

Artículo original

Troponina elevada en pacientes sin síndrome coronario agudo



Alfredo Bardají^{a,*}, Germán Cediel^a, Anna Carrasquer^a, Ramón de Castro^a,
Rafael Sánchez^b y Carmen Boqué^c

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, IISPV, Universidad Rovira Virgili, Tarragona, España

^bServicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, IISPV, Universidad Rovira Virgili, Tarragona, España

^cServicio de Urgencias, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, IISPV, Universidad Rovira Virgili, Tarragona, España

Historia del artículo:

Recibido el 18 de agosto de 2014

Aceptado el 17 de octubre de 2014

On-line el 21 de marzo de 2015

Palabras clave:

Síndrome coronario agudo

Troponina

Pronóstico

RESUMEN

Introducción y objetivos: Las troponinas son biomarcadores específicos de daño miocárdico y tienen implicación en el diagnóstico y el pronóstico de pacientes con síndrome coronario agudo. El objetivo es determinar las características clínicas y el pronóstico en pacientes con elevación de troponina no diagnosticados de síndrome coronario agudo.

Métodos: Se estudió retrospectivamente a 1.032 pacientes con determinación de troponinas en un servicio de urgencias, que quedaron distribuidos en tres grupos: 681 pacientes sin elevación de troponina y sin síndrome coronario agudo, 139 con síndrome coronario agudo y 212 con troponina elevada sin diagnóstico de síndrome coronario agudo. Se compararon las características clínicas de estos tres grupos y su mortalidad hospitalaria y a los 12 meses de seguimiento.

Resultados: Los pacientes con troponina elevada sin diagnóstico de síndrome coronario agudo eran de mayor edad y tenían mayor comorbilidad que los pacientes con síndrome coronario agudo o sin elevación de troponina. La mortalidad a 12 meses fue del 30,2%, comparada con el 15,1 y el 4,7% de los otros grupos (*log rank test* $p < 0,001$). En el modelo de regresión logística de Cox ajustado por variables de confusión, los pacientes con troponina elevada sin diagnóstico de síndrome coronario agudo tuvieron un exceso de mortalidad con respecto a los pacientes con troponina negativa sin síndrome coronario agudo (*hazard ratio* = 3,99; intervalo de confianza del 95%, 2,36-6,75; $p < 0,001$) y similar pronóstico que los pacientes con síndrome coronario agudo.

Conclusiones: La troponina elevada es un importante predictor de mortalidad, independientemente del diagnóstico definitivo del paciente.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Troponin Elevation in Patients Without Acute Coronary Syndrome

ABSTRACT

Introduction and objectives: Troponins are specific biomarkers of myocardial injury and are implicated in the diagnosis and prognosis of patients with acute coronary syndrome. Our purpose was to determine the clinical characteristics and prognosis of patients with troponin elevation who are not diagnosed with acute coronary syndrome.

Methods: A total of 1032 patients with an emergency room troponin measurement were studied retrospectively, dividing them into 3 groups: 681 patients with no troponin elevation and without acute coronary syndrome, 139 with acute coronary syndrome, and 212 with troponin elevation and not diagnosed with acute coronary syndrome. The clinical characteristics and in-hospital and 12-month mortality of these 3 groups were compared.

Results: Patients with troponin elevation not diagnosed with acute coronary syndrome were older and had greater comorbidity than patients with acute coronary syndrome or no troponin elevation. The 12-month mortality was 30.2%, compared with 15.1% and 4.7% in the other groups (*log rank test*, $P < .001$). In the Cox logistic regression model adjusted for confounding variables, patients with troponin elevation and no diagnosis of acute coronary syndrome had higher mortality compared with patients with negative troponin without acute coronary syndrome (*hazard ratio* = 3.99; 95% confidence interval, 2.36-6.75; $P < .001$) and similar prognosis as patients with acute coronary syndrome.

Conclusions: Troponin elevation is an important predictor of mortality, regardless of the patient's final diagnosis.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Acute coronary syndrome

Troponin

Prognosis

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.12.021>, Rev Esp Cardiol. 2015;68:457-9.

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Dr. Mallafré Guasch 4, 43007 Tarragona, España.

Correo electrónico: abardaji@comt.es (A. Bardají).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.10.018>

0300-8932/© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Abreviaturas

ECG: electrocardiograma
 SCA: síndrome coronario agudo

INTRODUCCIÓN

Las troponinas son marcadores específicos de daño miocárdico y se están utilizando en práctica clínica desde hace más de 20 años. Inicialmente fueron un marcador de «angina inestable»¹; posteriormente tuvieron un papel fundamental para la estratificación y para guiar la terapia de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA)^{2,3}; después fueron incluidas en la definición de infarto de miocardio⁴, y finalmente se están constituyendo como una herramienta diagnóstica fundamental en los servicios de urgencias^{5,6}, además de un importante marcador pronóstico incluso en pacientes asintomáticos⁷.

El uso generalizado de la determinación de troponina en los servicios de urgencias constituye un gran reto diagnóstico ante cifras anormales de este biomarcador en pacientes con síntomas que podrían ser isquémicos o equivalentes isquémicos, pero que tienen enfermedades concomitantes en las que se ha descrito su elevación⁸⁻¹⁰. Para establecer que la elevación de troponina se debe a un SCA, se ha propuesto la identificación de incrementos porcentuales o cambios absolutos¹¹ en determinaciones seriadas¹². En la práctica diaria, normalmente se descarta un SCA en pacientes con troponina elevada con base en los datos de la historia clínica, electrocardiograma (ECG), contexto general del paciente y otras exploraciones complementarias realizadas en urgencias o durante el curso hospitalario. En la mayoría de las revisiones recientes se enfatiza la necesidad de tener mayor conocimiento de las situaciones clínicas diarias que plantean estas dudas diagnósticas¹².

El objetivo de este estudio es determinar la proporción de pacientes atendidos en un servicio de urgencias que presentan troponinas elevadas sin diagnóstico de SCA, caracterizar esta población y saber cuál es su pronóstico hospitalario y a 1 año de seguimiento.

