

Artículo original

Valor pronóstico de la troponina T de alta sensibilidad tras intervención coronaria percutánea en pacientes con enfermedad coronaria estable



Gjin Ndrepepa^{a,*}, Siegmund Braun^a, Salvatore Cassese^a, Katharina Mayer^a,
Raphaella Lohaus^a, Anna L. Lahmann^a, Massimiliano Fusaro^a, Karl-Ludwig Laugwitz^{b,c},
Heribert Schunkert^{a,c} y Adnan Kastrati^{a,c}

^a Department of Adult Cardiology, Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität, Múnich, Alemania

^b Medizinische Klinik und Poliklinik I, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Múnich, Alemania

^c Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V., Partner Site Munich Heart Alliance, Múnich, Alemania

Historia del artículo:

Recibido el 7 de diciembre de 2015

Aceptado el 1 de febrero de 2016

On-line el 24 de mayo de 2016

Palabras clave:

Enfermedad coronaria

Intervención coronaria percutánea

Pronóstico

Angina estable

Troponina

RESUMEN

Introducción y objetivos: Está por clarificar el valor pronóstico de la troponina T de alta sensibilidad tras una intervención coronaria percutánea en pacientes con enfermedad coronaria estable. Esta cuestión clínicamente relevante se ha investigado en 3.463 pacientes consecutivos a los que se practicó una intervención coronaria percutánea.

Métodos: En este estudio se incluyó a pacientes con enfermedad coronaria estable y un valor basal de troponina T de alta sensibilidad menor que el límite superior de referencia del percentil 99 (0,014 µg/l). Se determinó la troponina T de alta sensibilidad antes de la intervención y luego al cabo de 6, 12 y 24 h. El objetivo principal fue la mortalidad por cualquier causa.

Resultados: Se clasificó a los pacientes en un grupo con un valor máximo de troponina T tras la intervención ≤ percentil 99 (n = 742), un grupo con un valor máximo de troponina T tras la intervención entre > percentil 99 y 5 veces el percentil 99 (n = 1.928) y un grupo con un valor máximo de troponina T tras la intervención > 5 veces el percentil 99 (n = 793). La edad avanzada, el índice de masa corporal más bajo, el valor de troponina basal, las lesiones complejas, las lesiones en bifurcación y la longitud del stent se asociaron de manera independiente a concentraciones de troponina T aumentadas después de la intervención. La mediana de seguimiento fue de 15,5 meses. Hubo 56 muertes: 5 pacientes (1,7%) con valor máximo de troponina T tras la intervención ≤ percentil 99, 35 (4,5%) con valor máximo de troponina T tras la intervención entre > percentil 99 y 5 veces el percentil 99, y 16 (4,3%) del grupo con valor máximo de troponina T tras la intervención > 5 veces el percentil 99 (hazard ratio = 1,50; intervalo de confianza del 95%, 1,01-2,25; p = 0,047). Tras el ajuste, el valor máximo de troponina T tras el procedimiento no mostró asociación independiente con la mortalidad tras la intervención coronaria percutánea (p = 0,094).

Conclusiones: En los pacientes con enfermedad coronaria estable y sin elevación basal de la troponina T de alta sensibilidad, la elevación de esta después de una intervención coronaria percutánea no se asoció a mayor mortalidad tras el procedimiento.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Prognostic Value of High-sensitivity Troponin T After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease

ABSTRACT

Introduction and objectives: The prognostic value of high-sensitivity troponin T after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease is unclear. We investigated this clinically relevant question in 3463 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention.

Methods: This study included patients with stable coronary artery disease and baseline high-sensitivity troponin T below the 99th percentile upper reference limit (0.014 µg/L). High-sensitivity troponin T was measured before and at 6, 12 and 24 hours after the procedure. The primary outcome was all-cause mortality.

Results: Patients were divided into a group with peak postprocedural troponin T ≤ 99th percentile (n = 742), a group with peak postprocedural troponin T > 99th to 5 × 99th percentile (n = 1928), and a

Keywords:

Coronary artery disease

Percutaneous coronary intervention

Prognosis

Stable angina

Troponin

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.04.035>, Rev Esp Cardiol. 2016;69:725-9.

* Autor para correspondencia: Deutsches Herzzentrum, Lazarettstrasse 36, 80636 München, Alemania.

Correo electrónico: ndrepepa@dhm.mhn.de (G. Ndrepepa).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.02.023>

0300-8932/© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

group with peak postprocedural troponin T > 5 × 99th percentile upper reference limit (n = 793). Advanced age, smaller body mass index, baseline troponin level, complex lesions, bifurcation lesions and stented length were independently associated with elevated troponin T levels after the procedure. The median follow-up was 15.5 months. There were 56 deaths: 5 deaths (1.7%) among patients with peak postprocedural troponin T ≤ 99th percentile, 35 deaths (4.5%) among patients with peak postprocedural troponin T > 99th to 5 × 99th percentile and 16 deaths (4.3%) among patients with peak postprocedural troponin T > 5 × 99th percentile upper reference limit (hazard ratio = 1.50; 95% confidence interval, 1.01-2.25; P = .047). After adjustment, peak postprocedural troponin T level was not independently associated with mortality after percutaneous coronary intervention (P = .094).

Conclusions: In patients with stable coronary artery disease and without elevated baseline high-sensitivity troponin T, elevated high-sensitivity troponin T level after percutaneous coronary intervention was not associated with postprocedural mortality.

