

# Utilidad del score HEART con troponina T de alta sensibilidad para la evaluación de pacientes con dolor torácico

## *Usefulness of the HEART Score with High-Sensitivity Troponin T for the Evaluation of Patients with Chest Pain*

MARCIA M CORTÉS, FLORENCIA LAMBARDI, PAULA ARIZNAVARRETA, SILVANA RESI, ROSINA ARBUCCI, MAITE BORDA, MARCELO TRIVI, ALBERTO ALVES DE LIMA, JUAN PABLO COSTABEL

### RESUMEN

**Introducción:** El score HEART consiste en una prueba sencilla que fue diseñada para estratificar a los pacientes que consultan al servicio de emergencias por dolor torácico, según su riesgo de presentar un síndrome coronario agudo a corto plazo. Fue creado inicialmente con troponina de cuarta generación, pero el advenimiento de la troponina de alta sensibilidad impulsó su incorporación al score y la reevaluación de su comportamiento.

**Objetivo:** Nos propusimos evaluar el comportamiento del score HEART con troponina de alta sensibilidad.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo que incluyó 1464 pacientes (p) que consultaron al servicio de emergencia por dolor torácico y que tenían electrocardiograma sin elevación del segmento ST. Se evaluó la incidencia de MACE (combinado de infarto agudo de miocardio, muerte y revascularización) a 30 días.

**Resultados:** El índice clasificó 739 pacientes (50,5 %) como de bajo riesgo, 515 pacientes (35,2%) de riesgo intermedio y 210 pacientes (14,3%) de alto riesgo. La incidencia de la combinación de infarto agudo de miocardio, muerte y revascularización fue del 1,35% en el primer grupo; del 20%, en el segundo; y del 71%, en el tercero (*long rank test*  $p < 0,001$ ). El área bajo la curva global para la combinación de infarto agudo de miocardio, muerte y revascularización fue de 0,91 (0,89-0,93).

**Conclusiones:** El score HEART que utiliza troponina de alta sensibilidad tiene una gran capacidad para clasificar pacientes con dolor torácico de acuerdo con su riesgo de presentar eventos cardiovasculares en el corto plazo.

**Palabras clave:** Dolor en el pecho - síndrome coronario agudo - troponina T - medición de riesgo

### ABSTRACT

**Background:** The HEART score consists of a simple test designed to stratify patients who consult the emergency department for chest pain, according to their risk of presenting an acute coronary syndrome in the short term. It was initially created with a fourth-generation troponin, but the advent of high-sensitivity cardiac troponin T required its incorporation into the score and the re-evaluation of its behavior.

**Objectives:** The aim of this study was to evaluate the behavior of the HEART score with high sensitivity cardiac troponin T.

**Methods:** A prospective study was conducted including 1,464 patients who consulted at the emergency department due chest pain, with a non-ST-segment elevation electrocardiogram. The incidence of MACE (composite of acute myocardial infarction, death and revascularization) at 30 days was evaluated.

**Results:** The index classified 739 patients (50.5%) as low risk, 515 (35.2%) as intermediate risk and 210 (14.3%) as high risk patients. The composite of acute myocardial infarction, death and revascularization incidence was 1.35% in the first group, 20%, in the second group and 71%, in the third group (*log-rank test*  $p < 0.001$ ). The area under the global curve for the composite of acute myocardial infarction, death and revascularization was 0.91 (0.89-0.93).

**Conclusions:** The HEART score using high-sensitivity cardiac troponin T has a great capacity to classify patients with chest pain according to their risk of presenting cardiovascular events in the short term.

**Key words:** Chest pain - Acute Coronary Syndrome - Troponin T - Risk Assessment

### Abreviaturas

ATC	Angioplastia transluminal percutánea	MACE	Combinado de infarto agudo de miocardio, muerte y revascularización
CRM	Cirugía de revascularización miocárdica	SCA	Síndrome coronario agudo
ECG	Electrocardiograma	SE	Servicio de emergencias
IAM	Infarto agudo de miocardio	TnTAS	Troponina de alta sensibilidad

### INTRODUCCIÓN

La evaluación del dolor torácico ha evolucionado en los últimos años gracias al advenimiento de marcadores con mayor sensibilidad, que permiten el diagnóstico

precoz de pacientes con infarto agudo de miocardio y el alta con bajo riesgo de pacientes sin el evento. (1-3) La combinación de dichos marcadores con el grado de sospecha clínica impresiona ser una buena estrategia para la estratificación de los pacientes que consultan

