

Artículos originales

(<http://www.sic.salud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

1 - Síndromes Coronarios Agudos sin Elevación del Segmento ST. Estrategia Invasiva: ¿La Mejor Opción?



Héctor L. Lucardi, Columnista Experto, SIC

Función que desempeña: Médico Cardiólogo Universitario, Docente de la Carrera de Especialista en Cardiología, Magister en Trombosis, Fac. de Medicina, Univ. Nac. de Tucumán, Argentina

Otro trabajo de su autoría: The antithrombotic profile of aspirin. Aspirin resistance, or simply failure?, *Thrombosis Journal* 14(2): 1, Ene 2004

En contraste con las estrategias de reperfusión en el infarto agudo de miocardio con supradesnivel del segmento ST, donde la angioplastia primaria o la fibrinólisis son lo más importante;¹ los pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST pueden también beneficiarse con una terapéutica agresiva de anticoagulación (heparina, heparinas de bajo peso molecular, inhibidores directos de la trombina) y terapia antiplaquetaria (aspirina, clopidogrel, inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa).

La incorporación de los últimos avances farmacológicos e intervencionistas a la práctica clínica, y quizás aun más importante, el uso apropiado de la combinación de ambas terapias continúa siendo un desafío clínico para optimizar el tratamiento de los pacientes con síndromes coronarios agudos.

¿Por qué deberíamos ser intervencionistas en el manejo de los síndromes coronarios agudos?² La incidencia de angina inestable e infarto sin elevación del ST ha crecido dramáticamente. En estos pacientes debe realizarse una estratificación temprana del riesgo, para actuar conforme a ello y reducir así la incidencia de eventos cardíacos mayores, ya que el riesgo de muerte e infarto es alto en las primeras semanas de admisión.

La controversia acerca de si en los pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST debería emplearse una estrategia invasiva temprana o conservadora, surgió a raíz de los resultados conflictivos de los primeros estudios clínicos aleatorizados: TIMI IIIB (*Trombolysis in Myocardial Ischemia*),³ MATE (*Medicine versus Angiography in Thrombolytic Events*),⁴ y VANQWISH (*Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital*),⁵ los cuales no sólo no mostraron beneficio sino peor evolución con la estrategia invasiva.

Sin embargo, los estudios clínicos aleatorizados posteriores, FRISC-II (*Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary Artery Disease*),^{6,7} TACTICS-TIMI 18 (*Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy*),⁸ y RITA 3 (*Randomized Intervention Treatment of Angina Trial*),⁹ mostraron consistentemente el beneficio de la estrategia invasiva temprana, especialmente en pacientes de alto riesgo. Otros dos estudios, con un reducido número de pacientes pero en poblaciones seleccionadas de alto riesgo, el TRUCS (*Treatment of Refractory Unstable Angina in Geographically Isolated Areas without Cardiac Surgery. Invasive versus Conservative Strategy*),¹⁰ y el VINO (*Value of First Day Angiography/Angioplasty in Evolving Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction*),¹¹ confirmaron el beneficio de la estrategia invasiva temprana.

El estudio RITA 3 suma datos de valor a los estudios previos (TIMI IIIB, VANQWISH, FRISC II y TACTICS-TIMI 18), desarrollados durante la década del '90, al demostrar beneficio para la estrategia invasiva a expensas de una reducción del 50% de la

aparición de angina refractaria, aunque sin impacto sobre la incidencia de infarto o muerte. En relación con esto debe mencionarse que los pacientes incluidos en el estudio RITA 3 fueron de moderado riesgo, ya que sólo en 8.3% de los tratados en forma conservadora se produjo muerte o infarto a 1 año, en comparación con 14.1% en el estudio FRISC II y con el 12.2% en el estudio TIMI IIIB. Como consecuencia, el perfil de riesgo del RITA 3 fue menor que el de los estudios previos.