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

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

EC: enfermedad coronaria
 hs-Tn: troponina de alta sensibilidad
 ICP: intervención coronaria percutánea
 LSR: límite superior de referencia
 TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*
 Tn: troponina

INTRODUCCIÓN

La elevación de la concentración de troponina cardiaca (Tn) T o I tras una intervención coronaria percutánea (ICP) es frecuente y se considera que indica un daño miocárdico asociado a la intervención; sin embargo, su trascendencia clínica sigue sin estar clara¹. Con la introducción de los análisis de troponina de alta sensibilidad (hs-Tn), que permiten detectar incluso concentraciones minúsculas de este biomarcador²⁻⁴, la incertidumbre respecto al valor clínico de los incrementos de la Tn tras una ICP pasó a ser aún mayor⁵⁻⁷. En la «Tercera definición universal del infarto de miocardio»⁸, el infarto de miocardio relacionado con una ICP se definió como una elevación de hs-Tn T o I cardiaca por encima límite superior de referencia (LSR) de 5 veces el percentil 99 (p99) en pacientes con un valor basal normal (≤ LSR p99) en presencia de síntomas indicativos de isquemia miocárdica o alteraciones electrocardiográficas isquémicas de nueva aparición o hallazgos angiográficos compatibles con una complicación del procedimiento o la aparición de una nueva pérdida de miocardio viable o una nueva anomalía de la contractilidad regional en las exploraciones de imagen. Sin embargo, ese documento indicaba que la elección del valor de corte de la hs-Tn que utilizar como umbral para la definición de infarto de miocardio relacionado con ICP era arbitraria y no se basaba en la evidencia. Actualmente, las complicaciones agudas asociadas a la ICP, como el infarto de miocardio con onda Q, el fenómeno de ausencia de reperfusión o las anomalías del segmento ST o de la onda T, que pueden respaldar la definición de un infarto de miocardio asociado a la ICP conjuntamente con la hs-Tn tra el procedimiento, son muy poco frecuentes⁹⁻¹¹ o no tienen una relevancia pronóstica clara¹². Es importante señalar que no se ha investigado el valor pronóstico de un valor de corte > LSR 5 × p99 de la hs-Tn en pacientes con enfermedad coronaria (EC) estable después de una ICP y con valores del biomarcador normales antes de la intervención. Este estudio se llevó a cabo con dos objetivos: en primer lugar, investigar el valor pronóstico del valor máximo de hs-TnT tras la ICP y el valor de corte de LSR 5 × p99 en pacientes con EC estable y una cifra basal de hs-TnT situada dentro del intervalo de referencia (≤ LSR p99) y, en segundo lugar, evaluar las correlaciones de la

concentración de hs-TnT elevada después de una ICP en estos pacientes.

MÉTODOS

Pacientes

Formaron la población de origen de la muestra 8.774 pacientes consecutivos con EC tratados mediante ICP en dos hospitales universitarios entre octubre de 2009 y enero de 2015. Se consideró aptos para el estudio a los pacientes con diagnóstico clínico de EC estable, EC significativa confirmada mediante angiografía y cifras basales de hs-TnT ≤ LSR p99 (0,014 µg/l). Se excluyó a los pacientes con síndrome coronario agudo, deterioro de la función renal (creatinina sérica ≥ 2 mg/dl) o infección aguda, y a los que tenían un cáncer con esperanza de vida < 1 año. Finalmente se incluyó en el estudio a 3.463 pacientes que cumplían estos criterios. Dado el diseño utilizado, el estudio es un análisis retrospectivo. La investigación se llevó a cabo ateniéndose a lo establecido en la Declaración de Helsinki.

Definiciones del estudio

Se diagnosticó EC estable si el paciente tenía dolor torácico que no había cambiado de carácter, intensidad, umbral o frecuencia durante los 2 meses previos y si se documentaba una estenosis coronaria ≥ 50% de la obstrucción de la luz en al menos una de las arterias coronarias principales en la angiografía coronaria diagnóstica. Los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes mellitus, hipercolesterolemia y tabaquismo) se definieron según criterios aceptados. El análisis cuantitativo de la angiografía coronaria se realizó en el laboratorio angiográfico central con un sistema automático de detección de límites por personal que no tenía acceso a los datos clínicos o de seguimiento de los pacientes. Se determinó el flujo sanguíneo epicárdico basal y tras la intervención según los criterios de gradación *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI). Se calculó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) total con el método de área-longitud. Se determinaron el peso y la estatura de los pacientes (durante la estancia en el hospital) y se utilizaron estos datos para el cálculo del índice de masa corporal. La función renal se estimó calculando el aclaramiento de creatinina con la ecuación de Cockcroft-Gault.

Análisis bioquímicos

Se extrajeron muestras de sangre, que se introdujeron en tubos con heparina como anticoagulante, inmediatamente antes y 6, 12 y 24 h después de la ICP. En un plazo de 30 min, se centrifugó la sangre a temperatura ambiente y se separó de inmediato el plasma

sobrenadante para analizarlo. Se determinó la concentración plasmática de hs-TnT mediante un inmunoanalyzer Cobas e 411, que se basa en tecnología de electroquimioluminiscencia (Roche Diagnostics). El límite del valor blanco (la concentración por debajo de la cual las muestras carecen del producto con una probabilidad del 95%) fue $\leq 0,003 \mu\text{g/l}$. La sensibilidad funcional (la concentración más baja que puede medirse de manera reproducible en el análisis con un coeficiente de variación $\leq 10\%$) fue $\leq 0,013 \mu\text{g/l}$. El LSR p99 se definió como $0,014 \mu\text{g/l}$. La creatinina se determinó con un análisis colorimétrico cinético, basado en el método de Jaffe compensado. Se utilizaron métodos analíticos estándares para la determinación de otros parámetros bioquímicos. El personal de laboratorio que participó en las determinaciones analíticas no tenía conocimiento de los datos clínicos y angiográficos de los pacientes.