REV ARGENT CARDIOL 2018;86:XXX-XXX. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v86.i5.13326>

Recibido: 06/06/2018 - Aceptado: 28/07/2018

**Dirección para separatas:** Dr. Juan Pablo Costabel - Blanco Encalada 1543, 1428-CABA, Argentina - E-mail: [jpcostabel@icba.com.ar](mailto:jpcostabel@icba.com.ar)

Servicio de Cardiología Clínica, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires.

por dolor torácico. En este sentido, el *score* HEART fue desarrollado incorporando en su cálculo datos del relato del paciente, la edad, los factores de riesgo coronario, el electrocardiograma (ECG), y la troponina al ingreso. Este *score* fue puesto en práctica y validado utilizando troponina de cuarta generación, y demostró en distintas publicaciones una buena capacidad de discriminación. (4, 5) En este trabajo, nos proponemos evaluar el comportamiento del *score* HEART en el escenario de la troponina T de alta sensibilidad (TnTAs).

## OBJETIVO

Evaluar el comportamiento del puntaje de riesgo HEART incorporando la TnTAs en un grupo consecutivo de pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo (SCA).

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo, prospectivo, unicéntrico llevado a cabo en el servicio de emergencias del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires.

Se incluyeron de manera consecutiva aquellos pacientes mayores de 18 años que consultaron al servicio de emergencias por dolor torácico agudo y aceptaron participar en el estudio a través de la firma del consentimiento informado. Se excluyeron aquellos con inestabilidad hemodinámica, signos de insuficiencia cardíaca o arritmias. También se excluyeron aquellos cuyo ECG de ingreso presentaba supradesnivel del segmento ST, dado que en ellos el valor de los biomarcadores cardíacos al ingreso es limitado. No se efectuaron restricciones en cuanto al tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la consulta.

Los pacientes fueron tratados de acuerdo con el protocolo de unidad de dolor utilizado en ese momento en el servicio, basado en las recomendaciones internacionales. Todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación clínica por los cardiólogos de emergencias que incluyó la confección de una historia clínica, el examen físico, ECG de 12 derivaciones, monitoreo continuo por telemetría, exámenes bioquímicos de rutina y radiografía de tórax. De forma prospectiva, se completó una planilla con las características basales de los pacientes y los datos necesarios para calcular el *score* HEART; el médico tratante es ciego al resultado de dicho *score*.

El *score* HEART para la estratificación del riesgo considera los siguientes parámetros: (5)

- La historia del paciente, clasificada sobre la base del interrogatorio en la sala de emergencias: en ausencia de elementos específicos en cuanto al patrón del dolor, su inicio y duración, la relación con el ejercicio, el estrés o el frío, la localización, los síntomas concomitantes y la reacción a los nitritos sublinguales, “la historia” se clasifica como “inespecífica” (0 puntos); si contiene elementos tanto poco característicos como sospechosos, se clasifica como “moderadamente sospechosa” (1 punto); si contiene elementos específicos, como “altamente sospechosa” (2 puntos).
- El ECG de ingreso, clasificado como “normal” de acuerdo con los criterios de Minnesota (0 puntos); con alteraciones de la repolarización sin depresión significativa del segmento ST, bloqueo de rama, cambios típicos de hipertrofia ventricular izquierda o alteraciones de la repolarización probablemente secundarios a digoxina (1 punto); o con

depresión significativa del ST o elevación de este (2 puntos).

- La edad: Menores de 45 años (0 puntos), 45 a 65 años (1 punto) y mayores de 65 años (2 puntos).
- Los factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus en tratamiento, tabaquismo actual o reciente —menos de un mes desde el abandono—, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, antecedentes heredo-familiares de enfermedad coronaria y obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>): sin factores de riesgo (0 puntos), uno o dos factores de riesgo (1 punto), tres o más factores de riesgo, historia de revascularización coronaria, infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular o enfermedad vascular periférica (2 puntos).
- Niveles de troponina: Por debajo del percentilo 99 para el ensayo utilizado (0 puntos), entre una y tres veces dicho valor (1 punto) o más de tres veces (2 puntos).

Nuestro laboratorio trabaja con TnTAs (Roche Diagnostic) cuyo percentilo 99 para la población sana de referencia es de 14 ng/l.

