo anterior, la capacidad de realizar un enfrentamiento inicial adecuado en el SU es de vital importancia, debiendo ser capaz de discriminar entre pacientes con distinto nivel de riesgo de mortalidad y/o eventos adversos, enfocándose en completar una estratificación de riesgo efectiva para una adecuada disposición del paciente: segura y costo-efectiva.

En esta revisión se abordarán el uso de herramientas diagnósticas y reglas de predicción clínica de utilidad en la evaluación del DT en los servicios de urgencia, enfocado en el diagnóstico y estratificación de riesgo ante un DT de posible causa coronaria.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa enfocada en la revisión de la estratificación de riesgo del dolor torácico en el servicio de urgencia. Para esto se recolectó bibliografía mediante los motores de búsqueda bibliográfica Pubmed y Google Scholar, y la base de datos Epistemonikos, utilizando los términos “dolor torácico”, “servicio de emergencias”, “síndrome coronario agudo” y “estratificación de riesgo”.

Generalidades

El término DT es usado por pacientes y clínicos para describir varios tipos de sensaciones incómodas o desagradables en la zona anterior del pecho. Puede clasificarse como agudo (en caso de inicio *de novo* o cambio en su patrón, intensidad o duración respecto episodios previos) o estable (en pacientes con síntomas crónicos asociados a desencadenantes conocidos).

Si bien la definición anterior es usada frecuentemente en la práctica, los pacientes usualmente reportan presión, pesadez, sensación urente y otros malestares, por lo que el término “*discomfort* torácico” podría ser más correcto. También pueden referir ubicaciones distintas al pecho, como hombros, brazos, cuello, espalda, abdomen superior o mandíbula.

El dolor torácico secundario a isquemia miocárdica suele ser bastante característico, por lo que algunos cuadros que se asocian más probablemente a eventos isquémicos (como el *discomfort* retroesternal opresivo desencadenado por ejercicio o estrés, y aliviado por el reposo o nitroglicerina) se han descrito como “típicos”, versus otros DT “atípicos”. Sin embargo, el término DT atípico es ambiguo (al ser utilizado para referirse tanto a cuadros de angina sin síntomas torácicos típicos como para indicar cuadros de dolor sin origen cardíaco), por lo que la literatura más reciente recomienda los términos cardíaco, posiblemente cardíaco y no cardíaco para describir la causa de DT sospechada (Gulati *et al.*, 2021).

Diagnósticos diferenciales

La primera disquisición en la evaluación del DT es diferenciar entre causas coronarias y no coronarias. Esta distinción puede ser difícil debido a la sobreposición de síntomas asociados (siendo el DT el factor común en la presentación de múltiples patologías), y suele ser el foco de la evaluación inicial, considerando la elevada morbi-mortalidad en caso de un diagnóstico tardío de etiología coronaria. De todas formas, es necesario tener conocimiento de las múltiples causas no coronarias de DT (ver Tabla 1), tanto para guiar el tratamiento de causas más comunes y menos graves, como para investigar patologías no coronarias potencialmente mortales.

Tabla 1: Causas no coronarias de dolor torácico. (Adaptado de Kontos *et al.*, 2010).

Pulmonares
• Tromboembolismo pulmonar
• Neumotórax
• Neumonía
• Pleuritis
Gastrointestinales
• Gastritis/Úlcera péptica
• Reflujo gastroesofágico
• Espasmo esofágico
• Esofagitis
• Patología biliar
• Pancreatitis
Musculoesqueléticas y cutáneas
• Costocondritis
• Fibrositis
• Fractura costal
• Herpes zoster
Psiquiátricas
• Trastornos de ansiedad
• Trastornos de pánico
• Hiperventilación
• Trastornos somatomorfos
Cardiológicas
• Miopericarditis
• Taquiarritmias
• Insuficiencia cardíaca aguda
• Cardiomiopatía de Tako-tsubo
• Contusión miocárdica

Algunas de las causas graves de DT que pueden confundirse con isquemia incluyen las pericarditis, mediastinitis, síndrome aórtico agudo y tromboembolismo pulmonar. Sus características y algoritmos diagnósticos exceden los objetivos de esta revisión, pero una evaluación inicial exhaustiva, teniendo en consideración estos diagnósticos diferenciales, son fundamentales para su exclusión.

Evaluación inicial

Las prioridades en la evaluación inicial del DT son la identificación e inicio precoz en el manejo de condiciones potencialmente mortales (ya sean causas coronarias o correspondan a síndromes no vasculares), determinar la estabilidad clínica y definir la necesidad de hospitalización versus estudio y manejo ambulatorio según el riesgo de sufrir un evento adverso.

Si bien el electrocardiograma (ECG) inicial es importante, una historia clínica completa, el examen físico y los biomarcadores de injuria miocárdica también son fundamentales en la evaluación y estratificación de riesgo en pacientes con DT.

La evaluación inicial de los pacientes que consultan por DT será útil, entonces, para agruparlos en cuatro categorías de riesgo: (Gulati *et al.*, 2021):

- 1.- Pacientes con evidencia de elevación del segmento-ST en el ECG inicial.
- 2.- Pacientes sin elevación del segmento-ST, pero que tienen alto riesgo en base a hallazgos electrocardiográficos, inestabilidad hemodinámica, o historia clínica.
- 3.- Pacientes sin evidencia objetiva de un SCA pero con síntomas que requieren profundizar la evaluación.
- 4.- Pacientes con causas no cardíacas evidentes de DT.

Si bien la clasificación anterior (basada en elementos clínicos y electrocardiográficos) es útil como aproximación inicial y para delinear el manejo general, las herramientas y protocolos centrados en la sospecha de SCA dividen a los pacientes en tres niveles de riesgo de evento cardiovascular adverso. Este punto será abordado más adelante.

Historia y examen físico

Considerando que los infartos agudos al miocardio (IAM) con elevación del segmento-ST pueden excluirse con el ECG inicial, la distinción clave en la gran mayoría de los pacientes será entre un SCA sin elevación del segmento-ST y un DT no coronario. Esta diferenciación empieza con la historia y examen físico del paciente con DT.

En los pacientes con DT debe obtenerse una historia clínica que incluya sus características (tales como naturaleza, inicio y duración, ubicación e irradiación, factores precipitantes y atenuantes), además de síntomas asociados que puedan ayudar a identificar potenciales causas cardíacas o no cardíacas. También deben rescatarse los factores de riesgo cardiovascular y los antecedentes personales y familiares de cada paciente.

El examen físico suele ser normal en pacientes con bajo riesgo de un SCA. Sin embargo, existen algunos hallazgos de utilidad para la estratificación de riesgo y definición de la etiología de DT, entre los que se encuentran los signos de insuficiencia cardíaca crónica y la inestabilidad hemodinámica. Las guías actuales indican que la aparición de un soplo de regurgitación mitral también identifica a pacientes de alto riesgo, aunque esto es un hallazgo poco frecuente en la práctica (Amsterdam *et al.*, 2014). De todas formas, el examen físico puede sugerir diagnósticos alternativos en pacientes con DT, varios de los que son potencialmente mortales.