Otros parámetros y seguimiento

Se utilizaron para el análisis los valores de hs-TnT basales y los valores máximos obtenidos tras la intervención. Se realizaron electrocardiogramas de 12 derivaciones antes y 24 h después de la intervención. Si aparecían molestias o dolor después de la intervención, se registraban otros electrocardiogramas adicionales. Las ondas Q anormales se definieron según los criterios de la *Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction*⁸. El objetivo principal fue la mortalidad por cualquier causa. El protocolo de seguimiento incluyó entrevistas telefónicas realizadas 1, 6 y 12 meses después de la ICP y luego una vez al año hasta los 3 años. Se obtuvieron datos de mortalidad a partir de las historias clínicas hospitalarias, los certificados de defunción, el contacto telefónico con los familiares del paciente o los médicos que remitían al paciente, las compañías de seguros o el registro de direcciones de correo. La información de seguimiento y la validación de los episodios corrieron a cargo de personal médico que no conocía los datos clínicos y de hs-TnT de los pacientes.

Análisis estadístico

Los datos se presentan en forma de mediana [intervalo intercuartílico], media \pm desviación estándar, número y proporción (%) o estimaciones de Kaplan-Meier (%). Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov de una muestra para evaluar la distribución de los datos en las variables continuas. Los resultados de las variables continuas se compararon con la prueba de suma de rangos de Kruskal-Wallis o con un ANOVA, según cuál fuera el patrón de distribución. Los resultados de las variables discretas se compararon con la prueba de la χ^2 . Se realizó un análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier y las diferencias de supervivencia se evaluaron calculando la *hazard ratio* (HR) con su intervalo de confianza del 95% (IC95%) en el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se utilizó un modelo de regresión de ecuaciones de estimación generalizada (que tiene en cuenta la agrupación de los datos de cada paciente) para evaluar los factores con una asociación independiente con un aumento de los valores de hs-TnT después de la ICP. Se introdujeron en el modelo todas las variables de las tablas 1 y 2. Se utilizó el modelo de ecuación de estimación generalizada con un vínculo de regresión logística para evaluar los factores asociados a la mortalidad. Se introdujeron en el modelo todas las variables con asociación significativa con la mortalidad en el modelo de riesgos proporcionales de Cox univariable. Se utilizó un análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC) para determinar la potencia de discriminación de las concentraciones de hs-TnT posteriores a la ICP por lo que respecta a la predicción de la mortalidad y para calcular el valor de corte óptimo de la hs-TnT para la predicción de la mortalidad, al tiempo que se optimizaba la sensibilidad y la especificidad minimizando la raíz cuadrada de $(1 - \text{sensibilidad})^2 + (1 - \text{especificidad})^2$. Se calcularon también la sensibilidad y la especificidad del valor de corte $> \text{LSR } 5 \times \text{p99}$ de la hs-TnT tras la ICP en cuanto a la predicción de la mortalidad. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico R 2.15.1 (The R foundation for Statistical Computing; Viena, Austria). Se consideró que un valor de p bilateral $< 0,05$ era indicativo de significación estadística.

Tabla 1
Datos demográficos, clínicos y angiográficos

Característica	Troponina T de alta sensibilidad			P
	$\leq \text{LSR p99}$ (n = 742)	$> \text{p99-LSR } 5 \times \text{p99}$ (n = 1.928)	$> \text{LSR } 5 \times \text{p99}$ (n = 793)	
Edad (años)	66,1 [58,3-72,2]	69,2 [61,5-74,3]	69,5 [61,9-74,5]	$< 0,001$
Mujeres	197 (26,5)	432 (22,4)	187 (23,6)	0,077
IMC	27,6 [25,2-30,2]	27,4 [25,0-30,2]	26,8 [24,5-29,4]	$< 0,001$
Diabetes mellitus	238 (32,1)	535 (27,7)	177 (22,3)	$< 0,001$
Necesidad de insulina	64 (8,6)	133 (6,9)	47 (5,9)	0,110
Hipertensión arterial	527 (71,0)	1469 (76,2)	620 (78,2)	0,003
Fumador actual	129 (17,4)	266 (13,8)	122 (15,4)	0,061
Hipercolesterolemia	581 (78,3)	1571 (81,5)	647 (81,6)	0,143
Infarto de miocardio previo	248 (33,4)	594 (30,8)	225 (28,4)	0,101
Cirugía de revascularización aortocoronaria previa	82 (11,1)	217 (11,3)	100 (12,6)	0,544
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	87,1 [70,8-107,4]	83,4 [65,6-104,6]	79,1 [62,6-98,6]	$< 0,001$
hs-TnT basal ($\mu\text{g/l}$)	0,0092 \pm 0,0011	0,0099 \pm 0,0014	0,0098 \pm 0,0020	$< 0,001$
hs-TnT máxima ($\mu\text{g/l}$)	0,010 [0,010-0,010]	0,030 [0,020-0,040]	0,150 [0,100-0,270]	$< 0,001$
Número de arterias estenosadas				$< 0,001$
Enfermedad de un solo vaso	144 (19,4)	343 (17,8)	91 (11,5)	
Enfermedad de dos vasos	218 (29,4)	507 (26,3)	191 (24,1)	
Enfermedad de tres vasos	380 (51,2)	1078 (55,9)	511 (64,4)	
Enfermedad de múltiples vasos	598 (80,6)	1.585 (82,2)	702 (88,5)	$< 0,001$
Intervención en lesiones múltiples	203 (27,4)	792 (41,1)	499 (62,9)	$< 0,001$
FEVI (%) [*]	60,0 [52,0-62,0]	60,0 [52,0-62,0]	59,0 [51,0-62,0]	0,401

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; hs-TnT: troponina T de alta sensibilidad; IMC: índice de masa corporal; LSR: límite superior de referencia; p99: percentil 99. Los valores expresan mediana [intervalo intercuartílico], media \pm desviación estándar o n (%).

^{*} Disponible de 2.648 pacientes: 559 con hs-TnT $\leq \text{LSR p99}$, 1.478 con hs-TnT $> \text{p99-LSR } 5 \times \text{p99}$ y 611 con hs-TnT $> \text{LSR } 5 \times \text{p99}$.

