

11224

13
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONÓMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER

"MARCADORES SÉRICOS DE LESIÓN
MIOCÁRDICA DESPUÉS DE REALIZAR
CORONARIOGRAFÍA,
ANGIOPLASTÍA CORONARIA TRANSLUMINAL
PERCUTÁNEA Y/O COLOCACIÓN DE STENT"

por

Dr. Raúl Jesús Olivares González

Tesis de Posgrado propuesta para
obtener el título de:

*"Especialista en Medicina del Enfermo en
Estado Crítico"*

Profesor Titular del Curso y
Asesor de Tesis:
Dr. Jesús Martínez Sánchez

Profesor Adjunto:
Dr. José Javier Elizalde González.

HOSPITAL
ABC

0272568
2020

México, D.F.

Febrero, 2000

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1999



Universidad Nacional
Autónoma de México

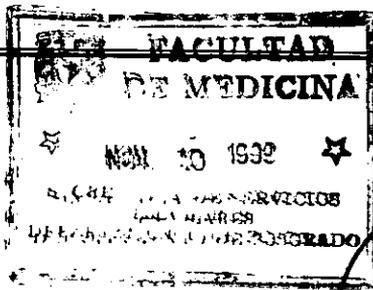


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

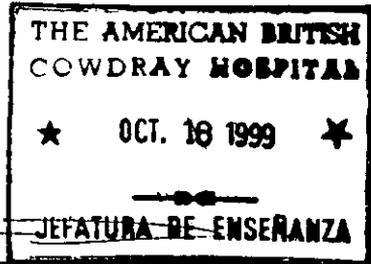


DR. JESUS MARTINEZ SANCHEZ "DR. MARIO SHAPIRO"

Jefe del Departamento de Medicina Crítica
Asesor de Tesis

Profesor Titular del Curso de Especialización
en Medicina del Enfermo en Estado Critico
Centro Medico A. B. C.

División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina U. N. A. M.



DR. JOSE JAVIER ELIZALDE GONZALEZ

Jefe del Departamento de Enseñanza
e Investigación

Profesor Adjunto del Curso de Especialización
en Medicina del Enfermo en Estado Critico
Centro Medico A. B. C.

División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina U. N. A. M.

*"MARCADORES SERICOS DE LESION
MIOCARDICA DESPUES DE REALIZAR
CORONARIOGRAFIA, ANGIOPLASTIA
CORONARIA TRANSLUMINAL
PERCUTANEA (ACTP) Y/O
COLOCACION DE STENT"*

A
Mi madre...

A
Dios...
que ahora juntos,
me han guiado
por buen camino

Por medio del presente trabajo, que representa parte de mi recorrido alcanzado, agradezco a todas aquellas personas que me han brindado su apoyo, confianza y comprensión. ...no menciono nombre alguno para no caer en omisión por descuido, pero que sin embargo, siempre los recordare...

R.J.O.G.

Índice

	Página No.
1) Introducción	1
2) Perspectiva de la ACTP y del Stent	1
3) Troponinas	3
4) Marco teórico	9
5) Justificación	18
6) Objetivos	21
7) Diseño	22
8) Material y método	22
9) Resultados	26
10) Discusión	32
11) Conclusiones	38
12) Bibliografía	40

Introducción

Perspectiva de la ACTP y del stent

La Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea (ACTP) para restablecer la circulación comprometida de la enfermedad coronaria obstructiva focal fue desarrollada por Gruntzig en Suecia (1977). Pero, con la experiencia tomada en los años 80's, se observó como limitación de la ACTP el cierre agudo del vaso (5-10%) y la reestenosis (30-50%). En un intento para disminuir estas complicaciones, Sigwart (1987) implanto el primer stent (Wallstent, Schneider, Baluch, Suecia y Francia) en la arteria coronaria de un ser humano.

Recientes estudios, usando nuevos stents y técnicas más sofisticadas en su implantación han demostrado una tasa de cierre agudo tan baja como de 0.5% y con reestenosis tardía en 15%; así como necesidad de revascularización a 12 meses entre 9 y 13%. Esta aparente reducción de las complicaciones tempranas y tardías ha llevado a un incremento progresivo del uso de stents en todo el mundo.

En 1997, en ciudades con programas de cardiología intervencionista, la tasa de procedimientos con implantación de stents fue de 30-65%; y con tendencia al incremento, sobre todo en el sur de Europa.

Para 1998, se calculó que se instalaron cerca de 950 000 stents intracoronarios en el mundo con un costo de 1.3 billones de dólares. En este mismo año, se demostró que la tasa de reoclusión a 6 meses era de 12 y 23% en stent y ACTP, respectivamente.

Troponinas

La unidad proteica contráctil del músculo cardíaco y esquelético está compuesta de troponina, tropomiosina y filamentos de actina/miosina. La troponina actúa como regulador de la contracción muscular; esta permanece acoplada a la tropomiosina hasta que incrementa el calcio intracelular y se fija a la troponina, separando el anclaje de troponina y tropomiosina. Esta interacción entre calcio y troponina permite a los filamentos de actina y miosina desplazarse una sobre otra dando lugar a la contracción muscular. La troponina existe en 3 formas que son diferentes por su función reguladora específica: la troponina I inhibe la contracción muscular, la troponina T se liga a la tropomiosina y la troponina C se liga al calcio.

Las troponinas existen en músculo cardíaco y esquelético. Sin embargo, los genes que codifican las troponinas del músculo esquelético son diferentes de aquéllas que codifican a las del músculo cardíaco. La troponina cardíaca es más específica que la enzima CPK o su isoforma MB, ya que la secuencia de aminoácidos de ésta enzima es la misma para el músculo cardíaco y esquelético. Por lo tanto, la lesión del músculo esquelético no debe incrementar el nivel sérico de la troponina cardíaca.

Las nuevas técnicas innovadoras para la determinación de otros marcadores cardiospecíficos de lesión miocárdica facilitan y mejoran la identificación de pacientes en riesgo de isquemia/necrosis del miocardiocito y que potencialmente requerirán de nuevas estrategias de monitoreo y tratamiento.

