

## INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Efecto de la definición sobre la incidencia y el pronóstico del infarto de miocardio de tipo 2



Thomas Nestelberger, MD,<sup>a,b,c</sup> Jasper Boeddinghaus, MD,<sup>a,b,c</sup> Patrick Badertscher, MD,<sup>a,c</sup> Raphael Twerenbold, MD,<sup>a,c,d</sup> Karin Wildi, MD,<sup>a,c</sup> Dominik Breitenbücher, MD,<sup>a,c</sup> Zaid Sabti, MD,<sup>a,c</sup> Christian Puelacher, MD,<sup>a,c</sup> Maria Rubini Giménez, MD,<sup>a,c</sup> Nikola Kozuharov, MD,<sup>a,c</sup> Ivo Strebel, MS,<sup>a,c</sup> Lorraine Szagary, MD,<sup>a,c</sup> Deborah Schneider, MD,<sup>a</sup> Janina Jann, MD,<sup>a</sup> Jeanne du Fay de Lavallaz, MD,<sup>a,c</sup> Òscar Miró, MD,<sup>c,e</sup> F. Javier Martin-Sanchez, MD,<sup>f</sup> Beata Morawiec, MD,<sup>g</sup> Damian Kawecki, MD,<sup>g</sup> Piotr Muzyk, MD,<sup>g</sup> Dagmar I. Keller, MD,<sup>h</sup> Nicolas Geigy, MD,<sup>i</sup> Stefan Osswald, MD,<sup>a</sup> Tobias Reichlin, MD,<sup>a,c</sup> Christian Mueller, MD,<sup>a,c</sup> por los investigadores del estudio APACE

### RESUMEN

**ANTECEDENTES** Las incertidumbres existentes respecto a cuáles son la definición y el tratamiento más apropiados del infarto de miocardio de tipo 2 (IMT2) debido a una discrepancia entre aporte y demanda han contribuido a que su adopción en la práctica clínica haya sido poco uniforme.

**OBJETIVOS** El objetivo de este estudio fue conocer mejor el efecto que tiene la definición del IMT2 en su incidencia, tratamiento y mortalidad asociada al evento, con objeto de abordar una importante necesidad médica insatisfecha.

**MÉTODOS** El diagnóstico final en pacientes que presentaban síntomas que sugerían un infarto de miocardio fue adjudicado por 2 cardiólogos independientes aplicando 2 métodos distintos: un método requería la presencia de enfermedad coronaria, una interpretación común de la definición universal de 2007 (IMT<sub>2007</sub>); y el otro método no exigía que hubiera enfermedad coronaria, según la definición universal de 2012 (IMT<sub>2012</sub>).

**RESULTADOS** En total, se realizó la adjudicación del diagnóstico en 4015 pacientes consecutivos. La incidencia de IMT2 basada en la definición IMT<sub>2007</sub> fue del 2,8% (n = 112). La aplicación de la definición IMT<sub>2012</sub>, más liberal, comportó un aumento de la incidencia de IMT2 a un 6% (n = 240), lo cual corresponde a un aumento relativo del 114% (128 pacientes reclasificados, definidos como IMT<sub>2012reclasificado</sub>). De los pacientes con IMT<sub>2007</sub>, un 6,3% recibieron tratamiento de revascularización coronaria, un 22% tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble y un 71% tratamiento con estatinas a dosis altas, en comparación con el 0,8%, 1,6% y 31% de los pacientes con IMT<sub>2012reclasificado</sub>, respectivamente (p < 0,01 en los tres casos). La mortalidad cardiovascular a 90 días fue del 0% en los pacientes con IMT<sub>2012reclasificado</sub>, lo cual es similar a la observada en pacientes con causas no cardíacas de molestias torácicas (0,2%), e inferior a la del IMT<sub>2007</sub> (3,6%) y la del infarto de miocardio de tipo 1 (IMT1) (4,8%) (IMT<sub>2012reclasificado</sub> frente a IMT<sub>2007</sub> e IMT1: p = 0,03 y 0,01, respectivamente).

**CONCLUSIONES** El IMT<sub>2012reclasificado</sub> tiene una tasa de mortalidad asociada al evento sustancialmente inferior a la del IMT<sub>2007</sub> y el IMT1. (Estudio *Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndromes Evaluation* [APACE]; NCT00470587) (J Am Coll Cardiol 2017;70:1558-68) © 2017 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster.



<sup>a</sup>Cardiovascular Research Institute Basel and Department of Cardiology, University Hospital Basel, University of Basel, Basilea, Suiza; <sup>b</sup>Department of Internal Medicine, University Hospital Basel, University Basel, Basilea, Suiza; <sup>c</sup>GREAT Network, Roma, Italia; <sup>d</sup>Department of General and Interventional Cardiology, Hamburg University Heart Center, Hamburgo, Alemania; <sup>e</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Clinic, Barcelona, España; <sup>f</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España;

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

EC, enfermedad coronaria

EKG, electrocardiografía

SU, servicio de urgencias

hs-cTn, troponina cardiaca de alta sensibilidad

ICP, intervención coronaria percutánea

IMT1, infarto de miocardio de tipo 1

IMT2<sub>2007</sub>, infarto de miocardio de tipo 2 según la definición de 2007

IMT2<sub>2012</sub>, infarto de miocardio de tipo 2 según la definición de 2012

IMT2<sub>2012reclasificado</sub>, infarto de miocardio de tipo 2 reclasificado según la definición de 2012

El infarto de miocardio (IM) es un evento isquémico agudo asociado a una lesión miocardiocítica y que comporta una mortalidad sustancial (1,2). La detección y tratamiento tempranos del IM son esenciales; se ha demostrado que la monitorización inmediata del ritmo cardiaco, la revascularización temprana, la doble terapia antiplaquetaria (DTAP) y el tratamiento con estatinas a dosis altas mejoran los resultados obtenidos en estos pacientes, por lo que en las guías de práctica clínica actuales se recomienda de manera uniforme el empleo de estas medidas (1,3). La introducción de la definición universal del IM hace 17 años ha contribuido a la estandarización y la armonización de los trata-

mientos del IM en todo el mundo.

Recientemente se ha apreciado que, además del IM secundario a la ruptura o fisura de una placa, hay otros procesos fisiopatológicos que pueden conducir a una lesión isquémica miocardiocitaria, entre ellos la discrepancia de aporte-demanda de oxígeno (debida, por ejemplo a anemia o a taquiarritmias). Desde el año 2007, este tipo de IM se denomina infarto de miocardio de tipo 2 (IMT2) (4). Las incertidumbres existentes respecto a la definición más apropiada del IMT2 y las consecuencias terapéuticas han contribuido a que su adopción en la práctica clínica haya sido poco uniforme y tan solo limitada (5–8). Tal vez la controversia más importante sea la relativa a la cuestión de si la definición del IMT2 debe requerir o no la presencia de una enfermedad coronaria (EC) (9,10). Aunque esta era una posible interpretación de la definición universal de 2007, la tercera definición universal publicada en 2012 resaltó que los pacientes sin EC pueden tener también una lesión miocardiocitaria como consecuencia de la discrepancia

entre aporte y demanda, y sugirió que estos eventos debían ser considerados también un IMT2 (por lo que se trataba de pacientes reclasificados, definidos como IMT2<sub>2012reclasificado</sub>). Lamentablemente, las características de estos pacientes reclasificados, las consecuencias para el tratamiento y, lo que es más importante, la mortalidad posiblemente relacionada con el IMT2<sub>2012reclasificado</sub> no se conocen bien.

En consecuencia, hemos realizado un amplio estudio diagnóstico multicéntrico, con el empleo de una adjudicación diagnóstica centralizada, para abordar esta importante laguna del conocimiento y para contribuir a una mejor comprensión del IMT2<sub>2012reclasificado</sub>.

## MÉTODOS

**POBLACIÓN DE PACIENTES.** El estudio APACE (*Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndrome Evaluation*) es un estudio multicéntrico, internacional, prospectivo, actualmente en curso, que se lleva a cabo en 12 centros de 5 países europeos, y se ha diseñado para contribuir a mejorar el tratamiento de los pacientes con IM (NCT00470587) (11–15). Se reclutaron pacientes adultos que acudían al servicio de urgencias (SU) con síntomas que sugerían un IM (como una molestia torácica aguda y angina de pecho), con un inicio o un máximo en las 12 horas previas. La inclusión fue independiente de la función renal existente en el momento de la presentación inicial, si bien se excluyó a los pacientes con insuficiencia renal terminal que estaban en diálisis crónica. Para este análisis, se excluyeron también los pacientes en los que el diagnóstico final continuaba sin estar claro tras la adjudicación. El estudio se llevó a cabo según los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por los comités de ética locales. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes.