Tabla 2
Datos relativos a la intervención (análisis basado en las lesiones)

Característica	Troponina T de alta sensibilidad			p
	≤ LSR p99 (n = 989)	> p99-LSR 5 × p99 (n = 3.029)	> LSR 5 × p99 (n = 1.636)	
<i>Vaso afectado</i>				0,001
Arteria coronaria principal izquierda	36 (3,6)	119 (3,9)	73 (4,5)	
Arteria coronaria DAI	426 (43,1)	1.276 (42,1)	710 (43,4)	
Arteria circunfleja izquierda	193 (19,5)	710 (23,5)	411 (25,1)	
Arteria coronaria derecha	314 (31,7)	881 (29,1)	419 (25,6)	
Injerto de derivación	20 (2,1)	43 (1,4)	23 (1,4)	
<i>Lesiones complejas</i>	629 (63,6)	2.141 (70,7)	1.281 (78,3)	< 0,001
<i>Lesión ostiales</i>	237 (24,0)	777 (25,1)	452 (27,7)	0,100
<i>Lesión en bifurcación</i>	286 (29,0)	1.016 (33,7)	633 (38,8)	< 0,001
<i>Lesión de reestenosis</i>	124 (12,5)	322 (10,6)	123 (7,5)	< 0,001
<i>Flujo TIMI antes de la intervención^a</i>				0,515
0	36 (3,6)	104 (3,4)	62 (3,8)	
1	24 (2,4)	54 (1,8)	40 (2,4)	
2	47 (4,8)	178 (5,9)	96 (5,9)	
3	882 (89,2)	2688 (88,9)	1438 (87,9)	
<i>Diámetro del balón (mm)</i>	3,00 [2,75-3,50]	3,00 [2,89-3,50]	3,00 [3,00-3,50]	0,007
<i>Presión máxima del balón (atm)</i>	14,0 [12,0-16,0]	15,0 [12,0-17,0]	15,0 [12,8-17,0]	< 0,001
<i>Longitud total de implante de stent (mm)</i>	23,0 [18,0-28,0]	23,0 [18,0-30,0]	26,0 [18,0-36,0]	< 0,001
<i>Flujo TIMI después de la intervención^b</i>				< 0,510
0	1 (0,1)	4 (0,1)	4 (0,2)	
1	1 (0,1)	1 (0,03)	2 (0,1)	
2	17 (1,7)	48 (1,6)	37 (2,3)	
3	970 (98,1)	2.971 (98,3)	1.592 (97,4)	

DAI: descendente anterior izquierda; LSR: límite superior de referencia; p99: percentil 99; TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

Los valores expresan n (%) de las lesiones o mediana [intervalo intercuartílico].

^a Disponible de 5.649 de las 5.654 lesiones.

^b Disponible en 5.648 de las 5.654 lesiones.

RESULTADOS

Pacientes

En este estudio se incluyó a 3.463 pacientes con EC estable confirmada mediante angiografía hs-TnT basal ≤ LSR p99. Usando valores de corte del LSR p99 y 5 × p99 de la hs-TnT máxima tras la intervención, se clasificó a los pacientes en tres grupos: uno con hs-TnT ≤ LSR p99 (n = 742 [21,4%]), uno con hs-TnT entre > LSR p99 y LSR 5 × p99 (n = 1.928 [55,7%]) y otro con hs-TnT > 5 × LSR p99 (n = 793 [22,9%]). En la [tabla 1](#) se presentan las características basales de los pacientes. Con la excepción del porcentaje de mujeres, pacientes diabéticos en tratamiento con insulina, fumadores actuales, pacientes con hipercolesterolemia, infarto de miocardio previo o antecedentes de cirugía de revascularización aortocoronaria y la FEVI, todas las demás

características presentaban diferencias significativas entre los grupos.

La [tabla 2](#) recoge los datos relativos a la intervención. En total, se trataron y analizaron 5.654 lesiones. Excepto por la proporción de lesiones ostiales y el grado de flujo TIMI basal y tras la intervención, todas las demás características presentaban diferencias significativas entre los grupos. En conjunto, se observó flujo TIMI 3 después de la ICP en el 98% de las lesiones. Se implantaron *stents* farmacoactivos en 5.335 lesiones (94,4%): 920 (93,0%) en pacientes con hs-TnT máxima tras la ICP ≤ LSR p99, 2.858 (94,4%) en pacientes con hs-TnT máxima tras la ICP entre > LSR p99 y LSR 5 × p99 y 1.557 (95,2%) en pacientes con hs-TnT máxima tras la ICP > LSR 5 × p99. Los principales fármacos cardiovasculares prescritos al alta en los grupos con hs-TnT basal ≤ p99, > p99 a 5 × p99 y hs-TnT > 5 × p99 fueron: estatinas en 687 (92,7%), 1.812 (94,0%) y 740 pacientes (93,7%) respectivamente (p = 0,456);

Tabla 3

Variables con asociación independiente con las cifras de troponina T de alta sensibilidad elevadas tras la intervención coronaria percutánea según lo indicado por el modelo de regresión de ecuación de estimación generalizada

Característica	Coficiente	χ ²	p
Edad	0,054291	3,84	0,050
Índice de masa corporal	-0,005549	6,06	0,013
hs-TnT basal	0,136061	7,61	0,006
Lesión de reestenosis	-0,541114	14,53	< 0,001
Lesiones complejas	0,113832	3,98	0,046
Lesiones en bifurcación	0,201106	6,08	0,013
Longitud total tratada con <i>stent</i>	0,002927	10,41	0,001

hs-TnT: troponina T de alta sensibilidad.