La determinación cualitativa y/o cuantitativa en suero de la troponina ante un daño miocárdico, en algunos estudios, ha alcanzado una sensibilidad y especificidad del 100%; por lo que es una herramienta rápida, sencilla y relativamente de bajo costo para poder ser usada extensamente.

Teóricamente, la especificidad del 100% de la troponina cardiospecífica es lógica, pero en la práctica clínica, se han evidenciado niveles altos de troponina en pacientes sin lesión miocárdica (1).

La troponina I puede dar hasta un 7.6% de falsos positivos; lo que indica que su especificidad es menor que la troponina T en identificar lesión miocárdica cuando se lleva a la práctica clínica. Se han detectado pacientes con niveles elevados de troponina I sin evidencia de compromiso coronario, isquemia/necrosis por ECG,

patrón enzimático ni medicina nuclear; siendo entonces, que probablemente ocurrían artefactos de laboratorio durante su determinación, reacción cruzada o existencia de troponina I esquelética circulante.

Algunos autores que han empleado la determinación de troponina I demostraron su sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de 47, 80 y 19%, respectivamente. De igual forma, no han encontrado diferencia en la sensibilidad de la troponina T y el test Cardiac status (combinación de CPK-MB y mioglobina) que se aproxima al 95% y 97%, respectivamente. El valor predictivo positivo del test de troponina T y el test de Cardiac status es de 97% y 76%, respectivamente. También, se ha logrado determinar que en la mayoría de los casos (97%) el nivel cuantitativo del inmunoensayo para la determinación de la troponina T cardiospecífica está relacionado con la extensión del daño miocárdico (2,3,4).

Desde la identificación de la troponina T cardíaca, han sido varios los métodos de laboratorio utilizados para su determinación sérica. Los de primera generación consistían en la determinación sérica cualitativa mediante inmunoensayo; sin embargo, se determinó que hasta un 17% de las muestras daban reacción cruzada frente a la presencia circulante de las troponinas del músculo esquelético.

Los de segunda generación son métodos cuantitativos a través del ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) o cualitativos que emplean anticuerpos anti-Troponina T monoclonales marcados con biotina y oro (TropT sensitive Test rápido). El principio de éste último, se basa en que la presencia de troponina T en sangre del paciente al reaccionar con los anticuerpos monoclonales forman un complejo "sandwich" con ella. Después de la separación de los eritrocitos, el plasma pasa por la zona de reacción, en la que gracias a la fijación de estos complejos marcados con oro aparece la señal positiva en forma de una línea rojiza. La aparición de la línea de control indica el funcionamiento correcto del test. Un resultado positivo significa que la concentración de la troponina T contenida en la muestra supera el valor umbral del test de 0.1 ng/ml, lo que implica una lesión miocárdica (5,6). Al comparar ambos métodos, cuantitativos y cualitativos, hay una concordancia del 94-98%.

Pueden existir circunstancias que condicionen falsos positivos durante la determinación de la troponina T independientemente del método empleado para su detección sérica.

En la insuficiencia cardíaca existe daño miocárdico latente y progresivo con degradación de troponinas (7,8). En la insuficiencia

renal con o sin hemodiálisis o diálisis peritoneal por miocardiopatía urémica; y con participación de la endotelina-1 asociada a la isquemia miocárdica, si preexiste, determinan cierto daño estructural del miocardiocito (9). De hecho, algunos autores aconsejan la determinación sérica de la troponina I en casos de nefropatía terminal como mayor marcador, ya que la troponina T y la DHL pueden sufrir cambios de reexpresión génica entre el músculo cardíaco y esquelético. En enfermedades del músculo esquelético (rabdomiolisis de diversa etiología y distrofias) se ha detectado reacción cruzada menor de 2% con la troponina T cardíaca. En pacientes portadores de desfibrilador-cardioverter, las descargas eléctricas repetidas se han asociado al incremento de marcadores cardiospecíficos (10). Con la ingesta de alcohol de forma aguda o crónica se favorece el desarrollo de miocarditis condicionada por atrofia selectiva de fibras tipo II; así como depleción de selenio y alfa tocoferol que actúan como antioxidantes durante el daño por reperfusión miocárdica. En la miocardiopatía hipertrófica puede existir mutación del carboxilo terminal de la troponina T cardíaca y predisponerla a su degradación. Durante el paro cardiorrespiratorio existe liberación de troponina I por hipoxia/reoxigenación. El ejercicio extremo puede condicionar daño del músculo esquelético/cardíaco, y con ello liberación de troponinas (11). Las quemaduras extensas al liberar mediadores tóxicos al músculo esquelético y cardíaco predisponen a alteración y lesión de las

fibras musculares. Posterior a la ablación con radiofrecuencia y energía baja en portadores de fibrilación atrial, se ha documentado mayor liberación de troponina I que T (12). En la contusión miocárdica se incrementa la troponina I y T en 8% de los casos; de hecho, hasta un 31% de estos pacientes pueden tener troponina T elevada e isoforma CPK-MB normal (13). El 16% de los pacientes politraumatizados (sin evidencia de contusión miocárdica) tiene test de troponina T positivo. La cirugía mayor electiva y no cardíaca pueden tener sufrimiento miocárdico en un 8-20% de los casos, sin cursar necesariamente con necrosis transoperatoria (14). Se han reportado casos de incremento sérico de la troponina T con el uso de cocaína; ya que ésta condiciona lesión al músculo esquelético y vasoespasmo. Otras entidades en que se ha reportado positividad del test de troponina T son las enfermedades autoinmunes (miocarditis autotínica), biopsia endomiocárdica, hepatopatía crónica y neoplasias malignas.

El método de tercera generación (Elecsys Troponina T) es un ensayo que emplea anticuerpos monoclonales de troponina T recombinante humana; y su concordancia con los de segunda generación es cercana al 95%.

Marco teórico

Se ha registrado que puede ocurrir daño miocárdico menor con troponina T elevada, sin incremento de otros marcadores de lesión ni cambios electrocardiográficos en 8-15% de los pacientes sometidos a revascularización coronaria mecánica; por lo que sería relevante y trascendente el monitoreo con marcadores cardiospecíficos después de algún procedimiento coronario (15).