La revisión sistemática de Fanaroff (2015) analizó la precisión de elementos de la historia, examen físico y ECG para el diagnóstico de SCA. Se encontró que la precisión de los factores de riesgo cardiovasculares y síntomas/signos para diagnosticar un SCA son generalmente insuficientes, y que cualquier elemento o característica por sí solo no es útil para hacer o descartar el diagnóstico. Los hallazgos clínicos más sugerentes de SCA fueron: la irradiación del DT a ambos brazos (especificidad 96%; LR 2,6 [95% IC 1,8-3,7]), dolor similar a eventos isquémicos previos (especificidad 79%; LR 2,2 [95% IC 2,0-2,6]) y el cambio en el patrón de dolor en las últimas 24 h (especificidad 86%; LR 2,0 [95% IC 1,6-2,4]), mientras que en el examen físico el signo clínico más fuerte fue la hipotensión (LR 3,9 [95% IC 0,98-15]). Los factores de riesgo sugerentes fueron el antecedente de una prueba de esfuerzo anormal (especificidad 96%; LR 3,1 [95% IC 2,0-4,7]) y la presencia de enfermedad arterial oclusiva periférica (especificidad 97%; LR 2,7 [95% IC 1,5-4,8]). Es importante destacar que algunos antecedentes "clásicos" (como la historia familiar de SCA, tabaquismo y obesidad) no resultaron predictores fuertes para el diagnóstico de SCA en esta revisión.

Electrocardiograma

El ECG es una herramienta diagnóstica fundamental en la evaluación y estratificación de riesgo inicial de los pacientes con DT. Debe realizarse dentro de los primeros 10 minutos desde la presentación del paciente, apuntando al reconocimiento precoz del IAM con elevación del segmento-ST y el beneficio de las terapias de reperfusión (O'gara *et al.*, 2014).

En aquellos pacientes con DT con un ECG inicial no diagnóstico deben realizarse ECG en forma seriada (cada 15 a 30 minutos),

especialmente ante una alta sospecha clínica de SCA, síntomas persistentes o deterioro clínico, hasta que otra prueba diagnóstica descarte o confirme un SCA (Gulati *et al.*, 2021).

A pesar de su importancia, el ECG es un examen con limitaciones importantes, incluyendo una sensibilidad relativamente baja para los SCA (especialmente ante una angina inestable). Por ejemplo, de un 5-10% de los pacientes con un IAM tendrán un ECG normal al momento de presentarse en el SU, siendo los cambios electrocardiográficos sugerentes de isquemia aparentes al momento de la presentación sólo en 20-30% de los pacientes (Tewelde *et al.*, 2017).

Considerando lo anterior, los clínicos no deben descartar hallazgos inespecíficos como normales o irrelevantes. Los cambios inespecíficos del ST u onda T (por ejemplo, una inversión aislada en V1 o DIII) y los ECG anormales, pero no diagnósticos de isquemia ya otorgan una mayor posibilidad de sufrir eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por su sigla en inglés) a 30 días (Markel & Kim, 2017). Otros hallazgos, tales como un aplanamiento sutil de la onda T o una mínima inversión de ésta, también corresponden a hallazgos inespecíficos que podrían sugerir isquemia miocárdica (Goldberg, 2018).

Además, el ECG puede identificar causas no isquémicas de dolor torácico (pericarditis, arritmias, miocardiopatías hipertróficas, entre otros), siendo un pilar importante para el diagnóstico diferencial.

Biomarcadores

Los biomarcadores cardíacos son de mucha utilidad en la evaluación de pacientes con DT, siendo su aplicación más importante la identificación/exclusión de injuria miocárdica. Uno de los marcadores utilizados para esto son las troponinas cardíacas (Tc) convencionales, en sus isoformas I o T, que presentan alta sensibilidad y especificidad para tejido miocárdico. Una concentración de Tc mayor al percentil 99% del límite superior de referencia (determinado por el fabricante) es un indicador de daño miocárdico agudo o crónico, siendo sugerente de un IAM ante un aumento o caída en la concentración sanguínea de este biomarcador (Morrow *et al.*, 2007). Si bien las Tc son órgano-específicas, no son enfermedad-específicas, existiendo múltiples causas de injuria miocárdica (isquémicas, cardíacas no coronarias y no cardíacas) que pueden resultar en concentraciones de Tc elevadas (tales como insuficiencia cardíaca, falla renal, sepsis, hipertensión endocraneana, entre otras), por lo que el resultado del examen debe integrarse al resto de la historia clínica (Thygesen *et al.*, 2018).

Ahora bien, el uso de troponinas ultrasensibles (TUs) es preferido por sobre las Tc. Existe amplia evidencia en su superioridad en la evaluación de pacientes que se presentan con DT, con o sin IAM,

considerando su mayor sensibilidad y valor predictivo negativo (Lipinski *et al.*, 2015). Además, el intervalo de tiempo entre el inicio del DT hasta una concentración detectable de biomarcadores en la sangre es menor con las TUs, permitiendo la utilización de algoritmos (tanto para *rule-in* y *rule-out* de IAM) con mediciones seriadas de TUs más rápidas y eficientes en el SU (Twerenbold *et al.*, 2017).

Lo anterior se ejemplifica en que en la evaluación de pacientes que se presentan con DT y sospecha de SCA, en quienes la medición seriada de troponinas está indicada para desestimar daño miocárdico, los intervalos recomendados para repetir el examen después de la toma de muestra inicial son de 1 a 3 h en caso de TUs y de 3 a 6 h en caso de Tc convencionales (Twerenbold *et al.*, 2017). Otro punto para considerar es que las diferencias o “*deltas*” en las mediciones seriadas de TUs no están estandarizadas entre proveedores, por lo que una variación será significativa dependiendo del fabricante del ensayo.

Es importante destacar que la presencia de daño miocárdico está asociada a un mayor riesgo de eventos adversos en los pacientes con DT, sin importar el diagnóstico final. En esa línea una concentración detectable de TUs podría convertirse en un biomarcador para la predicción de riesgo de eventos cardiovasculares en general (Neumann *et al.*, 2019).

Con respecto a otros biomarcadores de injuria miocárdica, sabemos que ante la disponibilidad de Tc/TUs, la medición de creatinina-MB o mioglobina no es beneficiosa, considerando que los estudios comparativos han confirmado la superioridad de las troponinas en el diagnóstico y pronóstico de los SCA y por lo tanto no debieran ser utilizadas en el estudio inicial del paciente con DT (Kavsak *et al.*, 2007).

Radiografía de tórax

La radiografía de tórax en pacientes con DT en la urgencia puede ser útil para evaluar causas alternativas a un SCA (ya sean vasculares, pulmonares, traumáticas, gastroenterológicas u otras), por lo que debe indicarse según la sospecha clínica predominante.

Ultrasonido Clínico

El ultrasonido cardíaco focalizado (o FOCUS, por sus siglas en inglés) tiene un importante rol en la evaluación de pacientes sintomáticos con sospecha de patología tiempo-dependiente, e incluye la evaluación de derrame pericárdico, tamaño relativo de las cámaras cardíacas, función cardíaca global y estado de volemia del paciente (Labovitz *et al.*, 2010).

Otras patologías donde el FOCUS podría ser de utilidad son diagnósticos diferenciales del SCA, como el tromboembolismo

pulmonar o el *screening* de disección aórtica. Sin embargo, ante un caso de DT con sospecha de SCA se sugiere la realización de un ecocardiograma formal, considerando la dificultad asociada al análisis de la movilidad segmentaria o engrosamiento de la pared miocárdica por un clínico no entrenado.

En pacientes con disnea aguda (si se sospechara el síntoma como un equivalente anginoso), los tres objetivos del FOCUS serían descartar derrame pericárdico, identificar una disfunción global del ventrículo izquierdo y evaluar el tamaño del ventrículo derecho (como aproximación a un tromboembolismo pulmonar significativo), además de la presencia de congestión pulmonar, derrame pleural y ausencia de neumotórax.