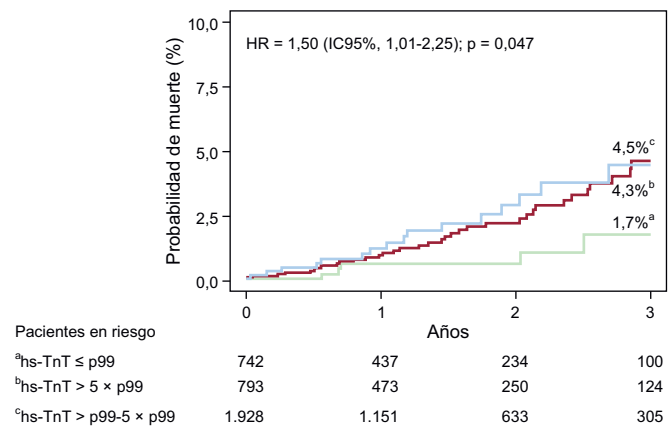


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de la mortalidad a 3 años en pacientes con ausencia de incremento (línea verde), > p99-5 × p99 (línea granate) y > 5 × p99 (línea azul) del límite superior de referencia de la hs-TnT. HR: hazard ratio; hs-TnT: troponina T de alta sensibilidad; IC95%: intervalo de confianza del 95%; p99: percentil 99. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

bloqueadores beta en 652 (88,0%), 1.701 (88,3%) y 685 (86,8%) (p = 0,532), e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en 498 (67,0%), 1.298 (67,3%) y 547 (69,1%) (p = 0,623).

Variables asociadas a las concentraciones de troponina T de alta sensibilidad tras la intervención coronaria percutánea

Se utilizó el modelo de regresión de ecuación de estimación generalizada para evaluar las variables asociadas de manera independiente a la hs-TnT determinada después de la ICP (véanse en «Métodos» las variables por las que se introdujo un ajuste). El modelo puso de relieve que la edad, el índice de masa corporal, el valor basal de Tn, las lesiones de reestenosis, las lesiones complejas, las lesiones en bifurcación y la longitud total de implante de stent se asociaban de manera independiente con el aumento de hs-TnT después de la ICP. En la tabla 3 se indica el sentido y la intensidad de las asociaciones.

Infarto de miocardio con onda Q

Se produjeron 7 infartos de miocardio con onda Q (0,2%) durante la estancia en el hospital.

Troponina T de alta sensibilidad tras la intervención coronaria percutánea y mortalidad

La duración del seguimiento fue una mediana de 15,5 [6,5-28,2] meses: 15,7 [6,5-27,7] meses en el grupo con hs-TnT ≤ LSR p99,

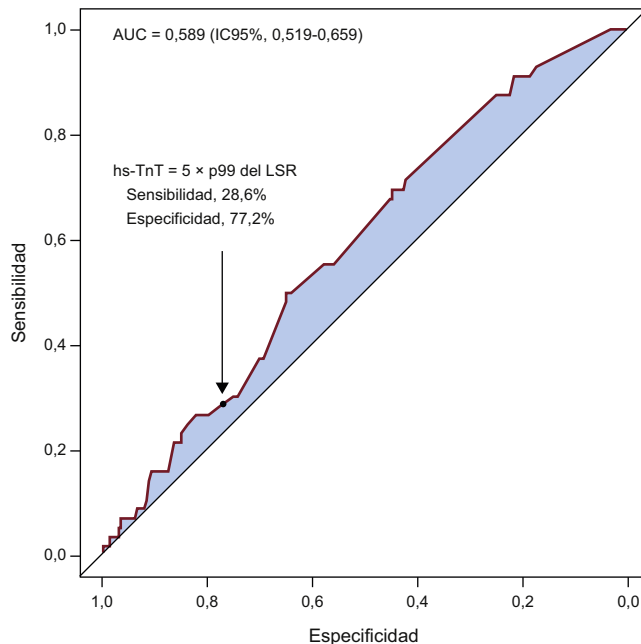


Figura 2. Curva de características operativas del receptor que muestra la capacidad de discriminación de la concentración máxima de hs-TnT tras la intervención coronaria percutánea para predecir mortalidad. AUC: área bajo la curva de características operativas del receptor; hs-TnT: troponina T de alta sensibilidad; IC95%: intervalo de confianza del 95%; LSR: límite superior de referencia; p99: percentil 99.

15,5 [6,5-28,7] meses en el grupo con hs-TnT entre > LSR p99 y LSR 5 × p99 y 15,0 [6,4-27,1] meses en el grupo con hs-TnT > LSR 5 × p99 (p = 0,517). En total, se produjeron 56 muertes durante el seguimiento: 5 (1,7%) pacientes con hs-TnT máxima tras la ICP ≤ LSR p99, 35 (4,5%) pacientes con hs-TnT máxima tras la ICP entre > LSR p99 y LSR 5 × p99 y 16 (4,3%) pacientes con hs-TnT máxima tras la ICP > LSR 5 × p99, cuyos porcentajes corresponden a las estimaciones de Kaplan-Meier de la mortalidad (HR = 1,50; IC95%, 1,01-2,25; p = 0,047) (figura 1).

En el análisis univariable, la edad (p < 0,001), el flujo TIMI basal (p = 0,030), la FEVI (p < 0,001), la reestenosis (p = 0,003), el diámetro del balón (p = 0,039), la presión máxima del balón (p = 0,049), el flujo TIMI tras la ICP (p < 0,001) y la hs-TnT máxima tras la IPC (p = 0,021) mostraron asociación independiente con el aumento del riesgo de mortalidad.

Después de introducir un ajuste en el modelo de la ecuación de estimación generalizada para las variables asociadas a la mortalidad identificadas en el análisis univariable, la asociación entre el valor máximo de hs-TnT y la mortalidad no fue significativa

Tabla 4

Resultados del modelo de ecuación de estimación generalizada aplicado para evaluar los factores correlacionados con la mortalidad

Característica	ORa (IC95%)	p
Edad (por cada 10 años de aumento)	1,64 (1,13-2,39)	0,014
Flujo TIMI basal (por cada grado de aumento)	0,88 (0,74-1,06)	0,193
FEVI (por cada 10% de disminución)	1,84 (1,20-2,82)	0,005
Lesión de reestenosis	1,29 (0,60-2,77)	0,508
Diámetro del balón (por cada 0,5 mm de aumento)	0,98 (0,91-1,05)	0,606
Presión máxima del balón (por cada 5 atm de aumento)	0,84 (0,67-1,01)	0,064
Flujo TIMI tras la ICP (por cada grado de aumento)	0,91 (0,84-0,99)	0,032
hs-TnT máxima tras la ICP (por cada aumento de 1 DE en una escala logarítmica)	1,04 (0,80-1,36)	0,497

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DE: desviación estándar; hs-TnT: troponina T de alta sensibilidad; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICP: intervención coronaria percutánea; ORa: odds ratio ajustada; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction.