La isoforma MB de la CPK es generalmente usada como referencia estándar para el diagnóstico de necrosis miocárdica y es empleada para monitoreo de daño miocárdico después de intervenciones coronarias. Sin embargo, como ya fue explicado, la CPK-MB no es una prueba sensible para la detección de daño tisular miocárdico (16).

La troponina T, proteína contráctil reguladora, normalmente no se encuentra en sangre periférica; siendo por ello, el marcador sérico más sensible de daño al miocardiocito. La troponina T ha mostrado ser más sensible y específica que la isoforma MB de la CPK para la detección daño miocárdico después de ACTP.

Durante la isquemia miocárdica se libera troponina T de la fracción citosólica, dando un pico en las primeras 8-12 horas después del procedimiento coronario. Un incremento sérico temprano puede reflejar isquemia reversible sin necrosis. Cuando este incremento se ve prolongado, puede ser secundario a una liberación continua de la fracción citoesquelética del miocardiocito; pues la troponina T tiene una vida media de pocas horas (2-4 horas); sugiriendo esto un signo de necrosis irreversible de la célula miocárdica.

La ACTP ha sido el procedimiento invasivo más usado para revascularización miocárdica. Durante la ACTP, repetidas inflaciones del balón de duración y con presión atmosférica considerables son empleadas para lograr la dilatación óptima de la arteria comprometida. De esta forma, la circulación coronaria focal es temporalmente comprometida. Aunque los pacientes frecuentemente experimentan dolor torácico de magnitud variable y cambios electrocardiográficos poco sugestivos de isquemia miocárdica, la necrosis es raramente registrada.

Abdelmeguid y Ravkilde han reportado que un incremento de la isoforma MB de la CPK mayor a 40 U/l después de la intervención coronaria se asocia a un ascenso del doble de riesgo de muerte

cardíaca. De lo anterior, se ha especulado, que al ser más sensible y específica la troponina T para daño miocárdico, esta podría convertirse en un marcador sérico accesible para detectar a más pacientes en riesgo de isquemia posterior al procedimiento mecánico de revascularización coronaria.

Recientemente, hay 2 estudios que han valorado la relación de la troponina T y la isoforma MB de la CPK después de la ACTP con y sin implantación de stent. En uno de ellos, Kou-Gi Shyu y colaboradores incluyeron 120 pacientes, 61 con ACTP únicamente y 59 con implantación de stent. A las 18-24 horas, en los pacientes sometidos a ACTP y colocación de stent, la troponina T se incrementó en 8 (13%) y 17 (29%) casos, respectivamente. La isoforma CPK-MB aumentó en 5 (9%) con stent y en 3 (5%) casos con ACTP. La frecuencia del ascenso de la troponina T fue significativamente mayor que la CPK-MB después de la intervención coronaria (21% vs 8%); y fue de mayor magnitud este incremento después de la colocación del stent cuando se comparó con la realización de ACTP sola (29% vs 13%). Los pacientes con nivel anormal de troponina T fueron más frecuentemente sometidos a revascularización repetida que aquéllos con troponina T normal (24% vs 6%). No encontró diferencia estadística entre los pacientes implantados de stent con y sin troponina T incrementada respecto a

disección coronaria, características morfológicas del vaso, edad, antecedentes de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, tabaquismo y niveles de colesterol-triglicéridos. Sin embargo, los pacientes con stent y troponina T incrementada fueron en su mayoría mujeres. No evidenciaron diferencia en la frecuencia del ascenso de la troponina T respecto al modelo del stent. Tampoco evidenció diferencia estadística en ambos grupos en relación a la duración y frecuencia de las inflaciones del balón. En el seguimiento a 6.9 ± 2.3 meses, murieron 2 pacientes con ACTP y 3 con implantación de stent.

Se vio una tendencia incrementada de la tasa de reestenosis en pacientes con troponina T elevada. Encontraron un tasa del 21% de incremento de la troponina T después de realizar ACTP y/o colocar stent. La sensibilidad de la troponina T fue mayor que la CPK-MB (29% vs 8%) en detectar microinfarto después de implantar el stent.

En otro estudio, Johansen y colaboradores, incluyeron a 65 pacientes sometidos a ACTP únicamente, encontrando, que al primer día, la troponina T y la isoforma CPK-MB se incrementa en 28 y 18% de los casos, respectivamente; y al cuarto día, este ascenso es de 24 y 0%. Detectaron una relación directamente proporcional entre el

incremento de la troponina T con el tiempo total y la duración de la inflación. En su análisis multivariable, sólo el tiempo total de inflación fue un predictor independiente del incremento de la troponina T al cuarto día. De esta forma, cuando el tiempo total de inflación fue mayor de 307 segundos, se incrementó 10 veces el riesgo de daño miocárdico irreversible cuando se comparo con un tiempo total menor de 181 segundos al cuarto día. No encontraron relación entre el ascenso de la troponina T y el tipo de lesión vascular. La relación lineal entre el tiempo total de inflación y la prevalencia de la troponina T positiva fue de 8.3% en menos de 180 segundos, 15.4% en 181-307 segundos y 48% en más de 308 segundos. La isoforma CPK-MB mostró el mismo comportamiento que la troponina T al primer día; pero fue menos sensible que la troponina T para detectar isquemia. Encontró que más del 20% de los pacientes sometidos a ACTP incrementan la troponina T al cuarto día, sugiriendo daño miocárdico sostenido (17). En estos 2 estudios, el ECG fue menos sensible que la troponina T y CPK-MB en detectar daño miocárdico.

Tal trascendencia han tenido los marcadores séricos de lesión miocárdica, que algunos de ellos se han empleado como factores pronósticos y de estratificación de riesgo cardiovascular. Hay dos teorías del porque la troponina T es superior a la isoforma CPK-MB

para estratificar el riesgo de evento cardíaco. El “modelo de concentración baja del punto de corte”, parte del hecho que las troponinas no están incrementadas en pacientes con enfermedad músculo esquelética; resultando en concentración basal baja de la isoforma cardíaca en ausencia de enfermedad cardíaca activa. Las troponinas están en mayor cantidad en el músculo cardíaco que en esquelético. En el “modelo de isquemia reversible”, la troponina T-1 libre citoplasmática escapa a través de la membrana del miocardiocito conforme disminuye el flujo sanguíneo coronario; pero con la reintegración de la circulación coronaria focal se puede recuperar la célula en peligro.