<sup>a</sup>2nd Department of Cardiology, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice, Polonia; <sup>b</sup>Emergency Department, University Hospital Zurich, Zurich, Suiza; y <sup>c</sup>Emergency Department, Kantonsspital Liestal, Liestal, Suiza. Este estudio fue financiado por subvenciones de investigación de la Swiss National Science Foundation, la Swiss Heart Foundation, la Unión Europea, la Cardiovascular Research Foundation Basel, el University Hospital Basel, Abbott, Brahms, Beckman Coulter, Biomerieux, Roche, Nanosphere, Siemens, 8sense, Bühlmann y Singulex. El Dr. Boeddinghaus ha recibido honorarios por conferencias de Siemens. El Dr. Twerenbold ha recibido apoyo para investigación de la Swiss National Science Foundation (P300PB-167803/1); y ha recibido honorarios como conferenciante/consultor de Roche Diagnostics, Abbott Diagnostics, Siemens y Brahms. La Dra. Rubini ha recibido honorarios por conferencias de Abbott; y ha recibido subvenciones de investigación de la Swiss Heart Foundation. El Dr. Reichlin ha recibido subvenciones de investigación de la Goldschmidt-Jacobson-Foundation, la Swiss National Science Foundation (PASMP3-136995), la Swiss Heart Foundation, la Professor Max Cloëtta Foundation, la Uniscientia Foundation Vaduz, la University of Basel y el Departamento de Medicina Interna, University Hospital Basel; y ha recibido honorarios por conferencias de Brahms y Roche. El Dr. Mueller ha recibido apoyo para investigación de la Swiss National Science Foundation, la Swiss Heart Foundation, el KTI, la Stiftung für kardiovaskuläre Forschung Basel, Abbott, Alere, AstraZeneca, Beckman Coulter, Biomerieux, Brahms, Roche, Siemens, Singulex, Sphingotec y el Departamento de Medicina Interna, University Hospital Basel; y ha recibido honorarios como conferenciante/consultor de Abbott, Alere, AstraZeneca, Biomerieux, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Brahms, Cardiorientis, Novartis, Roche, Siemens y Singulex. Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo. Los Drs. Nestelberger y Boeddinghaus contribuyeron por igual en este trabajo.

Los autores diseñaron el estudio y llevaron a cabo la obtención y el análisis de los datos según las directrices STARD (16) para estudios de la exactitud diagnóstica (tabla 1 online).

**EVALUACIÓN CLÍNICA.** En todos los pacientes se realizó una evaluación clínica con una historia clínica estandarizada y detallada que incluía 34 características predefinidas del dolor torácico, determinación de las constantes vitales, exploración física, electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, monitorización del ritmo en ECG continuo, pulsioximetría, análisis de sangre estándares y radiografía de tórax si estaba indicada. En algunos centros se determinaron las concentraciones de troponina cardiaca (cTn), incluida la cTn de alta sensibilidad (hs), en la presentación clínica inicial y luego de forma secuencial mientras estuvo indicado clínicamente. El tratamiento de los pacientes se dejó al criterio del médico responsable.

**ADJUDICACIÓN DEL DIAGNÓSTICO FINAL.** Dos cardiólogos independientes examinaron todos los datos médicos disponibles (historia clínica, exploración física, análisis de laboratorio, exploraciones radiológicas, ECG, ecocardiografía, prueba de esfuerzo cardiaca, gravedad de la lesión y morfología en la coronariografía) desde el momento en el que el paciente acudía al SU hasta los 90 días de seguimiento. En caso de desacuerdo respecto al diagnóstico, los casos eran examinados conjuntamente con un tercer cardiólogo para realizar la adjudicación. La adjudicación del diagnóstico final se realizó de manera centralizada en el laboratorio central (Hospital Universitario de Basilea) e incluyó 2 conjuntos de determinaciones secuenciales de cTn: determinaciones secuenciales de cTn obtenidas como parte de la asistencia clínica ordinaria local (diferentes métodos de análisis de la hs-cTn), y determinaciones secuenciales de la troponina T cardiaca de alta sensibilidad (hs-cTnT) en muestras de sangre analizadas en el laboratorio central para aprovechar la mayor sensibilidad y la mayor exactitud diagnóstica general que proporciona la hs-cTnT (17).

La definición del IM y la interpretación de las concentraciones de hs-cTn se basaron en lo recomendado por las guías actuales (4). De forma resumida, se diagnosticó un IM cuando había signos de necrosis miocárdica en un contexto clínico compatible con una isquemia miocárdica. La necrosis miocárdica se diagnosticó por la presencia de, como mínimo, 1 valor de hs-cTnT superior al percentil 99, junto con un aumento y/o disminución significativos. Se utilizó el cambio absoluto de la hs-cTnT para determinar la presencia de cambios significativos basándose en la superioridad diagnóstica de los cambios absolutos respecto a los relativos (18,19). Basándose en los estudios de la variación biológica de la cTnT (20,21), así como en los datos de estudios de cohorte previos del dolor torácico

(22–24), se definió como cambio absoluto significativo un aumento o disminución de, como mínimo, 10 ng/l en un plazo de 6 h, o de 6 ng/l en un plazo de 3 h.

**DEFINICIONES DEL ESTUDIO.** Además de los signos de necrosis miocárdica en un contexto clínico compatible con una isquemia miocárdica aguda, el IMT1 se definió como un IM espontáneo relacionado con la isquemia debida a un evento coronario primario como una erosión o ruptura de una placa, un trombo coronario intraluminal, una microembolización distal o una disección arterial coronaria (1). El IMT2<sub>2007</sub> se definió, aplicando la segunda definición universal del IM (4), como un IM secundario a isquemia con una EC conocida o de nuevo diagnóstico. La adjudicación de la presencia de EC se basó en los antecedentes de IMT1, los antecedentes de revascularización coronaria (cirugía de bypass arterial coronario o intervención coronaria percutánea [ICP]), la angiografía coronaria o la tomografía computarizada coronaria que demostrara una estenosis del diámetro arterial coronario de como mínimo un 50%, exploraciones de diagnóstico por la imagen cardiaca que mostraran una cicatriz miocárdica o documentación mediante técnicas de imagen de una isquemia miocárdica inducible mediante el ejercicio. Para la adjudicación se ha utilizado la información obtenida con un formulario de recogida de datos detallado predefinido en el SU en todos los pacientes, así como la procedente del estudio diagnóstico intrahospitalario y ambulatorio en relación con el evento actual, y la que se obtuvo durante el seguimiento (25,26). Los trastornos que reflejaban un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno del miocardio en presencia de una EC incluyeron, aunque sin limitarse a ellos, los siguientes: espasmo arterial coronario, embolia o vasculitis coronarias, bradiarritmias o taquiarritmias, insuficiencia respiratoria grave, hipertensión con o sin hipertrofia ventricular izquierda y anemia grave. Para el IMT2<sub>2012</sub> se exigieron los mismos criterios que para el IMT2<sub>2007</sub>, pero no la presencia de una EC. Los pacientes que cumplían tan solo los criterios del IMT2<sub>2012</sub> pero no la definición del IMT2<sub>2007</sub>, y en consecuencia fueron reclasificados, se analizaron como grupo aparte (IMT2<sub>2012</sub>reclasificado;  $IMT2_{2012} = IMT2_{2007} + IMT2_{2012}reclasificado$ ). Para establecer la presencia de un IMT2, se exigieron los mismos cambios dinámicos de la cTn que para la IMT1 (1,4).

En cambio, la adjudicación de la “lesión miocárdica” podía realizarse tanto para las lesiones miocárdicas agudas como para las crónicas diagnosticadas cuando las concentraciones de cTn en sangre estaban elevadas por encima del percentil 99, con o sin cambios dinámicos, respectivamente, en ausencia de una isquemia miocárdica manifiesta (9,10). La lesión miocárdica incluyó a los pacientes con miocarditis, miocardiopatía de Takotsubo,

insuficiencia cardiaca aguda o crónica, valvulopatías, miocardiopatía, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, shock séptico, enfermedad crítica, ablación, cardioversión, cardiotoxicidad de fármacos, contusión cardiaca y rabdomiólisis. El diagnóstico final adjudicado de “otros diagnósticos cardiacos” incluyó a todos los pacientes con “lesión miocárdica” y a los que tenían los mismos trastornos subyacentes que en los pacientes con IMT2 o lesión miocárdica, pero sin elevación de la cTn.

