



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
ESPECIALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**Evaluación de la troponina cardíaca I de alta sensibilidad como un  
biomarcador predictor de complicaciones cardiovasculares y mortalidad  
después de una cirugía no cardíaca**

**TESINA**

Que para obtener el grado de  
**Especialista en Bioquímica Clínica**

**PRESENTA**

QFB. Alejandro Millán Figueroa

**DIRECTOR DE TESINA**

DR. Iván Pérez Díaz



Ciudad Universitaria, Cd. Mx. Junio de 2016



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.

## Dedicatoria

A mi madre querida por todos sus consejos y sus enseñanzas además de ser una guerrera en el sendero de la vida, porque siempre ha estado en cada momento de mi vida y porque sin ella no hubiese llegado hasta donde ahora me encuentro por todo esto y más mil gracias mamá.

A Perla Mey Lin por su tiempo tan valioso que me ha otorgado y por esperarme cada vez que ha sido necesario, mil gracias por tu paciencia y apoyo.

A Summy Alejandra por tu granito de arena que has aportado en cada instante de mi vida mil gracias.

## Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México por todo lo que me ha otorgado a lo largo de mi carrera, porque en ella me he formado y he pasado gran parte de mi vida.

A mis profesores por la formación que me han brindado, al Dr. Iván Pérez por confiar en mí y por la paciencia con la que me condujo para la realización de este trabajo, al Dr. Juan Manuel con quien compartí horas de trabajo y por sus opiniones tan valiosas, al Dr. Manuel Galindo por sus críticas constructivas para la mejora de este trabajo.

A mis compañeros por su amistad incondicional, a la Bióloga Rosa María Dehesa por animarme a seguir adelante además de ser una persona de quien he aprendido mucho y a la Química Eugenia Zerón por su valioso apoyo a lo largo de mi vida profesional.

Quiero hacer mención especial a Carl Sagan quien aunque ya no se encuentra con nosotros ha influenciado mucho en mi vida gracias a su legado que nos ha dejado en cada uno de sus libros.

Sinceramente mil gracias a cada uno de ustedes.

## ÍNDICE GENERAL

<b>1 RESUMEN</b> .....	10
<b>2 INTRODUCCIÓN</b> .....	11
2.1 Evaluación del riesgo cardiovascular en cirugía no cardíaca.....	11
2.2 Índices de riesgo cardiovascular.....	14
2.3 Índice de Goldman.....	15
2.4 Índice de riesgo modificado de Goldman.....	15
2.5 Índice de riesgo cardíaco modificado de Detsky.....	17
2.6 Sistema clasificación ASA.....	18
2.7 Índice de riesgo Lee.....	19
2.8 Escala de riesgo Gupta.....	21
2.9 Uso de las troponinas como biomarcadores cardíacos.....	22
2.10 Producción y desarrollo de los anticuerpos monoclonales.....	23
2.11 Las troponinas cardíacas y su utilidad en la clínica.....	25
<b>3 JUSTIFICACIÓN</b> .....	27
<b>4 OBJETIVO GENERAL</b> .....	28
<b>5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	28
<b>6 HIPÓTESIS</b> .....	28
<b>7 METODOLOGÍA</b> .....	29
7.1 Población de estudio.....	29
7.2 Mediciones hs-cTnl.....	29
7.3 Principios biológicos la medición de hs-cTnl.....	30
7.4 Análisis estadístico.....	30
<b>8 RESULTADOS</b> .....	31
8.1 Niveles predictivos de hs-cTnl y su asociación con mayor riesgo de MACE y muerte.....	39
8.2 Supervivencia y relación con los niveles de hs-cTnl en circulación.....	40
8.3 Comparación estadística entre las AUC de las Curvas ROC según lo recomendado por De Long et al.....	46
8.4 Modelo predictivo hs-cTnl + Escala de riesgo Gupta.....	48
<b>9 DISCUSIÓN</b> .....	49

9.1 Comparación con estudios previos.....	51
<b>10 CONCLUSIÓN.....</b>	<b>52</b>
<b>11 BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>53</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 2.1.1 Estimación del riesgo quirúrgico según el tipo de cirugía o intervención</i> .....	14
<i>Tabla 2.5. 1 Índices de riesgo cardíaco de Goldman y Detsky</i> .....	17
<i>Tabla 2.6. 1 Sistema de clasificación del estado físico de la American Society of Anesthesiologists (ASA-PS). (Última aprobación por la Casa de Delegados de la ASA el 15 de octubre de 2014)</i> .....	19
<i>Tabla 2.7. 1 Índice de riesgo cardíaco revisado (Lee)</i> .....	20
<i>Tabla 8. 1 Comparación del comportamiento de la concentración de hsTnl</i> .....	33
<i>Tabla 8. 2 Características generales de la población</i> .....	34
<i>Tabla 8. 3 Cantidad de MACE que aparecen en cada cuartil y en cada grupo de acuerdo a las mediciones de hs-cTnl y su comparación entre cada uno de ellos.</i>	35
<i>Tabla 8.1. 1 Análisis bivariado de los puntos de corte de hs-cTnl preoperatoria a partir de los cuales se observa un incremento del riesgo de MACE o muerte. ....</i>	39
<i>Tabla 8.1. 2 Análisis multivariado (regresión de Cox) de los puntos de corte de hs-cTnl preoperatoria a partir de los cuales se observa un incremento del riesgo de MACE o muerte</i> .....	40
<i>Tabla 8.2. 1 Valores de la prueba Log-Rank en relación a las curvas de supervivencia Kaplan Meier en cada etapa del seguimiento</i> .....	41
<i>Tabla 8.2. 2 Comparación entre el área bajo la curva de hs-cTnl y las escalas de riesgo Gupta y Lee en todas las etapas del seguimiento para MACE y mortalidad</i> .....	45
<i>Tabla 8.2. 3 Puntos de corte con mejor rendimiento de acuerdo a la curva ROC para la predicción de MACE y muerte</i> .....	46
<i>Tabla 8.4. 1 Comparación de la capacidad predictiva de Gupta vs Gupta + hs-cTnl Preoperatoria</i> .....	48

## ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 2.9. 1 Complejo troponina en el aparato contráctil del miocardiocito. Tomado y modificado de Bardají A. ....</i>	<i>23</i>
<i>Figura 2.10. 1 Producción de anticuerpos monoclonales por medio de la técnica de hibridación. Tomado y modificado de Machado et al. ....</i>	<i>24</i>
<i>Figura 8. 1 Representación gráfica de los eventos en cada cuartil correspondientes a la tabla 8.3.....</i>	<i>37</i>
<i>Figura 8.2. 1 Curvas de supervivencia y de impacto Kaplan Meier para riesgo de MACE durante todas las etapas del seguimiento.....</i>	<i>42</i>
<i>Figura 8.2. 2 Curvas de supervivencia y de impacto Kaplan Meier para riesgo de muerte durante todo el seguimiento y al año de seguimiento.. ....</i>	<i>43</i>
<i>Figura 8.2. 3 Curvas características de Operación Receptor de la medición de hs- cTnl, escalas de riesgo Gupta y Lee. ....</i>	<i>44</i>
<i>Figura 8.3. 1 Comparación entre las AUC con base en el análisis ROC de las mediciones de los ensayos de hs-cTnl Vs escala de riesgo Gupta e índice de riesgo Lee.....</i>	<i>47</i>



## ABREVIATURAS

**ACC:** Colegio Americano de Cardiología (American College of Cardiology)  
**AHA:** Asociación Americana del Corazón (American Heart Association)  
**ASA:** Sociedad Americana de Anestesiólogos  
**ASA-PS:** estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (physical state of American Society of Anesthesiologists)  
**ATP:** adenosin trifosfato  
**AUC:** área bajo la curva (area under the curve)  
**CI:** cardiopatía isquémica  
**CMIA:** inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas  
**CV:** coeficiente de variación  
**DM:** diabetes mellitus  
**ECG:** electrocardiograma  
**EVC:** enfermedad vascular cerebral  
**HA:** hipertensión arterial  
**HDL:** lipoproteínas de alta densidad  
**HPGRT:** hipoxantina guanina fosforribosil transferasa  
**HR:** cociente de riesgos (hazard ratio)  
**hs-cTn:** troponina Cardíaca de alta sensibilidad  
**hs-cTnI:** troponina cardíaca I de alta sensibilidad (high-sensitive cardiac troponin I)  
**IC:** intervalo de confianza  
**ICC:** insuficiencia cardíaca congestiva  
**IM:** infarto al miocardio  
**INCMNSZ:** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"  
**LDL:** lipoproteínas de baja densidad  
**LoD:** límite de detección  
**MACEs:** eventos cardíacos adversos mayores  
**MICA:** infarto al miocardio y paro cardíaco (myocardial infarction and cardiac arrest)

**NSQIP:** programa nacional de mejora de la calidad quirúrgica (national surgical quality improvement program)

**PostOp:** post-operatoria

**PreOP:** pre operatoria

**Q:** cuartil

**ROC:** característica de operador receptor (receiver operating characteristics)

**URL:** unidades relativas de Luz

## 1. RESUMEN

Los exámenes de laboratorio juegan un papel muy importante en las decisiones médicas, esto se debe a que son de gran utilidad en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de un paciente y mejor aun cuando a través del uso de nuevas tecnologías se es capaz de detectar cantidades muy pequeñas del analito a estudiar. Sin embargo en medicina basada en la evidencia pocas pruebas de Laboratorio o ninguna identifican con certeza diagnóstica la enfermedad.

Las enfermedades cardiovasculares, son en la actualidad una de las principales causas de morbilidad y mortalidad hoy en día, estas engloban a todas aquellas afecciones del aparato cardiovascular sin importar su localización o su naturaleza. En el presente trabajo se examinaron cerca de 100 expedientes de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) que fueron sometidos a cirugía no cardíaca de riesgo intermedio o alto y que además contaron con la medición de troponina cardíaca I de alta sensibilidad (hs-cTnI) 24 horas antes y 24 horas después de la cirugía, recolectados de agosto del 2014 a marzo del 2016.

Se evaluó la utilidad de la medición en suero de la troponina I cardíaca de alta sensibilidad pre-operatoria (PreOp) y post-operatoria (PostOp) como un biomarcador predictor de eventos cardíacos adversos mayores (MACEs) a corto y largo plazo, se comparó su valor predictivo contra la escala de riesgo Gupta y Lee para complicaciones cardiovasculares, finalmente se construyó un modelo predictivo agregando la hs-cTnI a la escala de riesgo Gupta para mejorar la predicción de complicaciones cardiovasculares.

MACE se definió como síndrome coronario agudo, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva que requiere rehospitalización y revascularización coronaria por intervención coronaria percutánea o cirugía y muerte por cualquier causa.

## 2. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son un grupo de desórdenes del corazón y de los vasos sanguíneos. A nivel mundial, cada cuatro segundos ocurre un infarto agudo al miocardio y cada cinco segundos un evento vascular cerebral, y al menos una de cada tres personas pierde la vida por alguna patología relacionada con enfermedades cardiovasculares. En México, el 19% de mujeres y hombres de 30 a 69 años muere de enfermedades cardiovasculares, hay más de 17 millones de hipertensos, 14 millones de dislipidémicos, 6 millones de diabéticos, 35 millones de adultos con sobrepeso u obesidad y 15 millones con grados variables de tabaquismo. Entre estos desórdenes se incluyen:

- La cardiopatía coronaria: enfermedad de los vasos sanguíneos que irrigan el músculo cardíaco
- Las enfermedades cerebrovasculares: enfermedades de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro
- Las arteriopatías periféricas: enfermedades de los vasos sanguíneos que irrigan los miembros superiores e inferiores
- La cardiopatía reumática: lesiones del músculo cardíaco y de las válvulas cardíacas debidas a la fiebre reumática, una enfermedad causada por bacterias denominadas estreptococos
- Las cardiopatías congénitas: malformaciones del corazón presentes desde el nacimiento
- Las trombosis venosas profundas y embolias pulmonares: coágulos de sangre (trombos) en las venas de las piernas, que pueden desprenderse (émbolos) y alojarse en los vasos del corazón y los pulmones<sup>1</sup>

Los ataques al corazón suelen ser fenómenos agudos que se deben sobre todo a obstrucciones que impiden que la sangre fluya hacia el corazón o el cerebro. La causa más frecuente es la formación de depósitos de grasa en las paredes de los

vasos sanguíneos que irrigan el corazón o el cerebro, suelen tener su origen en la presencia de una combinación de factores de riesgo, tales como el tabaquismo, las dietas alta en grasas, la obesidad, la inactividad física, el consumo nocivo de alcohol, la hipertensión arterial, la diabetes y la hiperlipidemia.

Son nueve los factores de riesgo cardiovascular medibles y modificables: tabaquismo, hipertensión arterial, sobrepeso corporal, perímetro abdominal mayor a 90 cm, hiperlipidemias por aumento de colesterol total, disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL), aumento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos e hiperglucemia, representando el 90% del riesgo atribuible a la población para hombres y el 94% para mujeres, con estimaciones similares en la mayoría del mundo.<sup>1</sup>

## 2.1- Evaluación del riesgo cardiovascular en cirugía no cardíaca

La evaluación del riesgo cardiovascular preoperatorio en la cirugía no cardíaca es una consulta frecuente en la práctica diaria y las complicaciones cardiovasculares son una de las principales causas de morbimortalidad en el posoperatorio. Esto tiene implicaciones clínico-quirúrgicas, económicas y médico-legales.<sup>2</sup>

La estimación del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares tales como infarto agudo al miocardio, angina inestable, arritmias ventriculares graves, edema pulmonar y muerte, durante el perioperatorio de cirugía no cardíaca, permite una adecuada utilización de los recursos clínicos, métodos diagnósticos y medidas de prevención.<sup>3</sup>

Tras la cirugía no cardíaca, las complicaciones cardíacas dependen de los factores de riesgo relacionados con el paciente, del tipo de cirugía y de las circunstancias en que tiene lugar. Los factores de riesgo quirúrgicos que influyen en el riesgo cardíaco están relacionados con la urgencia, el carácter invasivo, el tipo y la duración del procedimiento así como los cambios en la temperatura corporal, la pérdida de sangre y las fluctuaciones en el balance de fluidos.