Además, la isoforma CPK-MB también es encontrada en el músculo esquelético y no es 100% cardoespecífica. La troponina T e I muestran resultado pronóstico semejante. Sin embargo, Bertinchant (Francia,1999) no encontró correlación pronóstica de evento cardiovascular a 12 meses con el nivel sérico de troponina I posterior a ACTP (18). Otros autores consideran a la troponina T e I, como marcadores más útiles que la CPK-MB de riesgo cardiovascular. La troponina T provee información diagnóstica y pronóstica de daño miocárdico menor incluso en pacientes sin incremento de la CPK-MB. La troponina T detecta un 94% de los daños miocárdicos menores. Los pacientes con los más altos niveles séricos de troponina

T tienen mayor riesgo significativo de infarto del miocardio o muerte cardíaca a 4-6 semanas (19). Un test de troponina T positivo en angina inestable predice infarto al miocardio o muerte relacionada a 30 días en 3-30% de los casos, según la categorización del riesgo en que se incluyan; y se especula que esta relación también puede existir en pacientes que se han sometido a procedimientos de revascularización mecánica coronaria (20, 21, 22, 23, 24). Esta asociación de la troponina T como factor pronóstico se ve incrementada en pacientes con insuficiencia cardíaca; mientras que en portadores de insuficiencia renal avanzada el pronóstico de evento cardiovascular es menor.

Son varias las teorías que se han postulado para explicar la fisiopatología del daño miocárdico inducido durante procedimientos coronarios.

Es conocido el fenómeno miocárdico de preacondicionamiento isquémico, en el cual uno o varios ciclos de isquemia/reperfusión, inicialmente protegen al miocardiocito de la lesión inducida por isquemia prolongada mediante la participación de la proteína cinasa C. Durante este fenómeno hay menos depleción de ATP y menos liberación de troponina T citosólica durante la reperfusión (lo que supone menos daño miocárdico). La fosforilación de las proteínas de

membrana y troponina T por la proteína cinasa C-alfa resulta en descenso de la sensibilidad al calcio y de la actividad máxima muscular. Se ha especulado, que repetidos períodos de isquemia que ocurren durante inflaciones continuas en áreas de circulación coronaria, puede no permitir que se lleve a cabo este fenómeno de preacondicionamiento.

La lesión miocárdica condicionada por hipoxia/reoxigenación libera troponina I, isoforma CPK-MB y DHL de forma lineal conforme dura la hipoxemia. El corazón reperfundido después de un período de isquemia cursa con degradación de troponinas y alfa actinas; y con cambios en la fosforilación secundarios a la reperfusión, en la cual, la actividad proteolítica finalmente determina la participación de la necrosis o apoptosis.

La misma lesión vascular por inflaciones repetidas del balón durante la ACTP condiciona liberación temporal de endotelina vascular que parece indicar lesión vascular y no necesariamente isquemia miocárdica. Al producirse esta lesión endotelial, se puede condicionar activación de plaquetas y del sistema de coagulación con la consecuente formación de microtrombos en lechos coronarios distales. De igual forma, se pueden activar otras enzimas proteolíticas

de la troponina T -calpinas- por incremento del calcio intracelular durante la isquemia.

Otras posibles explicaciones del daño miocárdico son la formación de microémbolos distales de colesterol y vasoespasmos.

Justificación

La ACTP ha sido el procedimiento de revascularización mecánica coronaria empleado más comúnmente en los últimos años. Una buena técnica de implantación de stent mejora los resultados de la angioplastia y reduce la incidencia de cirugía de revascularización coronaria. En los últimos 4 años ha habido un auge creciente del uso de stent en todo el mundo. Después de estos procedimientos coronarios es relativamente frecuente que se produzca daño miocárdico menor por alguna de las teorías antes mencionadas. Durante la ACTP o implantación de stent, las repetidas inflaciones del balón en tiempo y a presiones atmosféricas considerables, comprometen de forma temporal el flujo coronario local y distal; aún no se han establecido en forma clara los mecanismos que condicionan la lesión al miocardiocito.

El daño miocardio después de la angioplastia coronaria se ha reportado en 8 a 15% de los pacientes. Aunque los pacientes frecuentemente experimentan dolor y alteraciones electrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica, pocas veces se hace evidente la necrosis. El incremento de enzimas cardíacas después

de una aparente exitosa intervención coronaria tiene un efecto adverso sobre el pronóstico a largo plazo (25). La isoforma MB de la CPK es considerada frecuentemente como referencia estándar para el diagnóstico de necrosis miocárdica y es usada para el monitoreo de daño miocárdico después de intervenciones coronarias. Sin embargo, la fracción CPK-MB no es un marcador sensible del daño miocárdico menor. La troponina T cardíaca ha mostrado ser más sensible y específica que la CPK-MB para identificar la presencia de compromiso miocárdico.

Hay un estudio que asocia la determinación sérica cuantitativa de la isoforma CPK-MB y el nivel de la troponina T después de realizar el implante de stent intracoronario; y otro, después de realizar ACTP. No existe ningún estudio que haya comparado la incidencia de la asociación de estos marcadores después de realizar únicamente coronariografía contra angioplastía o colocación de stent. Tampoco existen estudios que hayan empleado en la determinación de la troponina T el reactivo de "TROPT sensitive Test rápido" disponible en México.

Por lo anterior; y considerando que estos 2 marcadores séricos, troponina T y CPK-MB, han sido implicados como factores pronósticos de evento cardiovascular, se planteó la necesidad de

determinar su magnitud y trascendencia después de realizar algún procedimiento coronario (coronariografía, angioplastia o colocación de stent coronario).

Objetivos

- 1) Determinar la incidencia con que se incrementa la isoforma MB de la CPK y positividad del reactivo "TROPT sensitive Test rápido" después de realizar algún procedimiento coronario (coronariografía, ACTP o colocación de stent).
- 2) Conocer los posibles factores que influyen en la incidencia de aparición sérica de la troponina T y CPK-MB posterior a procedimientos coronarios.
- 3) Comparar la frecuencia de daño miocárdico después de la realización de procedimientos mecánicos revascularización coronaria.