($p = 0,094$). La asociación entre la hs-TnT tras la ICP y la mortalidad continuó sin ser significativa cuando se introdujo en el modelo la hs-TnT tras una transformación logarítmica ($p = 0,497$) o después de clasificarla en las categorías $\leq p99$, $1-5 \times p99$ y $> 5 \times p99$ ($p = 0,485$). En este modelo, la edad del paciente ($p = 0,014$), la FEVI ($p = 0,005$) y el flujo TIMI tras la ICP ($p = 0,032$) mostraron asociación independiente con el aumento del riesgo de mortalidad (tabla 4).

Capacidad de discriminación de la troponina de alta sensibilidad en la predicción de la mortalidad

La capacidad de discriminación de los valores de hs-TnT tras la ICP se evaluó con el análisis de la curva ROC, que puso de manifiesto que la concentración de hs-TnT después de la ICP predecía la mortalidad con un área bajo la curva ROC de 0,589 [0,519-0,659]. Aunque la capacidad de discriminación del valor máximo de hs-TnT tras la ICP en cuanto a la predicción de la mortalidad fue significativa, la magnitud del área bajo la curva ROC estuvo por debajo del límite de utilidad clínica (que generalmente se acepta en $\geq 0,70$). El valor de corte de hs-TnT tras la ICP de LSR $5 \times p99$ tuvo una sensibilidad del 28,6% [17,3-44,2%] y una especificidad del 77,2% [75,7-78,6%] en la predicción de la mortalidad (figura 2). El mejor valor de corte de hs-TnT máxima tras la ICP para la predicción de la mortalidad que maximizaba la sensibilidad y la especificidad fue el de 0,047 $\mu\text{g/l}$, que tiene una sensibilidad del 50% y una especificidad del 64,8%. El LSR $5 \times p99$ tuvo un valor predictivo positivo del 2,0% [1,2-3,3%] y un valor predictivo negativo del 98,5% [98,0-99,0%] en la predicción de la mortalidad.

DISCUSIÓN

Los hallazgos principales de este estudio pueden resumirse de la siguiente forma: a) en los pacientes con EC estable y hs-TnT basal dentro del intervalo de referencia, el pico de hs-TnT tras la ICP o el valor de corte $> \text{LSR } 5 \times p99$ no se asociaron a mayor riesgo de mortalidad ajustado tras la ICP. La sensibilidad del valor de corte de LSR $5 \times p99$ para el valor máximo de hs-TnT tras la ICP para la predicción de la mortalidad fue del 28,6%, lo cual está fuera del intervalo de valores con utilidad clínica; b) la elevación de hs-TnT por encima del LSR $p99$ tras la ICP ocurrió en casi un 80% de los pacientes y la elevación de la hs-TnT tras la ICP $> \text{LSR } 5 \times p99$ se produjo en casi un 23% de los pacientes; c) los valores basales (edad, hs-TnT antes de la intervención e índice de masa corporal más bajo) y los índices de complejidad de la intervención (lesiones complejas, lesiones de bifurcaciones y longitud total de implante de *stent*) se asociaron a cifras de hs-TnT superiores después de la ICP.

Los estudios previos sobre el valor pronóstico de la Tn después de las ICP electivas o no urgentes han sido controvertidos. En un metanálisis de 22 estudios en pacientes tratados con ICP no urgentes entre 1998 y 2009, se observó que las elevaciones de la TnT o la TnI después de la ICP se asociaban a un aumento del riesgo de mortalidad a largo plazo o de la variable combinada de eventos adversos de mortalidad por cualquier causa e infarto de miocardio¹³. Sin embargo, en estudios más recientes no se ha observado una asociación entre la respuesta de la Tn a la ICP no urgente y el pronóstico posterior^{14,15}. Por lo que respecta a la correlación entre concentración de Tn tras la ICP y los índices de necrosis/lesión del miocardio, los estudios con técnicas de imagen han producido también resultados contradictorios^{16,17}. Aunque no están claras las razones exactas de este alto grado de contradicción entre los distintos estudios en cuanto al valor pronóstico de los

valores de Tn elevados tras la ICP electiva o no urgente, las diferencias entre los estudios en cuanto a las características de los pacientes incluidos pueden aportar algunas claves para explicarlo. En estos estudios se utilizaron en la mayoría de los casos pruebas analíticas convencionales para determinar la Tn circulante y se incluyeron grupos heterogéneos de pacientes por lo que respecta a la forma de presentación clínica (EC estable e inestable) o el valor basal de la Tn (normal o elevado). Los pacientes que presentan EC inestable tienen un pronóstico tras la ICP peor que el de los pacientes con EC estable¹⁸. La evidencia existente indica también que la capacidad pronóstica de la Tn después de la ICP depende de la forma de presentación clínica de la EC y el valor basal de Tn. Un estudio reciente ha señalado que la elevación de la TnT después de la ICP predijo los resultados adversos a 1 año de los pacientes con síndromes coronarios agudos, pero no de los pacientes con EC estable¹⁹. También se ha descrito que el pronóstico a largo plazo después de una intervención depende principalmente de los valores de Tn previos a la intervención, y no está relacionado con la respuesta de los biomarcadores después de la ICP²⁰. Además, si las concentraciones de Tn previas a la intervención son inestables o están elevadas, puede ser imposible diferenciar los aumentos de biomarcadores debidos a la ICP de los debidos a alteraciones miocárdicas previas a la intervención, y es razonable suponer un solapamiento entre los valores pronósticos de los valores basales y el aumento de los biomarcadores tras la ICP²¹. Así pues, estos estudios ponen claramente de manifiesto que las diferencias en la forma de presentación clínica y los valores basales de Tn constituyen factores de confusión potentes que influyen en la asociación entre la Tn existente después de la ICP y los resultados clínicos.