MÉTODOS**Muestra en estudio**

Se incluyó retrospectivamente a todos los pacientes consecutivos que acudieron al servicio de urgencias médicas de un hospital universitario entre el 1 de enero de 2012 y el 30 de junio de 2012 y tuvieron por lo menos una determinación de troponina (figura 1). En el centro existe un protocolo por escrito y consensuado con el servicio de urgencias que establece que a todo paciente con dolor torácico no traumático se le practique un ECG a la llegada, así como una determinación de troponina inicial y a las 8 h del dolor¹³. Cuando el dolor ha sucedido 6-8 h antes de la llegada a urgencias, no es necesario repetir la determinación de troponina si esta resulta negativa. En la práctica, este protocolo, diseñado específicamente para pacientes con dolor torácico (ECG inicial y una o dos determinaciones de troponina), también se aplica a pacientes que tienen otros síntomas (p. ej., disnea) que, a criterio del médico de urgencias, obligan a un diagnóstico diferencial con un SCA.

Se identificó a los pacientes a partir de los listados de determinaciones analíticas urgentes realizadas por el laboratorio del centro. Se cuantificaron el número de determinaciones de troponina de cada paciente, así como el valor máximo detectado en alguna de ellas. La muestra estuvo constituida por 1.063 pacientes, de los que se excluyó del análisis a 31: 3 pacientes por edad pediátrica, 9 por parada cardíaca, 1 por infarto de miocardio tipo 3 y otros 18 por residencia fuera del área de referencia directa. Así pues, la cohorte final estudiada fue de 1.032 pacientes, sin ningún caso de pérdida de seguimiento. Estos pacientes quedaron distribuidos en tres grupos: 681 pacientes con troponina negativa y sin diagnóstico de SCA, 139 pacientes con diagnóstico de SCA (122 pacientes con infarto de miocardio y 17 con angina inestable) y 212 pacientes con troponina positiva sin diagnóstico de SCA. En el grupo de pacientes con SCA, el diagnóstico de infarto de miocardio se estableció por el consenso de, por lo menos, dos cardiólogos según criterios clínicos, electrocardiográficos y la demostración de al menos una determinación de troponina por encima de su valor máximo de referencia, mientras que el diagnóstico de angina inestable se estableció con base en criterios clínicos y demostración de isquemia por cambios transitorios del segmento ST en el ECG, prueba de esfuerzo positiva o lesiones significativas en la coronariografía, en ausencia de elevación de troponina. El comité de ética local aprobó la realización de este proyecto.

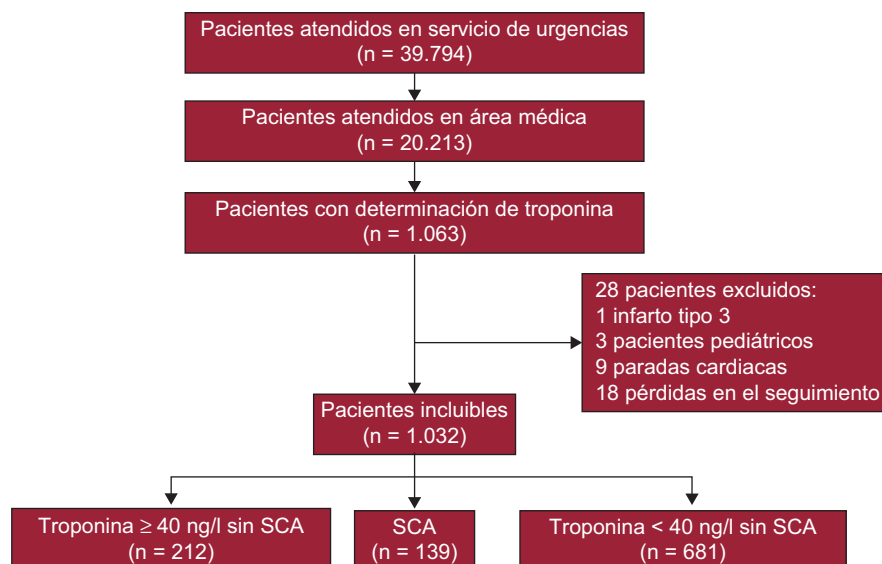


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos. SCA: síndrome coronario agudo.

Tabla 1
Índice de comorbilidad de Charlson

Peso asignado por patología	Condición
1	Infarto de miocardio Insuficiencia cardiaca Enfermedad vascular periférica Enfermedad cerebrovascular Demencia Enfermedad pulmonar crónica Enfermedad del tejido conectivo Enfermedad ulcerosa Enfermedad hepática ligera ^a Diabetes mellitus
2	Hemiplejía Enfermedad renal moderada o grave ^b Diabetes mellitus con afección de órgano Cualquier tumor Leucemia Linfoma
3	Enfermedad hepática moderada o grave ^c
6	Tumor sólido metastásico Sida

La puntuación de Charlson es la suma de los pesos asignados que tiene cada paciente.

^a Enfermedad hepática ligera: cirrosis sin hipertensión portal o hepatitis crónica.

^b Enfermedad renal moderada o grave: pacientes en diálisis o trasplantados.

^c Enfermedad hepática moderada o grave: cirrosis con hipertensión portal, con o sin hemorragia gastrointestinal.

Variables estudiadas

Mediante la revisión de las historias clínicas, se recogieron las variables demográficas, los antecedentes médicos, incluidos todos los antecedentes que se valoran en el índice de Charlson (tabla 1), los datos principales de la exploración física a la llegada a urgencias, datos del ECG y datos de la analítica básica inicial. Se calculó el filtrado glomerular mediante la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease-4*. En todos los pacientes se analizó la realización de las principales exploraciones cardiológicas (ecocardiograma, prueba de esfuerzo y cateterismo cardiaco). Se recogieron los principales diagnósticos, tanto si el paciente ingresaba como si se le daba de alta del servicio de urgencias. Se analizó la mortalidad hospitalaria y la proporción de reingresos por infarto de miocardio, reingresos por insuficiencia cardiaca y mortalidad total a 1 año de seguimiento.

