

Papel pronóstico de los nuevos biomarcadores en la cirugía coronaria sin circulación extracorpórea

José M. Arribas-Leal^a, Domingo A. Pascual-Figal^b, Pedro L. Tornel-Osorio^c, Juan A. Ruipérez-Abizanda^b, Mariano Valdés-Chavarrí^b y Ramón Arcas-Meca^a

^aServicio de Cirugía Cardiovascular. Hospital Universitario Virgen de La Arrixaca. Murcia. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de La Arrixaca. Murcia. España.

^cAnálisis Clínicos. Hospital Universitario Virgen de La Arrixaca. Murcia. España.

El papel de los marcadores de daño miocárdico e inflamación en la cirugía de revascularización coronaria (CRC) sin circulación extracorpórea (CEC) no ha sido establecido. Se realizó un estudio prospectivo de 51 pacientes consecutivos que recibieron CRC sin CEC. Se determinaron las concentraciones preoperatorias de troponina T, proteína C reactiva, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral alfa. El evento primario fue el combinado de muerte cardíaca o infarto agudo de miocardio (IAM) a los 30 días. Un total de 7 pacientes (14%) presentaron eventos (3, muerte cardíaca y 6, IAM). En el análisis univariable fueron predictores la insuficiencia renal (el 50 frente al 11%; $p = 0,028$), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 50\%$ (el 38 frente al 9%; $p = 0,033$), la troponina T $> 0,10$ ng/dl (el 43 frente al 9%; $p = 0,016$) y el EuroSCORE ($7,6 \pm 2,5$ frente a $5,2 \pm 2,6$; $p = 0,031$). La troponina T $> 0,10$ ng/dl preoperatoria fue el único predictor independiente de eventos ($p = 0,03$). Los marcadores de inflamación no mostraron diferencias ($p > 0,05$). La presencia de troponina T preoperatoria $> 0,10$ ng/dl se asocia con un mayor riesgo de muerte o IAM en pacientes que reciben CRC sin CEC.

Palabras clave: Troponina T. Proteína C reactiva. Cirugía coronaria sin circulación extracorpórea.

Prognostic Role of New Biomarkers in Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery

The value of biomarkers of myocardial damage or inflammation in off-pump coronary artery bypass (OPCAB) surgery has not yet been established. In a prospective study of 51 consecutive patients scheduled for elective OPCAB surgery, preoperative levels of troponin T, C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α were determined. The primary endpoint was the combination of cardiac death or acute myocardial infarction (AMI) within 30 days. Seven patients (14%) presented with an adverse event: three cardiac deaths and six AMIs. Univariate analysis identified the following adverse event predictors: renal failure (50% vs 11%, $P=.028$), left ventricular ejection fraction $< 50\%$ (38% vs 9%, $P=.033$), preoperative troponin-T level > 0.10 ng/dL (43% vs 9%, $P=.016$), and EuroSCORE rating (7.6 [2.5] VS. 5.2 [2.6], $P=.031$). A preoperative troponin-T level > 0.10 ng/dL ($P=.03$) was the only independent adverse event predictor. No significant differences were found with biomarkers of inflammation ($P>.05$). The presence of a preoperative troponin-T level > 0.10 ng/dL is associated with a higher risk of cardiac death or AMI in patients undergoing OPCAB surgery.

Key words: Troponin T. C-reactive protein. Off-pump coronary artery bypass surgery.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6) o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) se asocian con el desarrollo de eventos cardiovasculares en pacientes con un síndrome coronario agudo (SCA)¹ o incluso en sujetos sanos². También, la PCR predice una mayor incidencia

de complicaciones cardiovasculares tras la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP)³. Por otro lado, la elevación de los marcadores de daño miocárdico, como la troponina T (TnT), indican un peor pronóstico en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST⁴, así como tras procedimientos de ACTP⁵ o cirugía vascular periférica⁶. La utilidad pronóstica de estos biomarcadores en pacientes que reciben cirugía de revascularización coronaria (CRC) sin circulación extracorpórea (CEC) no ha sido estudiada. En los estudios publicados se ha evaluado sólo a pacientes con CEC y los resultados han sido discordantes⁷⁻⁹. La CEC conlleva una reacción inflamatoria sistémica, con alte-

Correspondencia: Dr. J.M. Arribas Leal.
Azarbe del Papel, 3, 2.ª A. 30007 Murcia. España.
Correo electrónico: arribasdelpeso@telepolis.com

Recibido el 5 de agosto de 2004.

Aceptado para su publicación el 10 de junio de 2005.