**OBTENCIÓN DE MUESTRAS DE SANGRE Y MÉTODOS DE ANÁLISIS DE LABORATORIO.** Los valores determinados de la muestra en blanco y del límite de detección del ensayo de hs-cTnT (Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania) fueron de 3 y 5 ng/l, respectivamente. El percentil 99 descrito para una población sana de referencia fue de 14 ng/l, con una imprecisión que correspondía a un coeficiente de variación del 10% a 13 ng/l (27). El cálculo de la filtración glomerular estimada se realizó con el empleo de la fórmula de *Modification of Diet in Renal Disease* abreviada (28).

**SEGUIMIENTO Y VARIABLES DE VALORACIÓN CLÍNICAS.** Después del alta del hospital, se realizó un seguimiento de los pacientes por teléfono o por escrito al cabo de 3, 12 y 24 meses. Se registraron los eventos adversos cardiovasculares mayores contactando con el paciente y con el médico de familia. Se obtuvo también la información relativa al posible fallecimiento a través del registro de defunciones del país. Para evaluar la mortalidad que pudiera estar directamente relacionada con el evento índice, se tomó como variable de valoración pronóstica principal la mortalidad de causa cardiovascular a los 90 días, y se comparó en los diferentes grupos diagnósticos. Para evaluar el uso de tratamientos que se ha demostrado que mejoran los resultados en los pacientes con IM según las diferentes definiciones del IMT2, se determinó el empleo de revascularización coronaria, DTAP o estatinas a dosis altas al dar de alta al paciente del hospital.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Los datos se expresaron en forma de mediana  $\pm$  rango intercuartílico para las variables continuas, y en forma de número y porcentaje para las variables discretas. Se compararon las características basales y los resultados clínicos correspondientes a IMT1, IMT2<sub>2007</sub>, IMT2<sub>2012reclasificado</sub> y lesión miocárdica mediante la prueba de U de Mann-Whitney para las variables continuas y la prueba de  $\chi^2$  de Pearson para las variables discretas. No introdujimos un ajuste por la multiplicidad de análisis. La mortalidad de causa cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa a los 60, 90 y 120 días, según el diagnóstico adjudicado, se representaron gráficamente mediante curvas de Kaplan-Meier, y se utilizó la prueba de orden logarítmico (*log-rank*) para comparar la supervivencia en los distintos grupos.

Todas las pruebas de hipótesis fueron bilaterales, y los valores de  $p < 0,05$  se consideraron indicativos de una significación estadística. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el empleo del programa informático IBM SPSS Statistics for Windows, versión 24.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

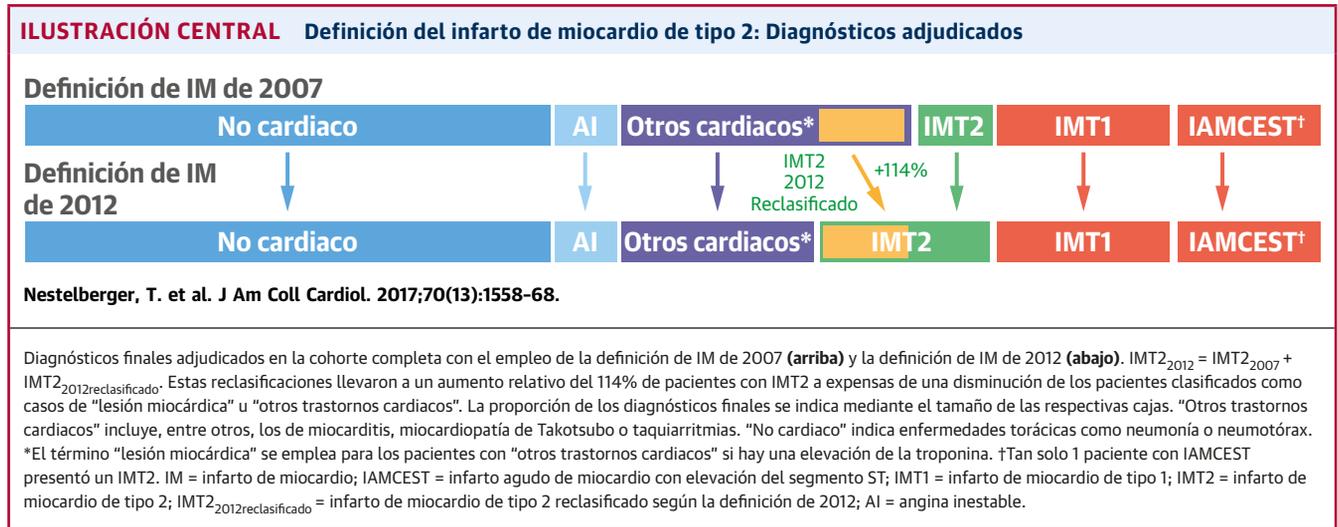
## RESULTADOS

**CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.** Entre abril de 2006 y agosto de 2015, un total de 4015 pacientes fueron considerados aptos para la inclusión en el análisis ([figura 1 online](#)). El diagnóstico final adjudicado fue de IMT1 en 684 (17%) pacientes. Hubo un IM con elevación del segmento ST en 141 (21%) pacientes con IMT1. La aplicación de la definición más liberal del IMT2<sub>2012</sub> produjo un aumento de la incidencia de IMT2 de 112 pacientes (2,8%, IMT2<sub>2007</sub>) a 240 pacientes (6%), lo cual constituye un aumento relativo del 114% (128 pacientes reclasificados que se definieron como IMT2<sub>2012reclasificado</sub>) ([ilustración central, figura 1](#)). El mecanismo fisiopatológico subyacente en estos pacientes reclasificados como IMT2<sub>2012reclasificado</sub> fue el siguiente: bradiarritmias (n = 10, cambio relativo +167%), taquiarritmias (n = 73, +146%), crisis hipertensiva (n = 38, +146%), 2 o más mecanismos con igual contribución (n = 2, +100%), insuficiencia respiratoria grave (n = 1, +50%), otros (n = 3, +38%) y anemia grave (n = 1, +17%) ([figura 2](#)). El estudio diagnóstico de la EC en los 128 pacientes con IMT2<sub>2012reclasificado</sub> se describe en el [apéndice online](#).

Con el empleo de la definición de IMT2<sub>2007</sub>, los pacientes fueron de mayor edad y presentaron con más frecuencia una EC preexistente, un aclaramiento de creatinina inferior y un bloqueo de rama izquierda del haz en el ECG inicial, en comparación con los pacientes con un IMT1 ([tabla 1](#)). Los pacientes con IMT2<sub>2012reclasificado</sub> tenían una edad ligeramente inferior, eran con más frecuencia mujeres y tenían una frecuencia inferior de factores de riesgo cardiovascular y de cardiopatías previas, en comparación con los pacientes con IMT2<sub>2007</sub> y IMT1. Aunque el IMT2<sub>2007</sub> suponía tan solo una pequeña parte del total de pacientes con IMT2 en los individuos jóvenes, el IMT2<sub>2007</sub> representaba más de la mitad de los pacientes con IMT2 en los ancianos ([figura 3](#)).