Cada intervención quirúrgica conlleva una respuesta al estrés. Esta respuesta se inicia por el daño tisular y está mediada por factores neuroendocrinos que puede inducir un desequilibrio simpaticovagal. Las alteraciones de los fluidos en el periodo perioperatorio aumentan el estrés quirúrgico, el cual a su vez aumenta la demanda miocárdica de oxígeno.

La cirugía también causa alteraciones en el balance de los factores protrombóticos y fibrinolíticos, que podrían producir un aumento de la trombogenicidad coronaria. La amplitud de estos cambios es proporcional a la complejidad y la duración de la intervención. Estos factores, junto con la posición del paciente, el control de la temperatura, la pérdida de sangre y el tipo de anestesia, pueden contribuir a la aparición de perturbaciones hemodinámicas desencadenantes de isquemia miocárdica e insuficiencia cardiaca congestiva (ICC).

La anestesia general, locorregional y neuroaxial difieren en el estrés causado por la cirugía. Las técnicas anestésicas menos invasivas pueden reducir la mortalidad temprana en pacientes con riesgo cardiaco intermedio-alto y limitan la aparición de complicaciones post-operatorias. Aunque los factores específicos del paciente son más importantes que los factores específicos de la cirugía para la predicción del riesgo cardiaco de la cirugía no cardiaca, no se debe ignorar la importancia que tiene el tipo de procedimiento quirúrgico.

Con respecto al riesgo cardiaco, las intervenciones quirúrgicas (entre ellas la cirugía abierta y las intervenciones endovasculares) se dividen, de manera amplia, en intervenciones de bajo riesgo, de riesgo intermedio y de riesgo alto, con unas tasas estimadas de eventos cardiacos (muerte cardiaca e infarto al miocardio) a los 30 días < 1%, del 1-5% y > 5% respectivamente (Tabla 2.1).<sup>4</sup>

Tabla 2.1.1 Estimación del riesgo quirúrgico según el tipo de cirugía o intervención <sup>a,b</sup>

Riesgo bajo: < 1%	Riesgo intermedio: 1-5%	Riesgo alto: > 5%
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirugía superficial</li> <li>• Mamas</li> <li>• Dental</li> <li>• Endocrina: tiroides</li> <li>• Ocular</li> <li>• Reconstructiva</li> <li>• Carotídea asintomática (endarterectomía o <i>stent</i> carotídeo)</li> <li>• Ginecológica menor</li> <li>• Ortopédica menor (meniscectomía)</li> <li>• Urológica menor (resección transureteral de próstata)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intraperitoneal: esplenectomía, reparación de hernia de hiato, colecistectomía</li> <li>• Carotídea sintomática (endarterectomía o <i>stent</i> carotídeo)</li> <li>• Angioplastia arterial periférica</li> <li>• Reparación endovascular de aneurisma</li> <li>• Cirugía de cabeza y cuello</li> <li>• Neurológica u ortopédica mayor (cirugía de cadera y columna)</li> <li>• Urológica o ginecológica mayor</li> <li>• Trasplante renal</li> <li>• Intratorácica no mayor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirugía aórtica y vascular mayor</li> <li>• Revascularización abierta de extremidades inferiores o amputación o tromboembolectomía</li> <li>• Cirugía de duodeno-páncreas</li> <li>• Resección de hígado, cirugía de vías biliares</li> <li>• Esofagectomía</li> <li>• Reparación de perforación intestinal</li> <li>• Resección de glándulas suprarrenales</li> <li>• Cistectomía total</li> <li>• Neumonectomía</li> <li>• Trasplante pulmonar o hepático</li> </ul>

<sup>a</sup>La estimación del riesgo quirúrgico se refiere al cálculo aproximado del riesgo de muerte cardiovascular e infarto de miocardio a los 30 días basado solo en la intervención quirúrgica específica y sin tener en cuenta las comorbilidades del paciente.

<sup>b</sup>Tomada y modificada de Steen et al<sup>4</sup>.

La importancia y la utilidad de la evaluación cardíaca preoperatoria dependen también de la urgencia de la cirugía. En caso de procedimientos quirúrgicos urgentes, como los requeridos por rotura de aneurisma aórtico abdominal, traumatismo mayor o perforación visceral, la evaluación cardíaca no alterara el curso o el resultado de la intervención, pero podría influir en el manejo del paciente durante el periodo inmediatamente perioperatorio. En el caso de enfermedades que no requieren tratamiento quirúrgico urgente, pero si preferente, como la cirugía de *bypass* para la isquemia aguda en extremidades o el tratamiento de obstrucciones intestinales, la morbimortalidad de la enfermedad subyacente sin tratamiento puede sobrepasar el riesgo cardíaco potencial asociado a la intervención.<sup>4</sup>

## 2.2 Índices de riesgo cardiovascular

A partir de la década de los sesenta se ha tratado de establecer y unificar datos clínicos que permitan predecir el riesgo de presentación de episodios coronarios en

pacientes intervenidos quirúrgicamente, por medio de análisis univariado y multivariado, como los de Goldman, Detsky y Lee.<sup>5</sup>

Estos índices son una combinación de múltiples variables que incluyen información clínica y de laboratorio que pueden ser usados para estimar la aparición de complicaciones cardiovasculares mayores en pacientes que serán sometidos a cirugía no cardíaca. Estos índices fueron derivados de pacientes quienes fueron candidatos a cirugía. Éstos no incluyeron pacientes con condiciones que fueron consideradas predictores mayores de riesgo en la guías del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana de Corazón (ACC/AHA) y que requerían manejo intensivo y a menudo la suspensión de la cirugía.

### 2.3 Índice de Goldman

Goldman et al. asignaron puntos a cada uno de los nueve factores clínicos y dividieron a 1001 pacientes quirúrgicos en cuatro clases de riesgo con base en la suma de puntos obtenidos cada uno.<sup>1</sup> El promedio de eventos cardíacos mayores perioperatorios varía desde 1% en la clase I (0 a 5 puntos) hasta 78% en la clase IV. El índice de Goldman es de fácil aplicación y le da un peso relativo a los factores de riesgo. Sin embargo, tiene las siguientes limitaciones:

- Hubo pocos pacientes con cirugía vascular dentro del estudio, y a pesar de su aplicación a tales pacientes, éstos permanecen sin mejora
- Este índice de riesgo fue desarrollado a partir de datos obtenidos a mediados de 1970, por consiguiente no refleja la modernización en anestesia, medicina o cirugía.

### 2.4 Índice de riesgo modificado de Goldman

Para simplificar su escala de riesgo, Goldman et al. monitorizaron 2893 pacientes (con promedio de edad 66 años) sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores no cardíacos e identificaron seis predictores independientes de complicaciones cardíacas mayores:



- Cirugía de alto riesgo (intraperitoneal, intratorácica o cirugía vascular suprainguinal)

- Historia de cardiopatía isquémica (antecedente de infarto al miocardio o prueba de esfuerzo positiva, dolor torácico típico para isquemia, tratamiento con nitratos, o electrocardiograma con ondas Q patológicas; no se tomó en cuenta antecedentes de revascularización coronaria, al menos que uno de los otros criterios para isquemia estuviera presente

- Historia de insuficiencia cardíaca
- Historia de enfermedad cerebrovascular
- Diabetes mellitus que amerite tratamiento con insulina
- Creatinina sérica preoperatoria > 2.0 mg/dL

El riesgo de complicaciones cardíacas mayores varía de acuerdo con el número de factores de riesgo que presente el paciente. Si uno incluye solamente a la muerte cardíaca, infarto al miocardio no fatal, paro cardíaco no fatal como eventos cardíacos mayores se obtienen los siguientes promedios de riesgo perioperatorio:

- Sin factores de riesgo: 0.4% (95% IC 0.1-0.8%)
- Un factor de riesgo: 1.0% (95% IC 0.5-1.4%)
- Dos factores de riesgo: 2.4% (95% IC 1.3-3.5%)
- Tres o más factores de riesgo 5.4% (95% IC 2.8-7.9%)

El índice cardíaco revisado de Goldman tiene un mayor valor predictivo que el índice original de Goldman o el índice de riesgo modificado de Detsky.

## 2.5 Índice de riesgo cardiaco modificado de Detsky

Detsky et al. agregaron la angina y el edema pulmonar a las variables originales de Goldman: la angina inestable dentro de los tres meses previos a la cirugía, angina estable que aparece con mínima actividad física y edema pulmonar reciente fueron asignados con un número de puntos que por consiguiente contribuían a incrementar el riesgo. La modificación de Detsky, al igual que el índice de Goldman, no podía tener suficiente poder discriminativo para identificar enfermedad arterial coronaria en pacientes en el borde más bajo del espectro del riesgo clínico; ambos índices pueden también sobrestimar el riesgo cardiaco en pacientes con enfermedad vascular (Tabla 2.5.1)<sup>6</sup>.

Tabla 2.5. 1 Índices de riesgo cardiaco de Goldman y Detsky<sup>a</sup>

Calificación de GOLDMAN Variable	Ptos.	Calificación de DETSKY Variable	Ptos
Edad > 70 años	5	Edad > 70 años	5
Infarto al miocardio < 6 meses	10	Infarto al miocardio < 6 meses	10
ECG. ritmo no sinusal o extrasístoles ventriculares	7	Infarto al miocardio > 6 meses	5
Extrasístoles ventriculares (> 5 p.m.)	7	Angina inestable < 3 meses	10
Ingurgitación venosa yugular o ritmo de galope	11	Edema pulmonar en < 1 semana	10
Estenosis aórtica	3	Edema pulmonar en el pasado	5
Cirugía de urgencia	4	Ritmo sinusal y extrasístoles auriculares	5
Cirugía de tórax, abdominal o aórtica	3	Ritmo no sinusal y extrasístoles ventriculares	5
Mal estado orgánico general	3	CCS clase III	10
		CCS clase IV	20
		Estenosis aórtica severa	20
		Cirugía de urgencia	10
		Mal estado orgánico general	5
Puntos totales posibles	53	Puntos totales posibles	120

Clase	Interpretación del índice de riesgo cardiaco modificado de Detsky	
	Puntos obtenidos	Porcentaje de complicaciones mayores
CLASE I	5-15	< 3%
CLASE II	16-30	3-15%
CLASE III	> 30	> 15%

Interpretación del índice de riesgo cardiaco de Goldman				
Clase	Puntuación Total	Ninguna o sólo complicaciones menores %	Complicaciones mayores %	Muerte cardiaca %
Clase I	0-5	99	0.7	0.2
Clase II	6-12	93	5	2
Clase III	13-25	86	11	2
Clase IV	> 26	22	22	56

\*ECG: Electrocardiograma.

<sup>a</sup>Tomado y modificado de Magdaleno et al<sup>6</sup>.

## 2.6 Sistema clasificación ASA

El sistema de clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA-PS, por sus siglas en inglés), es el método de evaluación que más utiliza el anestesiólogo previo al procedimiento de anestesia. Mediante la valoración pre-anestésica se determina el estado físico del sujeto que será intervenido quirúrgicamente. El concepto de clasificación de la ASA-PS lo sugirió en 1940 el Comité de la American Society of Anesthetist (Sociedad Americana de anestesiólogos) como una evaluación y registro subjetivo preoperatorio del estado general del paciente antes del procedimiento quirúrgico, con estratificación de la gravedad de la enfermedad en seis categorías, para proporcionar a los anestesiólogos o enfermeras anestesiólogos una terminología común.

En 1961, Dripps RD et al. modificaron la clasificación, denominándola sistema de puntuación del estado físico, que consistió en cinco categorías. En 1962, se realizaron cambios por la House of Delegates of American Society of Anesthesiologist (Cámara de Delegados de la ASA), agregando la letra «E» para el registro de cirugías de emergencia y en 1963, la ASA adoptó este sistema de clasificación. Actualmente, consiste en seis categorías, donde la sexta corresponde al paciente con muerte cerebral y candidato a donación de órganos (Tabla 2.6.1)<sup>7</sup>.

Tabla 2.6. 1 Sistema de clasificación del estado físico de la American Society of Anesthesiologists (ASA-PS). (Última aprobación por la Casa de Delegados de la ASA el 15 de octubre de 2014)<sup>a</sup>

ASA-PS	Estado físico preoperatorio	Ejemplos
<b>ASA-PS I</b>	Paciente sano	Saludable, no fumador, no o mínimo bebedor de alcohol
<b>ASA-PS II</b>	Paciente con enfermedad sistémica leve	Enfermedades leves pero sin limitaciones funcionales. Fumador, bebedor de alcohol, embarazo, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial bien controladas, enfermedad pulmonar leve
<b>ASA-PS III</b>	Paciente con enfermedad sistémica grave	Una o más enfermedades moderadas a severas con limitación funcional. Diabetes mellitus o hipertensión arterial mal controlada, obesidad mórbida, hepatitis activa, alcoholismo, marcapaso, moderada reducción de la fracción de eyección, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, infarto al miocardio > 3 meses
<b>ASA-PS IV</b>	Paciente con enfermedad sistémica grave que es una amenaza constante para la vida	Enfermedad grave mal controlada o en etapa final, incapacitante, posible riesgo de muerte. Infarto al miocardio < 3 meses, isquemia cardiaca permanente o disfunción severa de la válvula, reducción, reducción severa de la fracción de eyección, sepsis, insuficiencia renal crónica no sometidos a diálisis regularmente programada, coagulación intravascular diseminada
<b>ASA-PS V</b>	Paciente moribundo que no se espera que sobreviva en las siguientes 24 horas con o sin cirugía	Riesgo inminente de muerte Ruptura de aneurisma abdominal o torácico, trauma masivo, hemorragia intracraneal, isquemia intestinal o disfunción orgánica múltiple
<b>ASA-PS VI</b>	Paciente declarado con muerte cerebral cuyos órganos serán removidos para donación	Donador de órganos

La adición de la letra "E" denota la cirugía de emergencia (una emergencia se define como existente cuando la demora en el tratamiento del paciente conduciría a un aumento significativo de la amenaza a la vida o parte del cuerpo).