Otras pruebas diagnósticas

Si bien esta revisión está centrada en la evaluación de riesgo inicial de pacientes con DT y sospecha de SCA, es de interés conocer la existencia de múltiples pruebas anatómicas y funcionales cardíacas que permiten definir la presencia de enfermedad coronaria y, por tanto, determinar el riesgo de que un paciente experimente un evento adverso. Dentro de estas se encuentran, por ejemplo, las pruebas de esfuerzo y el ecocardiograma de estrés. Sin embargo, su indicación suele exceder el manejo en urgencia, a excepción quizás de la coronariografía de urgencia. Este es un estudio invasivo que se realizará, como norma general, a los pacientes con IAM con supradesnivel del segmento-ST o a los DT considerados de alto riesgo (Gulati *et al.*, 2021).

Por otro lado, ante la sospecha clínica de otras causas graves de DT la solicitud de exámenes complementarios sí está indicada dentro del SU; por ejemplo, la realización de un AngioTAC de tórax ante la sospecha de tromboembolismo pulmonar o una disección aórtica.

Herramientas para la estratificación de riesgo

La estratificación de riesgo de los pacientes con DT y un potencial SCA tiene como objetivo identificar a los pacientes con un riesgo de

evento adverso lo suficientemente bajo para ser dados de alta desde el SU, y discriminar a los pacientes que requieren hospitalización para estudio o manejo en agudo. Esta estratificación también es importante para guiar el estudio y manejo al que serán sometidos dichos pacientes.

Como se comentó anteriormente, los elementos de la historia clínica por sí mismos tienen un bajo rendimiento para el diagnóstico certero de un SCA, y los principales exámenes de apoyo diagnóstico (dígase ECG y Tc/TUs) tienen limitaciones a considerar al momento de su uso. Por lo mismo se han creado distintas herramientas (en forma de *scores* de riesgo y algoritmos de decisión clínica) para identificar el nivel de riesgo individual del paciente y apoyar la toma de decisiones.

La creación de estas herramientas, capaces de estratificar apropiadamente a los pacientes con DT y sospecha de SCA, está enfocadas en prevenir algún MACE, reduciendo a la vez los estudios y hospitalizaciones innecesarias en forma segura, considerando el riesgo como “aceptable” cuando la herramienta en cuestión tiene una tasa de error menor al 1% en la prevención de un MACE (Than *et al.*, 2013).

Scores de riesgo

Los *scores* (escalas o índices) de riesgo son herramientas que se basan en la historia y presentación clínica inicial, incluyendo el electrocardiograma de ingreso y un primer *set* de biomarcadores de daño miocárdico. Su uso permite realizar una estratificación inicial de los pacientes en tres grupos: riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto. Esta clasificación inicial es fundamental para determinar si es necesario realizar más pruebas diagnósticas y, por tanto, para definir la disposición inicial del paciente (a grandes rasgos, y como se grafica en la Figura 1: alta desde el SU, observación en urgencia u hospitalización para completar estudio, o hospitalización inmediata para estudio invasivo).

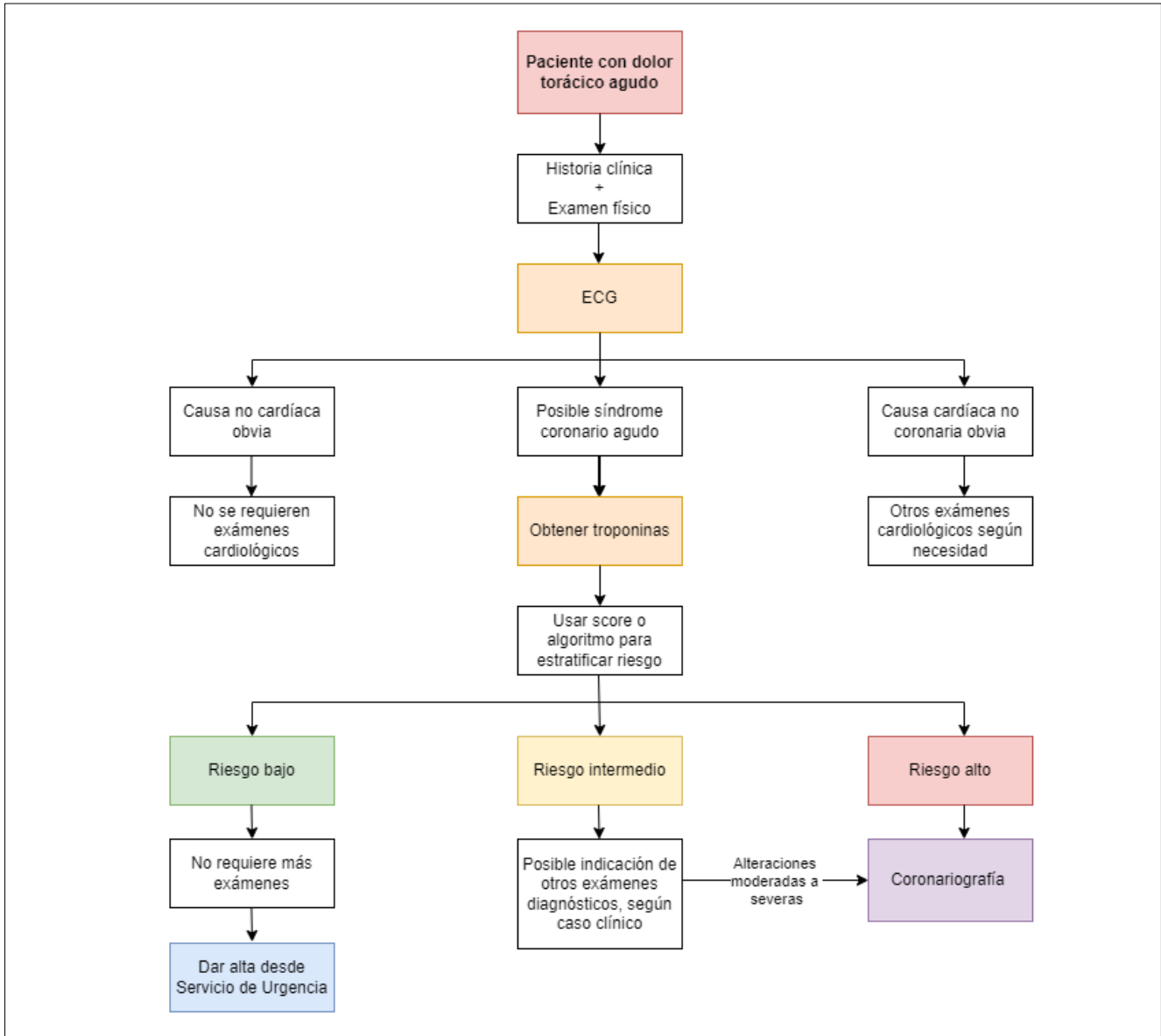


Figura 1: Aproximación general a la estratificación de riesgo en pacientes con DT y sospecha de SCA. (Adaptado de Gulati *et al.*, 2021)

Dentro de las escalas de riesgo más citadas se encuentran las escalas de HEART, EDACS, GRACE y TIMI. Las escalas de GRACE y TIMI fueron desarrolladas a partir de ensayos que incluían pacientes con el diagnóstico definitivo de SCA, mientras que las escalas de HEART y EDACS se desarrollaron para la estratificación de riesgo de pacientes con DT indiferenciado, pudiendo considerarse superiores en este sentido (Poldervaart *et al.*, 2017).