De esta manera el *score* HEART divide a los pacientes en grupos de bajo (0-3 puntos), intermedio (4-6 puntos) y alto riesgo (7-10 puntos) de presentar eventos cardiovasculares dentro de los 30 días de la consulta.

Durante la estadía en el departamento de emergencias, los pacientes fueron manejados de acuerdo con el criterio del equipo médico tratante.

### Seguimiento

En todos los pacientes incluidos se realizó seguimiento a 30 días por consultorios externos o telefónicamente. Los eventos en la consulta índice y en el seguimiento fueron adjudicados por un observador independiente del que realizó el manejo inicial.

Se establecieron como puntos finales:

Primario: Combinado (MACE) de IAM, revascularización coronaria mediante angioplastia transluminal percutánea (ATC) o cirugía de revascularización miocárdica (CRM) y muerte a los 30 días.

Se definió IAM de acuerdo con las recomendaciones de las guías actuales: (6) detección de aumento o descenso de TnTAs con, al menos, un valor por encima del percentil 99 del límite superior de referencia y, como mínimo, uno de los siguientes: síntomas de isquemia, cambios significativos del ST-T o bloqueo de rama izquierda nuevos o presuntamente nuevos en el ECG, desarrollo de ondas Q patológicas, imagen de nueva o presuntamente nueva pérdida de viabilidad miocárdica o trastornos de la motilidad parietal regional, trombo intracoronario detectado mediante angiografía o autopsia.

### Análisis estadístico

Las variables categóricas fueron presentadas como porcentajes y las continuas como medias o medianas con su correspondiente desvío estándar o intervalo intercuartil, según corresponda. Para su comparación se utilizó la prueba de Chi-Cuadrado o Mann-Whitney, respectivamente. Mediante el análisis de la característica operativa del receptor (curva ROC) se averiguó la sensibilidad y la especificidad de los diferentes valores del puntaje para predecir los eventos cardiovasculares. El análisis de los eventos en el seguimiento se realizó mediante Kaplan Meier y *long rank test*, y la relación entre las variables y los eventos mediante el análisis de regresión de Cox. Se analizó el *hazard ratio* para describir la probabilidad de eventos en las distintas poblaciones.

Todas las hipótesis fueron testeadas a 2 colas y se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

El análisis de datos fue realizado mediante SPSS para Mac 21.0 (SPSS Inc, Chicago, Ill).

### Consideraciones éticas

A todos los participantes del estudio se les solicitó consentimiento informado escrito previo a su inclusión. Dicho consentimiento fue sometido a aprobación por el comité de ética de nuestra institución. Este estudio se llevó a cabo en cumplimiento con la ley nacional de protección de datos personales 25326. El estudio fue conducido de acuerdo con las normas éticas nacionales (Ley CABA 3301, Ley nacional de investigación clínica en seres humanos, declaración de Helsinki y otras).

### RESULTADOS

De manera prospectiva, se incluyeron 1464 pacientes que consultaron de manera consecutiva al servicio de emergencias por dolor torácico sugestivo de SCA, con ECG sin elevación del segmento ST. El 62% eran hombres y la mediana de edad fue de 60 años. En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, el 51% eran hipertensos; el 12%, diabéticos; el 13,3%, obesos; 47,8% dislipémicos; y el 13,6%, tabaquistas. El 9,3% refirieron antecedentes hereditarios, el 19,4% tuvieron IAM previo y el 25%, ATC (Tabla 1).

El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas a la consulta fue de 4 (2-7) h y el tiempo desde el ingreso al SE hasta el diagnóstico fue de 140 (106-150) min. El seguimiento a los 30 días se completó en el 100% de los pacientes con una tasa total de eventos de 19,6%. Fueron internados en la consulta índice 365 pacientes (25%), 289 con diagnóstico de SCA, 150 con IAM, 21 con pericarditis, 8 con miocarditis, 5 con tromboembolismo pulmonar y los restantes 42 con dolor no cardíaco. El 13%, 191 pacientes, fueron sometidos a ATC urgencia y 50 pacientes (3,4%) requirieron CRM. Cinco pacientes (0,3%) fallecieron dentro de los 30 días de la consulta

índice. De los externados del departamento de emergencias, solo 2 pacientes sufrieron un evento a 30 días, en ambos casos se realizó angioplastia coronaria de urgencia.