Análisis bioquímico

Las determinaciones de troponina I se realizaron con el mismo inmunoanálisis (Troponina I-Ultra, Siemens, Advia Centaur) en un mismo laboratorio. Los límites inferior y superior de detección fueron los establecidos por el fabricante, 6 y 5.000 ng/l respectivamente. En determinaciones inferiores al límite detectable, se asumió el valor 0 y en las superiores al valor 5.000 ng/l, se utilizó el valor 5.000. El límite de referencia para la positividad de troponina I fue el utilizado por el laboratorio de urgencias (> 39 ng/l), valor que muestra un coeficiente de variación $\leq 10\%$ en el percentil 99 de un grupo control de referencia.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describen como media \pm desviación estándar. Las variables categóricas se describen como frecuencias y porcentajes. La asociación entre variables cuantitativas y categóricas se analizó mediante el test de la t de Student o el análisis de la varianza, en función de si existían dos o más categorías. La asociación entre variables categóricas se estudió mediante el análisis de las tablas de contingencia y el test de la χ^2 . En ambos casos se realizaron pruebas *a posteriori* para valorar la posible existencia de

grupos cuyas medias o proporciones no diferían entre sí mediante la técnica de Bonferroni. El análisis de supervivencia de los tres grupos diagnósticos se realizó con el método de Kaplan-Meier, comparándose mediante el *log rank test*. La asociación entre variables cuantitativas y cualitativas con la supervivencia se analizó con el método de riesgos proporcionales de Cox univariable y multivariable. En el modelo ajustado para el análisis multivariable, se introdujeron todas las variables que habían resultado significativas en el análisis univariable, además de la edad y el sexo. Se utilizó la técnica de eliminación escalonada retrógrada (con un valor de p de entrada < 0,05 y un valor de p de salida > 0,1). Los resultados se presentan en forma de *hazard ratio*, junto con los intervalos de confianza del 95%. El nivel de significación estadística quedó establecido en $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS 15.0 para Windows (SPSS, Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

Características basales y presentación clínica

Las características fundamentales de los pacientes se expresan en la tabla 2. Los pacientes con troponina elevada sin SCA, con respecto a los diagnosticados de SCA y los que no presentan elevación de troponina, se caracterizaron por tener mayor edad y mayor comorbilidad, con un índice de Charlson significativamente peor.

Los síntomas fundamentales para la solicitud de troponinas y los datos básicos de la exploración física, ECG y analítica realizada en urgencias se recogen en la tabla 3. Los pacientes con troponina positiva no diagnosticados de SCA presentaban más frecuentemente disnea y, con menos frecuencia, dolor torácico como manifestación clínica inicial. Su estado hemodinámico en urgencias era significativamente peor por el hecho de estar ligeramente más taquicárdicos y más hipoxémicos. El ECG de estos pacientes mostraba con menos frecuencia alteraciones sugestivas de isquemia (elevación o depresión del ST, ondas T negativas) y más frecuentemente trastorno de la conducción interventricular y fibrilación auricular. Desde el punto de vista analítico, presentaban peor cifra de glucemia y de creatinina, así como menor concentración de hemoglobina.

Del total de 1.032 pacientes, 519 tuvieron una sola determinación de troponina, la gran mayoría de ellos negativa, 289 tuvieron dos determinaciones de troponina y 224 más de dos determinaciones. En la presente serie, de los 284 pacientes que acudieron por dolor torácico como síntoma exclusivo, en 174 la determinación de troponinas fue negativa. En la mayoría de estos pacientes se consultó al cardiólogo de guardia y en 15 de ellos se estableció el diagnóstico de angina inestable con base en los datos de historia clínica, el ECG y el resultado de la prueba de esfuerzo o del cateterismo cardiaco. A cerca de la mitad de los pacientes con troponina positiva no diagnosticados de SCA se les dio de alta, lo que contrasta con los pacientes diagnosticados de SCA, que en su gran mayoría permanecieron ingresados (tabla 4). Los pacientes diagnosticados de SCA que no ingresaron presentaban generalmente edad avanzada con importante comorbilidad, o procesos médicos terminales. Los diagnósticos principales de pacientes con troponina positiva y no diagnosticados de SCA se muestran en la tabla 5. Es de notar la alta prevalencia de los diagnósticos de insuficiencia cardiaca y enfermedad pulmonar obstructiva crónica agudizada o infección respiratoria. Es necesaria una aclaración sobre los pacientes con troponina positiva que tienen el diagnóstico final de dolor torácico. Este grupo está constituido por 9 pacientes a los que se revisó específicamente. Hay que señalar que todos estos pacientes tuvieron una mínima elevación de troponina. En la mayoría de estos pacientes el dolor torácico era muy atípico y su edad era superior a 80 años. Ninguno de estos 9 pacientes tuvo eventos o reingresos en los 3 meses siguientes a la

Tabla 2
Pacientes, factores de riesgo, antecedentes y comorbilidades, según grupos diagnósticos