Datos recientes del registro *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE)¹² indican que el uso de una estrategia "agresiva temprana" depende, y no mínimamente, de aspectos geográficos. Así en Australia, Nueva Zelanda y Canadá, la frecuencia de intervencionismo coronario en las primeras 48 horas es cercana al 17%; en Europa, 30%; en Estados Unidos, 37%, y en Argentina y Brasil, 24%.¹³

Los estudios clínicos aleatorizados contemporáneos no sostienen el uso rutinario de una estrategia invasiva "para todos" los pacientes.¹⁴ Las guías del ACC/AHA¹⁵ recomiendan la estrategia invasiva temprana para los pacientes con angina inestable e infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST de alto riesgo (indicación clase I). En ausencia de los criterios de alto riesgo (> 65 años, varones, diabetes mellitus, infarto previo, depresión del segmento ST e incremento de troponinas en la admisión) asumidos por los estudios FRISC II y TACTICS-TIMI 18, se consideran apropiadas tanto la estrategia invasiva temprana como la conservadora.¹⁶

La diferencia en los resultados entre los primeros estudios clínicos y los más recientes podría explicarse por múltiples razones. Una consideración importante que afecta la interpretación y la comparación de los resultados surge de las distintas definiciones de infarto de miocardio empleadas. Así, en contraste con los estudios FRISC II y TACTICS-TIMI 18, en los cuales el nivel de troponina o CK-MB diagnóstico de infarto varió entre los pacientes de la rama invasiva y aquellos tratados conservadoramente, el RITA 3 usó una definición común para infarto de miocardio independiente de la estrategia de tratamiento. El tratamiento antitrombótico y antiplaquetario empleado como terapia farmacológica adjunta en el TIMI IIIB y el VANQWISH no utilizó heparinas de bajo peso molecular ni inhibidores GP IIb/IIIa; sí lo hicieron los estudios FRISC II con dalteparina; el RITA 3, con enoxaparina, y el TACTICS-TIMI 18, con tirofiban. En los estudios clínicos contemporáneos es mayor la inclusión de pacientes en los grupos de intervención temprana, y además debe destacarse, por ejemplo, que en el estudio TACTICS-TIMI 18 el pasaje precoz a la estrategia invasiva fue del 36%. A su vez, se desarrollaron avances tecnológicos en los procedimientos intervencionistas, con el uso más difundido de *stents*, 65% en el estudio FRISC II y 84% en el TACTICS-TIMI 18. Difiere la proporción de mujeres incorporadas en los estudios: por ejemplo, sólo 3% en el VANQWISH y 38% en el FRISC. II. También difiere el comportamiento de las estrategias según el sexo, con claro beneficio de la estrategia invasiva en varones, y tendencia al perjuicio en mujeres, hallazgo del FRISC II confirmado por el RITA 3. La mortalidad asociada a la cirugía de revascularización miocárdica varió considerablemente de un estudio a otro: 2% en el FRISC II y 11% en el VANQWISH. La revascularización miocárdica se realizó precozmente en el 85% de los pacientes en el FRISC II, en el 73% en el TACTICS-TIMI 18 y en el 66% en el RITA 3.

Los estudios clínicos contemporáneos (FRISC II, TACTICS-TIMI 18 y RITA3), los datos de observación y la práctica clínica indican que la estrategia invasiva temprana comparada con la estrategia conservadora mejora la supervivencia, disminuye la recurrencia de infarto, de readmisiones hospitalarias y la necesidad de

revascularización urgente por angina. La evidencia señala que el beneficio de la estrategia invasiva temprana es mayor en pacientes de riesgo intermedio y alto, de acuerdo con la estratificación del riesgo con indicadores no invasivos al momento de la admisión del paciente. La estrategia invasiva temprana comparada con la estrategia conservadora mejora la supervivencia, disminuye la recurrencia de infarto, de readmisiones hospitalarias y la necesidad de revascularización urgente por angina, aunque la mortalidad como punto final aislado no se ha logrado abatir con la estrategia invasiva. En pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST, diferir la intervención para realizar un tratamiento previo antitrombótico prolongado (*cooling-of strategy*) no mejora la evolución, en comparación con la intervención temprana acompañada de intenso tratamiento antitrombótico.¹⁷