El presente estudio difiere de los mencionados anteriormente en que utilizó una determinación de hs-Tn e incluyó a pacientes con EC clínicamente estable y sin valores basales de Tn elevados. Como consecuencia de estos aspectos del diseño, el presente estudio permite la determinación del valor pronóstico estrictamente de la respuesta de la hs-TnT relacionada con la ICP en un grupo homogéneo de pacientes. En el presente estudio no se observó asociación entre el valor máximo de hs-TnT tras la ICP y la mortalidad de estos pacientes. Es de destacar que una asociación entre el valor máximo de hs-TnT tras la ICP y la mortalidad, que se encontraba en el límite de la significación estadística en el análisis univariable, se atenuó hasta situarse por debajo del nivel de significación tras la introducción de un ajuste respecto a las variables de riesgo basales pertinentes. Además, el valor de corte de hs-TnT $> \text{LSR } 5 \times p99$ (un criterio propuesto en el documento de la «Tercera definición universal del infarto de miocardio» para detectar el infarto de miocardio tras la ICP) tiene una sensibilidad baja que carece de utilidad clínica en la detección del riesgo de mortalidad. Aunque continúan sin estar claras las razones de que la concentración de hs-TnT tras la ICP no prediga la mortalidad posterior, el empleo de un análisis de Tn con una sensibilidad excesiva podría aportar alguna explicación. El grado de sensibilidad del análisis de hs-TnT utilizado permite detectar la liberación de proteína por una cantidad de tejido miocárdico de unos pocos miligramos². Así pues, es posible que la lesión miocárdica asociada a la ICP que cause la elevación de la TnT por encima del LSR $p99$ o incluso 5 veces el LSR del $p99$ pueda ser transitoria o recuperable o que no tenga relevancia clínica en caso de que persista.

En el documento de la «Tercera definición universal del infarto de miocardio», se recomendaba un valor de corte de LSR $5 \times p99$ para el uso como marcador del infarto de miocardio asociado a la ICP, conjuntamente con los índices clínicos, electrocardiográficos o angiográficos de lesión miocárdica. No obstante, hay al menos dos problemas en relación con el uso de estos índices de lesión del miocardio después de la ICP. En primer lugar, en la práctica

clínica habitual de la ICP en la EC estable, la frecuencia de intervenciones fallidas o complicadas es muy baja. En el presente estudio, el infarto de miocardio con onda Q en las 48 h siguientes a una ICP se dio tan solo en el 0,2% de los pacientes, y la frecuencia de la ausencia de reperfusión angiográfica (flujo TIMI \leq 2) fue del 2%. En consecuencia, la proporción de pacientes con hs-TnT tras la ICP $>$ LSR $5 \times$ p99 fue más de 100 veces superior a la frecuencia de infarto de miocardio con onda Q y más de 10 veces superior a la frecuencia de la ausencia de reperfusión angiográfica. Así pues, en aproximadamente el 98% de los pacientes con EC estable a los que se practica una ICP, el criterio $>$ LSR $5 \times$ p99 debe interpretarse como un dato aislado. En segundo lugar, cuando se producen complicaciones asociadas a la ICP, puede ocurrir que sean las propias complicaciones, y no la hs-TnT tras la intervención, lo que prediga el pronóstico posterior.

En este estudio se identificaron varios factores relacionados con la intervención (lesiones complejas, lesiones en bifurcación y longitud total de implante de *stent*) asociados a elevación de TnT tras la ICP. Esta observación confirma los resultados obtenidos en estudios anteriores que implicaron la embolización distal de material aterosclerótico/trombótico asociada a la intervención o la oclusión de una rama lateral en la elevación de los biomarcadores de lesión miocárdica después de la ICP^{1,22}. Es de destacar que la observación de una relación inversa entre la intervención de lesiones de reestenosis (que se sabe que tienen menos contenido aterosclerótico y más contenido fibroso que las placas ateroscleróticas de arterias nativas) y la concentración de hs-TnT tras la intervención aporta evidencia adicional, aunque indirecta, del papel de la embolización distal de material trombótico en la génesis de la lesión miocárdica y la elevación de estos biomarcadores circulantes tras la ICP.

Limitaciones

El presente estudio tiene ciertas limitaciones. En primer lugar, se trata de un análisis retrospectivo y, como tal, tiene las limitaciones inherentes a este diseño de estudio. En segundo lugar, los valores basales de hs-TnT elevados se asocian a factores de riesgo cardiovascular²³, EC más extensa²⁴ y comorbilidades²⁵, todo lo cual tiende a darse de manera agrupada en los pacientes con cifras basales del biomarcador elevadas. Al excluir a los pacientes con cifras basales de hs-TnT elevadas, se ha obviado una parte importante del riesgo cardiovascular que quedó retenido en los pacientes excluidos. Así pues, la inclusión de pacientes de bajo riesgo en el presente estudio podría haber tenido como consecuencia una reducción de la incidencia de complicaciones relacionadas con la ICP y una mortalidad consiguientemente baja.