	Total (n = 1.032)	Tn negativa sin SCA (n = 681)	SCA (n = 139)	Tn positiva sin SCA (n = 212)	p [*]
Edad (años)	66,72 ± 16,31	64,82 ± 16,48 ^a	67,66 ± 14,91 ^a	72,19 ± 15,35 ^b	< 0,001 ^{**}
Mujeres	443 (42,9)	303 (44,5) ^a	35 (25,2) ^b	105 (49,5) ^a	< 0,001
Factores de riesgo					
Diabetes mellitus	265 (25,7)	154 (22,6) ^a	42 (30,2) ^{a,b}	69 (32,5) ^b	0,006
Hipertensión	612 (59,3)	362 (53,2) ^a	92 (66,2) ^b	158 (74,5) ^b	< 0,001
Tabaquismo	276 (26,7)	166 (24,4) ^a	64 (46,0) ^b	46 (21,7) ^a	< 0,001
Antecedentes y comorbilidades					
Infarto de miocardio	282 (27,3)	158 (23,2) ^a	65 (46,8) ^b	59 (27,8) ^a	< 0,001
Insuficiencia cardiaca	79 (7,7)	33 (4,8) ^a	5 (3,6) ^a	41 (19,3) ^b	< 0,001
Enfermedad vascular periférica	76 (7,4)	27 (4,0) ^a	19 (13,7) ^b	30 (14,2) ^b	< 0,001
Enfermedad cerebrovascular	79 (7,7)	36 (5,3) ^a	11 (0,9) ^{a,b}	32 (15,1) ^b	< 0,001
Demencia	34 (3,3)	20 (2,9) ^{a,b}	1 (0,7) ^a	13 (6,1) ^b	0,015
Enfermedad pulmonar crónica	225 (21,8)	145 (21,3)	30 (21,6)	50 (23,6)	0,778
Enfermedad del tejido conectivo	7 (0,7)	4 (0,6)	0 (0,0)	3 (1,4)	0,254
Enfermedad ulcerosa	67 (6,5)	38 (5,6)	12 (8,6)	17 (8,0)	0,247
Enfermedad hepática ligera	19 (1,8)	12 (1,8)	5 (3,6)	2 (0,9)	0,188
Enfermedad hepática moderada o grave	16 (1,6)	8 (1,2)	2 (1,4)	6 (2,8)	0,233
Diabetes mellitus y lesión de órgano	33 (3,2)	18 (2,6)	5 (3,6)	10 (4,7)	0,312
Hemiplejía	6 (0,6)	3 (0,4)	0 (0,0)	3 (1,4)	0,166
Enfermedad renal	94 (9,1)	38 (5,6) ^a	14 (10,1) ^a	42 (19,8) ^b	< 0,001
Neoplasias	129 (12,5)	79 (11,6)	16 (11,5)	34 (16,0)	0,217
Leucemias	5 (0,5)	4 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0,661
Linfoma	3 (0,3)	2 (0,3)	1 (0,7)	0 (0,0)	0,472
Índice de Charlson	1,64 ± 1,73	1,35 ± 1,52 ^a	1,90 ± 1,73 ^b	2,38 ± 2,05 ^c	< 0,001 ^{**}

SCA: síndrome coronario agudo; Tn: troponina.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

^{*} Salvo otra indicación, el grado de significación se analiza mediante el test de la χ^2 .^{**} Test de análisis de la varianza. Cada letra de superíndice indica un subconjunto de los tres grupos analizados cuyas medias o proporciones no difieren entre sí en el nivel 0,05.

fecha índice de inclusión en el registro, pero 4 pacientes murieron en el seguimiento (3 pacientes de edad avanzada y un paciente joven de 52 años con cardiopatía isquémica grave, insuficiencia cardiaca, enfermedad arterial periférica grave y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, respectivamente).

Hay un grupo de pacientes que conviene especificar y es el de aquellos con antecedente de infarto de miocardio (282 pacientes) que tienen troponina positiva (113 pacientes): en 54 pacientes se estableció el diagnóstico de SCA y los 59 pacientes restantes quedaron en el grupo de troponina elevada sin SCA. Solo 2 pacientes de estos 59 acudieron a urgencias por dolor torácico exclusivamente. Los demás fueron por otros síntomas, la mayoría por disnea o combinación de diferentes síntomas, y se pudo establecer un diagnóstico final alternativo al de SCA (insuficiencia cardiaca y enfermedad respiratoria, fundamentalmente).

Seguimiento a los 12 meses

La mortalidad hospitalaria de los pacientes con troponina elevada sin diagnóstico de SCA fue significativamente mayor, así como los reingresos por insuficiencia cardiaca y la mortalidad a 12 meses (tabla 4). Las curvas de supervivencia a 1 año de seguimiento en los tres grupos de pacientes fueron significativamente diferentes (*log rank test*) (figura 2). Se analizaron las variables relacionadas con la supervivencia (tabla 6). Los pacientes con troponina elevada no diagnosticados de SCA tuvieron peor supervivencia que los pacientes con SCA y los pacientes con troponina negativa sin SCA en el análisis univariable (tabla 7). Esta peor supervivencia entre pacientes con troponina elevada sin SCA y sin elevación de troponina permaneció como variable independiente en el análisis multivariable (*hazard ratio* = 3,536; intervalo

de confianza del 95%, 2,067-6,048; $p < 0,001$) (tabla 8) y sin diferencias con los pacientes con SCA (*hazard ratio* = 0,962; intervalo de confianza del 95%, 0,540-1,713; $p = 0,895$).

DISCUSIÓN

Este estudio pone en evidencia que una proporción importante de pacientes atendidos en un servicio de urgencias y que tienen una concentración de troponina elevada no se diagnostican de SCA. El diagnóstico de estos pacientes es muy heterogéneo y su perfil clínico es de alto riesgo. Su pronóstico a medio plazo es muy desfavorable, claramente peor que en el grupo de pacientes que no tienen elevación de troponina y similar al de pacientes con SCA.

Pacientes con troponina elevada sin síndrome coronario agudo

Se ha descrito que un porcentaje importante de pacientes con troponina elevada detectada en el servicio de urgencias y que son hospitalizados no tienen un SCA¹⁴. Un primer aspecto que comentar es que, especialmente en varones de edad avanzada, puede detectarse basalmente troponina elevada (por encima del percentil 99), independientemente de cualquier afección cardiovascular o sistémica aguda¹⁵. En la serie de Javed et al¹⁶, el 65% de los pacientes con troponina elevada no fueron catalogados de infarto de miocardio, porcentaje muy similar al detectado en los datos del presente estudio. Estos pacientes tienen alta mortalidad hospitalaria y a los 6 meses¹⁷ respecto a los que no presentan elevación de troponina y similar¹⁶ o superior a la de los que tienen un SCA¹⁸. El diagnóstico en este grupo de pacientes también fue muy heterogéneo y muy parecido al de la presente serie. Es posible que entre estos pacientes haya algunos con criterios de infarto tipo 2¹⁹, pero,

Tabla 3

Síntomas, constantes clínicas, electrocardiograma, analítica inicial y exploraciones básicas según grupos diagnósticos