<sup>a</sup>Tomado y modificado de López et al<sup>7</sup>.

## 2.7 Índice de riesgo Lee

El índice Lee, que de hecho es una modificación del índice Goldman original fue desarrollado en un estudio prospectivo en el que se recogieron datos de 2893

pacientes sin seleccionar (y validado en otros 1422 pacientes) que fueron sometidos a un amplio espectro de procedimientos quirúrgicos, con un seguimiento sistemático durante la fase postoperatoria de los resultados cardiacos clínicamente relevantes. El índice Lee está formado por cinco determinantes clínicos independientes de eventos cardiacos perioperatorios graves: historia de cardiopatía isquémica, historia de enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardiaca, diabetes mellitus insulino dependiente y función renal afectada. La cirugía de alto riesgo es el sexto factor que se incluye en este índice. Cada uno de los factores aporta la misma contribución al índice (1 punto cada uno) y la incidencia de complicaciones cardiacas graves estimadas es del 0,4, el 0,9, el 7 y el 11% en pacientes con índices de 0, 1, 2 y  $\geq 3$  puntos, respectivamente. El área bajo la curva (AUC) de la curva característica de operador receptor (ROC) del grupo de datos utilizados para la validación se sitúa en 0,81, lo cual indica que este índice tiene una buena capacidad para discriminar a los pacientes con y sin riesgo de eventos cardiacos graves (Tabla 2.7.1).<sup>8</sup>

Tabla 2.7. 1 Índice de riesgo cardiaco revisado (Lee)<sup>a</sup>

<b>Factores de riesgo</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Cirugía de alto riesgo</li> <li>2) Historia de ACV/TIA</li> <li>3) Cardio patía isquémica (no revascularizada)</li> <li>4) Insulina preoperatoria</li> <li>5) Historia de insuficiencia cardíaca</li> <li>6) Creatinina &gt; 2mg</li> </ol>	
<b>Clase</b>	<b>Tasa eventos (IC 95%)</b>
<b>I (0 factor de riesgo)</b>	0.4 (0.05-1.5)
<b>II (1 factor de riesgo)</b>	0.9 (0.3-2.1)
<b>III (2 factores de riesgo)</b>	6.6 (3.9-10.3)
<b>III ( 3 o más factores de riesgo)</b>	11.0 (5.8-18.4)

<sup>a</sup>Tomado y modificado de Krauss et al<sup>2</sup>.

## 2.8 Escala de riesgo Gupta

Recientemente se ha desarrollado un nuevo modelo predictivo para la evaluación del riesgo intraoperatorio y post-operatorio de infarto al miocardio o paro cardíaco a partir de la base de datos del Programa Nacional de Mejora de la Calidad Quirúrgica (NSQIP). El modelo Programa Nacional de Mejora de la Calidad Quirúrgica-Infarto al Miocardio y Paro Cardíaco (NSQIP-MICA) se construyó a partir un conjunto de datos del año 2007, que reunía los datos de pacientes colectados en 180 hospitales y se validó con el grupo de datos de 2008; ambos grupos contienen más de 200 000 pacientes y tienen se observó una capacidad predictiva. La variable principal de valoración fue el infarto de miocardio o paro cardíaco durante y hasta 30 días después de la cirugía. Se identificaron cinco variables predictivas de infarto al miocardio/paro cardíaco perioperatorios:

1. El tipo de cirugía
2. El estado funcional del paciente
3. Títulos elevados de creatinina ( $> 130 \mu\text{mol/l}$  o  $> 1,5 \text{ mg/dl}$ )
4. La clase de la ASA
5. La edad

Este modelo se presenta como una calculadora interactiva de riesgo (<http://www.surgicalriskcalculator.com/miocardiacarrest>) de modo que el riesgo se puede calcular teniendo al paciente hospitalizado o en consulta de una manera fácil y precisa. Al contrario de otros métodos de estratificación del riesgo, el modelo NSQIP no establece una puntuación, sino que proporciona una estimación del riesgo según modelo de probabilidad de infarto al miocardio o paro cardíaco para un paciente individual.

Esta calculadora de riesgo fue más fiable que el índice de riesgo de Lee y, aunque su comportamiento fue ligeramente inferior en los pacientes vasculares, mantuvo su superioridad; sin embargo, algunas complicaciones cardíacas perioperatorias de interés para los clínicos, como el edema pulmonar y el bloqueo cardíaco completo,

no están consideradas en el modelo del NSQIP, debido a que estas variables no estaban incluidas en su base de datos. Por el contrario, el índice de Lee permite estimar el riesgo perioperatorio de edema pulmonar y de bloqueo cardiaco completo, además de la muerte y el infarto de miocardio (<http://www.mdcalc.com/revised-cardiac-risk-index-forpre-operative-risk/>).

En una reciente revisión sistemática de 24 estudios que incluían a más de 790 000 pacientes, se observó que el índice de Lee permitía discriminar moderadamente bien a los pacientes con bajo riesgo de los pacientes con alto riesgo de eventos cardiacos tras diferentes tipos de cirugía no cardiaca, pero su comportamiento fue inferior en la predicción de eventos cardiacos tras la cirugía vascular no cardiaca y en la predicción de la muerte. Por todas estas razones se puede afirmar que el modelo NSQIP y el índice de riesgo de Lee proporcionan perspectivas diagnosticas complementarias que pueden ayudar al profesional médico en el proceso de toma de decisiones. No obstante, los modelos de riesgo no deben dictar las decisiones sobre el manejo de un paciente, sino que se debe considerarlos un elemento más que tener en cuenta en el complejo proceso de evaluación, conjuntamente con la información más tradicional que se encuentra a disposición del médico.<sup>4</sup>

## 2.9 Uso de las troponinas como Biomarcadores Cardiacos

Las troponinas cardíacas son proteínas estructurales en el aparato contráctil de los miocitos cardíacos que se liberan en la circulación después de la muerte de los mismos y es el biomarcador preferido para la detección de lesión miocárdica<sup>9,10,11</sup>. El complejo troponina se encuentra localizado junto a la tropomiosina en el filamento de actina, está formado por tres subunidades diferentes: troponina C (proteína de unión al calcio), troponina T (proteína de unión a la tropomiosina) y troponina I que inhibe la actividad del adenosin trifosfato (ATP) una vez unida a la actina (proteína inhibidora, (Figura 2.9.1). Estas proteínas regulan la interacción entre la actina y miosina en el músculo estriado durante el fenómeno de contracción-relajación muscular.<sup>12,13</sup> La secuencia de aminoácidos de las subunidades T e I del miocardiocito es diferente a la del músculo esquelético, pues está codificada por

distintos genes. Estos pequeños fragmentos proteicos proporcionan la especificidad respecto del músculo esquelético y a la vez permiten utilizarse como epítomos para la preparación de anticuerpos monoclonales, que posibilitan su detección y cuantificación.<sup>12</sup>

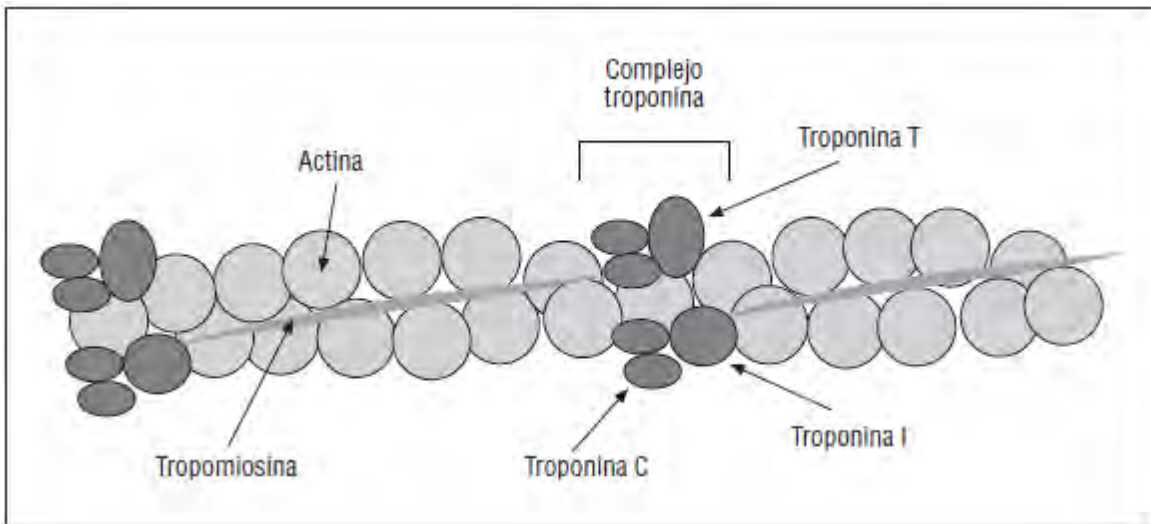


Figura 2.9. 1 Complejo troponina en el aparato contráctil del miocardiocito. Tomado y modificado de Bardají A<sup>14</sup>.

## 2.10 Producción y desarrollo de los anticuerpos monoclonales

La producción de anticuerpos monoclonales se estableció con la tecnología creada en 1975 por Georges Köhler y César Milstein, que consistía en la generación de una línea celular estable, secretora de un isotipo determinado de inmunoglobulina contra un antígeno específico, producto de la fusión de dos células diferentes por medios físicos y químicos (polietilenglicol-centrifugación, Figura 2.10.1).



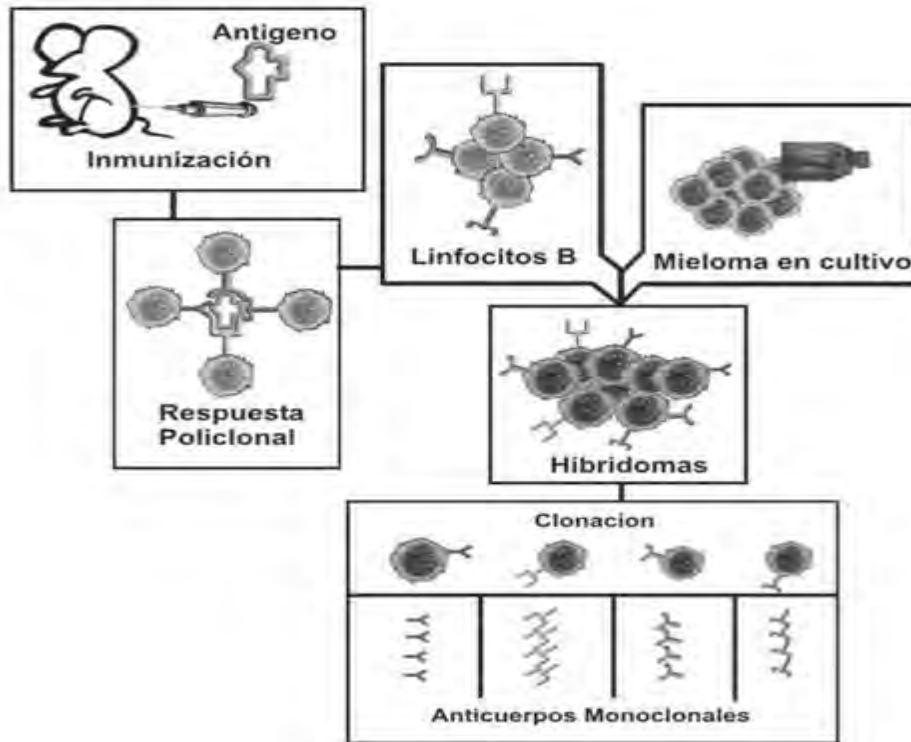


Figura 2.10. 1 Producción de anticuerpos monoclonales por medio de la técnica de hibridación.

Tomado y modificado de Machado et al<sup>15</sup>.

La primera célula involucrada es un linfocito B de un animal previamente inmunizado con el antígeno de interés, que aporta la memoria inmune y la capacidad de producir anticuerpos contra el antígeno específico. La segunda es una célula tumoral de mieloma no secretora de anticuerpos, deficiente en la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa (HGPRT), útil en el proceso de selección posterior de los hibridomas, que aporta su capacidad de división ilimitada (inmortalidad). De esta unión surge un tipo de célula inmortal con la capacidad virtualmente ilimitada de producción de anticuerpos monoclonales, llamada hibridoma. Dos características de la hibridación de estas células somáticas son de extremo valor: 1) es uno de los métodos básicos de producción de anticuerpos monoclonales contra un determinante antigénico conocido, y 2) se puede utilizar para identificar antígenos desconocidos presentes en una mezcla, puesto que cada hibridoma es específico para un solo determinante antigénico. En la actualidad se han incorporado técnicas

de biología molecular e ingeniería genética que han ampliado el horizonte de la generación de los anticuerpos monoclonales y sus usos.<sup>15</sup>

### 2.11 Las troponinas cardíacas y su utilidad en la clínica

El infarto al miocardio (IM) perioperatorio es una complicación grave después de la cirugía no cardíaca y se asocia con una mortalidad significativa. Se estima que un millón de pacientes mueren anualmente durante los primeros 30 días después de la cirugía y el IM es una de las principales causas. La identificación preoperatoria confiable de pacientes con alto riesgo de IM post-operatorio y/o muerte es actualmente inadecuada, pero puede conferir beneficios sustanciales a los pacientes ya que podrían implementarse medidas preventivas.<sup>16</sup>

Como resultado del flujo sanguíneo reducido que causa la oclusión vascular parcial o completa, el daño isquémico en el miocardio ocurre con la liberación transitoria de troponinas cardíacas de los miocitos en la circulación.<sup>17</sup>