TABLA 1. Características clínicas preoperatorias (n = 51)

Edad, años, media ± DE	66 ± 9
Varones	38 (75%)
Diabetes mellitus	21 (41%)
Hipertensión	33 (65%)
Hiperlipemia	31 (61%)
Tabaco	12 (23%)
IMC, media ± DE	27,9 ± 3,4
≥ 30	15 (30%)
FEVI < 50%	8 (16%)
SCA reciente (< 1 mes)	38 (74%)
IAM previo	16 (31%)
Insuficiencia renal (creatinina > 1,5 mg/dl)	4 (8%)
Enfermedad vascular periférica	9 (18%)
Bloqueadores beta	42 (83%)
Antiagregación	46 (90%)
N.º vasos enfermos por paciente, media ± DE	2,5 ± 0,6
Enfermedad de 3 vasos	31 (61%)
Enfermedad de TCI	20 (39%)
Injertos por paciente, media ± DE	1,7 ± 0,6
EuroSCORE, media ± DE	5,6 ± 2,7
Arteria torácica interna	42 (81%)

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IMC: índice de masa corporal; SCA: síndrome coronario agudo; TCI: tronco de la coronaria izquierda.

TABLA 2. Valores de los biomarcadores preoperatorios (n = 51)

TnT > 0,10 ng/dl	7 (15%) (0,14-1,70)
PCR, mg/dl	0,24 (0,13-0,83)
IL-6, pg/ml	3,2 (1,6-12,1)
TNF- α , pg/ml	28,4 (21,4-42,9)

IL-6: interleucina-6; PCR: proteína C reactiva; TnT: troponina T; TNF: factor de necrosis tumoral.

Los valores se expresan como número (%) y rango para la TnT y mediana (percentiles 25 y 75) para el resto de las variables.

ración de la función hemostática, renal, neurológica y gastrointestinal¹⁰. La CRC sin CEC se ha consolidado como alternativa que evita la respuesta inflamatoria, aunque es más exigente y puede comprometer la calidad de la anastomosis¹¹. Por ello, los marcadores de inflamación y necrosis podrían tener una mayor aplicación en el seno de la CRC sin CEC.

PACIENTES Y MÉTODO

Población de estudio

Se incluyó de forma prospectiva durante el año 2002 a los pacientes programados para cirugía de revascularización coronaria sin CEC. Se excluyeron los procedimientos urgentes, la cirugía combinada, las reintervenciones y los pacientes con infección activa, en tratamiento esteroideo o con alcoholismo, por su influencia potencial en los parámetros estudiados.

Biomarcadores

En las 24 h previas a la cirugía se extrajeron las muestras de sangre periférica, se almacenaron a -80 °C y se analizaron posteriormente. El tratamiento de los pacientes fue independiente de dichos resultados. Como marcador de daño miocárdico se determinaron las concentraciones plasmáticas de TnT (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania) y se consideraron patológicos los valores > 0,10 ng/dl. Como marcadores de inflamación se determinaron la PCR ultrasensible (Dade-Behring Inc., Newark, Estados Unidos) (rango de normalidad [RN], 0-0,5 mg/dl), la IL-6 (CLB, Amsterdam, The Netherlands) (RN, 0-1,5 pg/ml) y el TNF- α (Biosource Europe S.A., Bélgica) (RN, 50-150 pg/ml).

Eventos clínicos adversos

Se controló a los pacientes durante los primeros 30 días de evolución postoperatoria. Se consideró como evento primario el combinado de muerte cardíaca o infarto agudo de miocardio (IAM). El diagnóstico de IAM postoperatorio se estableció como la elevación de las concentraciones de la isoenzima MB de la creatinina (CK-MB) > 5 veces el valor normal, siendo > 4% del total de CK.

Análisis estadístico

Las variables continuas con distribución normal se expresan como media ± desviación estándar (DE) y aquellas sin distribución normal como mediana (percentiles). Las variables categóricas se muestran como número y porcentaje. El análisis de regresión logística se realizó para determinar la asociación con la aparición de eventos adversos, incluidos los biomarcadores, así como todos los factores de riesgo previamente descritos. El análisis de regresión logística multivariable (método escalonado hacia adelante) incluyó las variables con valores de $p < 0,10$ en el análisis univariable. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las características clínicas basales se muestran en la tabla 1; el EuroSCORE¹² preoperatorio medio fue > 5. En la tabla 2 se muestran los valores de los biomarcadores preoperatorios. Todos los pacientes presentaron valores normales de CK (57 ± 30 μ g/dl) y CK-MB ($1,9 \pm 1,1$ ng/ml), mientras que 7 pacientes (14%) presentaban una TnT > 0,10 ng/dl.