A continuación, se resumen algunas características de los *scores* antes mencionados:

- **Escala de HEART:** esta escala fue desarrollado el 2008 como una herramienta de estratificación de riesgo rápida de pacientes

con DT según su riesgo a corto plazo de sufrir un MACE (definido como: IAM, necesidad de intervención coronaria percutánea o *bypass* coronario, y muerte dentro de 6 semanas). Fue capaz de identificar a pacientes de bajo riesgo que fueran candidatos a un alta precoz desde el SU (Six *et al.*, 2008). Es considerada una herramienta de decisión clínica valiosa por su fácil aplicabilidad, rápida disponibilidad de las variables requeridas para su cálculo, y su capacidad para identificar tres niveles de riesgo (alto, intermedio y bajo) en pacientes del SU con DT y sospecha de un SCA (Brady & de Souza, 2018).

Las variables parametrizadas corresponden a la historia clínica, ECG de 12 derivadas, edad, factores de riesgo, y nivel de la Tc/TUS

iniciales. Estos elementos suman de 0 a 2 puntos en cada categoría, dependiendo de las alteraciones pesquiasadas, cuantificando desde un mínimo de 0 hasta un máximo de 10 puntos. Esta puntuación es la que permite discriminar entre pacientes de riesgo bajo de MACE (1,7%) al sumar una puntuación de 3 o menos, riesgo moderado de MACE (12-17%) al obtener de 4 a 6 puntos, y riesgo alto de MACE con un puntaje mayor a 6 (50-65%). Este índice está validado externamente para identificar a pacientes que pueden darse de alta de forma segura desde el SU al tener un bajo riesgo de MACE, en comparación a aquellos en que podría considerarse observación o más pruebas diagnósticas (con riesgo intermedio), o los que requieren una intervención urgente o emergente por su alto riesgo (Six *et al.*, 2013).

La escala de HEART ha demostrado una mayor habilidad para identificar pacientes con bajo riesgo de MACE, con una menor tasa de MACE no pesquiasados, mostrando mayor precisión en la estratificación de riesgo de pacientes con DT indiferenciado al compararlo con las escalas de TIMI y GRACE (Backus *et al.*, 2013).

A pesar de lo anterior, una observación frecuente en contra de esta herramienta apunta a la inquietud de los clínicos respecto al dar el alta a pacientes de aparente bajo riesgo sin mayor estudio, observación prolongada u hospitalización, criticando el uso de una sola medición de Troponina en vez de su medición seriada. En respuesta a este problema se creó un algoritmo conocido como "HEART pathway" o "Ruta HEART" sobre el que ahondaremos en el siguiente apartado.

- **Escala de EDACS:** el EDACS (o *Emergency Department Assessment of Chest pain Score*) es un índice clínico utilizado para predecir el riesgo a corto de MACE en pacientes adultos que se presentan al SU con DT posiblemente cardíaco. Este *score*, en combinación con un ECG sin nuevos signos de isquemia y dos mediciones de Tc (a las 0 y 2 h desde la presentación al SU), tiene una sensibilidad mayor al 99% para MACE, siendo útil para identificar a los pacientes que pueden darse de alta en forma segura desde el SU, asegurando un seguimiento ambulatorio apropiado según cada caso (Than *et al.*, 2014).

Las variables a considerar en esta escala son la edad (con puntajes asignados según grupo etario), sexo (sumando puntaje el sexo masculino), tener entre 18 a 50 años con el diagnóstico previo de enfermedad coronaria ó 3 o más factores de riesgo (definidos como: historia familiar de enfermedad coronaria precoz, dislipidemia, hipertensión, diabetes, y tabaquismo activo), y la presencia de ciertos síntomas asociados (sumando puntaje la diaforesis y la irradiación a brazo y hombro, y restando puntos la exacerbación del DT a la inspiración o su reproducción la palpación). El puntaje obtenido tuvo una buena correlación con el riesgo de MACE a

30 días en el estudio original, lo que ha sido validado en análisis posteriores (Boyle *et al.*, 2020).

Este índice fue desarrollado en conjunto a un protocolo diagnóstico acelerado, el EDACS-ADP, para la estratificación de los pacientes en dos grupos de riesgo (bajo riesgo y no bajo riesgo). Profundizaremos sobre esta herramienta más adelante en esta revisión.

- **Escala TIMI:** La escala TIMI es una herramienta clásica (Antman *et al.*, 2000), publicada con el objetivo de desarrollar un *score* de riesgo simple con amplia aplicabilidad, fácil de calcular y que pudiera identificar a pacientes con distintas respuestas a tratamiento para angina inestable o IAM sin elevación del segmento-ST. Considera siete variables (edad, factores de riesgo cardiovascular tradicionales, uso de aspirina, antecedente de estenosis coronaria mayor o igual al 50%, desviación del segmento-ST en ECG inicial, dos o más episodios de angina 24 h previo ingreso, y elevación de biomarcadores) las que suman un punto cada una.

Una limitante importante en su uso radica en la población de la cual se obtuvieron los datos utilizados, la que correspondía a pacientes con SCA ya diagnosticado y enrolados en dos grandes estudios multicéntricos, por lo que su rendimiento en cohortes de pacientes que se presentan a un SU no es el mismo que lo descrito en el estudio original.

Considerando lo anterior, se ha estudiado el rendimiento del *score* de TIMI en población con DT en el SU. El meta-análisis de Hess (2010) mostró una relación lineal fuerte entre el puntaje del *score* de TIMI y la incidencia a corto plazo de eventos cardíacos. Sin embargo, ningún punto de corte resultó lo suficientemente específico o sensible para la utilización del índice por sí mismo para determinar la disposición de los pacientes, considerando la incidencia de eventos adversos en 1.8% de los pacientes con un TIMI de cero puntos (Hess *et al.*, 2010).

- **Escala GRACE:** Este índice fue desarrollado con el objetivo de evaluar el riesgo de mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con SCA con o sin desnivel del segmento-ST. Su creación se basó en un modelo de regresión logística multivariable usando la información de pacientes enrolados en una cohorte prospectiva multinacional de 14 países, el Registro Global de Eventos Coronarios Agudos (o GRACE, por su sigla en inglés). En base a estos datos se construyó un puntaje para estimar la mortalidad intrahospitalaria, validándose con pacientes enrolados en el GRACE y pacientes del ensayo clínico GUSTO II-b (Granger *et al.*, 2003). Posteriormente se utilizó el modelo para crear una herramienta predictiva capaz de estimar el riesgo de muerte o IAM a 6 meses del evento inicial, al considerarlo como el período con mayor tasa de complicaciones (Fox *et al.*, 2006).

Los factores de riesgo independientes identificados en este estudio fueron la edad, la presión arterial sistólica (otorgando mayor puntaje en caso de hipotensión), la frecuencia cardíaca (siendo de peor pronóstico un aumento en ésta), la clasificación de Killip, la desviación del segmento-ST, paro cardíaco al momento de la presentación, la elevación de la creatinina sérica, y el hallazgo de enzimas cardíacas positivas al inicio de la atención. Según la puntuación obtenida, esta escala permite clasificar a los pacientes en 3 niveles de riesgo (alto, moderado y bajo riesgo), siendo de utilidad para guiar su disposición.

Este índice ha sido validado por numerosos estudios posteriores, convirtiéndose en una herramienta de gran utilidad para el *triage* y disposición de los pacientes consultantes por un SCA. Por lo mismo, este score está incluido en varias de las guías clínicas actuales de manejo de SCA, tanto americanas como europeas. Sin embargo, en consideración a las poblaciones utilizadas para su desarrollo (es decir, con mayor riesgo de IAM o muerte), es una herramienta que parece ser más apta para su uso pronóstico en pacientes en que ya se ha confirmado un SCA, y no en la población indiferenciada con DT en el SU (Poldevaart *et al.*, 2015).

