

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Temas de actualidad en cardiología 2018

Selección de lo mejor del año 2018 en cardiopatía isquémica y cuidados críticos cardiovasculares



Roberto Martín-Asenjo^{a,*}, Jaime Aboal Viñas^b, Esteban López de Sá^c,
Josep Masip^{d,e} y Alessandro Sionis^f

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Doctor Josep Trueta, Girona, España

^c Unidad de Cuidados Agudos Cardiológicos, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Sanitas CIMA, Barcelona, España

^e Servei de Medicina Intensiva, Consorci Sanitari Integral, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^f Unidad de Cuidados Agudos Cardiológicos, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau, CIBERCV, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 23 de febrero de 2019

Palabras clave:

Cardiopatía isquémica

Cuidados críticos cardiovasculares

Ensayos clínicos

Keywords:

Ischaemic heart disease

Cardiac critical care

Clinical trials

RESUMEN

Durante el pasado año se han publicado numerosos estudios en el campo de la cardiopatía isquémica y de los cuidados críticos cardiovasculares, por lo que la presente selección no pretende ser un repaso exhaustivo sino más bien una recopilación de algunas publicaciones destacadas según el criterio subjetivo de los autores.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Selection of the best of 2018 in ischemic heart disease and critical cardiovascular care

ABSTRACT

During the past year, several studies have been published in the field of ischaemic heart disease and cardiovascular critical care, so this selection is not intended to be an exhaustive review, but rather a compilation of some outstanding publications according to the subjective criteria of the authors.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: robertomartinasenjo@gmail.com (R. Martín-Asenjo).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2019.01.008>

2605-1532/© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cardiopatía isquémica

Abrimos esta revisión sobre las novedades publicadas en 2018 con el bloque de cardiopatía isquémica. Cabe destacar en primer lugar que durante 2018 la Sociedad Europea de Cardiología ha publicado 2 nuevas guías clínicas: Guía de revascularización miocárdica¹ y Cuarta definición universal del infarto de miocardio². Aunque el comentario pormenorizado de sus contenidos excede el objetivo de esta revisión y son objeto de artículos específicos en *Revista Española de Cardiología*, hemos querido destacar brevemente sus principales novedades. A continuación, se comentan 3 ensayos clínicos sobre diferentes aspectos de la cardiopatía isquémica (ODYSSEY Outcomes³, CULPRIT-SHOCK⁴, *Very Early vs Deferred Invasive Evaluation Using Computerized Tomography* [VERDICT]⁵) que aportan nuevos datos sobre el abordaje de estos pacientes.

Cuarta definición universal de infarto de miocardio

La Cuarta definición universal de infarto de miocardio², documento de consenso emitido conjuntamente por la Sociedad Europea de Cardiología, el *American College of Cardiology*, la *American Heart Association* y la *World Heart Federation*, proporciona importantes actualizaciones a la definición previa de 2012⁶; destaca especialmente la clara distinción entre lesión o daño miocárdico e infarto de miocardio. Así, los pacientes con aumento de las concentraciones de troponina cardiaca, pero sin datos clínicos de isquemia serán diagnosticados de daño miocárdico, mientras que se reserva el término de infarto de miocardio para aquellos casos en los que, además de la elevación de las cifras de troponina cardiaca, existan datos clínicos de isquemia. En este sentido, se recomienda la utilización de las troponinas cardíacas de alta sensibilidad.

Además, se actualizan las descripciones de los tipos de infarto de miocardio y se incluyen nuevas secciones que abarcan síndrome de *tako-tsubo*, infarto de miocardio sin lesiones obstructivas en arterias coronarias, nefropatía crónica, fibrilación auricular e infarto de miocardio asintomático o no conocido previamente.

Guía de revascularización miocárdica

La nueva guía de revascularización miocárdica¹ ha sido desarrollada por la Sociedad Europea de Cardiología y la *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, en colaboración con la *European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions*.

En primer lugar, la guía incide en que los pacientes deberían participar en la decisión sobre qué procedimiento de revascularización miocárdica se lleva a cabo, dando preferencia al que tenga más probabilidades de lograr la revascularización completa.