La redefinición del IM en el año 2000 involucró a la troponina cardíaca como un importante criterio de diagnóstico. Un artículo publicado en 2009 por Reichlin et al, anunció el surgimiento de los ensayos llamados "troponina cardíaca de alta sensibilidad" (hs-cTn) por lo que los fabricantes continuamente introdujeron más análisis analíticamente sensibles, mientras que una multitud de estudios siguieron la promoción del desempeño diagnóstico de estos ensayos. Esto culminó en una definición formal de los ensayos de hs-cTn actualmente como sigue: un coeficiente de variación (CV) de 10% o menos en el percentil 99 de individuos sanos normales y la capacidad de medir troponina a un valor de concentración por encima del límite de detección (LoD) de al menos el 50% Idealmente > 95% de individuos sanos. Los beneficios percibidos de los ensayos de hs-cTn son muchos y variados. Ejemplos de ello son la reducción del percentil 99 midiendo la troponina en individuos sanos, mejorando así la sensibilidad diagnóstica y por ende logrando un diagnóstico acelerado del IM. Los ensayos se clasificaron en alta sensibilidad y contemporáneo, basándose en su precisión a bajas concentraciones (entre el cero y el percentil 99 de corte).<sup>18</sup>

Al aplicar estos ensayos, se han observado diferencias marcadas en la distribución de las concentraciones de hs-cTn entre los sexos, con valores más altos que se encuentran comúnmente en los hombres. En consecuencia, el Grupo de Tarea Mundial para el Diagnóstico del IM y el Grupo de Tarea sobre Biomarcadores Cardíacos de la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio han aprobado el uso de puntos de corte específicos de sexo para los ensayos hs-cTn. Esto ha generado un debate en curso y se ha planteado la preocupación de que tal enfoque agregue a la complejidad de la toma de decisiones y confunda a los clínicos.<sup>19</sup>

En general, los hombres desarrollan enfermedades cardiovasculares más temprano que las mujeres, lo que lleva a la idea errónea de que las mujeres tienen un menor riesgo de enfermedad cardiovascular. Durante la última década, los clínicos, los organismos profesionales, los responsables de la formulación de políticas y las aseguradoras se centraron en crear conciencia y reconocer la importancia de la enfermedad cardíaca en las mujeres, así como en mejorar la predicción y prevención del riesgo en las mujeres. A pesar de que las mujeres mayores corren un alto riesgo de eventos cardíacos, sigue habiendo una considerable falta de conciencia sobre el riesgo, lo que lleva a una menor comprensión y tratamiento, así como a un peor pronóstico a largo plazo en este grupo.<sup>17</sup>

Desde EL año 2000, las troponinas han sido el patrón bioquímico de oro para la detección del IM<sup>19</sup>. Independientemente de las muchas directrices disponibles y recomendaciones, la medición de las troponinas cardíacas ha superado ya cualquier otro biomarcador cardíaco propuesto hasta el momento, convirtiéndose así en el pilar para diagnosticar una amplia gama de lesiones miocárdicas<sup>20</sup>.

Los ensayos de hs-cTnI proporcionan una detección rápida, específica y sensible de la lesión miocárdica y, por lo tanto, son esenciales para el diagnóstico del IM. Hasta hace poco, la troponina cardíaca se utilizaba exclusivamente en el contexto quirúrgico para diagnosticar una lesión e infarto de miocardio perioperatorios. Estudios recientes proporcionan evidencia contundente de que incluso las

elevaciones menores de troponina cardiaca después de la cirugía se asocian con una mayor morbimortalidad cardiovascular<sup>16</sup>.

La medición de la troponina cardiaca es una parte integral del diagnóstico moderno y el trabajo de pronóstico para pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria y síndrome coronario agudo. En los últimos años, los ensayos altamente sensibles para troponinas cardíacas han revelado que la mayoría de los individuos mayores tienen niveles detectables de circulación la troponina I y T cardiaca a niveles inferiores a los utilizados como umbral clínico para el diagnóstico de isquemia miocárdica. Además, en personas mayores aparentemente sanas, existe evidencia de un mayor riesgo de eventos cardiovasculares incluso en aquellos que presentan concentraciones más altas de troponina cardíaca circulante pero que todavía están muy por debajo del nivel de diagnóstico para el síndrome coronario agudo.<sup>17</sup>

La tercera definición universal de IM incluye, como uno de los criterios para su diagnóstico, la detección de un aumento y/o caída del valor de troponina cardiaca con al menos una medición por arriba del percentil 99 de una población de referencia sana, en asociación con síntomas isquémicos, cambios en el electrocardiograma (ECG), demostración en imagen de nuevo daño miocárdico o la presencia de un trombo intracoronario por angiografía o autopsia<sup>21,22</sup>.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Hasta el momento, no se han descrito en población mexicana valores predictivos de troponina cardiaca I de alta sensibilidad (hs-cTnI) como biomarcador predictor de Eventos Cardiacos Adversos Mayores (MACEs) en pacientes sometidos a cirugía no cardiaca y debido a que la utilidad clínica en poblaciones asintomáticas es ampliamente desconocida, podría reflejar una predicción de estos eventos para poder dar un mejor seguimiento al paciente.

#### **4. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar los valores de la medición del biomarcador Troponina I cardiaca de alta sensibilidad 24 horas pre-operatorio y 24 horas post-operatorio como predictor de MACEs a corto y largo plazo en pacientes que fueron sometidos a cirugía no cardiaca de riesgo alto e intermedio en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubiran” (INCMNSZ).

#### **5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- ✓ Describir las características demográficas de los pacientes y su relación con los valores de hs-cTnI durante el perioperatorio
- ✓ Examinar los valores de hs-cTnI PreOp y PostOp
- ✓ Determinar la capacidad de la hs-cTnI para predecir la aparición de complicaciones cardiovasculares en el periodo perioperatorio.
- ✓ Deducir la utilidad de la hs-cTnI como predictor de complicaciones cardiovasculares en los pacientes estudiados.
- ✓ Verificar si existe relación entre comorbilidades y la concentración de troponinas así como su relación con la aparición de eventos cardiovasculares.

#### **6. HIPÓTESIS**

Con el advenimiento de nuevas tecnologías muy sensibles para cuantificar niveles en suero de hs-cTnI en concentraciones del grado de picogramos, al obtener los valores de la medición 24 horas antes y 24 horas post operatorio de este biomarcador en los pacientes sometidos a cirugía no cardiaca de riesgo alto e intermedio, se podrá predecir el riesgo de presentar algún MACE a corto y largo plazo.

## 7. METODOLOGÍA

### 7.1 Población de estudio

El estudio de cohorte y prospectivo longitudinal, se llevó a cabo en Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubiran” de agosto del 2014 a Enero del 2018. Se seleccionaron a los pacientes que se someterían a cirugías no cardíacas de riesgo intermedio o alto de acuerdo a la clasificación de la AHA y el ACC, incluyendo a los hombres  $\geq 45$  años y mujeres  $\geq 55$  años. Del expediente clínico se recabaron los datos demográficos y clínicos. Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que cumplieran al menos 2 factores de riesgo cardiovasculares tomados de las escalas de valoración de riesgo cardiovascular (Lee, Goldman y Detsky), los cuales fueron: historia o presencia de cardiopatía isquémica (CI), enfermedad vascular cerebral (EVC) o insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), diabetes mellitus (DM) dependiente de insulina, dislipidemia, insuficiencia renal, niveles de creatinina sérica  $\geq 2$  mg/dL o tratamiento sustitutivo renal, tabaquismo e hipertensión arterial (HA). El estudio fue aprobado por el comité de ética del Instituto, además de contar con la firma de consentimiento informado por parte de los participantes, el cual se ajusta a las directrices de la Ética Internacional de Investigación Biomédica en Humanos.

### 7.2 Mediciones de la hs-cTnI

A los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una medición de hs-cTnI 24 horas antes de la cirugía, así como 24 y 48 horas posteriores a la cirugía. Se cuantificó la hs-cTnI en suero utilizando el ensayo ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I (B3P253, Abbott Laboratories, Chicago, IL) por personal de laboratorio cegados a los datos del paciente y curso médico. En contraste con los ensayos estándar, el ensayo hs-cTnI posee una elevada precisión (coeficiente de variación  $\leq 10\%$  en el percentil 99) y alta sensibilidad (concentraciones medibles en al menos el 50% de individuos sanos por debajo del percentil 99). El límite superior de referencia correspondiente al valor del percentil general 99 de una población de

referencia sana fue de 26.2 pg/mL de acuerdo al inserto del ensayo (15.6 pg/mL para mujeres y 34.2 pg/mL para hombres).

### 7.3 Principios biológicos en la medición de hs-cTnI

El ensayo ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I (hs-cTnI) es un inmunoanálisis de 2 pasos que utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA).

En el primer paso se combina la muestra con micropartículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpos antitroponina I. La troponina cardíaca I presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas de antitroponina I. Después de un periodo incubación y de lavado, en el segundo paso se añade el conjugado de antitroponina I marcada con acridinio. Las soluciones activadora y preactivadora se añaden a la mezcla de reacción después de otro ciclo de incubación y lavado. La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de Luz (URL)

Existe una relación directamente proporcional entre la cantidad de cTnI presente en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico del ARCHITEC System. La concentración de cTnI se lee frente a una curva estándar establecida con calibradores que contienen cantidades conocidas de cTnI. El ensayo tiene un límite de detección que oscila entre 0-50 000 pg/mL.

### 7.4 Análisis estadístico

Evaluamos la normalidad de los datos con la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Las variables continuas se compararon con el uso de la prueba U de Mann-Whitney y las variables categóricas con el uso de la prueba chi-cuadrada de Pearson ( $\chi^2$ ). Las concentraciones de troponina se dividieron en cuartiles y los eventos ocurridos en cada cuartil se compararon con la prueba  $\chi^2$ . Calculamos los cocientes de riesgos (HR) con un intervalo de confianza (IC) para obtener los puntos de corte a partir de los cuales se incrementa el riesgo para la aparición de MACE y mortalidad a los 30 días, 1 año y en todo el seguimiento. Llevamos a cabo un análisis

multivariado mediante el modelo de regresión de Cox ajustado a las comorbilidades de los pacientes para evaluar la persistencia de las asociaciones entre hs-cTnI con MACEs y mortalidad. El índice de supervivencia se evaluó mediante la construcción de curvas de supervivencia Kaplan Meier y una prueba de Log Rank. Las curvas ROC se construyeron para evaluar el mejor rendimiento diagnóstico, la sensibilidad y especificidad del ensayo. Para comparar la capacidad predictiva de la hs-cTnI con respecto a las escalas de riesgo Gupta y Lee se hizo una comparación de cada AUC obtenidas del análisis ROC según lo recomendado por De Long et al<sup>23</sup>.

Por último se construyó un modelo logístico, para observar el beneficio que proporciona la hs-cTnI al ser agregada a la escala de riesgo Gupta. Todas las pruebas de hipótesis fueron de dos colas y los valores de  $P < 0.05$  se consideraron como indicadores estadísticamente significativos. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el uso de los paquetes IBM SPSS Statistics 21 para Windows, software XLSTAT 2017 y el software MedCal., versión 18.2.1 (MedCalc).

## **8. RESULTADOS**

Como resultado de nuestro estudio obtuvimos en un seguimiento de agosto de 2014 a diciembre de 2017 mediana= 602 días, un total de 93 pacientes elegibles que fueron sometidos a cirugía no cardíaca entre los años 2015 y 2016, entre estos 50 (53.76%) fueron hombres y 43 (46.24%) fueron mujeres los valores basales y 24 horas post quirúrgicos de las mediciones de hs-cTnI se obtuvieron en todos los casos, los valores de la medición 48 horas postquirúrgica sólo se pudo obtener en 71 pacientes por lo que esa medición fue descartada para nuestro estudio.

El análisis del comportamiento de las troponinas usando la prueba U de Man-Whitney se realizó agrupando los valores en pacientes totales, pacientes con MACE y pacientes sin MACE realizando después comparaciones entre cada grupo. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la concentración de troponinas pre y post operatorio en el grupo que presentó MACE en alguna etapa del seguimiento. En las demás comparaciones entre grupos, si se observó diferencia



estadísticamente significativa  $p < 0.05$  lo que significa que pacientes con predisposición a complicaciones cardiacas tenían valores basales de troponinas más elevados que el resto de la población y que el aumento en la concentración post operatorio fue probablemente ocasionado por el estrés quirúrgico al que fueron sometidos los pacientes (Tabla 8.1).

Nuestro desenlace primario fue la presentación de MACE en 17 pacientes (18.3%) 9 hombres y 8 mujeres de los cuales 10 de ellos fallecieron (58.8%) 4 fueron mujeres (40%) y 6 hombres (60%). No se encontró ninguna relación entre el sexo, escala de riesgo Lee y comorbilidades con la aparición de MACE, las características basales de los pacientes se describen en la (Tabla 8.2).

En los primeros 30 días 8 pacientes (8,6%) tuvieron un MACE y 4 de ellos (50%) murieron, otros 9 pacientes (9.6%) presentaron un MACE después de 30 días y hasta el fin del seguimiento de los cuales 6 de ellos (66.6%) murieron. Al separar en cuartiles los valores de hs-cTnI obtenidos en las mediciones, se observó que conforme la concentración de troponinas en circulación iba en aumento la cantidad de MACE observados fue más evidente siendo significativo en la agrupación del cuartil cuatro pre y post quirúrgico en todo el seguimiento y también en la pre quirúrgica al año de seguimiento  $p < 0.05$  en los dos casos, la diferencia de la agrupación en cuartiles entre la medición pre y post quirúrgica no reveló significancia estadística (Tabla 8.3 y Figura 8.1).

Tabla 8. 1 Comparación del comportamiento de la concentración de hsTnl

Variable	N	Valor Mínimo	Valor Máximo	Media	Desviación estándar	p-Value
hs-cTnl PreOP Totales	93	0.000	772.400	14.806	79.855	*0.001
hs-cTnl PostOp Totales	93	0.000	750.500	35.105	104.155	
hs-cTnl PreOp no MACE	76	0.000	52.600	5.642	7.893	**0.001
hs-cTnl PostOp no MACE	76	0.000	750.500	24.389	89.924	
hs-cTnl PreOp MACE	17	1.400	772.400	55.776	184.912	***0.116
hs-cTnl PostOp MACE	17	2.100	568.600	83.012	146.589	
hs-cTnl PreOp no MACE	76	0.000	52.600	5.642	7.893	****0.001
hs-cTnl PreOp MACE	17	1.400	772.400	55.776	184.912	
hs-cTnl PostOp no MACE	76	0.000	750.500	24.389	89.924	*****0.009
hs-cTnl PostOp MACE	17	2.100	568.600	83.012	146.589	

p-value calculado con prueba U de Mann-Whitney.