Diseño

Es un estudio longitudinal, prospectivo y comparativo.

Material y métodos

El estudio se realizó en el Departamento de Medicina Crítica "Dr. Mario Shapiro" del Hospital American British Cowdray (México, D.F.) en el período comprendido de Marzo de 1997 a Agosto de 1999. Se incluyeron aquellos pacientes con angina inestable y que hayan sido sometidos a algún procedimiento coronario (coronariografía, ACTP o colocación de stent). Los criterios de exclusión fueron aquellos pacientes con angina inestable y contraindicación para el uso de medio de contraste, positividad del reactivo TropT y/o elevación sérica de CPK-MB antes del procedimiento, insuficiencia cardíaca o renal, marcapaso definitivo, enfermedad músculo esquelética (miositis, distrofias y rabdomiolíis), ingesta de alcohol, miocardiopatía hipertrófica, hepatopatía crónica, neoplasia maligna o enfermedad autoinmune; o bien, que en las 3 últimas semanas hayan presentado infarto al miocardio, presencia de

Diseño

Es un estudio longitudinal, prospectivo y comparativo.

Material y métodos

El estudio se realizó en el Departamento de Medicina Crítica "Dr. Mario Shapiro" del Hospital American British Cowdray (México, D.F.) en el período comprendido de Marzo de 1997 a Agosto de 1999. Se incluyeron aquellos pacientes con angina inestable y que hayan sido sometidos a algún procedimiento coronario (coronariografía, ACTP o colocación de stent). Los criterios de exclusión fueron aquellos pacientes con angina inestable y contraindicación para el uso de medio de contraste, positividad del reactivo TropT y/o elevación sérica de CPK-MB antes del procedimiento, insuficiencia cardíaca o renal, marcapaso definitivo, enfermedad músculo esquelética (miositis, distrofias y rabdomiolíis), ingesta de alcohol, miocardiopatía hipertrófica, hepatopatía crónica, neoplasia maligna o enfermedad autoinmune; o bien, que en las 3 últimas semanas hayan presentado infarto al miocardio, presencia de

bloqueo de rama izquierda o BAV completo; que hayan sido sometidos a cardioversión o ablación, maniobras de resucitación cardiopulmonar, ejercicio extremo, quemadura severa, contusión miocárdica, politrauma, biopsia endomiocárdica, cirugía de revascularización coronaria o cambio valvular mitral y consumo de cocaína.

Todos los pacientes incluidos tuvieron procedimiento coronario exitoso. Definido éste como un incremento $>$ del 20% del diámetro luminal con un porcentaje de estenosis final $<$ de 50%. La anatomía y lesiones coronarias fueron valoradas por el médico cardiólogo. La coronariografía, ACTP e implantación del stent se realizaron de acuerdo a la metodología estándar recomendada a través de vía femoral y según las sugerencias del fabricante. Los resultados antes y después de la intervención coronaria se valoraron con un equipo de cineangiografía General Electric - LUA, Advantx digital. Todos los pacientes sometidos a ACTP y/o colocación de stent recibieron aspirina, nitroglicerina IV y heparina IV 5-10 000 UI en bolo antes del procedimiento. Y continuaron con la infusión de nitroglicerina y heparina (manteniendo TPT en 60-80 segundos) por lo menos 24 horas después del procedimiento. Aquéllos sometidos a colocación de stent continuaron con ticlopidina 250 mg dos veces al día. En los pacientes sometidos a ACTP o colocación de stent se determinó el tiempo y número de inflaciones, presión atmosférica

máxima alcanzada y el tiempo total de inflación (número de inflaciones por el tiempo promedio de las mismas).

Después del procedimiento fueron trasladados al departamento de terapia intensiva para monitoreo de la presión arterial sistémica y electrocardiográfico. Se realizó determinación de CPK total e isoforma MB; así como del reactivo TropT basal (antes del procedimiento) y 6, 12 y 24 horas después de la intervención coronaria. La determinación sérica de la CPK total e isoforma MB fue mediante análisis inmunoquímico (equipo Aeuret, Abbott). Siendo los valores de referencia normales para CPK total de 35-235 UI/L y de la isoforma MB de 0-10 UI/L. El reactivo de "TropT sensitive rápido" (Boehringer Mannheim, Escandinavia) consistió en extraer sangre del paciente y vaciarla al tubo con anticoagulante; posteriormente con la jeringa dosificadora se toman 150 microlitros y se depositan en la ventana de aplicación; para su lectura se dejaron pasar 20 minutos. Se consideró prueba negativa si sólo se pintó la línea de control; y positiva, si además de la línea de control aparece la de señal (detección sérica equivalente a más de 0.1 ng/ml de troponina T). Los eventos mayores incluyeron arritmias, infarto agudo del miocardio y muerte.

El análisis estadístico incluyó desviación estándar, prueba T de student, χ^2 y una p estadísticamente significativa < 0.05 . Para realizar el análisis comparativo se formaron 3 grupos: a) Coronariografía, b) ACTP y c) Colocación de stent.

Resultados

De un total de 104 pacientes (p), 8 no fueron incluidos (3 por ingesta de alcohol, 1 por cardioversión, 2 por ejercicio extremo, 1 por hepatopatía y 1 por consumo de cocaína). Sólo 96 p fueron incluidos y distribuidos de la siguiente forma: a) Coronariografía - 10 px, b) ACTP -25 p y c) Stent -61 p. Las características de cada grupo se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes en cada grupo.

	Procedimiento Coronario		
	Coronariografía	ACTP	Stent
No.	10	25	61
Edad	52±11	48±10	46±8
Sexo (M/F)	7/3	15/10	39/22
Fumador	5	21	45
IAM previo	3	9	29
DM	2	11	21
HTAS	4	12	23
No. vasos enf.			
1		9	25
2		13	29
3		3	7
Dist. Vaso			
DA		26	58
Cx		10	35
CD		8	11

En el grupo de coronariografía 1 paciente (10%), de ACTP 5 (20%) y de Stent 17 (27%) tuvieron incremento sérico de la isoforma CPK-MB y reactivo TroponT positivo posterior al procedimiento coronario. Todos con diferencia estadística significativa (tabla 2).