	Total (n = 1.032)	Tn negativa sin SCA (n = 681)	SCA (n = 139)	Tn positiva sin SCA (n = 212)	p*
Síntomas					
Solo dolor torácico	284 (27,5)	159 (23,3) ^a	111 (79,9) ^b	14 (6,6) ^c	< 0,001
Disnea	233 (22,6)	128 (18,8) ^a	20 (14,4) ^a	85 (40,1) ^b	< 0,001
Síncope	81 (7,8)	61 (9,0) ^a	1 (0,7) ^b	19 (9,0) ^a	0,004
Otros	434 (42,1)	333 (48,9) ^a	7 (5,0) ^b	94 (44,3) ^a	< 0,001
Constantes clínicas					
Frecuencia cardiaca (lpm)	80,6 ± 21,9	79,4 ± 20,4 ^a	79,9 ± 17,4 ^a	84,9 ± 24,9 ^b	0,005**
PA sistólica (mmHg)	137,3 ± 26,6	137,8 ± 25,0	138,2 ± 27,4	134,8 ± 30,8	0,358
SaO ₂	96,9 ± 4,5	97,5 ± 3,6 ^a	96,9 ± 3,7 ^b	94,9 ± 6,3 ^b	< 0,001**
ECC					
ST elevado	36 (3,5)	10 (1,6) ^a	18 (13,1) ^b	8 (4,2) ^a	< 0,001
ST deprimido	53 (5,1)	16 (2,5) ^a	30 (21,9) ^b	7 (3,6) ^a	< 0,001
Onda T negativa	114 (11,0)	61 (9,7) ^a	33 (24,1) ^b	20 (10,4) ^a	< 0,001
BRI o BRD	168 (16,3)	93 (14,7) ^a	29 (21,2) ^{a,b}	46 (21,6) ^a	0,007
FA	161 (15,6)	84 (13,3) ^a	16 (11,8) ^a	61 (31,8) ^b	< 0,001
Analítica					
Glucemia (mg/dl)	134 ± 65,0	127 ± 63,6 ^a	152 ± 75,2 ^b	147 ± 62,5 ^b	< 0,001**
Creatinina (mg/dl)	1,19 ± 1,05	1,04 ± 0,78 ^a	1,30 ± 1,25 ^b	1,61 ± 1,45 ^c	< 0,001**
Hemoglobina (g/100 ml)	13,0 ± 1,9	13,2 ± 1,8 ^a	13,3 ± 1,7 ^a	12,2 ± 2,2 ^b	< 0,001**
FG (ml/min/1,73 m ²)	75,9 ± 30,9	80,9 ± 28,0 ^a	75,9 ± 30 ^b	58,4 ± 31,0 ^b	< 0,001**
Exploraciones					
Ergometría	80 (7,8)	63 (9,3) ^a	13 (9,4) ^b	4 (1,9) ^b	0,002
Ecocardiograma	251 (24,3)	76 (11,2) ^a	123 (88,5) ^b	52 (24,5) ^c	< 0,001
Cateterismo	102 (9,9)	6 (0,9) ^a	86 (61,9) ^b	10 (4,7) ^c	< 0,001

BRD: bloqueo de rama derecha; BRI: bloqueo de rama izquierda; ECC: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; FG: filtrado glomerular; PA: presión arterial; SCA: síndrome coronario agudo; Tn: troponina.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

* Salvo otra indicación, el grado de significación se analiza mediante el test de la χ^2 .

** Test de análisis de la varianza. Cada letra superíndice indica un subconjunto de los tres grupos analizados cuyas medias o proporciones no difieren entre sí en el nivel 0,05.

Tabla 4

Datos de ingreso hospitalario y eventos en el seguimiento a 12 meses

	Tn negativa sin SCA (n = 681)	SCA (n = 139)	Tn positiva sin SCA (n = 212)	p*
Ingreso hospitalario	122 (17,9)	129 (92,8)	112 (52,8)	< 0,001
Muerte en hospital	4 (0,6)	5 (3,6)	12 (5,7)	< 0,001
Reingreso por infarto	4 (0,6)	11 (7,9)	8 (3,8)	< 0,001
Reingreso por IC	12 (1,8)	3 (2,2)	17 (8,0)	< 0,001
Muerte en el seguimiento	32 (4,7)	21 (15,1)	64 (30,2)	< 0,001

IC: insuficiencia cardiaca; SCA: síndrome coronario agudo; Tn: troponina.

Los valores expresan n (%).

* El grado de significación se analiza mediante el test de la χ^2 .

en cualquier caso, en este medio es todavía muy infrecuente que dicho diagnóstico se explicita en un informe de alta, y muchas veces solo se hace referencia a «daño mínimo miocárdico», «lesión miocárdica» o similar. La alta mortalidad hospitalaria y en el seguimiento de estos pacientes probablemente esté muy condicionada por su mayor edad y por su comorbilidad, como lo demuestra que tengan puntuaciones en el índice de Charlson significativamente mayores. El índice de Charlson, pese a ser una escala de morbilidad descrita hace muchos años, tiene un interés creciente en la estratificación pronóstica de todo tipo de pacientes e incluso en pacientes con SCA²⁰. En estos pacientes es prevalente el diagnóstico de insuficiencia cardiaca entre sus antecedentes o como diagnóstico principal como motivo de su atención en urgencias. En la práctica clínica, en ocasiones es muy difícil el diagnóstico diferencial de infarto tipo 1 en pacientes con insuficiencia cardiaca y elevación de troponinas. En esta serie establecer el diagnóstico se adjudicó según criterios clínicos (síntomas típicos de insuficiencia cardiaca y, en la gran mayoría de los casos,

ausencia de dolor torácico), ausencia de cambios evolutivos en el ECG y muy ligera elevación de troponinas. El estudio TROPICA²¹, realizado en hospitales españoles, también ha demostrado la alta prevalencia de troponina elevada en pacientes atendidos por insuficiencia cardiaca aguda, algo que marcó un peor pronóstico hospitalario y a 30 días de seguimiento.

A casi la mitad de estos pacientes con troponina elevada que no se diagnosticaron de SCA, se les dio el alta del servicio de urgencias sin ingreso hospitalario. Este porcentaje puede parecer muy alto, pero también lo han descrito otros autores²² y probablemente sea similar al de la mayoría de los servicios de urgencias que han de ajustar mucho los ingresos hospitalarios al diagnóstico principal del paciente, la necesidad de cuidados agudos de enfermería y la disponibilidad de camas para hospitalización. Por lo tanto, no es de extrañar que no se ingrese a pacientes de edad avanzada con un perfil clínico de riesgo pero con un diagnóstico alternativo al de SCA, a pesar de aumento del troponina, y su manejo sea ambulatorio.