Por esto recomendamos el uso del GRACE como una herramienta de disposición en el paciente que ya tiene el diagnóstico de SCA y no como una herramienta de estratificación de riesgo para el alta desde el SU, por ejemplo, y para definir la urgencia temporal para realizar una estrategia invasiva (Deharo *et al.*, 2017).

Algoritmos de decisión clínica

Los protocolos de dolor torácico, protocolos de diagnóstico acelerado y algoritmos para la disposición de pacientes con DT son herramientas que tienen como objetivo darle una estructura al proceso de evaluación de los pacientes, y a las que podemos referirnos colectivamente como algoritmos de decisión clínica (ADC). Los ADC suelen ser utilizados para guiar la disposición inicial de los pacientes, aunque algunos incluyen sugerencias de estudios cardíacos para los pacientes de riesgo intermedio.

Al compararlos con una evaluación clínica no estructurada, los ADC han mostrado una disminución en la solicitud de exámenes y una reducción en las hospitalizaciones en un 21,3% a un 43%, mientras que mantienen una alta sensibilidad para detectar IAM y MACE a los 30 días desde la evaluación inicial (Gulati *et al.*, 2021). Considerando esto, se han desarrollado múltiples protocolos para detectar o descartar rápidamente el daño miocárdico agudo en el SU, incorporando la medición única o seriada de troponinas según la generación del biomarcador utilizado y el tiempo de evolución de los síntomas.

Existen ADC que incluyen el uso de escalas de riesgo más el resultado de Tc, mientras que otros se basan principalmente en la medición de TUs (ya sea con una medición inicial ó T-0 aislada, o midiendo la diferencia/delta de ésta a las 1, 2 o 3 h posteriores). Varios de estos ADC son de utilidad para identificar a pacientes de bajo riesgo, es decir, con un riesgo menor a 1% a 30 días de muerte o MACE y que pueden ser dados de alta en forma segura desde el SU. Estas definiciones se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Definiciones usadas para pacientes de “bajo riesgo” con dolor torácico. (Adaptada de Gulati *et al.*, 2021).

DT de bajo riesgo (<1% a 30 días para muerte o MACE)	
Basado en medición de TUs	
T-0	Medición de TUS inicial (T-0) bajo el límite de detección o nivel “muy bajo” ante síntomas presentes por al menos 3 h.
T-0 y delta a las 1 o 2 h	Medición de T-0 y delta a las 1 ó 2 h están ambos bajo el nivel “bajo” del examen de TUs.
Basado en un ADC	
Ruta HEART	Escala HEART menor o igual a 3 puntos; Tc/TUs inicial y seriada < percentil 99 del examen escogido.
EDACS-ADP	Escala EDACS menor o igual a 16 puntos; Tc/TUs inicial y seriada < percentil 99 del examen escogido.
ADAPT	Escala TIMI 0 puntos; Tc/TUs inicial y seriada < percentil 99 del examen escogido.
m-ADAPT (ADAPT modificado)	Escala TIMI 0/1 punto; Tc/TUs inicial y seriada < percentil 99 del examen escogido.
NOTR	0 factores

A continuación comentaremos algunos algoritmos de interés clínico para la evaluación de pacientes con DT y sospecha de SCA/IAM.

- **Ruta HEART (HEART Pathway):** En este algoritmo los pacientes se dividen inicialmente en pacientes de bajo riesgo (escala HEART

menor o igual a 3) y alto riesgo (escala HEART mayor a 3 puntos), repitiendo la medición de troponinas a las 3 h. Para pacientes clasificados de bajo riesgo y troponinas seriadas negativas, la ruta o ADC HEART recomienda dar de alta desde el SU sin otros exámenes cardiológicos, con seguimiento ambulatorio. En los

pacientes de alto riesgo con una medición repetida de troponinas negativa se recomienda el ingreso a una unidad de observación u hospitalizar para una evaluación más profunda, mientras que en caso de resultados de troponinas repetidas positivas se sugiere hospitalizar para evaluación por cardiología y exámenes invasivos.

Este ADC ha demostrado tener una mayor sensibilidad y mejor valor predictivo negativo para MACE al compararlo con el score de HEART por sí sólo. Además, en comparación al juicio clínico no estructurado, ha demostrado la disminución de exámenes cardiológicos y tiempo de estadía en el SU hasta en 12 h, aparte de aumentar las altas precoces desde el SU (Mahler *et al.*, 2015).

Existe un estudio prospectivo que evaluó el rendimiento de la TUs-T en un algoritmo para el *rule-in* o *rule-out* de IAM en 1 hora versus la medición seriada de TUs (a las 0, 1, 2, 4 y 14 h), asociado al uso de una escala HEART modificado. Aquellos pacientes con un score menor o igual a tres y un algoritmo con un *delta* en el valor de TUs-T a la hora (o protocolo de TUs a las 0/1 h) no significativo fueron clasificados como pacientes de bajo riesgo, con un riesgo de MACE (definido como IAM o mortalidad por cualquier causa a 30 días) del 0,2%. Se concluyó que, al ser capaz de hacer el *rule-out* de IAM en forma segura, este grupo de paciente podría ser dado de alta inmediatamente desde el SU, mientras que aquellos pacientes con un mayor puntaje HEART requerirían una medición seriada de TUs por mayor tiempo (McCord *et al.*, 2017).

- **EDACS-ADP:** El EDACS-*Accelerated Diagnostic Pathway* es un protocolo clínico que combina el puntaje del EDACS en conjunto a los hallazgos del ECG y la medición de troponinas, repitiendo la medición a las 2 h de la toma de muestra inicial. De esta forma se clasifica a los pacientes de bajo riesgo como aquellos con un puntaje menor a 16 puntos, sin cambios electrocardiográficos sugerentes de isquemia y con ambas troponinas negativas. Según el estudio original, este ADC doblaría la proporción de pacientes clasificados como "bajo riesgo" de MACE en comparación a un ADC como el del estudio ADAPT, incrementando significativamente el porcentaje de pacientes identificados como de bajo riesgo (llegando hasta un 40-50% de los pacientes consultando con DT posiblemente cardíaco), y manteniendo la sensibilidad para MACE superior a un 99%.

El uso del EDACS también ha sido estudiado en conjunto a un protocolo de TUs a las 0/1 h. En un estudio observacional publicado el 2021 por Nilsson *et al.*, se encontró que al combinar el EDACS-ADP con un protocolo de este tipo se podía descartar un SCA hasta en un 49,5% de los pacientes con un valor predictivo negativo de 99,1% para un MACE a 30 días, y un valor predictivo negativo del 99,8% para IAM durante la consulta de urgencia. Este grupo también analizó el uso de la escala HEART en conjunto al protocolo de TUs a las 0/1 h,

concluyendo que ambos scores permiten un *rule-out* y alta rápidos y seguros en una gran proporción de los pacientes con DT en el SU.

- **NOTR:** Publicada por Greenslade (2016), La "*No Objective Testing Rule*" es un protocolo diagnóstico acelerado diseñado para identificar en forma simple y segura a los pacientes con DT en el SU que no requieren estudio formal para enfermedad coronaria. Este modelo, enfocado en pacientes con niveles de troponinas normales a las 0-2 h y ECGs no isquémicos, incluye 5 variables (edad, sexo, factores de riesgo, IAM previos o antecedente de enfermedad coronaria, uso de nitratos) e incluye una regla dicotómica simplificada que estratifica a pacientes de bajo riesgo (según edad, factores de riesgo y antecedentes)

El rendimiento de este algoritmo fue comparado con el ADC HEART en una cohorte estadounidense. En este estudio, el NOTR tuvo una sensibilidad del 100% para MACE a 30 días e identificó un 28% de pacientes de bajo riesgo. Sin embargo, el ADC HEART lo superó ampliamente, con una mayor especificidad y sensibilidad al identificar un 19% más de pacientes de bajo riesgo y seguros para entregar el alta en forma precoz (Stopyra *et al.*, 2017).