En los 30 días siguientes a la intervención, 3 pacientes (6%) fallecieron, 6 (12%) tuvieron un IAM, 13 (25%) tuvieron fibrilación auricular postoperatoria y 7 (14%) presentaron insuficiencia cardíaca. El evento pri-

TABLA 3. Análisis de predictores de muerte o infarto agudo de miocardio (n = 51)

	Univariable p	Multivariable p	Con evento (n = 7)	Sin evento (n = 44)
Insuficiencia renal	0,036	0,18	29%	4%
FEVI < 50%	0,049	0,18	43%	11%
Enfermedad de TCI	0,067	0,17	71%	34%
EuroSCORE	0,03	0,08	7,57 ± 2,50	5,25 ± 2,58
TnT > 0,1 ng/dl	0,016	0,03	43%	9%
PCR > 0,3 mg/dl	0,080	0,12	71%	36%

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; PCR: proteína C reactiva; TCI : tronco de la coronaria izquierda; TnT: troponina T.

mario combinado, muerte o IAM, ocurrió en 7 pacientes (14%). En el análisis univariable (tabla 3), el evento primario fue significativamente más frecuente en pacientes con insuficiencia renal preoperatoria (el 50 frente al 11%; $p = 0,028$), fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 50% (el 38 frente al 9%; $p = 0,033$) y TnT preoperatoria > 0,10 ng/dl (el 43 frente al 9%; $p = 0,016$). El EuroSCORE fue significativamente mayor en los pacientes con el evento primario ($7,6 \pm 2,5$ frente a $5,2 \pm 2,6$; $p = 0,031$). Respecto a los parámetros inflamatorios, sólo la PCR mostró una tendencia no significativa para el valor de corte de 0,30 mg/dl (el 24 frente al 7%; $p = 0,08$). El antecedente de SCA no se asoció con mayor incidencia de muerte o IAM (el 18,8 frente al 14,4%; $p = 0,24$). En el análisis multivariable (tabla 3) sólo quedó como predictor independiente del evento primario la TnT > 0,10 ng/dl ($p = 0,03$).

DISCUSIÓN

En diferentes estudios se ha demostrado que los pacientes con sospecha clínica de un SCA y valores de TnT > 0,10 $\mu\text{g/l}$ en el momento del ingreso presentan una mayor tasa de eventos cardiacos a corto y largo plazo^{5,13}. El valor de las concentraciones preoperatorias de TnT sólo ha sido evaluado en el seno de cirugía con CEC: Mächler et al⁷ estudiaron a pacientes con angina inestable con CK-MB normal y no encontraron valor pronóstico en la TnT preoperatoria; por contra, Carrier et al⁸ encontraron que una TnT > 0,02 $\mu\text{g/l}$ se asociaba con un mayor riesgo de IAM perioperatorio, y el grupo de Lyon⁹ encontró que una TnT $\geq 0,20$ ng/ml se asociaba con una mayor mortalidad postoperatoria precoz y tardía.

En nuestro estudio, la presencia de valores preoperatorios de TnT > 0,10 ng/dl fue predictora de complicaciones cardiacas precoces. No hay publicaciones previas en las que se haya evaluado la utilidad del valor preoperatorio de la TnT u otros marcadores de daño miocárdico en la CRC sin CEC. La población evaluada en nuestro estudio sin CEC refleja la práctica quirúrgica habitual en nuestro entorno, con resultados comparables a los previamente publicados¹⁴. Este tipo de cirugía es más exigente técnicamente, por lo que la elevación de TnT podría estar identificando a un subgrupo de mayor riesgo, con peor tolerancia a la mani-

pulación quirúrgica e isquemia perioperatoria. Los valores de normalidad de TnT son muy bajos, fuera de la sensibilidad de las pruebas usadas, por lo que pequeñas elevaciones representan evidencia de isquemia y daño miocárdico¹⁵. Nuestros pacientes presentaron valores bajos de TnT, con un rango entre 0,14 y 1,70 ng/dl, y cifras normales de CK-MB. Estas pequeñas elevaciones generalmente indican la presencia de lesiones coronarias trombóticas y complejas, asociadas con un elevado riesgo de recurrencias¹⁶. Así, la elevación preoperatoria de TnT podría estar identificando un proceso coronario inestable que, aunque subclínico, podría conllevar un mayor riesgo de complicaciones perioperatorias. Su valor pronóstico fue independiente de otras variables basales, lo que indicaría su inclusión en la estratificación de riesgo y añadiría información adicional sobre los indicadores clásicos de riesgo. Así, su valor pronóstico fue superior al antecedente de SCA reciente que no alcanzó significación como marcador de riesgo en esta población.