Tabla 5

Diagnóstico principal de pacientes con troponina elevada no diagnosticados de síndrome coronario agudo (n = 212)

	n (%)
Insuficiencia cardiaca	55 (25,9)
Infección respiratoria o EPOC	46 (21,7)
Taquicardia	25 (11,8)
Insuficiencia renal	16 (7,5)
ACV	12 (5,7)
Enfermedad digestiva	10 (4,7)
Dolor torácico	9 (4,2)
Infección	7 (3,3)
Bradiarritmia	6 (2,8)
Síncope	6 (2,8)
Hemorragia digestiva	5 (2,4)
Miocarditis	4 (1,9)
Crisis hipertensiva	3 (1,4)
Otros diagnósticos	8 (3,7)

ACV: accidente cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Valor predictivo e implicaciones clínicas de la troponina elevada

En la bibliografía existe numerosa evidencia de que la elevación de troponina es un predictor independiente para la mortalidad a corto y largo plazo en pacientes hospitalizados por diversos motivos²³⁻²⁵. Normalmente, dicha evidencia se basa en estudios realizados en pacientes críticos admitidos en unidades de cuidados

Tabla 6

Asociación entre variables clínicas y supervivencia a 12 meses

	Vivos (n=918)	Fallecidos (n=117)	p ^a
Edad (años)	63,9 ± 16,2	79 ± 13,2	< 0,001 ^b
Mujeres	392 (43,7)	53 (45,3)	0,331
Factores de riesgo			
Diabetes mellitus	205 (22,3)	27 (23,1)	0,468
Hipertensión	524 (57,1)	90 (76,9)	< 0,001
Tabaquismo	251 (27,3)	26 (22,2)	0,142
Comorbilidad			
Charlson	1,51 ± 1,65	2,61 ± 1,71	< 0,001 ^b
Síntomas			
Dolor torácico	538 (58,0)	43 (36,8)	< 0,001
Disnea	191 (20,8)	49 (41,9)	< 0,001
Síncope	85 (9,3)	12 (10,3)	0,415
Constantes			
Frecuencia cardiaca (lpm)	79,9 ± 21,1	85,5 ± 20,7	0,008 ^b
PA sistólica (mmHg)	138,5 ± 26,2	127,9 ± 27,9	< 0,001 ^b
SaO ₂	97,2 ± 3,6	93,8 ± 7,7	< 0,001 ^b
ECG			
ST elevado	31 (3,6)	5 (4,7)	0,363
ST deprimido	44 (5,1)	9 (8,4)	0,117
Onda T negativa	104 (12,1)	10 (9,4)	0,263
BRI o BRD	144 (16,8)	24 (22,6)	0,090
FA	125 (14,6)	37 (34,9)	< 0,001
Analítica			
Glucemia (mg/l)	131,5 ± 62,9	158,9 ± 81,1	< 0,001 ^b
Hemoglobina (g/100 ml)	13,1 ± 1,9	11,8 ± 1,9	< 0,001 ^b
FG (ml/min/1,73 m ²)	78,54 ± 30,38	57,08 ± 30,63	< 0,001 ^b

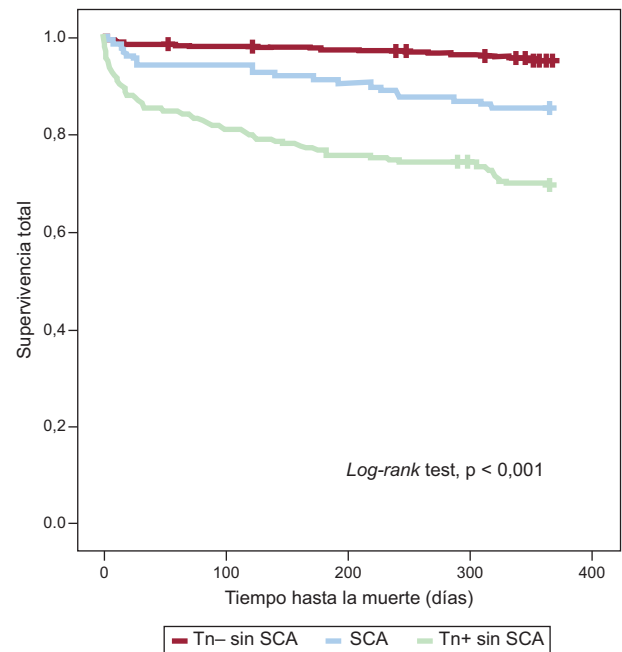


Figura 2. Curvas de supervivencia a 12 meses en tres grupos de pacientes: sin elevación de troponina y sin síndrome coronario agudo; con síndrome coronario agudo, y con troponina elevada sin síndrome coronario agudo. SCA: síndrome coronario agudo; Tn+: troponina elevada; Tn -: sin elevación de troponina.

intensivos. El presente estudio demuestra que el valor predictivo de mortalidad de la troponina elevada también se da en pacientes mucho menos críticos, cuyo ingreso hospitalario en muchas ocasiones no se considera.

Tabla 6 (Continuación)

Asociación entre variables clínicas y supervivencia a 12 meses

	Vivos (n=918)	Fallecidos (n=117)	p ^a
Grupos diagnósticos			
Tn negativa (n=681)	649 (95,0)	32 (4,7)	< 0,001
SCA (n=139)	118 (84,9)	21 (15,1)	
Tn positiva sin SCA (n=212)	148 (69,8)	64 (30,2)	

BRD: bloqueo rama derecha; BRI: bloqueo rama izquierda; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; FG: filtrado glomerular; PA: presión arterial; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; SCA: síndrome coronario agudo; Tn: troponina.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar. En la variable «Grupos diagnósticos», el porcentaje se expresa respecto a la n de cada grupo.

^a Salvo otra indicación, el grado de significación se analiza mediante el test de la χ^2 .

^b Test de la t de Student.