Tabla 2. No. de pacientes por grupo y no. de positivos*.

Grupo	No.total pacientes (%)	No.positivos (%)*
Coronariografía	10 (11)	1 (10)
ACTP	25 (26)	5 (20)**
Stent	61 (63)	17 (27)***
Total	96 (100)	23(24)

* Pacientes con reactivo TroponT positivo y elevación de CPK-MB

** $p < 0.03$ ACTP vs Coronariografía

*** $p < 0.04$ Stent vs ACTP

La figura 1 muestra el tiempo transcurrido posterior a la intervención coronaria en que se detectó la asociación de elevación CPK-MB y positividad del reactivo TroponT. La mayoría de los pacientes (95%) presentaron esta asociación en las primeras 12 horas siguientes al procedimiento. Todos los pacientes con

incremento de la CPK-MB tuvieron reactivo TropT positivo (figura 2).

Figura 1. Tiempo en que aparece TropT(+) y elevación de CPK-MB.

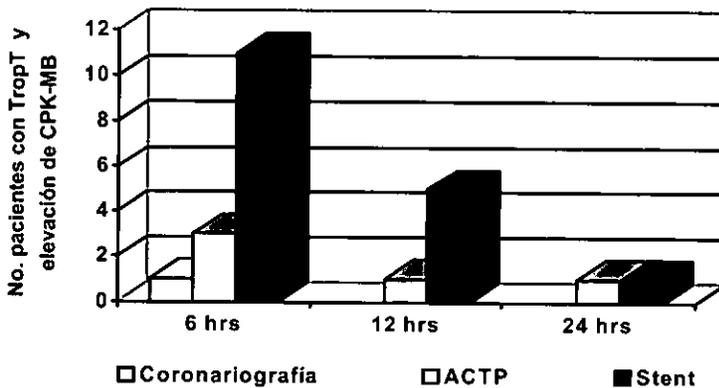
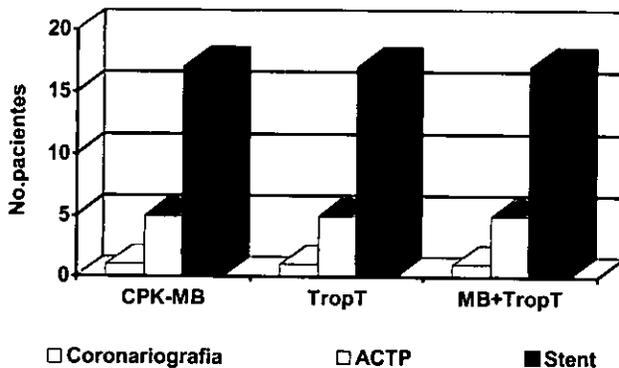


Figura 2. Correlación del reactivo TropT(+) y elevación de CPK-MB



El riesgo relativo de presentar incremento de CPK-MB y reactivo TropT positivo en el grupo de coronariografía , ACTP y Stent es de 1.2, 1.5 y 1.9 respectivamente.

De los 96 p, 23 mostraron incremento de la CPK-MB y reactivo TropT positivo (24%). En estos últimos, se presentaron 3 eventos mayores. En el grupo de coronariografía ninguno. En el grupo de ACTP hubo 1 paciente que desarrolló IAM no fatal. En el grupo de colocación de stent 1 paciente tuvo IAM no fatal y otro fatal. No hubo diferencia significativa entre el grupo de ACTP y Stent (tabla 3).

Tabla 3. No. de eventos en cada grupo.

Grupo	No.positivos*	No.eventos (%)
Coronariografía	1	0
ACTP	4	1**
Stent	15	2***
Total	20	3

p = 0.05 Stent vs ACTP

* Pacientes con elevación de CPK-MB y reactivo TropT positivo

** IAM no fatal

***IAM no fatal y otro fatal

La tabla 4 muestra de forma comparativa el número y tiempo de inflaciones, la presión atmosférica máxima alcanzada y el tiempo total de inflación entre los grupos de ACTP y de Stent. En el grupo de ACTP al comparar los que tuvieron elevación de la CPK-MB junto con reactivo de TropT positivo con los que no, se evidenció diferencia estadísticamente significativa en el número de inflaciones, tiempo total de inflación y la presión atmosférica máxima alcanzada. En el grupo de Stent se presentó la misma diferencia estadística.

Tabla 4. Relación entre no. inflaciones, tiempo total de inflación y presión atmosférica máxima alcanzada.

ACTP

MB+TropT	No.pacientes	No.inflaciones	T. tot. inflación	P. atm. Máxima	T.inflación
+	5	3+-2	113+-12	12+-2	41+-6
-	20	2+-1	80+-8	8+-2	38+-5
		p < 0.04	p < 0.04	p < 0.03	p = 0.05

Stent

+	17	5±2	171±18	17±3	35±4
-	44	3±1	110±10	10±2	33±5
		p < 0.05	p < 0.03	p < 0.03	p = 0.05

Al comparar el grupo de Stent con el de ACTP, se aprecia diferencia estadísticamente significativa en el número de inflaciones (5±2 vs 3±2), tiempo total de inflación (171±18 vs 113±12 segundos) y presión atmosférica máxima alcanzada (17±3 vs 12±2). Ver tabla 5.

Tabla 5. Comparación entre el grupo de ACTP y Stent.

Grupo	No.pacient es	No.inflacio nes	T.tot.inflac ión	P.atm.máxi ma	T.inflació n
ACTP	5	3+-2	113+-12	12+-2	41+-6
Stent	17	5+-2	171+-18	17+-3	35+-4
		p < 0.03	p < 0.03	p < 0.04	p = 0.05

Discusión

El comportamiento de los marcadores séricos cardiospecíficos después de isquemia miocárdica inducida por procedimientos mecánicos de revascularización coronaria permite detectar daño miocárdico. La positividad temprana del reactivo Troponin T, en la mayoría de los casos, hace suponer que es posible inducir lesión reversible del miocardiocito desde el momento o inmediatamente después de la intervención coronaria. Esto, es secundario a la liberación rápida de la troponina T desde su fracción citosólica. Esta fracción da cuenta de alrededor del 5% del total de la troponina T en el tejido miocárdico. El pico de liberación de la troponina T frente a un insulto ocurre entre las 8-12 horas. Su liberación por tiempo prolongado puede sugerir isquemia latente y/o progresiva irreversible; momento en que sus niveles séricos y el de otras enzimas miocárdicas se incrementan de forma lineal con el grado de isquemia.