\*Comparación entre concentraciones de troponina pre operatorias y post operatorias del total de pacientes.

\*\* Comparación entre concentraciones de troponina pre operatorias y post operatorias de pacientes sin MACE

\*\*\* Comparación entre concentraciones de troponina pre operatorias y post operatorias de pacientes con MACE

\*\*\*\* Comparación entre concentraciones de troponina pre operatorias entre pacientes sin MACE y pacientes con MACE

\*\*\*\*\* Comparación entre concentraciones de troponina post operatorias entre pacientes sin MACE y pacientes con MACE

Tabla 8. 2 Características generales de la población.

	Muestra Total	Grupo No MACE	Grupo MACE	Grupo MACE		° p-value
				No Fallecidos	Fallecidos	
<b>Pacientes (%)</b>	93 (100)	76 ( 81.7)	17 (18.3)	7 (41.2)	10 (58.8)	
<b>Seguimiento en días (mediana)</b>	602	604	447			
<b>Hombres (%)</b>	50 (53.76)	41(53.95)	9 (52.5 )	3 (42.86)	6 (60.0)	*P= 0.940 **P=0.486
<b>Edad en años (media)</b>	67.1	67.4	66.7	69,7	64.1	
<b>Antecedente de cardiopatía isquémica (%)</b>	16 (17.2)	13(17.10)	3 (17.64)	1 (14.28)	2 (20.0)	*P= 0.957 **P=0.761
<b>Antecedente de insuficiencia cardíaca (%)</b>	13 (13.97)	9(11.84)	4 (23.52)	2 (28.57)	2 (20.0)	*P= 0.209 **P=0.682
<b>Antecedente de evento vascular cerebral (%)</b>	11 (11.82)	7 (9.21)	4 (23.52)	2 (28.57)	2 (20.0)	*P= 0.098 **P=0.682
<b>Hipertensión arterial sistémica (%)</b>	65 (69.89)	53 (69.73)	12(70.58)	5 (71.42)	7(70.0)	*P= 0.945 **P=0.949
<b>Diabetes mellitus tipo 2 (%)</b>	27 (29.03)	21 (27.63)	6 (35.29)	4 (57.14)	2(20.0)	*P= 0.529 **P=0.115
<b>Enfermedad renal crónica (%)</b>	30 (32.25)	24 (31.57)	6 (35.29)	3 (42.85)	2(20.0)	*P= 0.767 **P=0.464
<b>Tabaquismo (%)</b>	52 (55.91)	44 (57.89)	8 (47.05)	2 (28.57)	6(60.0)	*P= 0.713 **P=0.279
<b>Colesterol &gt;200 mg / dL (%)</b>	14 (15.05)	12 (15.78)	2 (11.76)	1 (14.28)	1(10.0)	*P= 0.478 **P=0.677
<b>HDL &lt;40 mg / dL (%)</b>	31 (33.33)	25 (32.89)	6 (35.29)	2(28.57)	4(40.0)	*P= 0.306 **P=0.784
<b>TFG &lt;60 ml / min / m<sup>2</sup> (%)</b>	18 (19.35)	14(18.42)	4(23.52)	3 (42.85)	1 (10.0)	*P= 0.828 **P=0.184
<b>Malignidad</b>	39 (41.93)	32 (42.10)	7 (41.17)	1 (14.28)	6 (60.0)	*p= 0.944 **p= 0.059
<b>Lee I (%)</b>	41 (44.08)	34(44.73)	7(41.17)	2(28.57)	5(50.0)	*P=0.533 **P=0.690
<b>Lee II (%)</b>	26 (27.95)	22(28.94)	4(23.52)	2 (28.57)	2 (20.0)	*P=0.533 **P=0.690
<b>Lee III (%)</b>	18 (19.35)	15(19.73)	3(17.64)	1 (14.28)	2(20.0)	*P=0.533 **P=0.690
<b>Lee IV (%)</b>	8 (8.60)	5(6.57)	3(17.64)	2 (28.57)	1 (10.0)	*P=0.533 **P=0.690

En la tabla de la página anterior, se muestra que no se encontró relación entre comorbilidades y la aparición de MACE y mortalidad  $p > 0.05$  en todos los casos.

° Prueba chi-cuadrada de Pearson.

\* Comparación entre grupo sin MACE vs grupo MACE.

\*\* Comparación entre grupo MACE No Fallecidos vs MACE Fallecidos.

Abreviaciones: MACE, Evento Cardíaco Adverso Mayor. HDL, lipoproteínas de alta densidad. TFG, tasa de filtrado glomerular. Lee, referente al índice Lee de riesgo cardíaco.

Tabla 8. 3 Cantidad de MACE que aparecen en cada cuartil y en cada grupo de acuerdo a las mediciones de hs-cTnI y su comparación entre cada uno de ellos.

	Valores de Q pg/mL	Totales	No MACE	MACE	MACE Vivos	MACE Fallecidos	P-value
<b>hs-cTn I PreOp</b>							
Q1 S total (%)	<b>0 - 2.3</b>	25	23 (92)	2 (8)	1 (50)	1 (50)	
Q1 1 año (%)		25	24 (96)	1 (4)	0 (0)	1 (100)	
Q1 1 mes (%)		25	24 (96)	1 (4)	0 (0)	1 (100)	
Q2 S total (%)	2.31 - 3.8	22	20 (90.9)	2 (9.1)	1 (50)	1 (50)	*0.894
Q2 1 año (%)		22	21(95.5)	1 (4.5)	1 (100)	0 (0)	*0.926
Q2 1 mes (%)		22	21 (95.5)	1 (4.5)	1 (100)	0 (0)	*0.926
Q3 S total (%)	3.81 - 7.05	22	19 (86.4)	3 (13.6)	2 (66.6)	1 (33.3)	**0.511
Q3 1 año (%)		22	19 (86.4)	3 (13.6)	2 (66.6)	1 (33.3)	**0.161
Q3 1 mes (%)		22	20 (90.9)	2 (9.1)	2 (10)	0 (100)	**0.423
Q4 S total (%)	<b>7.06 - 772.4</b>	24	14 (58.3)	10 (41.7)	3 (30.0)	7 (70.0)	***0.001
Q4 1 año (%)		24	17 (70.8)	7 (29.2)	2 (28.6)	5 (71.4)	***0.006
Q4 1 mes (%)		24	20 (83.3)	4 (16.7)	1 (25)	3 (75)	***0.102
<b>hs-cTn I PostOp (24 horas)</b>							
Q1 S total (%)	<b>0 - 3.3</b>	24	21 (87.5)	3 (12.5)	1 (33.3)	2 (66.6)	
Q1 1 año (%)		24	22 (91.7)	2 (8.3)	1 (50)	1 (50)	
Q1 1 mes (%)		24	22 (91.7)	2 (8.3)	1 (50)	1 (50)	
Q2 S total (%)	3.31 - 6.25	22	20 (90.9)	2 (9.1)	1 (50)	1 (50)	*0.711
Q2 1 año (%)		22	20 (90.9)	2 (9.1)	1 (50)	1 (50)	*0.927
Q2 1 mes (%)		22	20 (90.9)	2 (9.1)	1 (50)	1 (50)	*0.927
Q3 S total (%)	6.26 - 16.7	23	20 (87)	3 (13)	3 (100)	0 (0)	**0.790
Q3 1 año (%)		23	20 (87.0)	3 (13)	3 (100)	0 (0)	**0.573
Q3 1 mes (%)		23	21 (91.3)	2 (8.7)	2 (100)	0 (0)	**1.0
Q4 S total (%)	<b>16.71-750.5</b>	24	15 (62.5)	9 (37.5)	2 (22.2)	7 (77.8)	***0.005
Q4 1 año (%)		24	19 (79.2)	5 (20.8)	0 (0)	5 (100)	***0.178
Q4 1 mes (%)		24	22 (91.7)	2 (8.3)	0 (0)	2 (100)	***0.957

hs-cTnI PostOp-PreOp (Diferencia)							
Q1 S total (%)	<b>-203.8-0.1</b>	23	18 (78.3)	5 (21.7)	2 (40.0)	3 (60.0)	
Q1 1 año (%)			19 (82.6)	4 (17.4)	2 (50.0)	2 (50.0)	
Q1 1 mes (%)			20 (87.0)	3 (13.0)	1 (33.3)	2 (66.6)	
Q2 S total (%)	0.11-1.3	25	23 (92.0)	2 (8.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	*0.178
Q2 1 año (%)			23 (92.0)	2 (8.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	*0.326
Q2 1 mes (%)			23 (92.0)	2 (8.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	*0.568
Q3 S total (%)	1.31-6.2	22	19 (86.4)	3 (13.6)	2 (66.6)	1 (33.3)	**0.916
Q3 1 año (%)			19 (86.4)	3 (13.6)	2 (66.6)	1 (33.3)	**0.985
Q3 1 mes (%)			20 (90.9)	2 (9.1)	2 (100)	0 (0)	**0.864
Q4 S total (%)	6.21- <b>747</b>	23	16 (69.6)	7 (30.4)	2 (82.6)	5 (71.4)	***0.082
Q4 1 año (%)			20 (87.0)	3 (13)	0 (0)	3 (100)	***0.982
Q4 1 mes (%)			22 (95.7)	1 (4.3)	0 (0)	1 (100)	***0.402

En esta tabla, se encuentran los niveles de hs-cTnI agrupados en cuartiles y la incidencia de MACE y mortalidad en cada uno. Observándose que: 1) No hay diferencia en la incidencia de MACE entre el Q1 vs Q2, así como entre Q3 vs Q1+Q2, respecto a los valores PreOp de hs-cTnI. 2) A excepción del primer mes de seguimiento los pacientes con un nivel de hs-cTnI PreOp en el Q4 presentaron mayor incidencia de MACE que los pacientes en los cuartiles inferiores  $p < 0.05$ . 3) Respecto a los valores de hs-cTnI a las 24 horas PostOp no hay diferencia significativa en la incidencia de MACE, excepto al comparar el Q4 vs los cuartiles inferiores en el seguimiento total  $p < 0.05$ . 4) En la diferencia de hs-cTnI PostOp-PreOP, se observan más muertes cuando la hs-cTnI difiere más de 6 pg/mL en la medición PostOp correspondiente al cuartil cuatro con respecto a la hs-cTnI basal.

Abreviaciones: MACE, evento cardíaco adverso mayor. hs-cTnI, troponina cardíaca I de alta sensibilidad. PreOp, preoperatoria. PostOp, post-operatoria. Q, cuartil

p-value calculado con prueba Chi-cuadrada de Pearson

\*Comparación de incidencia de MACE en Q2 contra Q1.

\*\*Comparación de incidencia de MACE en Q3 contra Q1+Q2.

\*\*\*Comparación de incidencia de MACE en Q4 contra Q1+Q2+Q3.

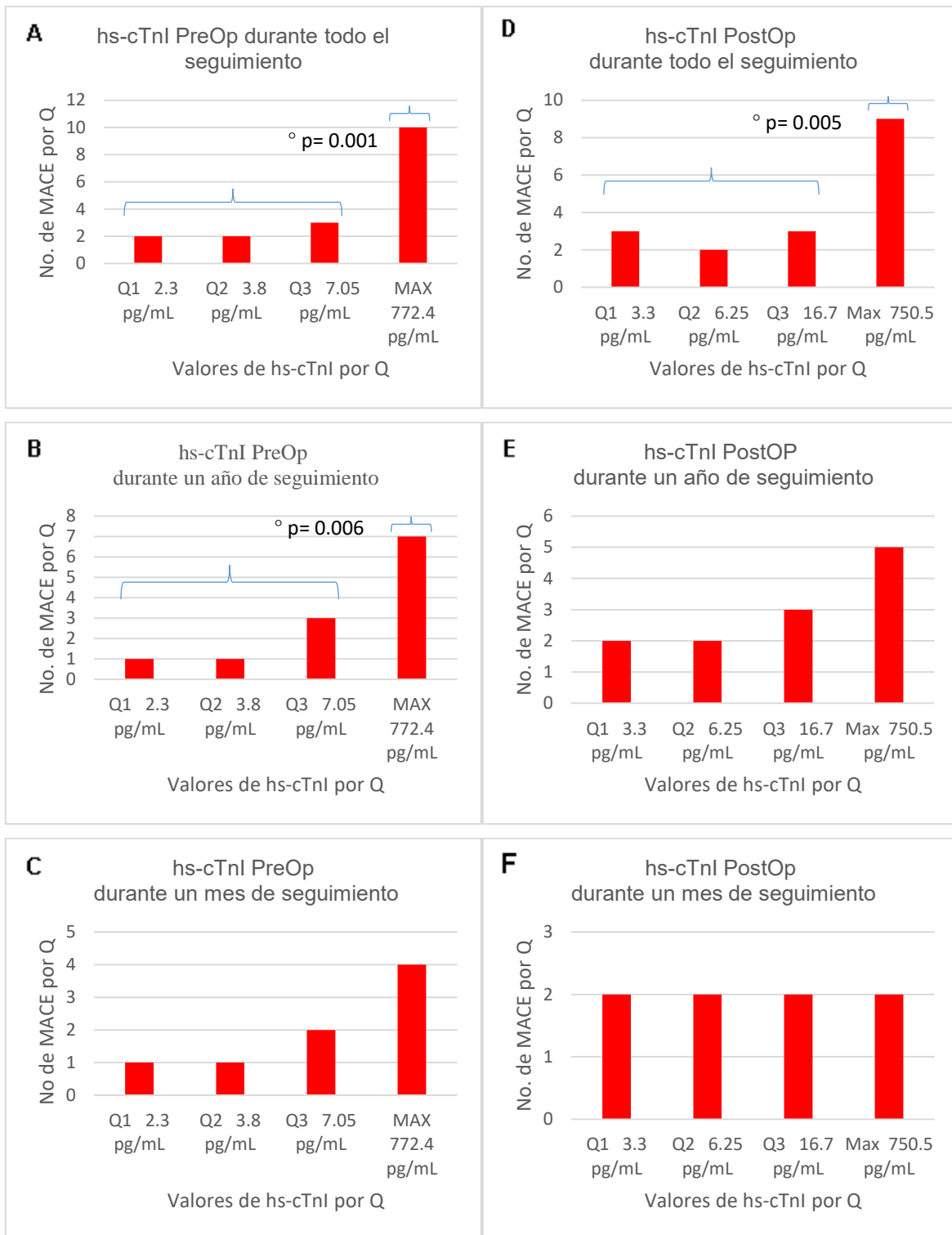


Figura 8. 1 Representación gráfica de los eventos en cada cuartil correspondientes a la tabla 8.3.