Limitaciones

La determinación de troponinas normalmente está protocolizada en todos los servicios de urgencias. Sin embargo, se sabe que

Tabla 7

Análisis de la asociación entre las diferentes variables y la supervivencia mediante regresión de Cox

	HR (IC95%)	p
<i>Edad (años)</i>	1,039 (1,025-1,054)	< 0,001
<i>Mujeres</i>	0,913 (0,635-1,313)	0,623
Factores de riesgo		
Diabetes mellitus	1,184 (0,794-1,765)	0,412
Hipertensión	2,389 (1,554-3,673)	< 0,001
Tabaquismo	0,777 (0,503-1,202)	0,246
Comorbilidad		
Charlson	1,289 (1,192-1,392)	< 0,001
Antecedentes		
Infarto de miocardio	1,401 (0,956-2,053)	0,084
Insuficiencia cardiaca	3,374 (2,154-5,285)	< 0,001
Enfermedad renal moderada o grave	2,533 (1,593-4,028)	< 0,001
Dolor torácico	0,368 (0,214-0,633)	< 0,001
Disnea	2,299 (1,584-3,337)	< 0,001
Síncope	0,967 (0,490-1,908)	0,922
Constantes		
Frecuencia cardiaca (lpm)	1,011 (1,003-1,019)	0,012
PA sistólica (mmHg)	0,985 (0,977-0,992)	< 0,001
SaO ₂	0,916 (0,896-0,937)	< 0,001
ECG		
ST elevado	1,338 (0,545-3,285)	0,543
ST deprimido	1,658 (0,837-3,282)	0,176
Onda T negativa	0,766 (0,399-1,470)	0,406
BRI o BRD	1,417 (0,899-2,232)	0,147
FA	2,705 (1,810-5,044)	< 0,001
Analítica		
Glucemia	1,004 (1,002-1,006)	< 0,001
Hemoglobina	0,772 (0,717-0,832)	< 0,001
FG	0,978 (0,972-0,984)	< 0,001
Procedimientos		
Cateterismo	0,567 (0,264-1,216)	0,145
Grupo diagnóstico		
SCA frente a Tn negativa sin SCA	3,371 (1,944-5,846)	< 0,001
Tn positiva sin SCA frente a Tn negativa sin SCA	7,594 (4,966-11,611)	< 0,001
SCA frente a Tn positiva sin SCA	0,132 (0,086-0,201)	< 0,001

BRD: bloqueo de rama derecha; BRI: bloqueo de rama izquierda; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; FG: filtrado glomerular; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; PA: presión arterial; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; SCA: síndrome coronario agudo; Tn: troponina.

en muchas ocasiones se solicita la determinación de troponinas ante cuadros clínicos que claramente no corresponden a un SCA, cuando se analiza los datos de forma retrospectiva o cuando se obtiene un diagnóstico definitivo *a posteriori*. En cualquier caso, dado que el SCA puede presentarse con otros síntomas aparte del dolor torácico, es normal que los médicos de urgencias utilicen frecuentemente la determinación de troponina para descartar un infarto de miocardio, aunque a veces pueda parecer una solicitud con criterios subjetivos.

Tabla 8

Análisis multivariable por regresión de Cox. Variables incluidas en el modelo bruto (inicial) y variables del modelo ajustado (final)

	HR (IC95%)	p*
Modelo inicial		
<i>Edad</i>	1,017 (1,000-1,033)	0,048
<i>Mujeres</i>	0,771 (0,474-1,256)	0,297
<i>HTA</i>	1,930 (1,065-3,497)	0,030
<i>Charlson</i>	0,967 (0,838-1,116)	0,647
<i>Insuficiencia cardiaca</i>	2,306 (1,267-4,196)	0,006
<i>Enfermedad renal</i>	1,447 (0,726-2,884)	0,293
<i>Dolor torácico</i>	0,549 (0,243-1,241)	0,150
<i>Disnea</i>	0,820 (0,497-1,356)	0,440
<i>Frecuencia cardiaca</i>	1,010 (1,000-1,020)	0,048
<i>PA sistólica</i>	0,984 (0,975-0,992)	< 0,001
<i>SaO₂</i>	0,942 (0,909-0,976)	< 0,001
<i>Fibrilación auricular</i>	1,076 (0,657-1,762)	0,771
<i>Glucemia</i>	1,002 (0,999-1,005)	0,226
<i>Hemoglobina</i>	0,810 (0,731-0,897)	0,001
<i>FG</i>	1,000 (0,990-1,010)	0,954
Grupos diagnósticos		
SCA frente a Tn negativa	4,210 (1,967-9,012)	< 0,001
Tn positiva sin SCA frente a Tn negativa	3,344 (1,909-5,858)	< 0,001
Modelo final		
<i>Edad</i>	1,016 (1,000-1,032)	0,054
<i>HTA</i>	2,125 (1,204-3,749)	0,009
<i>Insuficiencia cardiaca</i>	2,258 (1,330-3,834)	0,003
<i>Frecuencia cardiaca</i>	1,012 (1,002-1,021)	0,014
<i>PA sistólica</i>	0,983 (0,976-0,991)	< 0,001
<i>SaO₂</i>	0,936 (0,906-0,968)	< 0,001
<i>Hemoglobina</i>	0,818 (0,746-0,896)	< 0,001
Grupos diagnósticos		
SCA frente a Tn negativa	3,402 (1,832-6,316)	< 0,001
Tn positiva sin SCA frente a Tn negativa	3,536 (2,067-6,048)	< 0,001

FG: filtrado glomerular; HR: hazard ratio; HTA: hipertensión arterial; IC95%: intervalo de confianza del 95%; PA: presión arterial; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; SCA: síndrome coronario agudo; Tn: troponina.

En el presente estudio se analiza la mortalidad de los pacientes y sus variables predictoras sin tener en cuenta que, dependiendo de su diagnóstico inicial, han estado sometidos a un manejo clínico muy diferente. Esta puede parecer una importante limitación del estudio, pero conviene aclarar que cada proceso clínico tiene normalmente su manejo específico que condiciona su pronóstico y, por lo tanto, de alguna manera el pronóstico de los diferentes grupos analizados es inherente al manejo realizado. Es decir, normalmente se ingresa a los pacientes con SCA para tratamiento antiagregante, anticoagulante, estatinas, revascularización, etc., y con este manejo tienen un pronóstico determinado. Sin embargo, al paciente con insuficiencia cardíaca y troponina elevada se lo maneja según su protocolo específico de insuficiencia cardíaca, pero el hecho de tener troponina elevada, hoy por hoy, no condiciona ningún manejo diferente que si la troponina no está elevada. Este aspecto es lo que interesa resaltar en este estudio.