Para ayudar a la toma de decisiones, la guía recomienda que se brinde a los pacientes información objetiva basada en la evidencia, para que comprendan los riesgos y los beneficios de la intervención coronaria percutánea y del injerto de revascularización coronaria, y que se les dé tiempo y aliente a buscar una segunda opinión en situaciones no urgentes.

Además, los autores refuerzan la importancia del *heart team* o equipo multidisciplinar, especialmente en los casos de enfermedad coronaria crónica con anatomía compleja.

Además de estas recomendaciones sobre el abordaje general de la revascularización miocárdica, se han actualizado varias recomendaciones, de las que destacamos de forma resumida las nuevas recomendaciones de clase I y clase III con respecto al documento previo de 2014⁷.

Las nuevas recomendaciones de clase I incluyen:

- Cálculo de la puntuación SYNTAX para identificar las lesiones más complejas en las que pueden obtenerse mejores resultados a largo plazo con la cirugía de revascularización.
- El acceso radial se recomienda como el abordaje estándar para la angiografía coronaria y la intervención coronaria percutánea.
- Los stents liberadores de fármacos deben ser de elección para todos los procedimientos de intervención coronaria percutánea.
- En pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación del segmento ST, la guía indica que se debe elegir la estrategia de revascularización en congruencia con los principios utilizados para la cardiopatía coronaria estable.
- En pacientes con cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 35% o menos, se recomienda injerto de revascularización coronaria como el método preferido para lograr la revascularización miocárdica.
- Los pacientes con revascularización miocárdica deben someterse a reevaluación sistemática.

También se han incluido 2 nuevas recomendaciones de clase III: a) se desaconseja la utilización de stents bioabsorbibles fuera de ensayos clínicos, y b) se desaconseja la revascularización sistemática de lesiones coronarias no relacionadas con el infarto agudo en pacientes con infarto de miocardio en *shock* cardiogénico (SC).

Ensayo ODYSSEY OUTCOMES

El primer estudio que seleccionamos es el ensayo ODYSSEY Outcomes, cuyo diseño fue publicado previamente³ y sus resultados, aún no publicados, se comunicaron en el congreso anual del *American College of Cardiology* 2018.

Se trata de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en el que se aleatorizó a cerca de 19.000 pacientes con SCA entre 1-12 meses antes de la inclusión y con cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ≥ 70 mg/dl a pesar de tratamiento intensivo con estatinas (dosis altas o las máximas toleradas) a recibir alirocumab 75-150 mg subcutáneo cada 2 semanas o a placebo. El objetivo de control de cLDL en el estudio establecido entre 25 y 50 mg/dl permitía un ajuste ciego de la dosis de alirocumab, y las cifras de cLDL eran ciegas para el investigador.

Tras un seguimiento medio de 2,8 años se objetivó una reducción del 15% del objetivo primario de muerte cardiovascular, infarto no mortal, ictus no mortal u hospitalización por angina inestable (*hazard ratio* [HR] 0,85; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,78-0,93; $p=0,0003$). La mortalidad total fue del 3,5% en el grupo de alirocumab frente al 4,1% en el

grupo control (HR 0,85; IC95%, 0,73-0,98; $p=0,026$). Se objetivó una tendencia no significativa a la reducción de la mortalidad cardiovascular en el grupo de alirocumab. El número necesario que tratar con alirocumab, estimado para evitar un objetivo final combinado de muerte, infarto e ictus, es de 64 en el ensayo global y de 29 en el subgrupo de cLDL > 100 mg/dl. En cuanto a la seguridad, no hubo diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos graves entre ambos grupos, pero sí un pequeño aumento de las reacciones locales en el punto de inyección.

La importancia de estos resultados radica en que supone el segundo ensayo aleatorizado en el que un inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 demuestra una reducción significativa de eventos cardiovasculares. Se trata, por tanto, de un estudio que refuerza el papel de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 en pacientes con cardiopatía isquémica y bajo tratamiento médico óptimo, al haberse mostrado eficaz en la reducción de eventos cardiovasculares «duros» sin incremento de los eventos adversos graves.