CONCLUSIONES

En pacientes con EC estable y sin elevación de la hs-TnT antes de la intervención, el máximo de hs-TnT tras la intervención o el valor de corte de LSR $5 \times$ p99 no se asociaron a un aumento del riesgo de mortalidad durante un periodo de hasta 3 años tras la ICP. A este respecto, el valor de corte propuesto de LSR $5 \times$ p99 para el valor máximo de la hs-TnT después de la ICP para los pacientes con EC estable y hs-TnT previa a la intervención dentro del intervalo de valores de referencia no aporta valor pronóstico fiable y es posible que sea preciso reevaluar su empleo.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El aumento de troponina después de una intervención coronaria percutánea es frecuente, pero su valor pronóstico continúa siendo controvertido.
- Una elevación de la troponina de alta sensibilidad hasta un valor situado por encima del límite superior de referencia de $5 \times$ p99 en pacientes con valores basales del biomarcador normales se emplea como criterio para definir el infarto de miocardio relacionado con una intervención coronaria percutánea en presencia de síntomas de isquemia o signos electrocardiográficos, angiográficos o de imagen de una lesión miocárdica.
- No se ha investigado el valor pronóstico del umbral de corte de la troponina de alta sensibilidad mayor que el límite superior de referencia de $5 \times$ p99 después de una intervención coronaria percutánea en pacientes con enfermedad coronaria estable y un valor del biomarcador normal antes de la intervención.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- La elevación de la troponina T de alta sensibilidad por encima del límite superior de referencia de $5 \times$ p99 tras la intervención coronaria percutánea se produjo en casi un 23% de los pacientes con enfermedad coronaria estable.
- En los pacientes con enfermedad coronaria estable y un valor basal de troponina T de alta sensibilidad situado dentro del intervalo de valores de referencia, un valor de corte de la concentración máxima tras la intervención mayor que el límite superior de referencia de $5 \times$ p99 no predijo el riesgo de mortalidad después de la intervención coronaria percutánea.
- El límite superior de referencia propuesto de $5 \times$ p99 para la troponina de alta sensibilidad tras intervención coronaria percutánea en pacientes con enfermedad coronaria estable y sin elevación de la troponina previa a la intervención no aporta un valor pronóstico fiable y puede ser preciso reevaluar su empleo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:602-10.
2. Clerico A, Giannoni A, Prontera C, Giovannini S. High-sensitivity troponin: a new tool for pathophysiological investigation and clinical practice. *Adv Clin Chem.* 2009;49:1-30.
3. Apple FS, Collinson PO. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem.* 2012;58:54-61.
4. Jaffe AS, Ordóñez-Llanos J. Troponina cardíaca ultrasensible: de la teoría a la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:687-91.
5. Morrow DA. Clinical application of sensitive troponin assays. *N Engl J Med.* 2009;361:913-5.
6. Diamond GA, Kaul S. How would the Reverend Bayes interpret high-sensitivity troponin? *Circulation.* 2010;121:1172-5.
7. Grines CL, Dixon S. A nail in the coffin of troponin measurements after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:662-3.
8. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1581-98.
9. Patel VG, Brayton KM, Tamayo A, Mogabgab O, Michael TT, Lo N, et al. Angiographic success and procedural complications in patients undergoing percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: a weighted meta-analysis of 18,061 patients from 65 studies. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:128-36.

10. Resnic FS, Wainstein M, Lee MK, Behrendt D, Wainstein RV, Ohno-Machado L, et al. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2003;145:42–6.
11. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med*. 2009;361:2330–41.
12. Yokoyama Y, Chaitman BR, Hardison RM, Guo P, Krone R, Stocke K, et al. Association between new electrocardiographic abnormalities after coronary revascularization and five-year cardiac mortality in BARI randomized and registry patients. *Am J Cardiol*. 2000;86:819–24.
13. Feldman DN, Kim L, Rene AG, Minutello RM, Bergman G, Wong SC. Prognostic value of cardiac troponin-I or troponin-T elevation following nonemergent percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77:1020–30.
14. Pervaiz MH, Sood P, Sudhir K, Hermiller JB, Hou L, Hattori K, et al. Periprocedural myocardial infarction in a randomized trial of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting coronary stents: frequency and impact on mortality according to historic versus universal definitions. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:150–6.
15. Zimarino M, Cicchitti V, Genovesi E, Rotondo D, De Caterina R. Isolated troponin increase after percutaneous coronary interventions: does it have prognostic relevance? *Atherosclerosis*. 2012;221:297–302.
16. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, Petersen SE, Francis JM, Neubauer S, et al. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2005;111:1027–32.
17. Lim CC, Van Gaal WJ, Testa L, Cuculi F, Arnold JR, Karamitsos T, et al. With the “universal definition”, measurement of creatine kinase-myocardial band rather than troponin allows more accurate diagnosis of periprocedural necrosis and infarction after coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:653–61.
18. Ndrepepa G, Mehilli J, Schulz S, Iijima R, Keta D, Byrne RA, et al. Patterns of presentation and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Cardiology*. 2009;113:198–206.
19. Graving J, Ueland T, Morkrid L, Endresen K, Aaberge L, Kjekshus J. Different prognostic importance of elevated troponin I after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndrome and stable angina pectoris. *Scand Cardiovasc J*. 2008;42:214–21.
20. Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, Lennon RJ, Reeder GS, Jaffe AS. Baseline troponin level: key to understanding the importance of post-PCI troponin elevations. *Eur Heart J*. 2006;27:1061–9.
21. White HD. The prequel: defining prognostically important criteria in the periprocedural PCI troponin saga. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:142–5.
22. Ricciardi MJ, Davidson CJ, Gubernikoff G, Beohar N, Eckman LJ, Parker MA, et al. Troponin I elevation and cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2003;145:522–8.
23. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Birkmeier KA, Byrne RA, Ott I, et al. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *Am Heart J*. 2011;161:68–75.
24. Ndrepepa G, Braun S, Schulz S, Mehilli J, Schomig A, Kastrati A. High-sensitivity troponin T level and angiographic severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2011;108:639–43.
25. Loeb HS, Liu JC. Frequency, risk factors, and effect on long-term survival of increased troponin I following uncomplicated elective percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol*. 2010;33:E40–4.