Las variables analizadas en el presente estudio provienen de los datos recogidos de manera retrospectiva del informe de alta de urgencias y de hospitalización de los pacientes con determinación de troponina. En ocasiones, historias clínicas pueden ser incompletas y es posible que los antecedentes médicos estén infravalorados. De cualquier forma, se ha podido calcular el índice de Charlson para tener una información general de la comorbilidad en los diferentes grupos de análisis. Otra limitación es que no se conoce la causa de la muerte de los pacientes fallecidos.

La determinación de troponina utilizada en el estudio está catalogada como método sensible contemporáneo²⁶. En la actualidad no existe un consenso aceptado universalmente sobre la definición de los métodos analíticos de troponinas considerados ultrasensibles. En opinión de los expertos²⁶, se puede considerar ultrasensible cuando el coeficiente de variación en el valor que determina el 99 percentil es < 10% y, además, cuando por lo menos el 50% de los sujetos sanos (idealmente el 95%) tienen valores detectables con dicho método analítico. La diferenciación entre un método analítico «sensible» y «ultrasensible» tampoco está universalmente aceptada aunque se ha propuesto que el término ultrasensible se reserve a los métodos que permiten detectar concentraciones por debajo del percentil 99 en al menos el 50% de la población sana y el término sensible cuando sea menor del 50%¹², como es el caso del método analítico empleado en este trabajo⁹.

CONCLUSIONES

Los datos obtenidos detectan que una proporción importante de pacientes con una determinación de troponina elevada solicitada en un servicio de urgencias no se diagnostican de SCA. Estos pacientes tienen un perfil clínico de alto riesgo, gran heterogeneidad en el diagnóstico principal y pronóstico adverso a 12 meses. Es importante seguir caracterizando a estos pacientes para implementar estrategias terapéuticas que mejoren su pronóstico.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jørgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med*. 1992;327:146-50.
- Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;340:1623-9.
- Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet*. 1999;354:1757-62.
- Myocardial infarction redefined. A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21:1502-13.
- Sanchis J, Bardají A, Bosch X, Loma-Osorio P, Marín F, Sánchez PL, et al. Usefulness of high-sensitivity troponin T for the evaluation of patients with acute chest pain and no or minimal myocardial damage. *Am Heart J*. 2012;164:194-200.
- Sanchis J, Bardají A, Bosch X, Loma-Osorio P, Marín F, Sánchez PL, et al. Fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral y troponina ultrasensible en el dolor torácico agudo de origen incierto. Un subestudio del estudio PITAGORAS. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:532-8.
- Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, De Lemos JA, Røsjø H, Šaltyte Benth J, et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1240-9.
- Santaló M, Martín A, Velilla J, Povar J, Temboure F, Balaguer J, et al. Using high-sensitivity troponin T: the importance of the proper gold standard. *Am J Med*. 2013;126:709-17.
- Jaffe AS, Ordóñez-Llanos J. Troponina cardíaca ultrasensible: de la teoría a la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:687-91.
- Frankenstein L, Remppis A, Giannitis E, Frankenstein J, Hess G, Zdunek D, et al. Biological variation of high sensitive Troponin T in stable heart failure patients with ischemic or dilated cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol*. 2011;100:633-40.
- Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124:136-45.
- Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T, Reiter M, Mueller C. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J*. 2012;33:579-86.
- Bayón Fernández J, Alegría Ezquerro E, Bosch Genover X, Cabadés O'Callaghan A, Iglesias Garriz I, Jiménez Nacher JJ, et al. Unidades de dolor torácico. Organización y protocolo para el diagnóstico de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:143-54.
- Wong P, Murray S, Ramsewak A, Robinson A, Van Heyningen C, Rodrigues E. Raised cardiac troponin T levels in patients without acute coronary syndrome. *Postgrad Med J*. 2007;83:200-5.
- Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR, Nambi V, Christenson RH, Hashim IA, et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1441-8.
- Javed U, Aftab W, Ambrose JA, Wessel RJ, Mouanoutoua M, Huang G, et al. Frequency of elevated troponin I and diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009;104:9-13.
- Wong P, Ramsewak A, Murray S, Robinson A, Robinson D, Rodrigues E. Effects of comorbidity and hospital care on 6-month mortality in patients with elevated cardiac troponin T. *Postgrad Med J*. 2007;83:332-7.
- Wong PS, Jones JD, Ashrafi R, Khanzada O, Wickramarachchi U, Keen TH, et al. Early and late mortality in hospitalised patients with raised cardiac troponin T. *Postgrad Med J*. 2012;88:437-42.
- Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, Larsen TB, Diederichsen ACP, Hallas J, et al. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med*. 2013;126:789-97.
- Radovanovic D, Seifert B, Urban P, Eberli FR, Rickli H, Bertel O, et al. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002-2012. *Heart*. 2014;100:288-94.
- Jacob J, Martín-Sánchez FJ, Herrero P, Miró O, Llorens P. Valor pronóstico de la troponina en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda atendidos en los Servicios de Urgencias hospitalarios españoles: estudio TROPICA (TROPOnina en Insuficiencia Cardíaca Aguda). *Med Clin*. 2013;140:145-51.
- Brunner NW, Scheuermeyer FX, Grafstein E, Ramanathan K. Outcomes of non-acute coronary syndrome patients discharged from the emergency department with troponin positivity. *CJEM*. 2014;16:41-52.
- Ammann P, Fehr T, Minder EI, Günter C, Bertel O. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2001;27:965-9.
- Lim W, Qushmaq I, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, Lauzier F, Ismaila AS, et al. Elevated cardiac troponin measurements in critically ill patients. *Arch Intern Med*. 2006;166:2446-54.
- Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich ND, Parra A, Commichau C, et al. Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation*. 2005;112:2851-6.
- Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem*. 2012;58:1574-81.