Ensayo CULPRIT-SHOCK

El CULPRIT-SHOCK⁴ es un ensayo que incluyó a 706 pacientes con infarto de miocardio en SC y enfermedad coronaria multivaso, a los que se aleatorizó a recibir angioplastia únicamente de la lesión culpable o revascularización multivaso inmediata. En la publicación inicial⁶, a finales de 2017, se comunicaron los resultados a 30 días. En ellos, el objetivo principal (compuesto de mortalidad y necesidad de tratamiento de sustitución renal) había ocurrido en el 45,9% de los pacientes con angioplastia de la lesión culpable únicamente y en el 55,4% de los pacientes con angioplastia multivaso inmediata ($p=0,01$), por lo que se concluyó que en pacientes con infarto de miocardio con enfermedad multivaso en SC, los que solo recibían revascularización de la lesión responsable tenían mejor pronóstico.

Recientemente se han publicado los datos del primer año de seguimiento⁸ y en línea con la publicación original, tras un año de seguimiento, fallecieron 172 de los 344 pacientes (50%) del grupo con revascularización únicamente de la lesión culpable y 194 de 341 (56,9%) del grupo de revascularización multivaso inmediata (riesgo relativo = 0,88; IC95%, 0,76-1,01), si bien los pacientes con revascularización completa inmediata tuvieron menor tasa de rehospitalización por insuficiencia cardiaca (5,2 frente al 1,2%; riesgo relativo = 4,46; IC95%, 1,53-13,04).

Este ensayo clínico ha tenido un importante impacto en el tratamiento de estos pacientes, pues hasta su publicación se consideraba que la revascularización completa aportaba beneficio significativo a los pacientes con SC posinfarto de miocardio y enfermedad multivaso, actitud que ahora no se recomienda de forma rutinaria.

No obstante, este aumento de mortalidad en el grupo de revascularización completa podría tener relación con el perfil de pacientes incluidos, ya que más de la mitad lo fueron tras una parada cardiaca y el shock podría tener su origen en un síndrome posparada cardiaca, con más muertes por daño neurológico, mientras que el número de fallecimientos por shock refractario fue menor.

Ensayo VERDICT

El ensayo clínico danés VERDICT⁵, comunicado en el congreso europeo de cardiología de 2018 y publicado simultáneamente en *Circulation*⁸, trata de probar la hipótesis de que una estrategia invasiva muy precoz (menos de 12 h desde el diagnóstico) es superior a la estrategia invasiva con coronariografía y eventual revascularización en 48-72 h en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST.

Para ello, se incluyó a pacientes ingresados con sospecha clínica de SCA sin elevación del segmento ST (cambios electrocardiográficos sugerentes de isquemia o elevación de troponina) en los que se consideró indicada la coronariografía y era factible realizarla en menos de 12 hs. Se aleatorizó a estos pacientes 1:1 para realización de la coronariografía y eventual revascularización en menos de 12 h (estrategia invasiva muy precoz) o dentro de las primeras 48-72 h (estrategia invasiva estándar).

El objetivo primario fue el compuesto de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio recurrente no mortal, ingreso por isquemia miocárdica refractaria o por insuficiencia cardiaca.

Se incluyó a 2.147 pacientes, 1.075 asignados a estrategia invasiva muy precoz (con una media de tiempo de demora hasta la coronariografía de 4,7 h y una tasa de revascularización del 88,4%), mientras que 1.072 pacientes recibieron la estrategia invasiva estándar (con una media de demora de 61,6 h y revascularización en el 83,1%).

Con una mediana de seguimiento de 4,3 años, el objetivo principal ocurrió en 296 pacientes (27,5%) del grupo de estrategia invasiva muy precoz y en 316 (29,5%) del grupo estándar (HR = 0,92; IC95%, 0,78-1,08). Dentro de los subgrupos analizados, en aquellos pacientes con puntuación GRACE > 140 sí que se redujo la incidencia del objetivo principal con la estrategia invasiva muy precoz (HR = 0,81; IC95%, 0,67-1,01, p para la interacción = 0,023).

En conclusión, este ensayo aleatorizado contemporáneo con largo seguimiento muestra que la estrategia invasiva muy precoz no ofrece mejores resultados clínicos a largo plazo utilizada de forma generalizada, si bien en aquellos pacientes con SCA sin elevación del segmento ST de alto riesgo (puntuación GRACE < 140) sí que demostró mejoría a largo plazo.