- **ADAPT y m-ADAPT:** El ADAPT *trial* es un estudio que tuvo como objetivo el evaluar el uso de un protocolo diagnóstico acelerado y el uso de Tc en pacientes con DT posiblemente cardíaco, para así identificar a pacientes de bajo riesgo que pudieran ser dados de alta tempranamente desde el SU. Estos pacientes se califican como "bajo riesgo" en caso de tener niveles de Tc-I a las 0 y 2 h bajo el límite institucional normal, ECG sin cambios isquémicos y un TIMI de 0 puntos. El ADAPT *trial* reportó una sensibilidad del 99,7% para MACE y un 20% del total de pacientes clasificados como "bajo riesgo", con un valor predictivo negativo del 99,7% (Than *et al.*, 2012).

El m-ADAPT (ADAPT modificado) mantiene la lógica anterior al buscar un *rule-out* de IAM rápido y seguro, definiendo a los pacientes de "bajo riesgo" como aquellos con niveles normales de TUs a las 0 y 2 h, ECGs normales y un TIMI menor o igual a uno. Este ADC permite la identificación temprana de un 35-40% de pacientes que tienen un riesgo extremadamente bajo de MACE, pudiendo ser candidatos a un manejo ambulatorio, con un valor predictivo negativo para MACE a 30 días de 99,1-100% (Meller *et al.*, 2015).

- **Algoritmos de la ESC (European Society of Cardiology):** La guía clínica del año 2020 de la ESC para el "Diagnóstico y Manejo de los SCA en Pacientes sin Elevación Persistente del Segmento ST" (Collet *et al.*, 2020) recomienda el uso de algoritmos basados en la medición de TUs para el diagnóstico de IAM, considerando el menor intervalo temporal requerido para la toma de la segunda muestra. Esta sociedad recomienda los algoritmos de toma de TUs a las 0/1

h o a las 0/2 h como segunda opción, catalogando el algoritmo de 0/3 h como alternativo dado una menor eficacia y seguridad en comparación a los previos, los que permiten un *rule-out* de IAM con un valor predictivo negativo del 99%. Las concentraciones de corte (es decir, para considerar una variación en TUs como baja, muy baja, alta, con o sin diferencia significativa) utilizadas dependen del fabricante del ensayo, por lo que el clínico debe estar familiarizado con éste para poder tomar las decisiones correctas.

Los algoritmos de 0/1 y 0/2 h, en conjunto a los hallazgos clínicos y electrocardiográficos, permitirían la identificación de pacientes candidatos a un alta precoz desde el SU al hacer el *rule-out* de IAM en forma acelerada. Después del *rule-out*, debe considerarse

la indicación e invasividad del estudio según la evaluación clínica; por ejemplo, una coronariografía en pacientes con una alta probabilidad de una angina inestable.

Estos algoritmos permiten clasificar a los pacientes en tres grupos de riesgo: *rule-in* para IAM, *rule out* para IAM, y un grupo que queda en la "zona de observación" (al no calificar como alguno de los anteriores). Este último grupo representa un grupo heterogéneo que suele requerir una tercera medición de troponinas a las 3 h de la muestra inicial. El estudio posterior y su invasividad, además de la disposición del paciente, dependen del nivel de sospecha clínica de que el DT se deba a un SCA sin desviación del segmento-ST. Lo anterior se grafica en la Figura 2.

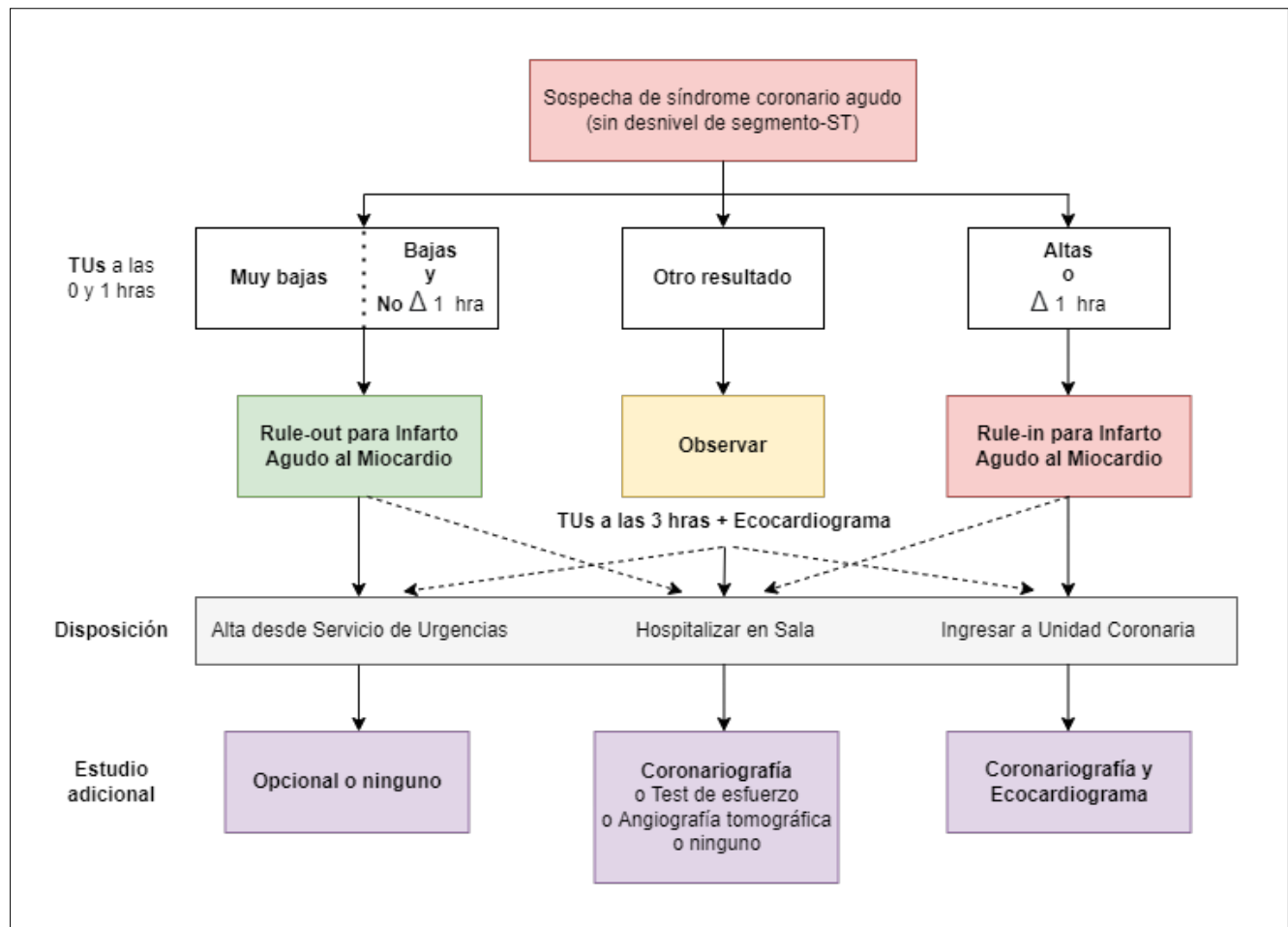


Figura 2: Uso de los algoritmos de 0/1 o 0/2 usando TUs para *rule-in* o *rule-out* de IAM en pacientes con DT y sospecha de SCA sin desviación del segmento ST que se presentan en el servicio de urgencia. (Adaptado de Collet *et al.*, 2020)

Estos algoritmos deben utilizarse siempre en conjunto con toda la información disponible (incluyendo las características del DT y el ECG solicitado). Puede utilizarse en todos los pacientes sin importar el tiempo de inicio del DT, incluso los que se presentan antes de 2 h

de éste, pero se recomienda la medición adicional de TUs a las 3 h en los DT con menos de 1 hora de evolución si fueron clasificados como "*rule-out*". Además, la medición seriada de TUs debe continuar en caso de sospecha clínica elevada o DT persistente. Si bien existen

variables que alteran las concentraciones de TUs (edad, falla renal, sexo, tiempo de inicio del DT), se recomienda el uso de puntos de corte uniformes para el diagnóstico precoz de IAM.