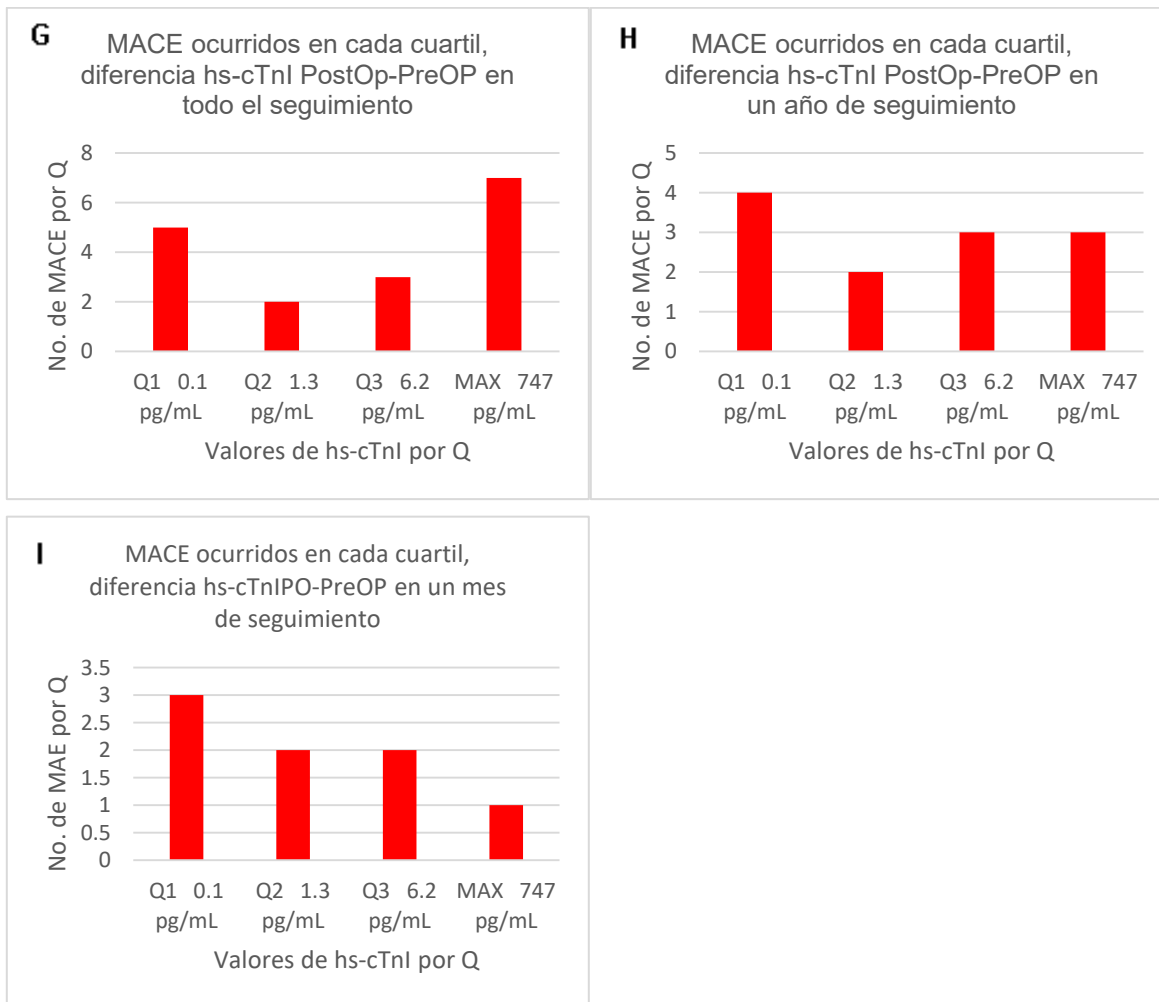


Figura 8.1 cont. Representación gráfica de los eventos en cada cuartil.

° Prueba chi-cuadrada de Pearson (se muestran únicamente las comparaciones que resultaron significativas). Agrupación en cuartiles de las concentraciones obtenidas en la medición de hs-cTnI realizadas a los pacientes y la aparición de MACE en cada cuartil, obsérvese que a partir del segundo cuartil en la medición hs-cTnI preoperatoria (gráficos A,B,C) el número de MACE va en aumento lo mismo que en la medición postOp (gráficos D,E,F) lo que significa que a mayor concentración de hs-cTnI mayor riesgo de MACE, sin embargo en la representación de la diferencia entre hs-cTnI PostOp-PreOp (gráficos G,H,I), el primer cuartil nos indica que la hs-cTnI PostOp no siempre aumenta después de la cirugía sino que esta puede disminuir.

Abreviaciones: MACE, evento cardíaco adverso mayor. hs-cTnI, troponina cardíaca I de alta sensibilidad. PreOp, preoperatoria. PostOp, postoperatoria. Q, cuartil.

## 8.1 Niveles predictivos de troponina cardíaca I y su asociación con mayor riesgo de MACE y Muerte

Para determinar el riesgo de MACEs y muerte a partir de donde se observó un incremento de riesgo con base a las concentraciones de hs-cTnI en circulación sanguínea se calculó el hazard ratio (HR) con un intervalo de confianza (IC) del 95% a través de un análisis bivariado, no encontrándose incremento de riesgo significativo para mortalidad al mes del seguimiento (Tabla 8.1.1).

En un segundo modelo de riesgos proporcionales de Cox multivariado, ajustado por historial de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca congestiva, evento vascular cerebral, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica, colesterol >200 mg/dL, lipoproteínas de alta densidad menor a 40 mg/dL, tasa de filtración glomerular reducida, malignidad así como a la escala de riesgo Lee, el riesgo para los pacientes con una hs-cTnI preoperatoria aumentó considerablemente en todos los casos, no encontrándose incremento de riesgo significativo para mortalidad al mes de seguimiento (Tabla 8.1.2).

*Tabla 8.1. 1 Análisis bivariado de los puntos de corte de hs-cTnI preoperatoria a partir de los cuales se observa un incremento del riesgo de MACE o muerte.*

	<b>HR MACE en todo el seguimiento (IC 95 %)</b>	<b>HR MACE al año de seguimiento (IC 95 %)</b>	<b>HR MACE al mes de seguimiento (IC 95 %)</b>
<i>Punto de corte hs-cTnI PreOP pg/mL</i>	>3.4 3.37 (1.039-10.935)	>3.3 7.6 (1.023-56.434)	>6.2 4.074 (1.023-56.434)
	<b>HR muerte en todo el seguimiento (IC 95 %)</b>	<b>HR muerte al año de seguimiento (IC 95 %)</b>	<b>HR muerte al mes de seguimiento (IC 95 %)</b>
<i>Punto de corte hs-cTnI PreOP pg/mL</i>	>4.2 4.65 (1.043-20.739)	>4.5 9.5 (1.192-75.699)	-----

En esta tabla, se muestran los puntos de corte de hs-cTnI PreOp a partir de los cuales se observó, en el modelo bivariado, un incremento de riesgo para MACE y muerte en cada etapa del seguimiento. No se encontró incremento de riesgo significativo de muerte al mes del seguimiento.

Abreviaciones: hs-cTnI, troponina cardíaca I de alta sensibilidad. MACE, evento cardíaco adverso mayor. PreOp, preoperatoria. HR, hazard ratio. IC, intervalo de confianza.



Tabla 8.1. 2 Análisis multivariado (regresión de Cox) de los puntos de corte de hs-cTnl preoperatoria a partir de los cuales se observa un incremento del riesgo de MACE o muerte.

	<b>HR MACE en todo el seguimiento (IC 95 %)</b>	<b>HR MACE al año de seguimiento (IC 95 %)</b>	<b>HR MACE al mes de seguimiento (IC 95 %)</b>
<i>Punto de corte hs-cTnl PreOp pg/mL</i>	>3.4 6.48 (1.63-25.72)	>3.3 14.1 (1.59-124.71)	> 6.2 12.03 (1.44-100.33)
	<b>HR muerte en todo el seguimiento (IC 95 %)</b>	<b>HR muerte al año de seguimiento (IC 95 %)</b>	<b>HR muerte al mes de seguimiento (IC 95 %)</b>
<i>Punto de corte hs-cTnl PreOp pg/mL</i>	>4.2 6.25 (1.08-35.97)	>4.5 13.52 (1.37-133.57)	-----

Modelo ajustado para edad, sexo y comorbilidades descritas en la Tabla 8.2, a partir de los cuales se observó, un incremento de riesgo para MACE y mortalidad en todas las etapas del seguimiento. No se encontró incremento de riesgo significativo de muerte al mes del seguimiento.

Abreviaciones: hs-cTnl, troponina cardíaca I de alta sensibilidad. MACE, evento cardíaco adverso mayor. PreOp, preoperatoria. HR, hazard ratio. IC, intervalo de confianza.

## 8.2 Supervivencia y relación con los niveles de troponina cardíaca I en circulación

Durante las diferentes etapas del seguimiento la supervivencia acumulada observada en las curvas Kaplan-Meier sin riesgo de MACE y mortalidad en los pacientes que tuvieron concentraciones preoperatorias en circulación por arriba de los puntos de corte encontrados a través del HR fue significativamente menor Log Rank <0.05 (Tabla 8.2.1) en cada etapa del seguimiento en comparación con aquellos pacientes que tenían concentraciones por debajo de esos puntos de corte, observándose una separación muy marcada entre cada curva (Figuras 8.2.1 y 8.2.2).

Tabla 8.2. 1 Valores de la prueba Log Rank en relación a las curvas de supervivencia Kaplan Meier en cada etapa del seguimiento.

<b>Evento ocurrido y etapa del seguimiento</b>	<b>Punto de corte con aumento de riesgo (HR) pg/mL</b>	<b>Prueba Log Rank (Mantel-Cox)</b>
<b>MACE en todo el seguimiento</b>	> 3.4	0.035
<b>MACE al año de seguimiento</b>	>3.3	0.018
<b>MACE al mes de Seguimiento</b>	>6.2	0.035
<b>Muerte en todo el seguimiento</b>	>4.2	0.031
<b>Muerte al año de seguimiento</b>	>4.5	0.013

Los valores de la prueba Log Rank indican que los pacientes con mediciones basales por arriba de los puntos de corte a partir de los cuales se incrementa el riesgo, tienen menor índice de supervivencia acumulada sin riesgo de MACE y muerte en cada etapa del seguimiento.

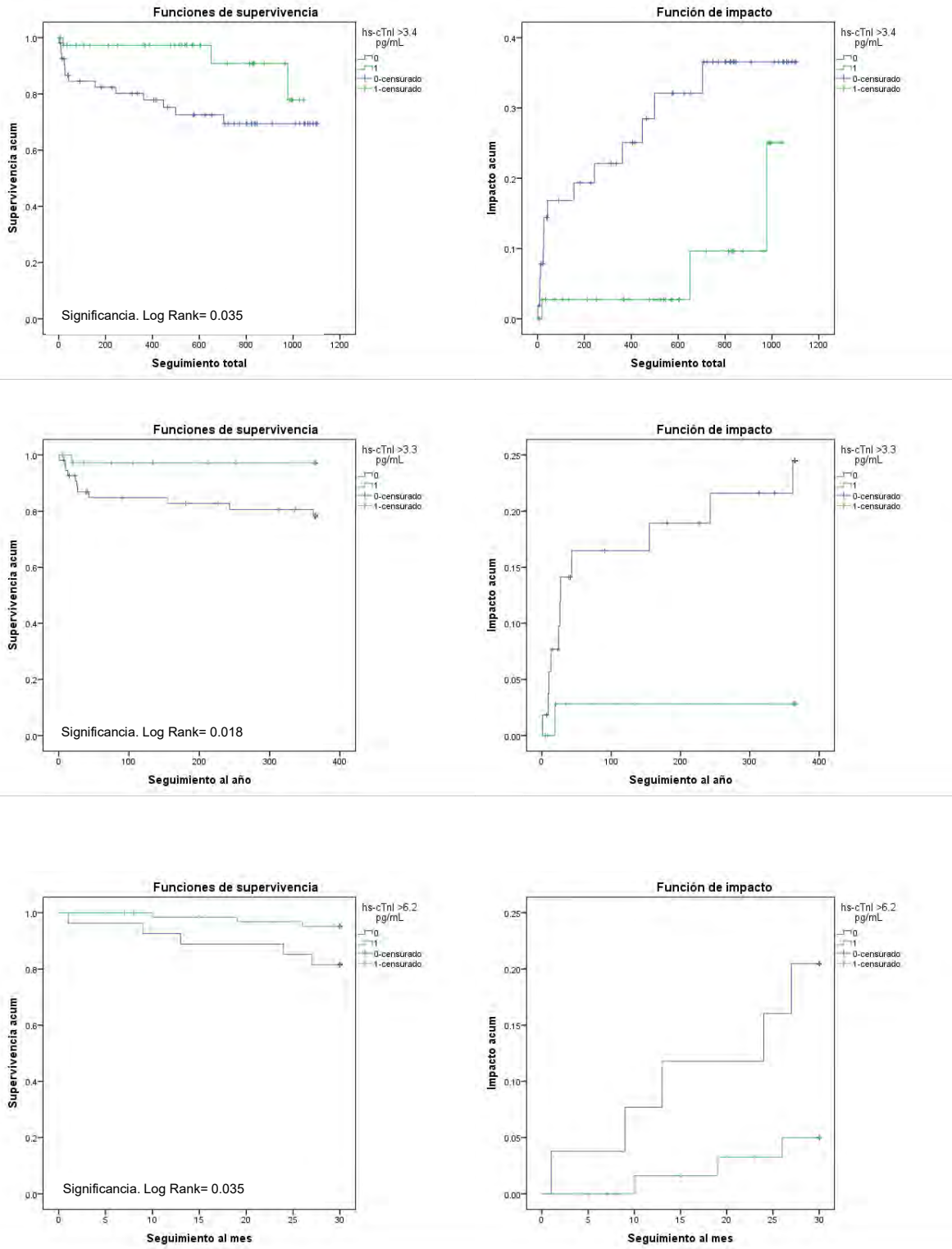


Figura 8.2.1 Curvas de supervivencia y de impacto Kaplan Meier para riesgo de MACE durante todas las etapas del seguimiento. 0; referente a los pacientes que tuvieron un MACE, 1; referente a los pacientes que no tuvieron un MACE.