Sólo en unos pocos estudios se ha evaluado la utilidad de la PCR preoperatoria en la CRC y se han ceñido exclusivamente a CRC con CEC. Mientras que Gaudino et al¹⁷ no encontraron un mayor riesgo en pacientes con PCR preoperatoria elevada, Milazzo et al¹⁸ hallaron un peor pronóstico a largo plazo en pacientes con PCR $\geq 0,30$ mg/dl, y Biancari et al¹⁹ encontraron un mayor riesgo de complicaciones precoces en pacientes con PCR ≥ 1 mg/dl. A diferencia de estos trabajos, en nuestro estudio se evaluó a pacientes sin CEC, con lo que se evita la respuesta inflamatoria propia de la CEC. En esta población, los valores preoperatorios de PCR, IL-6 y TNF- α no mostraron ninguna asociación significativa con la aparición de muerte o IAM en el postoperatorio inmediato, lo que indicaría que el estado inflamatorio no fue un determinante significativo.

Limitaciones

El reducido número de eventos hace que el análisis multivariable carezca de suficiente potencia estadística para extraer conclusiones definitivas, por lo que se necesitan nuevos diseños con poblaciones más amplias. Sin embargo, los resultados son congruentes con los

obtenidos en estudios realizados en otras poblaciones y permiten avanzar en la mejora de los modelos de riesgo quirúrgico actual mediante la incorporación de nuevos biomarcadores de riesgo, como la TnT, a la evaluación individual.

CONCLUSIÓN

La presencia de valores preoperatorios de TnT aumentados se asocia con un mayor riesgo de resultados adversos en la cirugía de revascularización coronaria sin CEC, independientemente de otros factores de riesgo clásicos. Los marcadores de inflamación sistémica no aportaron información pronóstica adicional.

BIBLIOGRAFÍA

- Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L, for the Frisc study Group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long term mortality in unstable coronary disease. *N Engl J Med.* 2000;343:1139-47.
- Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000;101:1767-72.
- Liuzzo G, Buffon A, Bisaccia LM, Gallimori JR, Caligiuri G, Vitelli A, et al. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe angina. *Circulation.* 1998;98:2370-6.
- Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. The prognostic significance of admission troponin T concentrations in myocardial infarction. *Circulation.* 1996;94:1291-7.
- Kurowski V, Killerman D, Frey N. A positive troponin T test on admission independently predicts an adverse prognosis in patients with acute myocardial infarction and direct PTCA. *Circulation.* 1999;100 Suppl:373.
- Kim LJ, Martinez EA, Faraday N, Dorman T, Fleisher L, Perler B, et al. Cardiac troponin I predicts short-term mortality in vascular surgery patients. *Circulation.* 2002;106:2366-71.
- Mächler H, Metzler H, Sabin K, Anelli-Monti M, Rehak P, Rigler B, et al. Preoperative myocardial cell damage in patients with unstable angina undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology.* 1994;81:1324-31.
- Carrier M, Pelletier LC, Martinau R, Pellerin M, Solymoss B. In elective coronary artery bypass grafting, preoperative troponin T level predicts the risk of myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115:1328-34.
- Lyon WJ, Baker RA, Andrew MJ, Tirimacco R, White G, Knight J. Relationship between elevated preoperative troponin T and adverse outcomes following cardiac surgery. *ANZ J Surg.* 2003;73:40-4.
- Westaby S. Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass: a systematic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit. *Intensive Care Med.* 1987;13:89-95.
- Mack M, Bachand D, Acuff T, Edgerton J, Prince Syma, Dewey T, et al. Improved outcomes in coronary artery bypass grafting with beating-heart techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:598-607.
- Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:9-13.
- Lindahl B, Venge P, Wallentin L, for the FRISC study group. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *Frisc study group. J Am Coll Cardiol.* 1997;29:43-8.
- Palma-Ruiz M, García de Dueñas L, Rodríguez-González A, Sarría-Santamera A. Análisis de la mortalidad intrahospitalaria de la cirugía de revascularización coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:687-94.
- Katus Ha, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and non reperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1991;67:1360-7.
- Heesch C, Van Den Brand MJ, Hamm CW, Simoons ML. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation.* 1999;100:1509-14.
- Gaudino M, Nasso G, Andreotti F, Minniti G, Iacoviello L, Donatti MB, et al. Preoperative C-reactive protein and outcome following coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22:521-6.
- Milazzo D, Biasucci LM, Luciani N, Martinelli L, Canosa C, Schiavello R, et al. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic events. *Am J Cardiol.* 1999;84:459-61.
- Biancari F, Lahtinen J, Lepojärvi S, Rainio P, Salmela S, Pokela R, et al. Preoperative C-reactive protein level and outcome after coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:2007-12.