No debe perderse de vista que en los síndromes coronarios agudos existen múltiples placas vulnerables, algunas placas complicadas y una sola placa culpable responsable del evento agudo, esta placa culpable es la que se estabiliza con el tratamiento intervencionista.¹⁸⁻²⁰ El objetivo terapéutico debe ir más allá de sólo estabilizar esta placa, deben también estabilizarse el resto de las placas activas, mediante tratamiento farmacológico adjunto con antiagregantes plaquetarios, estatinas y antiinflamatorios.²¹ Al alta hospitalaria los pacientes también necesitan ser tratados "agresivamente" para controlar los factores de riesgo cardiovascular.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

2 - El Valor Pronóstico de la Troponina T en el Edema Agudo de Pulmón Cardiogénico



Eduardo Roque Perna,* Columnista Experto, SIIC

Función que desempeña: Jefe Consultorio de Insuficiencia Cardíaca, Subjefe Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios, Instituto de Cardiología "J. F. Cabral", Corrientes, Argentina

Otro trabajo de su autoría: Utilidad clínica del test rápido y la determinación cuantitativa de troponina-T para la estratificación del riesgo en la angina inestable, Revista Arg. de Cardiología 68(1):27-35, 2000

*En colaboración con los Dres. Stella Maris Macín, Jorge Isaac Parras, Rolando Pantich, Eduardo Francisco Farías, Jorge Reynaldo Badaracco; Bioq. Eloísa Jantus; Bioq. Mónica Brizuela; Instituto de Cardiología "J. F. Cabral"

La insuficiencia cardíaca (IC) es la etapa final común de diversas enfermedades cardíacas y representa un creciente problema de salud mundial.^{1,2} Esta entidad presenta dos modalidades evolutivas: 1) la IC crónica, que se caracteriza por una limitación en la capacidad para realizar esfuerzos, asociada a disfunción ventricular, sistólica o diastólica, y 2) un cuadro clínico agudo, la IC descompensada, con una constelación de manifestaciones clínicas, particularmente traducidas en congestión pulmonar o sistémica, que puede acompañarse de alteraciones en la perfusión tisular. Dentro de estas últimas, el edema agudo de pulmón cardiogénico (EAPC) es uno de los cuadros más dramáticos, ya sea como manifestación inicial o como descompensación en individuos con historia de IC.^{3,4}

En los últimos años se informó la detección de troponinas T e I en el suero de pacientes con IC crónica.⁵⁻⁸ Las troponinas son componentes miofibrilares habitualmente indetectables en plasma y su presencia en la IC se vincula con la degradación del aparato contráctil en células crónicamente afectadas con un incremento en la permeabilidad de la membrana.^{5,6} Estos marcadores fueron asociados particularmente con formas más graves y peor evolución.⁶⁻⁸

La hipótesis principal de nuestra investigación fue que la progresión de la falla cardíaca podría deberse fundamentalmente

a alteraciones en la célula miocárdica secundarias a múltiples mecanismos, y esto conllevaría implicaciones pronósticas. Recientemente informamos acerca de la importancia de la determinación de niveles elevados de troponina cardíaca (TnTc) en el EAPC sobre el pronóstico a corto y largo plazo.⁹ En este artículo presentamos un resumen de nuestros principales hallazgos, la repercusión que dicho estudio generó y algunos nuevos conceptos de esta atractiva perspectiva. Para obtener el resto de los datos del estudio es recomendable la lectura del manuscrito completo.⁹