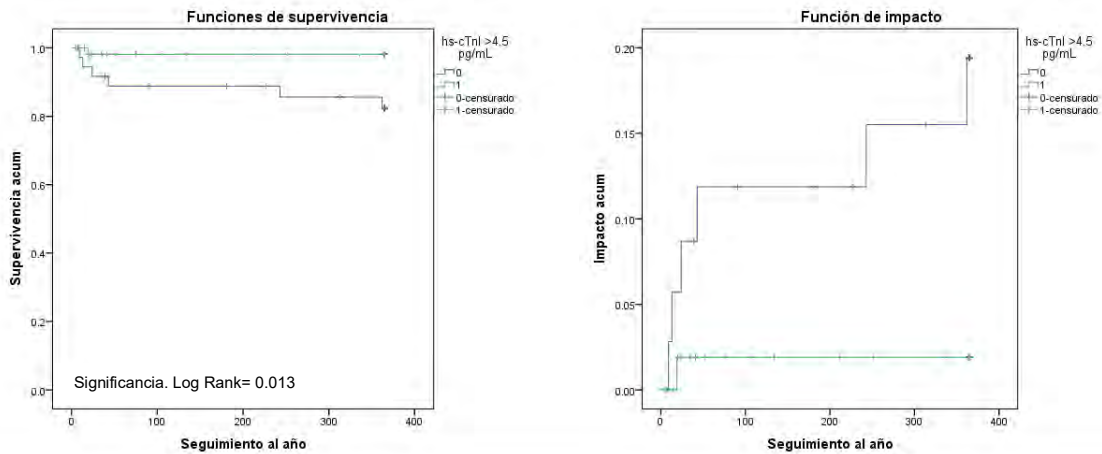
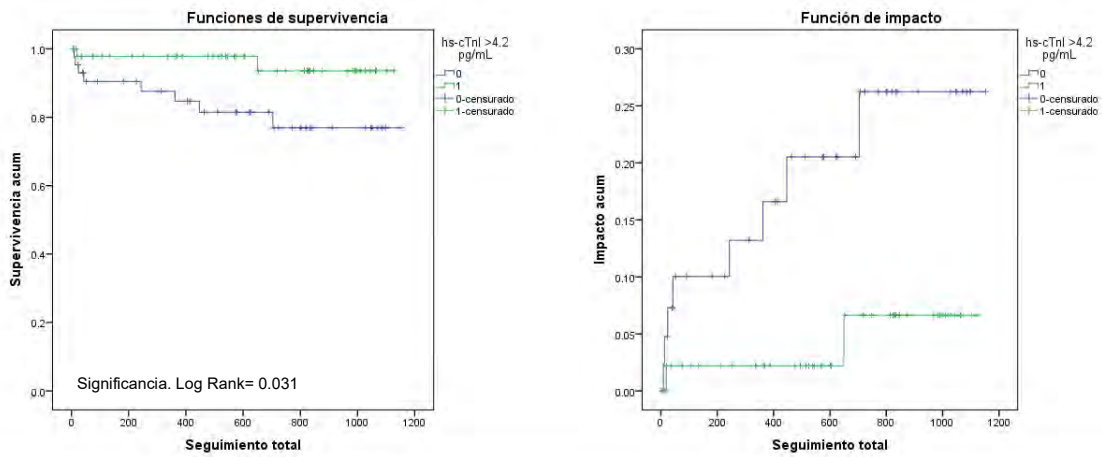


Figura 8.2. 2 Curvas de supervivencia y de impacto Kaplan Meier para riesgo de muerte durante todo el seguimiento y al año de seguimiento. 0; referente a los pacientes que fallecieron, 1; referente a los pacientes vivos. Abreviaciones: MACE, evento cardíaco adverso mayor. PreOp, preoperatorio. hs-cTnI, troponina cardíaca I de alta sensibilidad.

La Figura 8.2.3 muestra las curvas características operativas del receptor en relación a la concentración de troponina preoperatoria y las escalas de riesgo Lee y Gupta para la predicción de MACE y muerte durante todo el seguimiento. Las AUC de la hs-cTnI mostraron ser mayores con respecto a la escala de riesgo Gupta y Lee (Tabla 8.2.2).

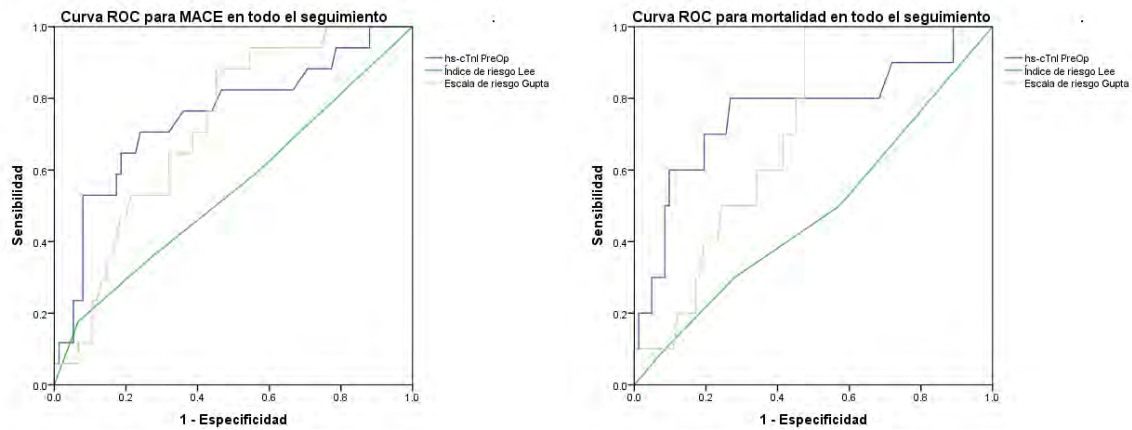


Figura 8.2.3 Curvas características de Operación Receptor de la medición de hs-cTnI, escalas de riesgo Gupta y Lee.

Tabla 8.2. 2 Comparación entre el área bajo la curva de hs-cTnI y las escalas de riesgo Gupta y Lee en todas las etapas del seguimiento para MACE y mortalidad

<b>Área bajo la curva MACE (IC 95 %)</b>			
	hs-cTnI	Escala Gupta	Índice Lee
<b>Todo el seguimiento</b>	0.750 (0.649-0.834)	0.720 (0.616-0.808)	0.546 (0.439-0.650)
<b>A un año de seguimiento</b>	0.763 (0.662-0.845)	0.659 (0.553-0.755)	0.516 (0.409-0.621)
<b>A un mes de seguimiento</b>	0.691 (0.586-0.783)	0.524 (0.417-0.629)	0.515 (0.408-0.620)
<b>Área bajo la curva Muerte (IC 95 %)</b>			
	hs-cTnI	Escala Gupta	Índice Lee
<b>Todo el seguimiento</b>	0.762 (0.662-0.845)	0.713 (0.609-0.802)	0.480 (0.413-0.625)
<b>A un año de seguimiento</b>	0.755 (0.655-0.839)	0.688 (0.583-0.781)	0.510 (0.404-0.616)
<b>A un mes de seguimiento</b>	0.690 (0.585-783)	0.528 (0.422-0.633)	0.517 (0.410-0.623)

En la tabla, se puede apreciar un área bajo la curva de la troponina cardíaca I mayor en todas las etapas del seguimiento para MACE y muerte en comparación con las escalas de riesgo Gupta e índice de riesgo Lee, lo que le da una mayor utilidad pronóstica.

Abreviaciones: IC, intervalo de confianza. hs-cTnI, troponina cardíaca I de alta sensibilidad.

El mejor rendimiento diagnóstico del ensayo en la predicción de MACE y muerte de acuerdo a las curvas ROC con base en la medición de hs-cTnI se muestra en la (tabla 8.2.3) para cada etapa del seguimiento para riesgo de MACE y mortalidad, además de mostrarse la sensibilidad y especificidad así como el valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la prueba. Cabe destacar que encada una de las curvas el valor predictivo negativo en todas las etapas del seguimiento fue mayor al 92% lo que nos indica una gran capacidad del ensayo para descartar un MACE a corto y largo plazo.

Tabla 8.2. 3 Puntos de corte con mejor rendimiento de acuerdo a la curva ROC para la predicción de MACE y muerte.

	Punto de corte hs-cTnI (pg/mL)	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
<b>MACE</b> <b>Todo el seguimiento</b>	6.1	0.706	0.763	0.400	0.921
<b>MACE</b> <b>Un año de seguimiento</b>	6.1	0.750	0.741	0.300	0.952
<b>MACE</b> <b>Un mes de seguimiento</b>	6.9	0.625	0.765	0.200	0.956
<b>Muerte</b> <b>Todo el seguimiento</b>	6.1	0.80	0.735	0.267	0.968
<b>Muerte</b> <b>Un año de seguimiento</b>	6.1	0.857	0.721	0.200	0.984
<b>Muerte</b> <b>Un mes de seguimiento</b>	7.4	0.750	0.775	0.130	0.986

En esta tabla se muestran los puntos de corte con mayor rendimiento para la predicción de MACE y muerte en cada etapa del seguimiento obtenidos con base en el análisis ROC, nótese que la prueba ofrece un valor predictivo negativo muy alto, esto le confiere a la prueba un alto valor clínico para descartar un MACE o muerte a corto y largo plazo.

Abreviaciones: ROC, característica operativa del receptor. hs-cTnI, troponina cardíaca I de alta sensibilidad. MACE, evento cardíaco adverso mayor. VPP, valor predictivo positivo. VPN, valor predictivo negativo.

### 8.3 Comparación estadística entre las AUC de las curvas ROC según lo recomendado por De Long et al

La comparación de las AUC entre los ensayos de hs-cTnI y la escala de riesgo Gupta no demostró ser estadísticamente significativa más una que la otra, sin embargo ambas mostraron un mejor comportamiento predictivo Vs el índice de riesgo Lee en todo el seguimiento  $p= 0.0387$  hs-cTnI Vs Lee y  $p= 0.0271$  escala de riesgo Gupta Vs índice de riesgo Lee (Los valores p para todas las demás comparaciones no fueron significativos (Figura 8.3.1).

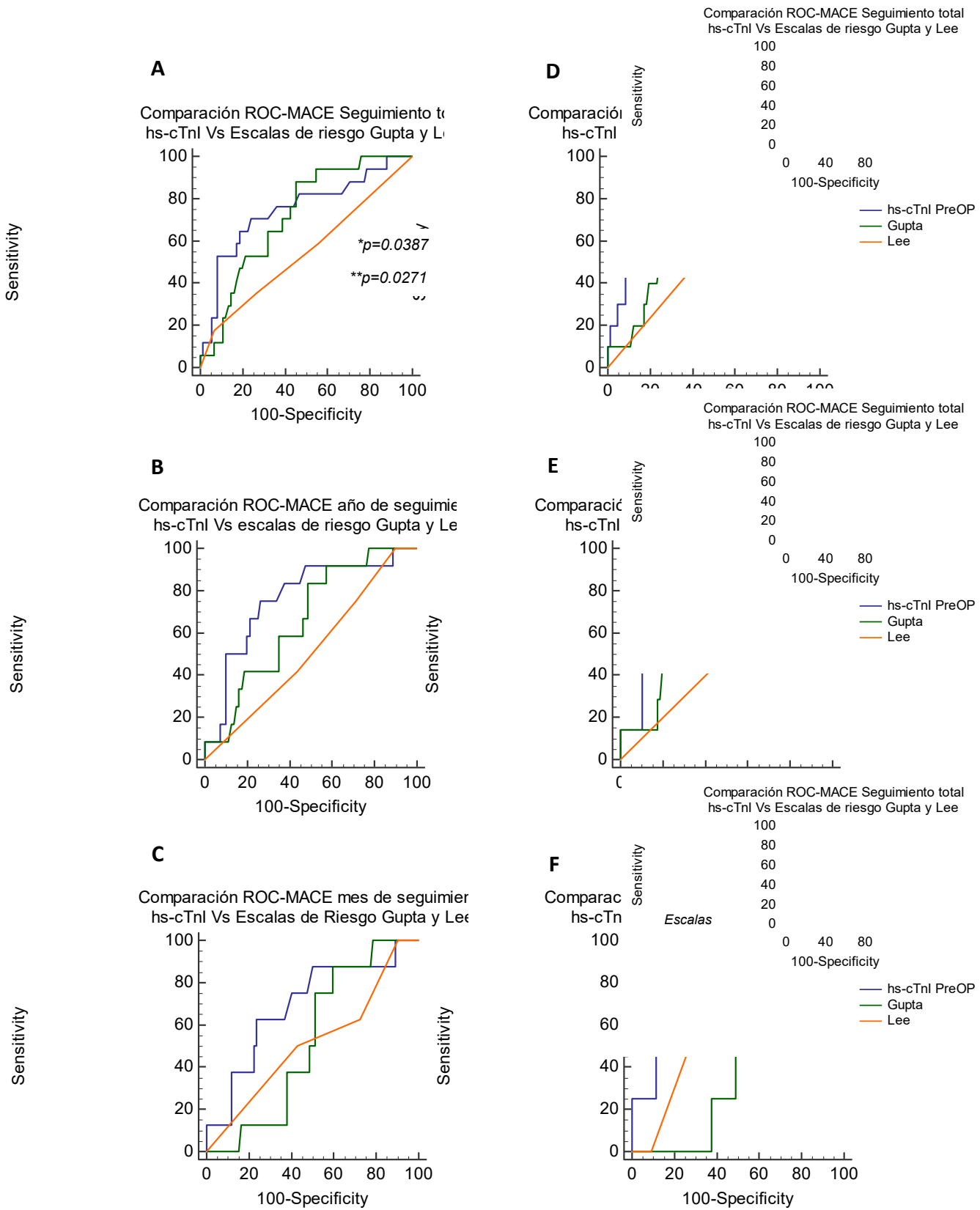


Figura 8.3. 1 Comparación entre las AUC con base en el análisis ROC de las mediciones de los ensayos de hs-cTnI Vs escala de riesgo Gupta e índice de riesgo Lee. Se encontró diferencia significativa para MACE entre



AUC de \*hs-cTnI Vs índice de riesgo Lee, así como también escala de riesgo \*\*Gupta Vs índice de riesgo Lee en todo el seguimiento gráfica (A), a un año y un mes de seguimiento no se observó diferencia significativa gráficas (B y C). Por otro lado las comparaciones entre AUC para riesgo de muerte, gráficos (D,E y F) tampoco mostraron diferencia significativa en ninguna etapa del seguimiento. Comparaciones realizadas con una n= 92 por falta de datos para la escala de riesgo Gupta en un paciente. Abreviaciones: AUC, área bajo la curva. ROC, característica operativa del receptor. hs-cTnI, troponina cardíaca I de alta sensibilidad. MACE, evento cardíaco adverso mayor. PreOp, preoperatoria.