Stromme y colaboradores encontraron que el persistente ascenso de la troponina I y T hasta el día 4 después de haber realizado la angioplastia, se relaciona a daño miocárdico irreversible.

En nuestra experiencia, de los 96 pacientes sometidos a intervención coronaria, 23 de ellos (24%) presentaron positividad del reactivo de TropT y ascenso de la isoforma CPK-MB. Aunque la isoforma CPK-MB también ha sido empleada como marcador sérico de daño miocárdico, ésta no es tan sensible como la troponina en identificar compromiso del miocardiocito. La distribución confirmatoria de daño miocárdico en los pacientes sometidos a coronariografía, angioplastia o implantación de stent fue de 10, 20 y 27%, respectivamente.

Nuestros resultados son consistentes con otras series que han reportado elevación enzimática de la CPK-MB y troponina T después de intervenciones coronarias que oscila entre 8-25% (15, 25, 17). La Vecchia y colaboradores encontraron que 28% de los pacientes sometidos a angioplastia tuvieron evidencia de daño miocárdico menor; y ninguno presentó angina o alteraciones del electrocardiograma. De ellos, el 26% mostraron elevación de la troponina I, 16% de troponina T y 7% de CPK-MB. Este mismo autor, en otro estudio, no encontró niveles elevados de la troponina T en los pacientes que sometió a angioplastia; mientras que a aquellos implantados con stent, el 19% presentaron elevación de la troponina I y de la CPK-MB. Abbas evidenció que el 18% de los pacientes en que realizó ACTP mostraron niveles altos de troponina T y ascenso de la

CPK-MB; y en quienes hizo coronariografía únicamente, ninguno elevó estos marcadores. Él sugiere, que a diferencia del incremento aislado de la isoforma CPK-MB, cuando se asocia a incremento de la troponina T, el daño miocárdico puede ser mayor.

El reactivo de TropT puede ser un importante marcador diagnóstico y pronóstico de daño miocárdico; sin embargo, rara vez ha sido utilizado para monitoreo después de procedimientos coronarios. Shyu y colaboradores encontraron ascenso de la troponina T en 21% de los pacientes sometidos a ACTP o colocación de stent (12). En nuestro estudio, la incidencia positividad del reactivo TropT es similar a la reportada por Shyu y Talasz; pero menor que la de Karim.

Nosotros encontramos que la positividad del reactivo TropT asociado al incremento de la isoforma CPK-MB fue mayor en los pacientes sometidos a colocación de stent que aquéllos en que se realizó ACTP o coronariografía únicamente. Más aún, en aquéllos que se llevó a cabo angioplastia, también es mayor cuando se compara con los de coronariografía. Esto hace suponer que las repetidas inflaciones a una presión atmosférica máxima alcanzada considerables y a tiempo total de inflación prolongado, realizados durante la colocación del stent, condicionan mayor compromiso local de la pared vascular y del flujo coronario distal (1). Bai y colaboradores demostraron por

inmunohistoquímica, que la impactación del stent condiciona lesión de isoformas SM1-2 de las cadenas pesadas de miosina incluidas en la pared arterial. No obstante, se puede especular, que el simple contacto de la pared vascular coronaria y de la sangre comprendida en ese lecho con partículas extrañas del balón, es capaz de producir daño miocárdico mediante acumulación temprana de trombos (26). Esto puede estar relacionado al hallazgo de daño miocárdico en 10% de los pacientes sometidos a coronariografía incluidos en nuestro estudio. Knight y colaboradores encontraron que las plaquetas de los pacientes a quienes se implantó stent, tienen mayor actividad de adhesión (27). Esto último puede tener un papel con relación a la mayor detección de compromiso miocárdico que encontramos en los pacientes implantados de stent.

A diferencia de nuestra serie, Ohnishy y colaboradores encontraron mayor ascenso de troponina T (3.4% vs 8.9%) y de CPK-MB (4% vs 15%) en los pacientes sometidos a ACTP que en aquéllos que se colocó stent.

Si bien la angina inestable *per se* puede tener incremento sérico de la troponina T e isoforma CPK-MB en menos de 15% de los casos. Se ha reportado que el mayor compromiso endotelial y circulatorio local realizado durante los procedimientos mecánicos de

revascularización, pueden condicionar mayor sufrimiento miocárdico. Este último evidenciado por la correlación de marcadores cardiospecíficos posterior a la intervención coronaria y el pronóstico de los mismos.

La relación entre daño miocárdico con el número de inflaciones a presión atmosférica máxima alcanzada y el tiempo total de inflación, ha sido evidenciada por algunos autores. El tiempo total de inflación puede ser tomado en cuenta como medida de compromiso isquémico total miocárdico durante el procedimiento de revascularización.

Johansen y colaboradores encontraron que los pacientes sometidos a ACTP y con troponina T incrementada tuvieron más número de inflaciones a un tiempo total de inflación mayor que aquéllos con niveles normales de troponina (17); no encontró relación con el tiempo de inflación ni con la presión atmosférica máxima alcanzada. Nosotros evidenciamos una mayor correlación entre positividad del reactivo de TropT y ascenso de la isoforma CPK-MB en los pacientes sometidos a implante de stent y angioplastia respecto al número de inflaciones (5 vs 3), tiempo total de inflación (171 vs 113) y presión atmosférica máxima alcanzada (17 vs 12). A diferencia de Johansen, encontramos correlación con la presión

atmosférica máxima alcanzada. Esto hace suponer, que tal vez el compromiso isquémico total miocárdico y el daño endotelial directo inducido por la presión del balón y stent de forma repetida, son factores contribuyentes del daño al miocardiocito.