El score HEART clasificó a los pacientes de la siguiente manera: 738 pacientes (50,5%) como de bajo riesgo, 515 pacientes (35,2%) con riesgo intermedio y 210 pacientes (14,3%) con alto riesgo. La mediana del puntaje de la población fue de 3 (2-5). En el seguimiento a 30 días, el punto final combinado se dio en el 1,35% en el primer subgrupo; el 20%, en el segundo; y el 71%, en el tercero ( $p < 0,001$ ). Al analizar la incidencia de SCA, fue del 0,9%, del 23,1% y del 76,6%, respectivamente ( $p < 0,001$ ); al considerar solamente IAM la diferencia se mantuvo (0,3% vs. 5,2% vs. 57,6%,  $p < 0,001$ ).

Se evaluó el rendimiento del puntaje para cada uno de los puntos finales y se confeccionaron curvas ROC con los siguientes resultados: para el MACE la curva fue de 0,91 (0,89-0,93); para SCA fue de 0,926 (0,911-0,940); y para IAM fue de 0,945 (0,929-0,961) (Figura 1).

Se elaboraron, además, curvas de Kaplan-Meier que evidenciaron un *hazard ratio* para MACE de 0,031 (0,01-0,053) en pacientes de bajo riesgo (Figura 2).

### DISCUSIÓN

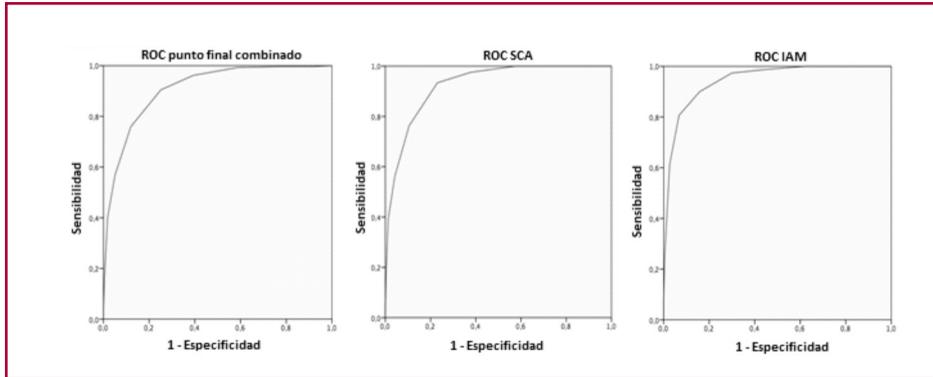
Nuestro trabajo mostró que el score HEART calculado utilizando TnTAS presenta una buena capacidad para estratificar a nuestra población de pacientes según el riesgo de presentar eventos cardíacos a corto plazo.

La TnTAS ha representado un gran avance para el manejo de los pacientes con dolor torácico en el SE. (7-12) Diversas publicaciones han demostrado

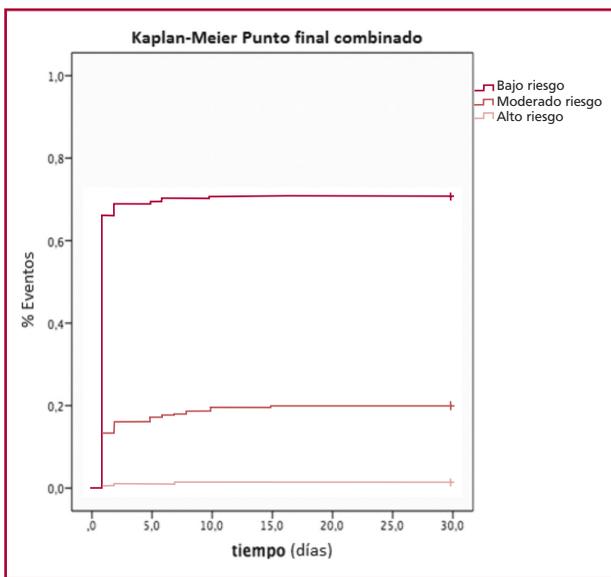
**Tabla 1.** Características basales de la población y de los distintos grupos de riesgo según HEART