Resumen del estudio sobre TnTc en el EAPC

Material y métodos

Se incluyeron prospectivamente 84 pacientes consecutivos, con diagnóstico de EAPC. El diagnóstico se realizó con la presencia de dos de los tres criterios siguientes: 1) dificultad respiratoria, taquipnea y ortopnea de comienzo agudo; 2) rales crepitantes en al menos 2/3 de campos pulmonares y 3) infiltrado alveolar bilateral difuso en la radiografía de tórax. El origen cardiogénico se basó en una historia conocida de enfermedad cardíaca o evidencia de un evento cardiovascular agudo (angina o cambios transitorios del ST-T, o ambos, disfunción valvular aguda, crisis hipertensiva o taquiarritmias). Se excluyeron pacientes con infarto de miocardio definido por los criterios de la Organización Mundial de la Salud, creatinina mayor de 2.5 mg/dl y sospecha de otra enfermedad coexistente que pudiera desencadenar un edema pulmonar no cardiogénico. El punto final primario del estudio fue la mortalidad total al final del seguimiento promedio de 21 meses. Se determinó TnTc en dos muestras de sangre a las 6 y 12 horas de la admisión, utilizando una prueba inmunoenzimática *in vitro* (Enzymun-Test®, Boehringer-Mannheim), con un analizador ES 22. Para establecer el mejor punto de corte de TnTc con fines pronósticos se determinó el área bajo la curva ROC correspondiente a los valores de 6 y 12 horas relacionados con la mortalidad total. Así, se consideró anormal un valor de TnTc ≥ 0.1 ng/ml en cualquiera de las dos muestras.

Se efectuó un análisis univariado con el punto final de mortalidad. Con las variables que mostraron un valor de $p < 0.10$ se construyó un modelo proporcional de Cox, para identificar predictores independientes.

Resultados

La edad promedio de los 84 pacientes fue de 64.6 ± 14 años y la proporción de hombres fue de 62%. Al final del seguimiento se registraron 32 óbitos (38%), 6 de ellos ocurrieron durante la hospitalización inicial (7.1%).

En 46 individuos (54.8%) se encontraron niveles aumentados de TnTc en muestras de 6 o 12 horas. El valor medio de TnTc a las 6 y a las 12 horas fue 0.22 ± 0.44 (rango 0.00-2.62) y 0.26 ± 0.43 ng/ml (rango 0.00-2.38). El área bajo la curva ROC de la TnTc para predecir mortalidad fue 0.70 y 0.69 a 6 y a 12 horas ($p = 0.47$). A las 6 y a las 12 horas, el valor de corte de 0.1 ng/ml mostró una sensibilidad de 69% y 66%, con una sensibilidad de 71% y 63%, respectivamente.

Los pacientes con niveles elevados de TnTc fueron de mayor edad, con una leve predominancia de factores de riesgo coronario como hipertensión arterial y diabetes. La enfermedad coronaria fue la etiología más frecuente, en particular en enfermos con TnTc elevada; así como un factor desencadenante identificado como isquémico fue responsable en dos tercios del EAPC en aquellos con TnTc ≥ 0.1 ng/ml y en un tercio en aquellos con valores por debajo ($p = 0.014$). En el laboratorio, los casos con elevación del marcador mostraron mayor recuento leucocitario, mayor nivel de urea y menores valores de sodio sérico y saturación de oxígeno. El ECG al ingreso fue similar en ambos grupos, excepto por una mayor frecuencia de cambios transitorios del segmento ST en los casos con TnTc elevada. En el ecocardiograma bidimensional la fracción de eyección media fue similar en pacientes con valores normales o altos de TnTc (39.9% vs. 39%, $p = NS$). El tratamiento fue similar en ambos grupos excepto por un mayor requerimiento de inotrópicos y de presión positiva continua en la vía aérea en pacientes con TnTc elevada.