Al igual que otros autores, encontramos correlación entre la positividad del reactivo de TropT y ascenso de la CPK-MB con los efectos adversos. En nuestra serie, un paciente sometido a angioplastía presentó infarto agudo del miocardio no fatal; y de los sometidos a implantación de stent, uno presentó infarto no fatal y otro fatal. A diferencia de nosotros, Kugelmass y colaboradores no encontraron correlación entre el ascenso de la isoforma CPK-MB después del implante de stent con los efectos adversos de muerte, infarto al miocardio o necesidad de revascularización (28).

Conclusiones

Con los hallazgos del presente trabajo y lo reportado en la literatura, se pueden realizar las siguientes aseveraciones.

- 1) Si bien han sido varias las teorías en un intento de explicar el origen de la lesión miocárdica, hasta el momento ninguna de ellas ha sido totalmente demostrada. Sin embargo, posiblemente todas ellas tengan un papel que participe en el daño del miocardiocito.
- 2) El daño miocárdico inducido durante la intervención coronaria, posiblemente está en relación con la mayor manipulación del lecho coronario que puede ser efectuado durante la ACTP y/o colocación del stent.
- 3) Si bien existen varios marcadores séricos de lesión miocárdica, hasta ahora los que han probado mayor cardioespecificidad son la troponina T y la isoforma MB de la CPK.

- 4) Deben ser considerados el número de inflaciones, tiempo total de inflación y la presión atmosférica máxima alcanzada, realizados durante la ACTP o colocación del stent, como posibles factores de inducción de daño miocárdico.

- 5) Por lo anterior, se debe tener una estrecha vigilancia del paciente ante indicios de angina, cambios electrocardiográficos y seguimiento de marcadores cardiospecíficos para detectar daño miocárdico a tiempo.

- 6) Los marcadores séricos de daño miocárdico pueden ser útiles como predictores de evento cardiovascular.

- 7) Recordar, que cualquier intervención invasiva no está exenta de complicaciones y que éstas pueden ocurrir de forma temprana o tardía.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Bibliografía

- 1) Wright,S. Nonspecific elevation of troponin I. ACC Current Journal Review. 1998. 7(6):29-31
- 2) Polanczyk,C. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. ACC Current Journal Review. 1998. 7(6):26-7.
- 3) Luscher,M. Clinical application of two novel rapid bedside tests for the detection of cardiac troponin T and CPK-MB/myoglobin in whole blood in acute myocardial infarction. ACC Current Journal Review. 1998. 7(6):27.
- 4) Antman,E. Time to positivity of a rapid bedside assay for cardiac specific troponin T predicts prognosis in acute coronary syndromes. ACC Current Journal Review. 7(6):28.
- 5) Stubbs,P. Prognostic significance of admission troponin T concentrations in patients with myocardial infarction. Circulation. 1996. 94(6):1291-7.

- 6) Muller,B. Development and characterization of a rapid assay for bedside determinations of cardiac troponin T. *Circulation*. 1995. 92(10):2869-75.
- 7) Setsuta,K. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1999. 84(5):608-11.
- 8) Missov,E. A novel biochemical approach to congestive heart failure: Cardiac troponin T. *Am Heart J*. 1999. 138:95-9.
- 9) Roppolo,P. A comparison of troponin T and I as predictor of cardiac events in patients undergoing chronic dialysis. *J Am Coll Cardiol*. 1999. 34(2):448-54.
- 10) Hurst,M. Detection of myocardial injury during transvenous implantation of automatic cardioverter defibrillators. *J Am Coll Cardiol*. 1999. 34(2):402-8.
- 11) Rafai,N. Cardiac troponin T and Y, electrocardiographic wall motion analyses and ejection fractions in athletes. *Am J Cardiol*. 1999. 83(7):1085-9.

- 12) Shyu,G. Cardiac troponin I, CPK and CPK-MB after successful ACTP with o without stenting. *Am Heart J.* 1998. 135:862-7.
- 13) Ferjani,M. Circulating cardiac troponin T in myocardial contusion. *Chest.* 1997. 111(2):427-33.
- 14) Lee,H. Troponin T as a marker for myocardial ischemia in patient undergoing major noncardiac surgery. *Am J Cardiol.* 1996. 77(12):1031-6.
- 15) Alaa,E. Significance of mild transient release of CPK-MB after percutaneous coronary interventions. *Circulation.* 1996. 94:1528-36.
- 16) Hamm,CH. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *NEJM.* 1992. 327:146-50.
- 17) Johansen,O. Myocardial damage during ACTP as evidenced by troponin T measurements. *Eur Heart J.* 1998. 19:112-7.

- 18) Bertinchant,P. Relation of minor cardiac troponin I elevation to late cardiac events after uncomplicated elective successful ACTP for angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1999. 84(1):51-7.

- 19) Mockel,M. Troponin T in patients with low grade or atypical angina. Identification of a high risk group for short and long term cardiovascular events. *Eur Heart J.* 1998. 19(12):1802-7.

- 20) Topol,E. Patient stratification and its predictive value for cardiac event. *Eur Heart J.* 1998. 19 Suppl:K5-7.

- 21) Olatidoye,G. Prognostic role of troponin T vs I in unstable angina for cardiac events with meta analysis comparing published studies. *Am J Cardiol.* 1998. 81(12):1405-10.

- 22) Luscher,S. Applicability of cardiac troponin T and I early risk stratification in unstable coronary artery disease. *Circulation.* 1997. 96(8):2578-85.

- 23) Lindahl,B. Risk stratification in unstable coronary artery disease. Additive value of troponin T determinations and pre-discharge exercise tests. *Eur Heart J.* 1997. 18(5):762-70.

- 24) Magnus,E. Cardiac troponin T level for risk stratification in acute myocardial ischemia. NEJM. 335(18):1333-41.

- 25) Alaa,E. Defining the appropriate threshold of CPK elevation after percutaneous coronary interventions. Am Heart J. 1996. 131:1097-105.

- 26) Savage,P. Long term angiographic and clinical outcome after implantation of a ballon expandable stent in the native coronary circulation. J Am Coll Cardiol. 1994. 24(5):1207-12.

- 27) Knight,J. Increased platelet responsiveness following coronary stenting. Eur Heart J. 1998. 19(8):1239-48.

- 28) Kugelmass,D Elevation of the CPK-MB following otherwise successful directional coronary atherectomy and stenting. Am J Cardiol. 1994. 74(8):748-54.