## INTERVENCIONES DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN.

Un total del 76% de los pacientes con IMT1 fueron tratados con revascularización coronaria (ICP o cirugía de bypass arterial coronario) en comparación con el 6,3% y el 0,8% de los pacientes con IMT2<sub>2007</sub> y IMT2<sub>2012reclasificado</sub>, respectivamente. En los pacientes con IMT2<sub>2007</sub> fue más frecuente el empleo de fármacos antihipertensivos, betabloqueantes o estatinas en el momento de la presentación inicial, en comparación con los pacientes con IMT1, si



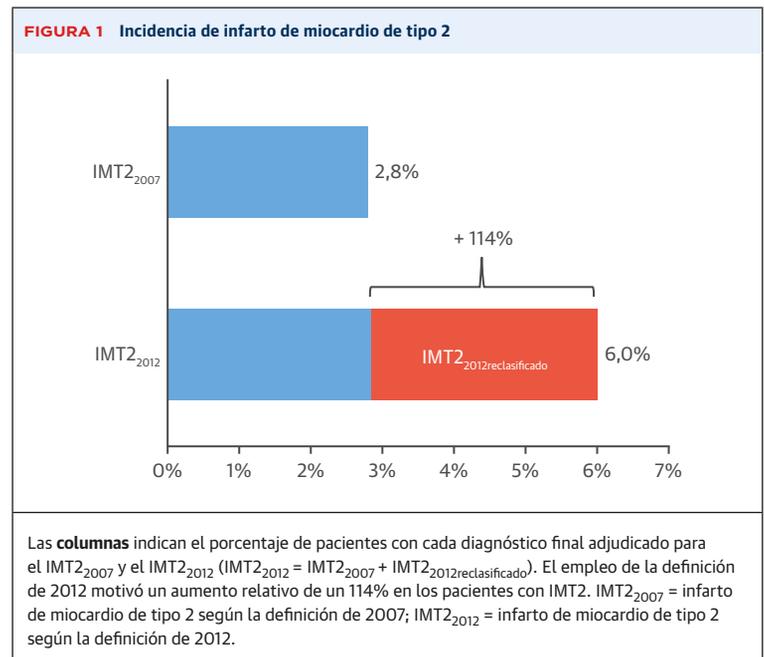
bien esta relación se invirtió después del alta. De los pacientes con  $IMT2_{2007}$ , un 22% fueron dados de alta con DTAP en comparación con el 1,6% de los pacientes con  $IMT2_{2012reclasificado}$  ( $p < 0,001$ ). Los pacientes con  $IMT2_{2012reclasificado}$  presentaron un porcentaje inferior de uso de medicación cardiovascular tanto previa como después del alta, en comparación con los pacientes con IMT1 y  $IMT2_{2007}$ , respectivamente (tabla 2).

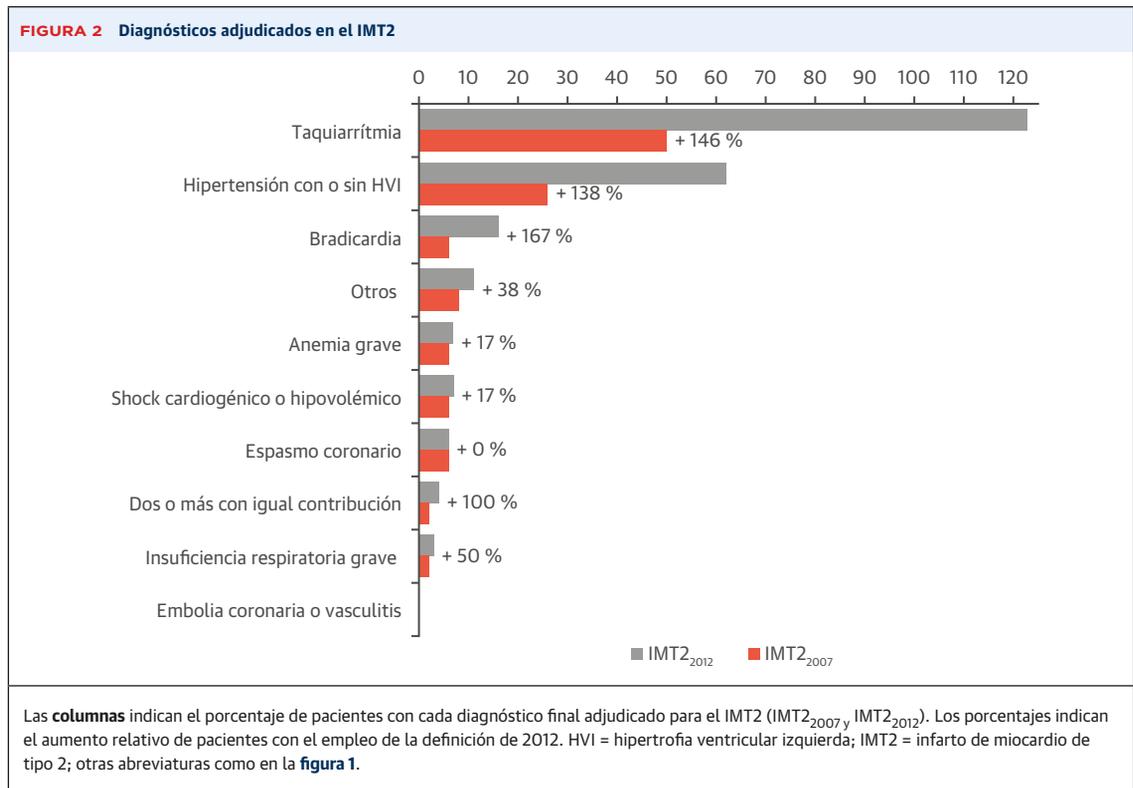
**INCIDENCIA DE LESIÓN MIOCÁRDICA.** Se produjo una lesión miocárdica en 172 (4,3%) del total de pacientes. Los diagnósticos finales principales adjudicados fueron de insuficiencia cardiaca aguda o crónica ( $n = 82$ , 47%), miocarditis ( $n = 33$ , 19%), embolia pulmonar ( $n = 24$ , 14%), miocardiopatía de Takotsubo ( $n = 8$ , 5%), disección aórtica ( $n = 4$ , 2%) y otros ( $n = 2$ , 1%) (tablas 2 y 3 online).

**CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE hs-cTnT.** En la figura 4 se muestran los *boxplots* de las concentraciones plasmáticas de hs-cTnT que cuantifican la amplitud de la lesión miocardiocítica en el momento de la presentación inicial y los cambios absolutos observados en el plazo de 1 hora, para los diagnósticos de IMT1,  $IMT2_{2007}$ ,  $IMT2_{2012reclasificado}$ , lesión miocárdica y causas no cardiacas de dolor torácico. En términos generales, las concentraciones plasmáticas de hs-cTnT más altas fueron las de los pacientes con IMT1 y las más bajas las de los pacientes con  $IMT2_{2012reclasificado}$  o causas no cardiacas de las molestias torácicas agudas. La mediana de valores iniciales fue de 63 ng/l en el IMT1, 28 ng/l en el  $IMT2_{2007}$ , 22 ng/l en el  $IMT2_{2012reclasificado}$ , 33 ng/l en los pacientes con un diagnóstico de lesión miocárdica y 5 ng/l en los pacientes con causas no cardiacas de dolor torácico ( $p = 0,005$  para la comparación de  $IMT2_{2012reclasificado}$  frente a  $IMT2_{2007}$ ; y  $p < 0,001$  para la de  $IMT2_{2012reclasificado}$  frente a lesión miocárdica). Los cambios absolutos más altos en el plazo de 1 hora fueron los observados en el IMT1 (10 ng/l) y el

cambio fue significativamente mayor en comparación con el observado en el  $IMT2_{2007}$  (3 ng/l), el  $IMT2_{2012reclasificado}$  (2 ng/l), la lesión miocárdica (1,7 ng/l) y las causas no cardiacas (0,2 ng/l;  $p < 0,001$  para la comparación de IMT1 frente a los demás grupos).

**MORTALIDAD.** Hubo 33 muertes cardiovasculares (4,8%) en un plazo de 90 días en un total de 684 pacientes con IMT1, 4 muertes (3,7%) en 112 pacientes con  $IMT2_{2007}$ , ninguna muerte (0%) en 128 pacientes con  $IMT2_{2012reclasificado}$ , 4 muertes (1,7%) en 240 pacientes con  $IMT2_{2012}$  (pacientes con  $IMT2_{2007}$  y con  $IMT2_{2012reclasificado}$  considerados conjuntamente), 2 muertes (1,2%) en 172 pacientes con lesión miocárdica y 4 muertes (0,2%) en





pacientes con causas no cardíacas de dolor torácico (**tabla 3**). La mortalidad a 90 días fue significativamente inferior en el IMT2<sub>2012reclasificado</sub> en comparación con el IMT2<sub>2007</sub> y el IMT1 ( $p = 0,03$  y  $0,01$ , respectivamente, con la prueba de orden logarítmico [*log rank*]) (**figura 5**). El análisis de sensibilidad mostró unos resultados similares en cuanto a la mortalidad de causa cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa a los 60 y a los 120 días (**tabla 3**).