Cuidados críticos cardiológicos

En relación con la sección de cuidados críticos cardiológicos, destacamos los siguientes estudios publicados durante 2018.

El primer estudio importante por su relevancia es el PARAMEDIC2⁹. Se trata de un estudio aleatorizado en el contexto de la reanimación cardiopulmonar avanzada por muerte súbita extrahospitalaria, que compara el uso de adrenalina intravenosa (4.015 pacientes) con el placebo (3.999 pacientes). El uso de adrenalina mostró superioridad respecto al objetivo primario de supervivencia a 30 días (3,2 y 2,4% respectivamente, IC95%, 1,06-1,82; $p=0,02$) y el porcentaje de pacientes que recuperaron la circulación espontánea durante las maniobras de reanimación (36,3 y 11,7% respectivamente). En contraposición, la afección neurológica grave fue superior en el grupo adrenalina (31 frente al 17,8% de los

supervivientes) y finalmente no hubo diferencias de supervivencia o buen pronóstico neurológico a los 3 meses entre ambos grupos. Este estudio abre la discusión a una interpretación positiva dado que el grupo de adrenalina mostró superioridad respecto al objetivo primario o negativa a expensas de la ausencia de diferencias a los 3 meses en términos de mortalidad o pronóstico neurológico.

La siguiente publicación que destacamos es el primer estudio que compara tratamientos vasopresores en el escenario de SC, el OPTIMACC¹⁰. Se trata de un estudio aleatorizado realizado en pacientes con profundo SC posinfarto de miocardio que compara el uso de adrenalina (27 pacientes) con la noradrenalina (30 pacientes). No hubo diferencias respecto a los efectos en la presión arterial media o el índice cardíaco entre ambos grupos. Respecto al objetivo de seguridad definido como SC refractario, se evidenció una superioridad de la noradrenalina respecto a la adrenalina (7 y 37% respectivamente, $p=0,008$). Finalmente, respecto a la supervivencia a 28 días, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, pero sí una clara tendencia hacia la superioridad en el grupo noradrenalina (73 y 52% respectivamente, $p=0,097$). Nuevamente se objetivó un alto porcentaje de muerte súbita recuperada (MSR) (41-60%) que dificulta la interpretación de los resultados. Este estudio demuestra la complejidad y la dificultad de inscripción en este escenario: 9 unidades de cuidados intensivos durante 5 años consiguieron incluir a 57 pacientes.

Otro artículo destacable es el interesante registro prospectivo FITT-STEMI¹¹, realizado en Alemania entre 2006 y 2015 en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (12.675 casos) transferidos a un hospital para la realización de angioplastia primaria. La primera información relevante es el porcentaje de pacientes que presentan SC a su llegada (5,5%), MSR en el 9,5% y aquellos que combinan SC y MSR (6,5%).

El siguiente dato interesante que aporta es un cálculo del retraso que supone presentar una muerte súbita (17,3 min) o SC (6,9 min) en los tiempos de tratamiento. Se objetiva una estrecha relación entre el tiempo del primer contacto médico-balón y la mortalidad. En los pacientes en SC, cada 10 min de retraso representa un incremento de 3,31 muertes adicionales por cada 100 pacientes. Y el beneficio de conseguir tiempos de primer contacto médico a balón inferiores a 90 min en pacientes en SC supone una vida salvada por cada 5 pacientes, en contraposición a los pacientes estables, que es de una vida salvada por cada 53 pacientes. Finalmente, la mortalidad intrahospitalaria en pacientes supervivientes a MSR sin shock es del 16, del 39 en SC y en los que presentaban MSR y SC, del 45%. Este estudio pone de manifiesto la urgencia a la hora de ofrecer un tratamiento de apertura de arteria rápido en pacientes en SC y la alta tasa de mortalidad, que se agrava si se asocia MSR.