#### 8.4 Modelo predictivo hs-cTnI + Escala de riesgo Gupta

Finalmente, al realizar modelos de regresión logística para evaluar la capacidad predictiva de la escala de riesgo Gupta Vs escala de riesgo Gupta + hs-cTnI PreOp, usando los puntos de corte del HR, se observó un mayor coeficiente de determinación ( $R^2$ ) y porcentaje pronosticado con la combinación de Gupta + hs-cTnI PreOp respecto a la escala de riesgo Gupta, mejorando así considerablemente la predicción de MACE y muerte en un seguimiento a largo plazo siendo estadísticamente significativo (Tabla 8.4.1).

Tabla 8.4. 1 Comparación de la capacidad predictiva de Gupta vs Gupta + hs-cTnI Preoperatoria.

	Escala Gupta			Escala Gupta + hs-cTnI Pre operatoria		
	Prueba Ommnibus	R cuadrado de Nagelkerke	Porcentaje Pronosticado	Prueba Ommnibus	R cuadrado de Nagelkerke	Porcentaje Pronosticado
MACE en todo el seguimiento	0.010	0.559	52.9	0.002	0.630	64.7
MACE al año de seguimiento	0.138	0.488	33.3	0.005	0.688	66.7
MACE al mes de seguimiento	0.181	0.565	50	0.190	0.581	62.5
MUERTE en todo el seguimiento	0.013	0.678	40	0.003	0.768	80
MUERTE al año de seguimiento	0.052	0.715	57.1	0.002	0.933	85.7

La adición de la hs-cTnI a las variables que forman parte de la escala de riesgo Gupta aumenta el porcentaje pronosticado.

## 9. DISCUSIÓN

Este estudio de cohorte prospectivo con pacientes no seleccionados examinó el rendimiento predictivo del ensayo de troponina cardíaca I de alta sensibilidad para predecir eventos cardíacos adversos mayores y muerte a corto y largo plazo. Presentamos cuatro hallazgos importantes.

Primero identificamos relaciones sólidas entre la troponina I cardíaca de alta sensibilidad en circulación medida a través de un ensayo de alta sensibilidad y la aparición de MACE, esta relación graduada se observó incluso con niveles de hs-cTnI por debajo del percentil 99 en nuestra población estudiada. Los pacientes que tuvieron un MACE o murieron presentaron concentraciones basales de troponina cardíaca I en circulación mayores (mediana= 12 pg / mL) *versus* los pacientes que no presentaron ninguna complicación cardiovascular a lo largo de todo el seguimiento (mediana= 3.5 pg / mL). Estos hallazgos añaden más apoyo al creciente cuerpo de evidencia de que la troponina I cardíaca es un marcador específico de la necrosis de los miocardiocitos y están relacionados con el riesgo de futuros eventos cardiovasculares, .<sup>17</sup> No obstante, se especula que las rupturas clínicamente silenciosas de las placas coronarias desencadenan microembolizaciones y, por consiguiente, el desprendimiento de troponina de los cardiomiocitos a través de las ampollas membranosas<sup>9</sup>.

En segundo lugar, la cirugía incrementó los niveles de troponina en circulación en los pacientes que no presentaron ningún evento cardiovascular y no se encontró relación entre las comorbilidades y escala de riesgo Lee con la aparición de MACE  $p > 0.05$  en todos los casos ni tampoco relación entre los paciente que murieron. Nuestros resultados demuestran que los pacientes con lesión miocárdica están en alto riesgo, independientemente de las covariables aquí estudiadas.

En tercer lugar, cuando se estratificó en cuartiles, hubo una asociación graduada con incrementos escalonados de MACE y muerte con el aumento de hs-cTnI con individuos en el cuartil más alto  $p = 0.001$  en todo el seguimiento y  $p = 0.006$  al año

comparada con los cuartiles inferiores, en nuestro estudio observamos que el riesgo de MACE y muerte se comienza a elevar con la concentración de hs-cTnI PreOp de la siguiente forma: pacientes con una medición >3.3 pg/mL tienen 14.1 veces más riesgo de sufrir un MACE a un año posterior a la cirugía, con una concentración >6.2 pg/mL tienen 12 veces más riesgo de sufrir un MACE en el primer mes de la cirugía, e incluso con una cifra >4.5 pg/mL tienen 13.5 veces mayor riesgo de morir por cualquier causa en el primer año del postoperatorio. Sin embargo, los puntos de corte con un mejor rendimiento son: >6.0 pg/mL para MACE y muerte en el primer año, >6.8 pg/mL para MACE al mes y >7.3 pg/mL para muerte al mes. Estos últimos tienen mayor proximidad con lo propuesto para población general (>6 pg/mL)<sup>24</sup>.

En cuarto lugar, el ensayo de troponina cardíaca I de alta sensibilidad puede permitir descartar con fiabilidad la aparición de MACE a corto y largo plazo en muchos pacientes sobre la base de la medición inicial debido a que el valor predictivo negativo de todos los puntos de corte mencionados fue >92% similar a lo previamente reportado en otros estudios<sup>24</sup>, por lo que su principal utilidad estaría representada en identificar a aquellos pacientes que, a pesar de tener factores de riesgo cardiovasculares, no requieran mayor abordaje en la evaluación preoperatoria. Nuestro estudio también sugiere que al combinar el ensayo hs-cTnI con la escala de riesgo Gupta la capacidad predictiva de la troponina aumenta. Sin embargo, se requieren estudios adicionales con un mayor número de pacientes que confirmen el valor agregado de la hs-cTnI PreOp a la escala de riesgo Gupta, además de determinar el impacto, así como el costo-efectividad de la prueba.

Las fortalezas de nuestro estudio es que, hasta donde sabemos, es el primero realizado hasta el momento con cTn I de alta sensibilidad que analiza el riesgo para los distintos desenlaces con concentraciones PreOp por debajo del percentil 99, así como el primero en comparar la capacidad predictiva de la escala de riesgo Gupta con la adición de hs-cTnI PreOp a la misma.

Las limitaciones de este estudio son que:

1. La población para nuestro estudio fue muy pequeña, nuestra hipótesis es que la troponina cardíaca de alta sensibilidad puede predecir eventos cardíacos adversos mayores a corto y largo plazo, sin embargo se necesitan estudios grandes y multicéntricos para confirmar esta hipótesis.
2. La población seleccionada de alto riesgo puede no ser representativa de la población quirúrgica general.
3. Nuestros análisis incluyeron pacientes sometidos a diversos procedimientos quirúrgicos según nuestra definición inicial de la población estudiada.

### 9.1 Comparación con estudios previos

La asociación de la troponina I preoperatoria y la aparición de MACE y/o mortalidad a 30 días y a largo plazo encontrada en nuestro estudio es consistente con lo publicado en otros estudios, que concluyen que la cTn en este caso la T post operatoria sin una característica isquémica se asoció positivamente a mayor riesgo de evento cardiovascular.<sup>25</sup>

Otro estudio basado en un metaanálisis también concluye que una elevada concentración de troponina cardíaca aunque dentro del rango normal, se asoció con un mayor riesgo de incidentes cardiovasculares.<sup>9</sup> Finalmente con respecto a los puntos de corte que encontramos de acuerdo a una evaluación crítica publicada,<sup>19</sup> el riesgo cardiovascular comienza a aumentar a concentraciones muy por debajo del percentil 99. Indicando valores de corte de hs-cTnI (Abbott) de 3-5 pg/mL y 4-7 pg/mL en mujeres y hombres, respectivamente, parecen optimizar la sensibilidad y la especificidad pronóstica.

## **10. CONCLUSIÓN**

El ensayo troponina cardiaca I de alta sensibilidad en concentraciones basales 24 horas preoperatorias, por arriba de los puntos de corte que proponemos para pacientes sometidos a cirugía no cardiaca, se asocian de forma independiente al desarrollo de MACE y muerte.

La medición de hs-cTnI preoperatoria muestra una capacidad predictiva similar a la escala de riesgo Gupta para el desarrollo de MACE y muerte a un mes de seguimiento. Sin embargo la combinación de la escala de riesgo GUPTA + hs-cTnI basal por arriba de los puntos de corte propuestos aumentan la capacidad predictiva de MACE y muerte a largo plazo.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez JC, Bobadilla ME, Dimas B, Gómez M, González G. Enfermedad cardiovascular : primera causa de morbilidad en un hospital de tercer nivel. **Rev Mex Cardiol.** 2016;27(s3):s98-s102.
2. Krauss J, Falconi M, et al. Consenso de evaluación del riesgo cardiovascular en cirugía no cardíaca. **Rev Arg Cardiol.**2005;73(5):381–396.
3. Yovanovichs Y. Evaluación de riesgo cardiovascular en cirugía no cardíaca. **Rev Med Clin Condes.** 2007;18(3):265-271.
4. Dalby S, et al. Guía de práctica clínica de la ESC / ESA 2014 sobre cirugía no cardíaca : evaluación y manejo cardiovascular. **Rev Esp Cardiol.** 2014;67(12):1–43.
5. Pantoja HJ, Fernández H, Guevara WL. Índices cardíacos de Goldman , Detsky y Lee. **Rev Colomb de Anestesiol.** 2014;42(3):184–191.
6. Magdaleno GE, Páez LM. Análisis retrospectivo de los índices de riesgo cardíaco de Goldman y Detsky utilizados en la cirugía electiva no cardíaca. **Rev Sanid Milit Mex.** 2010;64(5):224–232.
7. López GP, Torres OG. Variabilidad de la clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos entre los anestesiólogos del Hospital General de México. **Rev Mex Anestesiol.** 2017;40(3):190–194.
8. Poldermans D et al. Guía de práctica clínica para la valoración del riesgo cardíaco preoperatorio y el manejo cardíaco perioperatorio en la cirugía no cardíaca. **Rev Esp Cardiol.** 2010; 62(12):1e–56e.
9. Willeit, P. et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentration and Risk of First-Ever Cardiovascular Outcomes in 154,052 Participants. **J. Am. Coll. Cardiol.** 2017; 70: 558–568.
10. Li, P. et al. Performance characteristics of a high-sensitivity cardiac troponin assay using plasma and whole blood samples. **Clin. Biochem.** 2017:17–20.
11. Linden ND et al. Prognostic value of basal high-sensitive cardiac troponin levels on mortality in the general population. **Medicine.** 2016;95(52):1-9.

12. Corona JC, Adalid D, López L, Domínguez M. Nuevas pruebas diagnósticas para la determinación de troponina I en pacientes con cardiopatía isquémica. **Med Int Mex.** 2015;31:**551-558**.
13. Müller K, Zott M. Diagnóstico de isquemia e infarto perioperatorio. **Rev. Chil. Anest.** 2013;42:**48-54**.
14. Bardají A. El papel de las troponinas en el diagnóstico y el pronóstico de los síndromes coronarios agudos. **Rev Esp Cardiol Supl.** 2005;5:**19c-25c**.
15. Machado NP, Tellez GA, Castaño. Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. **Asociación Colombiana de Infectología.** 2006;10(3):**186-197**.
16. Nagele P et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Prediction and Diagnosis of Myocardial Infarction and Long-Term Mortality after Non- Cardiac Surgery. **Am Heart J.** 2013;166(2):**325-332**.
17. Lewis JR et al. Association Between High-Sensitivity Cardiac Troponin I and Cardiac Events in Elderly Women. **J. Am. Heart Assoc.** 2017; 6: **1-13**.
18. Ungerer JPJ, Pretorius CJ. High-sensitivity cardiac troponin: Do think twice, it's not all right. **Clin. Chem. Lab. Med.** 2017;55:**1669-1671**.
19. Eggers KM, Lindahl B. **Impact of sex on cardiac troponin concentrations- A critical appraisal.** **Clin. Chem.** 2017;63(9):**1457-1464**.
20. Lippi G et al. Analytical evaluation of the new Beckman Coulter Access high sensitivity cardiac troponin I immunoassay. **Clin. Chem. Lab. Med.** 2017;56: **1-5**.
21. Thygesen K et al. Expert Consensus Document Third Universal Definition of Myocardial Infarction. ESC/ACCF/AHA/WHF. 2012:2020-2035.
22. Thygesen K et al. Third universal definition of myocardial infarction. **Nat. Rev. Cardiol.** 2012;9(11):**620-633**.

23. DeLong ER, DeLong DM. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. ***Biometrics***. 1988;44:837–845.
24. Blankenberg S *et al*. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population : the BiomarCaRE consortium. **European Heart Journal**. 2016;37:2428–2437.
25. Devereaux MD *et al*. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. **JAMA**. 2017;317(16):1642–1651.