## DISCUSIÓN

La utilización clínica de la hs-cTn ha aumentado el número de pacientes en los que se detectan otras causas de lesión miocardiocitaria distintas del IMT1, entre ellas el IMT2. Este amplio estudio diagnóstico multicéntrico en el que se utilizó una adjudicación centralizada tuvo como objetivo abordar una importante necesidad clínica insatisfecha: comprender mejor el efecto de la definición del IMT2 sobre su incidencia, patrón de tratamiento y mortalidad asociada al evento. Presentamos 6 resultados principales.

En primer lugar, aplicando la definición universal de 2012, más liberal, del IMT2, la incidencia del IMT2 aumentó a más del doble en comparación con la interpretación de la definición universal de 2007 que requiere la presencia de una EC. Esto ocurrió al reclasificar a los pa-

cientes con lesión miocárdica debida a causas primarias distintas de la EC, incluidas las taquiarritmias, como casos de IMT2. En segundo lugar, en el contexto del SU, en pacientes que acuden con dolor torácico, la inmensa mayoría de los pacientes con IM se continuaron clasificando como casos de IMT1, independientemente de la definición que se utilizara para el IMT2 (86% frente a 70% con el empleo de las definiciones de 2007 o de 2012, respectivamente). Esta observación amplía y confirma los resultados de estudios piloto previos (5). Las diferencias observadas en la frecuencia relativa del IMT1 frente a la del IMT2 reflejan muy probablemente diferencias metodológicas, como las de la población de pacientes y la heterogeneidad de los criterios diagnósticos aplicados (29,30). En tercer lugar, los pacientes reclasificados (IMT2<sub>2012reclasificado</sub>) diferían de los pacientes con IMT1 o IMT2<sub>2007</sub>, en varias de sus características como una menor prevalencia de enfermedades cardiovasculares preexistentes y de factores de riesgo cardiovascular. En cuarto lugar, el tratamiento intrahospitalario de los pacientes reclasificados como IMT2<sub>2012reclasificado</sub> se centró en la corrección del desencadenante de la discrepancia entre aporte y demanda, como la hipotensión, hipertensión, taquicardia o anemia, y tan solo incluyó una revascularización coronaria en < 1%. Esto respalda el concepto de que el tratamiento óptimo del IMT2 dependerá de la causa subyacente de la discrepancia entre aporte y de-

**TABLA 1** Características iniciales para diferenciar IMT1, IMT2<sub>2007</sub> e IMT2<sub>2012reclasificado</sub>

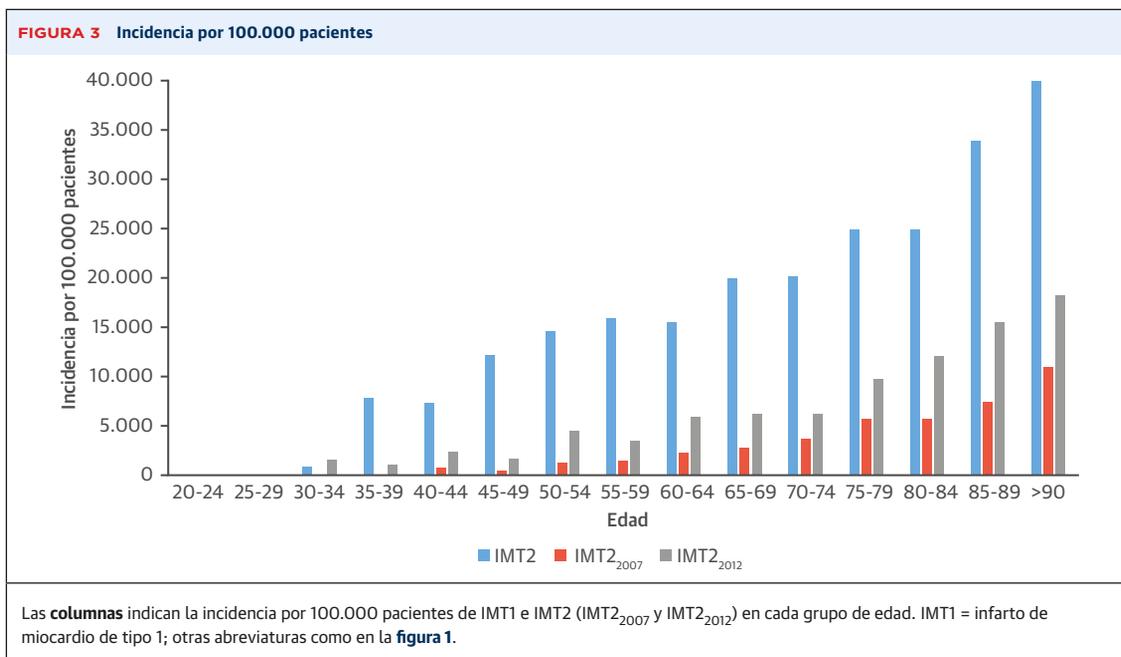
	Todos los pacientes (N = 4015)	IMT1 (n = 684)	IMT2 <sub>2007</sub> (n = 112)	IMT2 <sub>2012reclasificado</sub> (n = 128)	Valores de p		
					IMT1/IMT2 <sub>2007</sub>	IMT1/IMT2 <sub>2012reclasificado</sub>	IMT2 <sub>2007</sub> /2012reclasificado
Edad, años	61 (49-74)	70 (58-79)	76 (66-81)	72 (58-81)	0,001	0,642	0,030
Varones	2708 (67,0)	498 (73,0)	80 (71,0)	68 (53,0)	0,762	< 0,001	0,004
IMC, kg/m <sup>2</sup>	26 (24-30)	27 (24-30)	26 (24-28)	26 (24-30)	0,027	0,754	0,149
<b>Factores de riesgo</b>							
Hipertensión	2463 (61,0)	521 (76,0)	90 (80,0)	92 (72,0)	0,331	0,300	0,126
Hipercolesterolemia	1958 (49,0)	440 (64,0)	78 (70,0)	46 (36,0)	0,274	< 0,001	< 0,001
Diabetes	697 (17,0)	180 (26,0)	29 (26,0)	26 (20,0)	0,925	0,152	0,305
Tabaquismo actual	1032 (26,0)	181 (27,0)	21 (19,0)	21 (16,0)	0,082	0,016	0,634
Antecedentes de tabaquismo	1471 (37,0)	277 (41,0)	51 (46,0)	41 (32,0)	0,315	0,072	0,032
<b>Antecedentes patológicos</b>							
Enfermedad coronaria	1319 (33,0)	283 (41,0)	86 (77,0)	0 (0,0)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Infarto de miocardio previo	933 (23,0)	215 (31,0)	58 (52,0)	0 (0,0)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Ensayo anterior revascularización	1077 (27,0)	219 (32,0)	64 (57,0)	0 (0,0)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Enfermedad arterial periférica	219 (5,5)	72 (11,0)	20 (18,0)	2 (1,6)	0,024	0,001	< 0,001
Ictus previo	215 (5,4)	52 (7,6)	13 (12,0)	5 (3,9)	0,151	0,133	0,024
Antecedentes familiares cardiovasculares	639 (17,0)	133 (22,0)	14 (14,0)	15 (13,0)	0,066	0,027	0,828
<b>Bioquímica</b>							
Hemoglobina, g/l	143 (132-153)	143 (131-154)	135 (118-146)	143 (125-155)	< 0,001	0,997	0,002
BNP, pg/ml	82 (29-221)	168 (72-429)	322 (104-630)	162 (50-312)	0,120	0,090	0,006
Aclaramiento de creatinina (MDRD), ml/min/m <sup>2</sup>	85 (69-101)	76 (60-96)	66 (49-84)	71 (58-91)	< 0,001	0,101	0,063
<b>Resultados del ECG</b>							
Bloqueo de rama izquierda	140 (3,5)	34 (5,1)	12 (11,0)	9 (7,0)	0,016	0,367	0,293
Elevación del segmento ST	184 (4,7)	115 (17,0)	2 (1,8)	4 (3,1)	< 0,001	< 0,001	0,514
Depresión del segmento ST	476 (12,0)	234 (35,0)	28 (25,0)	33 (26,0)	0,044	0,043	0,922
Inversión de la onda T	482 (12,0)	167 (24,0)	23 (21,0)	17 (13,0)	0,372	0,006	0,132
Ausencia de anomalías relevantes en el ECG	2928 (73,0)	284 (42,0)	61 (55,0)	74 (58,0)	0,010	0,001	0,602
<b>Intervenciones durante la hospitalización</b>							
Angiografía coronaria	1047 (26,0)	582 (85,0)	35 (31,0)	23 (18,0)	< 0,001	< 0,001	0,016
Intervención coronaria percutánea	636 (16,0)	457 (67,0)	6 (5,4)	1 (0,8)	< 0,001	< 0,001	0,019
CABG	86 (2,1)	59 (8,6)	1 (0,9)	0 (0,0)	0,004	0,001	0,284
Ergometría	928 (23,0)	127 (19,0)	25 (22,0)	25 (20)	0,349	0,797	0,595
Gammagrafía de perfusión miocárdica	397 (9,9)	44 (6,4)	18 (16,0)	12 (9,4)	< 0,001	0,228	0,118
<b>Intervenciones realizadas después del alta y hasta los 90 días de seguimiento</b>							
Revascularización	448 (11,0)	244 (36,0)	9 (8,0)	0 (0,0)	< 0,001	< 0,001	0,001
Prueba de estrés funcional	463 (12,0)	50 (7,3)	7 (6,0)	14 (11,0)	0,687	0,162	0,200