En pacientes con TnTc normal y elevada, el EAPC recurrente durante la hospitalización tuvo lugar en 10.5% y 37% ($p = 0.005$; OR = 4.5, CI 95% = 1.3-20.1), con una supervivencia al cabo de tres años de 76% comparada con 29% ($p = 0.001$). Las variables que se relacionaron con la mortalidad a largo plazo en el análisis univariado fueron mayor edad, sexo femenino, enfermedad coronaria, los cambios transitorios en el ECG, gatillo isquémico, incremento de la urea, baja natremia y TnTc ≥ 0.1 ng/ml. Sin embargo, en el modelo proporcional de Cox, el único marcador independiente de mortalidad fue la TnTc ≥ 0.1 ng/ml ($p = 0.047$, HR = 2.31).

Discusión

Este trabajo demuestra claramente la existencia de daño miocárdico, detectado a través de la troponina T, en más de la mitad de los pacientes con edema agudo de pulmón cardiogénico y que la supervivencia de este subgrupo a 3 años es menor que en aquellos sin incremento. Más aun, la elevación de TnTc en muestras de 6 y 12 horas por encima de 0.1 ng/ml fue un fuerte indicador independiente de mortalidad en este período.

Las troponinas T, I y C son las tres subunidades de una de las proteínas que forman parte de los filamentos delgados del músculo estriado y que intervienen en el proceso de contracción y relajación. De ellas, las troponinas T e I poseen isoformas específicas del músculo cardíaco que habitualmente son indetectables en suero. Su hallazgo es un marcador inequívoco de daño de la célula cardíaca y ha sido empleado como marcador de riesgo en pacientes con síndromes isquémicos.¹⁰⁻¹³ Sin embargo, no son específicas de estos síndromes ya que su presencia fue vinculada con otras causas de compromiso miocárdico como miocarditis,¹⁴ rechazo de trasplante cardíaco,¹⁵ toxicidad por antraciclina,¹⁶ *stroke*,¹⁷ y tromboembolismo pulmonar.¹⁸

Entre los hallazgos relevantes de este estudio se puede citar en primer lugar que existe una asociación entre la enfermedad coronaria y el daño miocárdico, desde el perfil de riesgo hasta la presencia de enfermedad coronaria y el gatillo isquémico. En segundo lugar, que este hallazgo no es exclusivo de este origen, ya que un cuarto de los pacientes con TnTc ≥ 0.1 ng/ml fueron catalogados como de origen no isquémico, la concentración del marcador fue comparable a la de aquellos con isquemia y la TnTc fue un predictor independiente de eventos en el análisis multivariado, donde la etiología y el gatillo isquémico, así como los cambios en el ECG no permanecieron en el modelo. El tercer hallazgo importante fue que el grupo con TnTc elevada presentó mayores niveles de glucemia y mayor recuento de leucocitos, lo que podría expresar aumento en la descarga simpática y respuesta inflamatoria exagerada, todos éstos, marcadores de riesgo en IC.^{19,20,21-24}

Varios informes demostraron que el daño miocárdico puede ser detectado entre 15% y 18% de pacientes con IC, asociados con peor clase funcional, menor fracción de eyección y mayor mortalidad. Estos estudios se realizaron en poblaciones con elevado porcentaje de pacientes estables.^{5-7,25,26} Sin embargo, poco se ha informado en pacientes con falla cardíaca aguda y pronóstico a largo plazo.

Diferentes lesiones, además de la enfermedad coronaria, pueden iniciar el daño miocárdico, pero se mantiene por la activación del sistema neurohumoral y la respuesta inflamatoria, constituyéndose en determinantes principales de la perpetuación y progresión de la falla cardíaca, ya sea por efecto tóxico cardíaco directo en la célula muscular, favoreciendo el remodelamiento ventricular y desarrollo de isquemia subendocárdica, secundaria a enfermedad coronaria o sin ella, o por la inducción de apoptosis.^{20,24}

En relación con el pronóstico se deben destacar dos hechos. El primero es que la mortalidad a corto y a largo plazo de 7.1% y 38% es elevada aun en poblaciones no seleccionadas con EAPC.^{3,27-29} En segundo término, independientemente de la cardiopatía y la causa del EAPC, la lesión miocárdica emerge como un potente marcador de riesgo.