El uso de algoritmos abreviados de 0/1 y 0/2 h se ha probado en poblaciones distintas a las europeas y australiano-indonesias. En el estudio de Novak (2019) se estudió el rendimiento de estos algoritmos en una cohorte estadounidense, reportando un *rule-out* del 50.4% con un valor predictivo negativo del 99,7% y sensibilidad del 98,7%.

La guía ESC 2015, que mencionamos dado su frecuente aplicación, recomienda el uso de algoritmos de 0/3 h para *rule-out* en caso de contar con TUs, mencionando también el uso de algoritmos de *rule-in* y *rule-out* de 0/1 h en caso de contar con alguna marca de TUs validada para esto. Se descarta IAM ante concentraciones de TUs persistentemente bajo el percentil 99 y dos criterios: encontrarse sin dolor y tener un bajo riesgo de mortalidad intrahospitalario (estimado con una escala GRACE menor a 140 puntos). En pacientes con más de 6 h de evolución se considera como suficiente una medición de TUs. El *rule-in* se considera en caso de niveles de TUs claramente elevados, o variación significativa a las 3 h. Este abordaje reporta una sensibilidad de 96,7% para IAM, con el riesgo de MACE a 30 días no estudiado (Roffi *et al.*, 2016).

Discusión

A nivel latinoamericano destaca la ausencia de publicaciones que hayan replicado estudios similares a los ya discutidos en relación con la estratificación de riesgo del DT de origen presumiblemente coronario. A nivel internacional existen estudios que demuestran diferencias significativas en cuanto a mortalidad y alta hospitalaria en distintos grupos étnicos (asiáticos, indios, paquistaníes e ingleses) que cursan con DT. Esta diferencia probablemente se replica también entre la población europea y norteamericana, que es de donde provienen los protocolos y ADC antes mencionados (Bophal *et al.*, 2012).

Como grupo recomendamos fuertemente la validación local de algún protocolo para la estratificación de riesgo del DT con población latinoamericana, además de potenciar la investigación que permita comparar el rendimiento de los distintos índices y ADC al aplicarlos en la población local.

Conclusiones

El abordaje de pacientes con DT en el SU es un desafío frecuente. Debe comenzar con la correcta identificación considerando los múltiples equivalentes anginosos y sus variables presentaciones. La evaluación inicial es primordial para discriminar entre los diversos diagnósticos diferenciales de DT y aquellos asociados con mayor morbi-mortalidad. Esta evaluación debe ser completa e incorporar

la historia y examen físico, ECG y biomarcadores (siendo de elección las TUs), valorar el uso del ultrasonido focalizado, además de contemplar el uso de herramientas para la estratificación de riesgo. Esta estratificación o clasificación permite el alta precoz desde el SU a los pacientes de bajo riesgo de eventos adversos, e identificar a pacientes de mayor riesgo que se beneficien de hospitalizarse y estudiarse en forma dirigida.

Considerando lo anterior, una evaluación de riesgo estructurada debe realizarse el uso rutinario de protocolos avalados por la evidencia, y que se hayan creado enfocados en los pacientes con DT y sospecha de SCA que se presentan al SU. En ese sentido la evidencia y validación que los soporta nos hace recomendar el uso del HEART y HEART *pathway* como herramientas para la estratificación del dolor torácico y definir el alta de los pacientes de bajo riesgo desde el SU.

Por último, debe recordarse que el “*rule-out*” de IAM no necesariamente significa entregar el alta a domicilio, considerando el perfil de alto riesgo de pacientes con DT como angina inestable, pudiendo utilizarse alguna escala de riesgo como el índice de HEART para guiar su disposición inicial desde el SU

Referencias

- Amsterdam E, Wenger N, Brindis R, Casey D, Ganiats T, Holmes D, Jaffe A, Jneid H, Kelly R, Kontos M, Levine G, Liebson P, Mukherjee D, Peterson E, Sabatine M, Smalling R, Zieman S. (2014). 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* **130**, e344–e426.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, McCabe CH, Horacek T, Pappachis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D & Braunwald E. (2000). The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non–ST Elevation MI: A Method for Prognostication and Therapeutic Decision Making. *JAMA* **284**, 835–842.
- Bhopal RS, Bansal N, Fischbacher C, Brown H & Capewell S. (2012). Ethnic variations in chest pain and angina in men and women: Scottish Ethnicity and Health Linkage Study of 4.65 million people. *European journal of preventive cardiology* **19**, 1250–1257.
- Boyle RS & Body R. (2021). The Diagnostic Accuracy of the Emergency Department Assessment of Chest Pain (EDACS) Score: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Emergency Medicine* **77**, 433–441.
- Brady W & de Souza K. (2018). The HEART score: A guide to its application in the emergency department. *Turkish journal of emergency medicine* **18**, 47–51.

- Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Markely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D & Siontis GCM. (2021). 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* **42**, 1289–1367.
- Deharo P, Ducrocq G, Bode C, Cohen M, Cuisset T, Mehta SR, Pollack Jr C, Wiviott SD, Elbez Y, Sabatine MS & Steg PG. (2017). Timing of Angiography and Outcomes in High-Risk Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Managed Invasively. *Circulation* **136**, 1895–1907.
- Fanaroff A, Rymer J, Goldstein S, Simel, D & Newby. (2015). Does This Patient With Chest Pain Have Acute Coronary Syndrome? *JAMA* **314**, 1955-1965.
- Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA & Granger CB. (2006). Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* **2006**, 333:1091.
- Goldberg AL, Goldberg ZD & Shvilkin A. (2018). Myocardial Ischemia and Infarction, Part II: Non-ST Segment Elevation and Non-Q Wave Syndromes. In *Goldberger's Clinical Electrocardiography A Simplified Approach*, pp 92-103 ed. Elsevier Inc.
- Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD & Fox KAA. (2003). Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Archives of Internal Medicine* **163**, 2345–2353.
- Greenslade JH, Parsonage W, Than M, Scott A, Aldous S, Pickering JW, Hammett CJ & Cullen L. (2016). A Clinical Decision Rule to Identify Emergency Department Patients at Low Risk for Acute Coronary Syndrome Who Do Not Need Objective Coronary Artery Disease Testing: The No Objective Testing Rule. *Annals of Emergency Medicine* **67**, 478–489.
- Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, Blankstein R, Boyd J, Bullock-Palmer RP, Conejo T, Diercks DB, Gentile F, Greenwood JP, Hess EP, Hollenberg SM, Jaber WA, Jneid H, Joglar JA, Morrow DA, O'Connor RE, Ross MA, Shaw LJ. (2021) AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. **144**, e368-e454
- Hess EP, Agarwal D, Chandra S, Murad MH, Erwin PJ, Hollander JE, Montori VM, Stiell IG. (2010). Diagnostic accuracy of the TIMI risk score in patients with chest pain in the emergency department: a meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal* **182**, 1039-1044.
- Hsia RY, Hale Z, Tabas JA. (2016). A national study of the prevalence of life-threatening diagnoses in patients with chest pain. *JAMA Internal Medicine* **176**, 1029–1032.
- Kavsak PA, MacRae AR, Newman AM, Lustig VL, Palomaki GE, Ko DT, Tu JV & Jaffe AS. (2017). Effects of contemporary troponin assay sensitivity on the utility of the early markers myoglobin and CKMB isoforms in evaluating patients with possible acute myocardial infarction. *Clinica Chimica Acta* **380**, 213–216.
- Kontos M, Diercks D & Kirk J. (2010). Emergency department and office-based evaluation of patients with chest pain. *Mayo Clinic Proceedings* **85**, 284-299.
- Labovitz AJ, Noble VE, Bierig M, Goldstein SA, Jones R, Kort S, Porter TR, Spender KT, Tayal VS, Wei K. (2010). Focused Cardiac Ultrasound in the Emergent Setting: A Consensus Statement of the American Society of Echocardiography and American College of Emergency Physicians. *Journal of the American Society of Echocardiography* **23**, 1225–1230.
- Lipinski M, Baker N, Escárcega R, Torguson R, Chen F, Aldous SJ, Christ M, Collinson PO, Goodacre SW, Mair J, Inoue K, Lotze U, Sebbane M, Cristol JP, Freund Y, Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Eggers KM, Pracoñ R, Schreiber DH, Wu A, Ordoñez-Llanos J, Jaffe AS, Twerenbold R, Mueller C & Waksman R. (2015). Comparison of conventional and high-sensitivity troponin in patients with chest pain: a collaborative meta-analysis. *American heart journal* **169**, 6–16.
- Mahler SA, Riley RF & Hiestand BC. (2015). The HEART Pathway randomized trial: identifying emergency department patients with acute chest pain for early discharge. *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes* **8**, 195–203.
- Markel D & Kim J. (2017). Identifying emergency department patients with chest pain who are at low risk for acute coronary syndromes. *Emergency Medicine Practice* **19**, 1-22.
- McCord J, Cabrera R, Lindahl B, Giannitsis E, Evans K, Nowak R, Frisoli T, Body R, Christ M, deFilippi CR, Christenson RH, Jacobsen G, Alquezar A, Panteghini M, Melki D, Plebani M, Verschuren F, French J, Bendig G, Weiser S & Mueller C. (2017). Prognostic Utility of a Modified HEART Score in Chest Pain Patients in the Emergency Department. *Circulation Cardiovasc Qual Outcomes* **10**, e003101.

- Meller B, Cullen L, Parsonage WA, Greenslade JH, Aldous S, Reclin T, Wildi K, Twerenbold R, Jaeger C, Hillinger P, Haaf P, Puelacher C, Kern V, Rentsch K, Stallone F, Rubini Gimenez M, Ballarino P, Bassetti S, Walukiewicz A, Troughton R, Pemberton CJ, Richards AM, Chu K, Reid CM, Than M & Mueller C. (2015). Accelerated diagnostic protocol using high-sensitivity cardiac troponin T in acute chest pain patients. *International Journal of Cardiology* **184**, 208–215.
- Morrow D, Cannon C, Jesse R, Newby L, Ravkilde J, Storrow A, Wu A, Christenson R, & National Academy of Clinical Biochemistry (2007). National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* **115**, e356–e375.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. (2019). ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* **40**, 87-165.
- Nilsson T, Johannesson E, Lundager Forberg J, Mokhtari A & Ekelund U. (2021). Diagnostic accuracy of the HEART Pathway and EDACS-ADP when combined with a 0-hour/1-hour hs-cTnT protocol for assessment of acute chest pain patients. *Emergency Medicine Journal* **38**, 808-813.
- Nowak RM, Christenson RH, Jacobsen G, McCord J, Apple FS, Singer AJ, Limkakeng A, Peacock WF & deFilippi CR. (2020). Performance of Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assays for 0/1-Hour and 0/2- to 3-Hour Evaluations for Acute Myocardial Infarction: Results From the HIGH-US Study. *Annals of Emergency Medicine* **76**, 1-13.
- O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG & Yancy CW. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* **127**, e362–e425.
- Poldervaart JM, Langedijk M, Backus BE, Dekker MC, Six AJ, Döevendans PA, Hoes AW & Reitsma JB. (2017). Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department. *International Journal of Cardiology* **227**, 656-661.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee B, Storey RF & Windecker S. (2016). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* **37**, 267–315.
- Rui P & Kang K. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2017 emergency department summary tables. National Center for Health Statistics.
- Six AJ, Backus BE & Kelder JC. (2008). Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Netherlands Heart Journal* **16**, 191–196.
- Six AJ, Cullen L & Backus BE. (2013). The HEART score for the assessment of patients with chest pain in the emergency department: a multinational validation study. *Critical Pathways in Cardiology* **12**, 121–126.
- Stopyra JP, Miller CD, Hiestand BC, Lefebvre CW, Nicks BA, Cline DM, Askew KL, Riley RF, Russell GB, Hoekstra JW & Mahler SA. (2017). Validation of the No Objective Testing Rule and Comparison to the HEART Pathway. *Academic Emergency Medicine* **24**, 1165-1168.
- Tewelde SZ, Mattu A & Brady WJ (2017). Pitfalls in Electrocardiographic Diagnosis of Acute Coronary Syndrome in Low-Risk Chest Pain. *Western Journal of Emergency Medicine* **18**, 601-606.
- Than M, Cullen L, Aldous S, Parsonage WA, Reid CM, Greenslade J, Flaws D, Hammett CJ, Beam DM, Ardagh MW, Troughton R, Brown AFT, George P, Florkowski CM, Kline JA, Peacock WF, Maisel AS, Lim SH, Lamanna A & Richards AM. (2012). 2-Hour Accelerated Diagnostic Protocol to Assess Patients With Chest Pain Symptoms Using Contemporary Troponins as the Only Biomarker. *Journal of the American College of Cardiology* **59**, 2091–2098.
- Than M, Herbert M, Flaws D, Cullen L, Hess E, Hollander JE, Diercks D, Ardagh MW, Kline JA, Munro Z & Jaffe A. (2013). What is an acceptable risk of major adverse cardiac event in chest pain patients soon after discharge from the emergency department? A clinical survey. *International Journal of Cardiology* **166**, 752-754
- Than M, Flaws D, Sanders S, Doust J, Glasziou P, Kline J, Aldous S, Troughton R, Reid C, Parsonage WA, Frampton C, Greenslade JH, Deely JM, Hess E, Sadiq AB, Singleton R, Shopland R, Vercoe L, Woolhouse-Williams M, Ardagh M, Bossuyt P, Bannister L. & Cullen L. (2014). Emergency Department Assessment of Chest pain Score. *Emergency Medicine Australasia* **26**, 34-44.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe A, Chaitman B, Bax J, Morrow D, White H & The Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. (2018). Fourth universal definition of myocardial infarction. *Circulation* **138**, e618–e651.

Twerenbold, R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Rubini Gimenez M, Badertscher P & Mueller C. (2017). Clinical Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients with Suspected Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* **70**, 996–1012.