Los valores corresponden a mediana (rango intercuartílico) o n (%), salvo que se indique lo contrario.

IMC = índice de masa corporal; BNP = péptido natriurético tipo B; CABG = cirugía de bypass arterial coronario; ECG = electrocardiografía; MDRD = *Modification of Diet in Renal Disease* abreviado; IMT1 = infarto de miocardio de tipo 1; IMT2 = infarto de miocardio de tipo 2; IMT2<sub>2007</sub> = infarto de miocardio de tipo 2 según la definición de 2007; IMT2<sub>2012reclasificado</sub> = infarto de miocardio de tipo 2 reclasificado según la definición de 2012

manda y que es fundamentalmente diferente del tratamiento del IMT1 (5,6). En quinto lugar, el grado de lesión miocardiocitaria cuantificado con las concentraciones plasmáticas de hs-cTnT fue sustancialmente inferior en los pacientes reclasificados como IMT2<sub>2012reclasificado</sub> en comparación con los pacientes con IMT2<sub>2007</sub>, y más aún en comparación con los pacientes con IMT1. Esta observación amplía lo indicado por estudios previos en los que se ha documentado el importante papel que desempeña la EC como modificador de la respuesta del paciente

individual a la discrepancia en el aporte y la demanda del miocardio (31). En sexto lugar, y probablemente como aspecto de mayor importancia clínica, la mortalidad cardiovascular a los 90 días como indicador de la mortalidad asociada al evento fue muy baja (0%) en los pacientes con IMT2<sub>2012reclasificado</sub>; este valor fue similar al de los pacientes con causas no cardíacas de molestias torácicas (0,2%) y muy inferior al de los pacientes con IMT2<sub>2007</sub> (3,6%) o con IMT1 (4,8%). Es de destacar que, en la adjudicación que subyace en nuestro análisis, se siguió estrictamente



tamente la línea pensamiento de la definición universal del IM, que resalta que los mecanismos de la lesión miocardiocitaria en pacientes con insuficiencia cardiaca suelen ser multifactoriales y que los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda constituyen un fenotipo de pa-

ciente específico que no debe incluirse en la categoría del IMT2 (1,4,32). Algunos de los estudios previos, en los que se había observado una mortalidad a largo plazo más alta en los pacientes con IMT2 en comparación con los pacientes con IMT1, habían incluido otros pacientes adi-

**TABLA 2 Medicación al ingreso y al alta**

	Todos los pacientes (N = 4015)	IMT1 (n = 684)	IMT2 <sub>2007</sub> (n = 112)	IMT2 <sub>2012</sub> reclasificado (n = 128)	Valores de p		
					IMT1/IMT2 <sub>2007</sub>	IMT1/IMT2 <sub>2012</sub> reclasificado	IMT2 <sub>2007</sub> /2012reclasificado
<b>Medicación al ingreso</b>							
Ácido acetilsalicílico	1434 (36,0)	319 (47,0)	59 (53,0)	30 (23,0)	0,235	< 0,001	< 0,001
Inhibidores de P2Y <sub>12</sub>	441 (11,0)	85 (12,0)	21 (19,0)	2 (1,6)	0,068	< 0,001	< 0,001
Ácido acetilsalicílico e inhibidores de P2Y <sub>12</sub>	329 (8,2)	68 (9,9)	12 (11,0)	1 (0,8)	0,801	< 0,001	0,001
Dicumarínicos	389 (10,0)	53 (7,7)	27 (24,0)	17 (13,0)	< 0,001	0,041	0,031
Inhibidores de ECA/AT2	1561 (39,0)	334 (49,0)	69 (62,0)	59 (46,0)	0,012	0,570	0,016
Betabloqueantes	1365 (34,0)	261 (38,0)	66 (59,0)	45 (35,0)	< 0,001	0,520	< 0,001
Calcioantagonistas	589 (15,0)	127 (19,0)	16 (14,0)	21 (16,0)	0,274	0,561	0,650
Nitratos	413 (10,0)	106 (16,0)	20 (18,0)	7 (5,5)	0,526	0,003	0,002
Estatinas	1399 (35,0)	278 (41,0)	68 (61,0)	29 (23,0)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>Medicación al alta</b>							
Ácido acetilsalicílico	1922 (48,0)	619 (91,0)	66 (59,0)	36 (28,0)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Inhibidores de P2Y <sub>12</sub>	1011 (25,0)	523 (77,0)	35 (31,0)	4 (3,1)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Ácido acetilsalicílico e inhibidores de P2Y <sub>12</sub>	910 (23,0)	509 (74,0)	25 (22,0)	2 (1,6)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Fenoprocumón/warfarina	542 (14,0)	81 (12,0)	41 (37,0)	37 (29,0)	< 0,001	< 0,001	0,204
IECA/ARA II	1910 (48,0)	546 (80,0)	77 (69,0)	70 (55,0)	0,008	< 0,001	0,026
Betabloqueantes	1836 (46,0)	548 (80,0)	83 (74,0)	72 (56,0)	0,146	< 0,001	0,004
Calcioantagonistas	674 (17,0)	124 (18,0)	24 (21,0)	29 (23,0)	0,405	0,229	0,819
Nitratos	556 (14,0)	168 (29,0)	24 (21,0)	13 (10,0)	0,473	< 0,001	0,016
Estatinas	1923 (48,0)	606 (89,0)	80 (71,0)	39 (31,0)	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Los valores se indican en forma de n (%), salvo que se indique lo contrario.  
IECA/ARA II = inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina 2; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

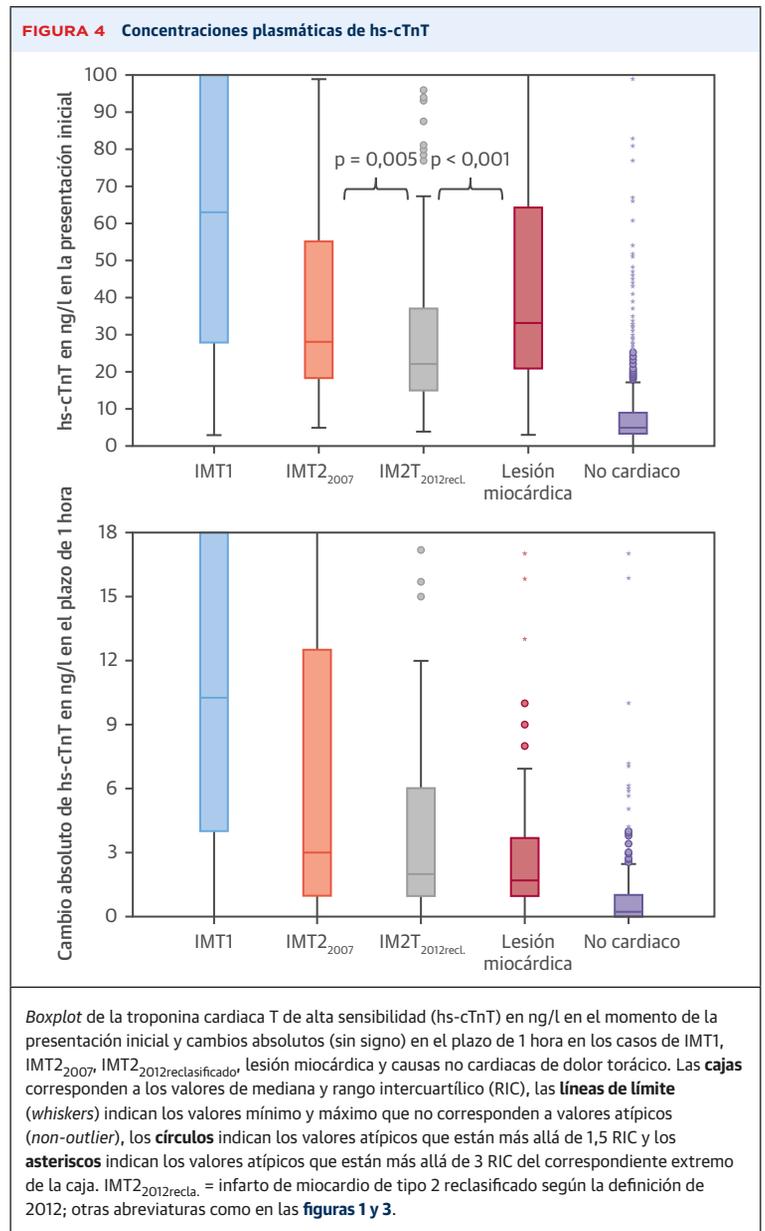
cionales, por ejemplo pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, en la categoría de IMT2 (6,7,30,31,33-36).