Importancia de esta nueva perspectiva en insuficiencia cardíaca descompensada

La IC crónica es una condición de carácter progresivo, con una tasa de supervivencia a 5 años de sólo 20% en hombres y 17% en mujeres.¹ Otra manifestación del patrón evolutivo es la tasa elevada de hospitalizaciones, cercana al 30% por año. En general se aceptaba que la admisión por esta entidad se debía principalmente a una falla en el control del paciente, a problemas en el tratamiento y al incumplimiento de las medidas higiénico-dietéticas. De esta forma, una descompensación representaba sólo un mayor riesgo durante la internación, sin alterar el curso de la enfermedad, es decir es un proceso pasivo en la historia natural. Sin embargo, una mortalidad intrahospitalaria de 2% a 12% y una tasa de readmisiones de 16% a 48% a 6 meses hacen pensar que, luego de la internación, existe un incremento en el riesgo a corto plazo. Este nuevo concepto establece que una descompensación es un fenómeno activo de inestabilidad, y la identificación de la elevación de la troponina confirma este hecho, por lo que puede emplearse para identificar pacientes que necesiten un tratamiento y evaluación diagnóstica más agresivos.

Recientemente se publicó una carta al editor referida a nuestro trabajo, firmada por el Dr. Sato y col.,³⁰ en la que se plantea la necesidad de diferenciar en forma precisa, mediante angiografía, aquellos casos con infarto previo o enfermedad coronaria subyacente, debido a que en estos pacientes puede haber eventos coronarios silentes, y de esta forma explicar la elevada tasa de daño miocárdico. Adicionalmente se cuestionaba la validez del uso de una prueba de TnTc de primera generación. En la respuesta a esa carta³¹ enfatizamos el hecho de que si bien existen diferencias en la especificidad entre diferentes generaciones, la sensibilidad es la misma, por lo que su utilidad en esta población es comparable, más aun si se toma en cuenta que la mayoría de los datos obtenidos a través de troponinas, que culminaron en la modificación de los criterios de manejo de los síndromes coronarios, fueron investigados con ensayos de la primera generación. Además, planteamos la hipótesis de que existen dos patrones diferentes de daño celular en IC. Una forma de bajo grado en pacientes estables, y otra de mayor magnitud en pacientes descompensados. Los niveles de troponina son diferentes en ambas situaciones, pero la información pronóstica es similar.³¹

Estudios posteriores confirmaron estos conceptos en poblaciones menos seleccionadas, es decir en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada de diferente gravedad, incluyendo individuos con función sistólica preservada.³²⁻³⁴ En estos estudios también se demostró el papel independiente en el pronóstico, tanto a corto como a largo plazo, así como su independencia de la presencia o ausencia de enfermedad coronaria subyacente. Recientemente, Peacock y col. demostraron que hasta 14% de pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada presentaron aumento de marcadores compatibles con infarto de miocardio.³⁵

Conclusiones

El advenimiento de marcadores bioquímicos ha modificado la estratificación de riesgo en diversas situaciones clínicas, particularmente en pacientes que se presentan con un cuadro cardiovascular agudo. Entre ellos, la insuficiencia cardíaca y una de sus formas más graves, como el EAPC, no son la excepción. Esta estrategia permite identificar individuos en riesgo durante la internación, pero también a largo plazo. Entre las estrategias emergentes aplicando este concepto está la utilización combinada de un marcador de daño celular con otro marcador de aumento de la presión intraventricular como el péptido natriurético cerebral, y varios estudios han demostrado que la utilización de ambos mejora la estimación del riesgo sobre el uso de un marcador aislado.³⁶ El concepto de que un fenómeno activo primario o secundario tiene un impacto pronóstico durante la descompensación de la insuficiencia cardíaca debe ser incorporado a la práctica clínica.