Variables		n 1464 %	Grupos score HEART 113			p
			Bajo 739 50,5%	Intermedio 515 35,2%	Alto 210 14,3%	
Sexo masculino	n (%)	907 (62)	352 (47,6%)	380 (74,1%)	175 (83,3%)	< 0,0001
Edad, años	media (DS)	60 (14)	52,8 (12,2)	66,2 (11,2)	72,5 (10,1)	< 0,0001
Troponina T	mediana (IC)	8 (5-14)	6 (8-4)	10 (7-16,7)	42 (20-113)	< 0,0001
Diabetes	n (%)	175 (12%)	28 (3,8%)	82 (15,9%)	65 (31%)	< 0,0001
Tabaquismo	n (%)	199 (13,6)	91 (12,3%)	73 (14,2%)	35 (16,7%)	0,3449
Dislipemia	n (%)	700 (47,8)	196 (26,5%)	339 (65,8%)	165 (78,6%)	< 0,0001
Hipertensión	n (%)	747 (51)	201 (27,2%)	372 (72,2%)	172 (81,9%)	< 0,0001
AHF	n (%)	136 (9,3)	59 (8%)	59 (11,5%)	18 (8,6%)	0,0633
Obesidad	n (%)	195 (13,3)	60 (8,1%)	92 (17,9%)	43 (20,5%)	< 0,0001
IAM previo	n (%)	284 (19,4)	43 (5,8%)	158 (30,7%)	83 (39,5%)	< 0,0001
ATC previa	n (%)	366 (25)	64 (8,7%)	207 (40,2%)	95 (45,2%)	< 0,0001
IRC	n (%)	51 (3,5)	4 (0,5%)	18 (3,5%)	29 (13,8 %)	< 0,0001

AHF: Antecedentes hereditarios; IAM: Infarto agudo de miocardio; ATC: Angioplastia transluminal coronaria; EVP: Enfermedad vascular periférica (cerebral y extremidades); IRC: insuficiencia renal crónica.



**Fig. 1.** Curvas ROC que ilustran el rendimiento del score HEART para los distintos puntos finales u *outcomes*: combinado de muerte, IAM o revascularización (*outcome* 1), SCA (*outcome* 2) o IAM (*outcome* 3).



**Fig. 2.** Curva de Kaplan Meier para el punto final combinado de los distintos grupos de riesgo. Se observa que la tasa de eventos es significativamente diferente; es mayor en los pacientes de alto riesgo

que valores bajos, incluso dentro del percentilo 99 del método son útiles para excluir rápidamente eventos coronarios. (13) Los nuevos algoritmos que consideran el dosaje seriado de troponina con 1 o 2 h de diferencia han demostrado buena capacidad de estratificación, sin embargo, incorporan como único parámetro esta medición bioquímica, cuya elevación puede tener otras etiologías. Estos algoritmos tienen como punto final la manifestación de infartos, sin valorar la necesidad de revascularización de urgencia o internación por angina inestable, hechos que no son menores para la vida de los pacientes. (14) El score HEART incorpora entre sus variables, parámetros que expresan las características del cuadro clínico que padece, así como los factores de riesgo y la edad que se asocian a un aumento de la probabilidad de estar cursando un cuadro coronario agudo. (15, 16) Entendemos que la inclusión de estos datos permite arribar al diagnóstico de SCA aun sin elevación de troponina, lo que lleva en muchos casos a una necesaria revascularización coronaria.

Por otra parte, las curvas de Kaplan-Meier ilustran de manera muy contundente el poder de discriminación que tiene el score con TnTAS, lo que muestra que la tasa de eventos es significativamente diferente entre los distintos grupos de riesgo y resalta el bajo porcentaje de estos en los pacientes de bajo riesgo. Sin embargo, es necesario notar que el 36% de los pacientes calificó como riesgo intermedio con una tasa del 20% de eventos combinados, lo que llevaría a un alto riesgo si estos pacientes son externados equivocadamente.

Santi y cols. publicaron en 2016 los resultados del comportamiento del score en el que se utilizó TnTAS en una cohorte de 1597 pacientes consecutivos que consultaron por dolor torácico en un hospital de Bologna, Italia. (4) Encontraron que los pacientes con valores bajos no tenían eventos en el seguimiento a 30 y 180 días. A diferencia del nuestro, este trabajo tuvo una metodología retrospectiva y calculó el puntaje con los datos extraídos de la historia clínica, hecho que puede impactar en sesgos. Las curvas ROC que obtuvimos en nuestro trabajo fueron similares a las de Santi y cols. En ambos casos, son superiores a las del score GRACE y TIMI. (17, 18)

Para finalizar, creemos que el principal aporte de nuestro estudio es reforzar el papel del score HEART como herramienta para estratificar a los pacientes con dolor torácico, ya que presenta una gran capacidad para detectar pacientes de bajo riesgo, que podrían ser manejados de forma ambulatoria.