Estas observaciones confirman y amplían lo indicado por estudios previos en los que se ha documentado que los pacientes con IMT2 constituyen un grupo heterogéneo de pacientes con una diversidad sustancial tanto en las características iniciales como en el trastorno desencadenante (3,29,36,37). Nuestros resultados son coherentes también con los de estudios previos y refuerzan el concepto de que los pacientes con IMT2, cuando son clasificados según la interpretación frecuente de la segunda definición universal del IM más restrictiva (IMT2<sub>2007</sub>) que exige la presencia de una EC, son de mayor edad, tienen un mayor número de comorbilidades y presentan una mortalidad de causa cardiovascular elevada (36,38). Bonaca *et al.* (38) señalaron que, de un total de 1118 pacientes con un síndrome coronario agudo tratados con ICP, 42 pacientes (3,7%) sufrieron un IMT2 y presentaron una tasa de mortalidad de causa cardiovascular a los 180 días del 7,3%, que fue similar a la de los pacientes que sufrieron una recaída del IMT1 (8,3%) durante el seguimiento. Gaggin *et al.* (36) realizaron un seguimiento de 1251 pacientes a los que se practicaron intervenciones invasivas, durante una mediana de 3,4 años. Durante el seguimiento, el 16,5% de los pacientes presentaron como mínimo 1 IM y, de ellos, en el 73,8% hubo como mínimo 1 IMT2 incidente. La recaída del IMT2 se dio con frecuencia (un 36,8% presentaron más de 1 IMT2) y se asoció a un aumento sustancial de la mortalidad de causa cardiovascular. En estos estudios, todos los pacientes (como en el de Bonaca *et al.* [38]) o casi todos los pacientes (como en el de Gaggin *et al.* [36]) tenían una EC conocida o de nuevo diagnóstico.

El IMT2 es desencadenado por muchos trastornos heterogéneos. Para aumentar la probabilidad de que una estrategia terapéutica específica pueda continuar siendo beneficiosa en los pacientes con IMT2, el presente estudio respalda el uso de la definición más restrictiva de IMT2<sub>2007</sub> que exige la presencia de una EC. Estos pacientes pueden obtener un beneficio con la intensificación de las medidas de prevención secundaria y posiblemente con la revascularización coronaria.

Además de los biomarcadores, la definición universal del IM requiere la presencia de síntomas específicos, alteraciones del ECG o signos de pérdida miocárdica en las exploraciones de imagen para todos los subtipos de IM. La adjudicación de las causas del IMT2 resulta especialmente difícil, ya que la lesión debida a la isquemia no puede diferenciarse con facilidad de la lesión cardíaca no isquémica. Así pues, resulta clave una delimitación clara de un desencadenante, como la hipotensión, hipertensión, taquicardia o anemia.

Este estudio resalta también la incertidumbre existente respecto al tratamiento óptimo del IMT2, incluido



el posible uso de DTAP. Un total del 22% de los pacientes con IMT2<sub>2007</sub> fueron dados de alta con tratamiento de DTAP. Como consecuencia de un IMT1 previo o de una ICP con un *stent* farmacológico, aproximadamente la mitad de estos pacientes estaban siendo tratados ya con DTAP antes del evento actual, mientras que en los demás la DTAP se inició tras el IMT2<sub>2007</sub>. Aunque el DTAP estaría contraindicado si una hemorragia ha causado la discrepancia entre aporte y demanda que ha causado el IMT2, los clínicos lo utilizan a veces en presencia de otros desencadenantes y siempre que persiste la incertidumbre diagnóstica entre el IMT2 y el IMT1. Evidentemente, serán esenciales nuevos estudios para desarrollar final-

**TABLA 3** Número de muertes y mortalidad en 60, 90 y 120 días de seguimiento

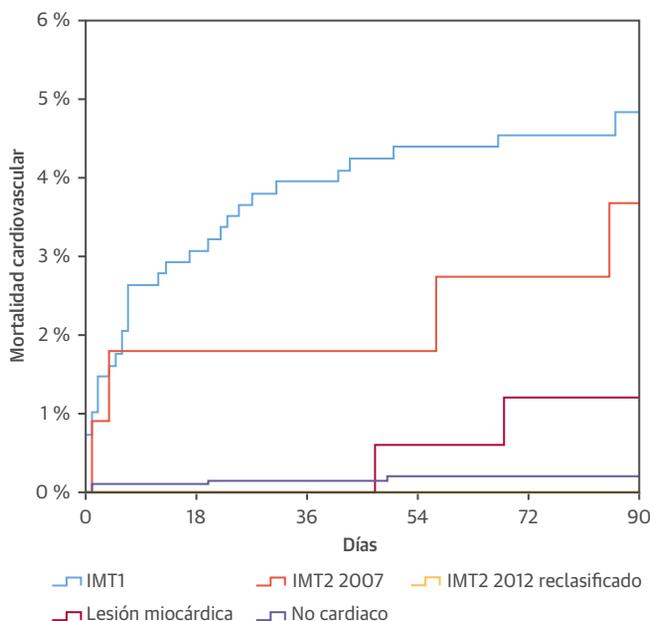
	60 días		90 días		120 días	
	Muertes (n)	Mortalidad (%)	Muertes (n)	Mortalidad (%)	Muertes (n)	Mortalidad (%)
<b>Causas cardiovasculares de muerte</b>						
IMT1	30	4,4	33	4,8	36	5,3
IMT2 <sub>2007</sub>	3	2,7	4	3,7	4	3,7
IMT2 <sub>2012reclasificado</sub>	0	0,0	0	0,0	0	0,0
IMT2 <sub>2012</sub>	3	1,3	4	1,7	4	1,7
Lesión miocárdica	1	0,6	2	1,2	3	1,8
Causas no cardíacas	4	0,2	4	0,2	4	0,2
<b>Muerte por cualquier causa</b>						
IMT1	34	5,0	38	5,6	42	6,2
IMT2 <sub>2007</sub>	8	7,2	10	9,0	10	9,0
IMT2 <sub>2012reclasificado</sub>	1	0,8	1	0,8	1	0,8
IMT2 <sub>2012</sub>	9	3,8	11	4,6	11	4,6
Lesión miocárdica	5	2,9	9	5,3	10	5,9
Causas no cardíacas	10	0,5	14	0,7	17	0,8

IMT2<sub>2012</sub> = infarto de miocardio de tipo 2 según la definición de 2012; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

mente estrategias de tratamiento basadas en la evidencia para el IMT2, en especial teniendo en cuenta que la evidencia reciente sugiere que es frecuente la reaparición del IMT2 (36). Otro dato que resalta la diferencia entre los pacientes con IMT2<sub>2007</sub> y los pacientes con

IMT2<sub>2012reclasificado</sub>, es que se inició una DTAP tan solo en un 1,6% de estos últimos ( $p < 0,001$  en comparación con el IMT2<sub>2007</sub>).