Otra publicación importante por pionera en su campo es el estudio SHOCK-COOL¹², realizado en pacientes en SC posinfarto de miocardio fuera del contexto de una muerte súbita extrahospitalaria recuperada. Se aleatorizó a hipotermia terapéutica (33°C) frente a control y el objetivo primario fue el *cardiac power index* (parámetro cuantitativo que estima la energía hidráulica cardíaca) a las 24 h. No hubo diferencias respecto al objetivo primario (hipotermia terapéutica frente a control: 0,41 y 0,36 W/m² respectivamente;

$p=0,50$), ni tampoco en ninguno de los demás parámetros hemodinámicos. Se objetivó un nivel superior de lactato en los pacientes sometidos a hipotermia. La mortalidad a 30 días fue la misma en ambos grupos, pero la muestra calculada de pacientes no tenía suficiente potencia para objetivos clínicos. Es posible que los resultados obtenidos tengan la limitación de una inclusión baja (20 pacientes en cada grupo) y una alta tasa de mortalidad en las primeras 24 h, lo que genera dificultades en su interpretación.

Otro artículo que destaca por su potencial relevancia en la práctica clínica de las unidades de cuidados críticos cardiológicos es el realizado en el contexto de tormenta arritmica en paciente portadores de desfibrilador automático implantable¹³. Se trata de un estudio que aleatorizó a 60 pacientes con > 3 episodios de fibrilación ventricular/taquicardia ventricular en 24 horas y portadores de desfibrilador, a tratamiento con bloqueador beta no selectivo (propranolol) o selectivo (metoprolol). Ambos grupos también recibían tratamiento con amiodarona intravenosa. El objetivo primario fue el tiempo desde el inicio de la medicación hasta la terminación de la tormenta arritmica; en el caso del propranolol fue de 3 h y del metoprolol, de 18 h ($p=0,001$). De hecho, a las 24 h el 90% de los pacientes en el grupo propranolol estaban libres de eventos arritmicos respecto al 53,3% del grupo metoprolol. La discusión sugiere el beneficio de un tratamiento global de todos los receptores beta en estos pacientes.

Finalmente, queremos comentar un interesante registro español de complicaciones mecánicas posinfarto de miocardio en pacientes de más de 75 años (1988-2008)¹⁴, con resultados que comparan 4 periodos de 5 años con un total de 1.393 pacientes. Se objetiva una reducción significativa de la incidencia de complicaciones mecánicas con el tiempo, sobre todo a expensas de la rotura de la pared libre (6,8-9,1-4,8-3,5%; $p=0,009$) y del septo interventricular (2,8-1,3-1,4-0,5%; $p=0,019$). Destaca, sin embargo, una mortalidad muy elevada (87,7%) y similar en todos los periodos, tanto en los pacientes tratados quirúrgicamente como en los no tratados. Sugiere que el aumento de las tasas de revascularización, sobre todo a expensas de la angioplastia primaria, ha reducido la incidencia de esta grave complicación, pero una vez presentada, la mortalidad permanece elevada.

Conflicto de intereses

No se declara ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2018; <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394> [consultado 30 Ago 2018].
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al., ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019; <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462> [consultado 30 Ago 2018].
3. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term

- cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J*. 2014;168:682-689.
4. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2017;377:2419-2432.
 5. Kofoed KF, Kelbaek H, Hansen PR, et al. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: The VERDICT (Very EaRly vs Deferred Invasive evaluation using Computerized Tomography) – randomized controlled trial. *Circulation*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037152> [consultado 30 Ago 2018].
 6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al., Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551-2567.
 7. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2014;35:2541-2619.
 8. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. One-year outcomes after PCI strategies in cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1808788> [consultado 30 Ago 2018].
 9. Perkins GD, Ji C, Deakin CD, et al. A randomized trial of epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2018;379:711-721.
 10. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, et al. Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:173-182.
 11. Scholz KH, Maier SKG, Maier LS, et al. Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: Results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial. *Eur Heart J*. 2018;39:1065-1074.
 12. Fuernau G, Beck J, Desch S, et al. Mild hypothermia in cardiogenic shock complicating myocardial infarction - The randomized SHOCK-COOL trial. *Circulation*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032722> [consultado 30 Ago 2018].
 13. Chatzidou S, Kontogiannis C, Tsilimigras DI, et al. Propranolol versus metoprolol for treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1897-1906.
 14. Puerto E, Viana-Tejedor A, Martínez-Sellés M, et al. Temporal trends in mechanical complications of acute myocardial infarction in the elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:959-966.