### Limitaciones

Consideramos que es posible que exista un sesgo de selección por tratarse de un estudio unicéntrico llevado a cabo en un centro monovalente cardiovascular, donde la evaluación inicial es realizada por cardiólogos. Por otro lado, entendemos que no estamos creando estrictamente un nuevo score, aunque es real que estamos aplicando una “modificación” y, por lo tanto, para su validación requiere evaluar su desempeño en una población diferente.

### CONCLUSIONES

El score HEART con utilización de troponina T de alta sensibilidad presenta una gran capacidad para

clasificar pacientes con dolor torácico de acuerdo con el riesgo de presentar eventos cardiovasculares en el corto plazo.

#### Declaración de conflicto de intereses

Los autores no poseen conflicto de intereses. (Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web / material suplementario).

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkharter 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. <http://doi.org/bgkc5b>
2. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem* 2010;56:642-50. <http://doi.org/fjstx7>
3. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, de Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011;162:81-8. <http://doi.org/fc269r>
4. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Bosschaert MA, Mast EG, Mosterd A, et al. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol* 2013 ;168:2153-8. <http://doi.org/f5fszv>
5. Six AJ, Cullen L, Backus BE, Greenslade J, Parsonage W, Aldous S, et al. The HEART Score for the Assessment of Patients With Chest Pain in the Emergency Department. *Crit Pathw Cardiol* 2013;12:121-6. <http://doi.org/f5br8z>
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Glob Heart* 2012 ;7:275-95. <http://doi.org/cgv3>
7. Mills NL, Churchhouse AM, Lee KK, Anand A, Gamble D, Shah AS, et al. Implementation of a Sensitive Troponin I Assay and Risk of Recurrent Myocardial Infarction and Death in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *JAMA* 2011;305:1210-6. <http://doi.org/dw96g9>
8. Jesse RL, Kontos MC, Roberts CS. Diagnostic strategies for the evaluation of the patient presenting with chest pain. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;46:417-37. <http://doi.org/chenjc>
9. Jaffe AS, Ordóñez-Illanos J. High sensitivity troponin in chest pain and acute coronary syndromes. A step forward? *Rev Esp Cardiol* 2010;63:763-9. <http://doi.org/bxhcqw>
10. Body R, Carley S, McDowell G, Jaffe AS, France M, Cruickshank K, et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1332-9. <http://doi.org/d82j3p>
11. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Haaf P, Peter F, Meissner J, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2011;32:1379-89. <http://doi.org/bwqch3>
12. Sociedad Europea de Cardiología. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST Grupo de Trabajo para el manejo del síndrome coronario agudo ( SCA ) en pacientes sin elevación. 2012;65:173.ei-55.
13. Mills NL, Lee KK, McAllister DA, Churchhouse AM, MacLeod M, Stoddart M, et al. Implications of lowering threshold of plasma troponin concentration in diagnosis of myocardial infarction: cohort study. *BMJ* 2012;344:e1533. <http://doi.org/gb3r9q>
14. Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, Rubini Gimenez M, Bergsma N, Haaf P, et al. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ* 2015;187:E243-52. <http://doi.org/bkb8>
15. Lorenzoni R, Genovesi A, Lattanzi F, Orsini E, Mazzoni A, Magnani M, et al. A computer protocol to evaluate subjects with chest pain in the emergency department : a multicenter study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006;7:203-9. <http://doi.org/bnzw7d>
16. Panju AA, Hemmelgarn BR, Guyatt GH, Simel DL. Is This Patient Having a Myocardial Infarction? *JAMA* 1998;280:1256-63. <http://doi.org/fm5xfd>
17. Poldervaart JM, Langedijk M, Backus BE, Dekker IMC, Six AJ, Doevendans PA, et al. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol* 2017;227:656-61. <http://doi.org/f9hg36>
18. Sakamoto JT, Liu N, Koh ZX, Fung NX, Heldeweg ML, Ng JC, et al. Comparing HEART, TIMI, and GRACE scores for prediction of 30-day major adverse cardiac events in high acuity chest pain patients in the emergency department. *Int J Cardiol*;221:759-64. <http://doi.org/f86q49>