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** En primer lugar, nuestro estudio se llevó a cabo en pacientes del SU que presentaban síntomas que sugerían un IM. Serán necesarios nuevos estudios para determinar la incidencia y el pronóstico del IMT2 que se produce en un contexto perioperatorio o en pacientes en estado crítico. En segundo lugar, este fue un análisis secundario de un amplio estudio multicéntrico que continúa en curso y que se diseñó para mejorar el diagnóstico temprano del IM. En consecuencia, no se realizó un cálculo específico del tamaño muestral. Aunque este análisis secundario de un estudio multicéntrico en curso es uno de los más amplios que se han realizado, su potencia estadística puede ser todavía insuficiente para algunas de las comparaciones de los diversos grupos. En tercer lugar, aunque utilizamos la metodología más estricta para la adjudicación del IMT2, que incluyó una adjudicación centralizada por parte de cardiólogos experimentados y determinaciones secuenciales de la hs-cTn, continúa siendo posible que se clasificara erróneamente a un pequeño número de pacientes (1,18). Algunos pacientes a los que se adjudicó un IMT2 podrían haber tenido de hecho un IMT1. Este error de clasificación es inevitable en un pequeño número de pacientes si no se dispone de exploraciones de imagen para la documentación sistemática en la práctica clínica de la ruptura de placa y el tromboembolismo distal en la lesión coronaria culpable. Además, podría haberse producido también la clasificación errónea de la lesión cardíaca aguda como un IMT2. Esta lesión cardíaca aguda es un fenómeno que no se conoce bien y que se cree que se produce en muchos

**FIGURA 5** Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia acumulada según el diagnóstico de IMT1 e IMT2

Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia cardiovascular durante 90 días de seguimiento en la cohorte según la clasificación en IMT1, IMT2<sub>2007</sub>, IMT2<sub>2012reclasificado</sub>, lesión miocárdica y causas no cardíacas de dolor torácico. Las diferencias de supervivencia se evaluaron con la prueba de orden logarítmico (*log-rank*) (IMT2<sub>2012reclasificado</sub> en comparación con IMT2<sub>2007</sub> [ $p = 0,03$ ] e IMT1 [ $p = 0,01$ ], respectivamente). Abreviaturas como en las **figuras 1, 3 y 4**.

casos a través de un mecanismo no coronario, pero se asocia también a un mal pronóstico similar (36). En cuarto lugar, en un pequeño número de pacientes con  $IMT2_{2012}$ reclasificado, la presencia de una EC subyacente puede no haberse detectado, ya que no en todos los pacientes se dispuso de una angiografía coronaria y/o exploraciones de imagen cardíacas funcionales. Sin embargo, es improbable que estos casos raros hubieran afectado a los resultados del presente análisis. En quinto lugar, este estudio requirió un consentimiento informado, lo cual introduce inevitablemente un sesgo de selección. Al reclutar a todos los pacientes consecutivos que acudieron con cualquier tipo de molestia torácica como síntoma principal al SU, con independencia de su probabilidad pre-test de IM, intentamos garantizar que este sesgo de selección fuera mínimo. En sexto lugar, la mortalidad de causa cardiovascular se evaluó a los 90 días, ya que este es el plazo predefinido para la evaluación de los resultados en el estudio APACE y porque ello parecía proporcionar un equilibrio apropiado entre la necesidad de proximidad al evento para respaldar una relación causal y la necesidad de una cierta duración del seguimiento para permitir la aparición de un número suficiente de eventos. Aunque la elección del intervalo de 90 días en general fue arbitraria, un análisis de sensibilidad con el empleo de 2 intervalos alternativos (60 y 120 días) mostró unos resultados coherentes. En séptimo lugar, estos resultados no pueden generalizarse a pacientes con una insuficiencia renal terminal que necesitan diálisis, puesto que dichos pacientes fueron excluidos del estudio.

## CONCLUSIONES

Los pacientes que fueron reclasificados como casos de lesión miocardiocitaria aguda debido a una discrepancia entre aporte y demanda y que no presentan una EC subyacente ( $IMT2_{2012}$ reclasificado), presentan una mortalidad asociada al evento sustancialmente inferior a la de los pacientes con EC ( $IMT2_{2007}$ ). Su clasificación como "IM" puede haber sido engañosa y debiera reconsiderarse.

**AGRADECIMIENTOS.** Los autores están en deuda con los pacientes que participaron en el estudio y con el personal de los servicios de urgencias, así como con los técnicos de laboratorio de todos los centros participantes, por su valiosa contribución. Queremos dar las gracias también a Claudia Stelzig, MS, Michael Freese, RN, Melanie Wieland, RN, Irina Klimmeck, RN y Fausta Chiaverio, RN (todas ellas del University Hospital, Basilea, Suiza); Esther Garrido, MD, Isabel Campodarve, MD y Joachim Gea, MD (Hospital del Mar, IMIM, Barcelona, España); Helena Mañé Cruz y Carolina Isabel Fuenzalida Inostroza (Hospital Clinic, Barcelona, España); y Miguel Ángel García Briñón (Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España).

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Christian Mueller, Department of Cardiology, Cardiovascular Research Institute Basel, University Hospital Basel, Petersgraben 4, CH-4031 Basel, Suiza. Correo electrónico: christian.mueller@usb.ch.

## PERSPECTIVAS

**COMPETENCIAS EN PRÁCTICA CLÍNICA:** La disponibilidad de métodos de análisis de la hs-cTn ha aumentado la frecuencia del diagnóstico de  $IMT2$  en pacientes con una considerable heterogeneidad de las características iniciales y las circunstancias desencadenantes.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** Una definición más restrictiva del  $IMT2$  que exija la presencia de una EC podría facilitar la elaboración de mejores estrategias de tratamiento y podría esclarecer el posible beneficio aportado por las medidas de prevención secundaria y la revascularización coronaria en los pacientes que sufren estos eventos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581-98.
2. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Cardiac troponins and mortality in type 1 and 2 myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55:181-8.
3. Alpert JS, Thygesen KA, White HD, Jaffe AS. Diagnostic and therapeutic implications of type 2 myocardial infarction: review and commentary. *Am J Med* 2014;127:105-8.
4. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2173-95.
5. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, et al. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med* 2013;126:789-97.
6. Baron T, Hambraeus K, Sundström J, Erlinge D, Jernberg T, Lindahl B. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart* 2015;101:101-6.
7. Stein GY, Herscovici G, Korenfeld R, et al. Type-II myocardial infarction—patient characteristics, management and outcomes. *PLoS One* 2014;9:e84285.
8. Collinson P, Lindahl B. Type 2 myocardial infarction: the chimaera of cardiology? *Heart* 2015; 101:1697-703.
9. Chapman AR, Adamson PD, Mills NL. Assessment and classification of patients with myocardial injury and infarction in clinical practice. *Heart* 2017;103:10-8.

10. Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial infarction type 2 and myocardial injury. *Clin Chem* 2017;63:101-7.
11. Lindahl B, Jernberg T, Badertscher P, et al. An algorithm for rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using a novel troponin I assay. *Heart* 2017;103:125-31.
12. Klinkenberg LJJ, Wildi K, van der Linden N, et al. Diurnal rhythm of cardiac troponin: consequences for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2016;62:1602-11.
13. Hillinger P, Twerenbold R, Wildi K, et al. Gender-specific uncertainties in the diagnosis of acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol* 2017; 106:28-37.
14. Twerenbold R, Jaeger C, Rubini Gimenez M, et al. Impact of high-sensitivity cardiac troponin on use of coronary angiography, cardiac stress testing, and time to discharge in suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2016;37: 3324-32.
15. Wildi K, Nelles B, Twerenbold R, et al. Safety and efficacy of the 0 h/3 h protocol for rapid rule out of myocardial infarction. *Am Heart J* 2016;181: 16-25.
16. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ* 2015; 351:h5527.
17. Haaf P, Drexler B, Reichlin T, et al. High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease. *Circulation* 2012;126: 31-40.
18. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;33:2252-7.
19. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;124: 136-45.
20. Vasile VC, Saenger AK, Kroning JM, Jaffe AS. Biological and analytical variability of a novel high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010;56:1086-90.
21. Wu AH, Lu QA, Todd J, Moecks J, Wians F. Short- and long-term biological variation in cardiac troponin I measured with a high-sensitivity assay: implications for clinical practice. *Clin Chem* 2009;55:52-8.
22. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361: 868-77.
23. Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami MM. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem* 2009;55: 930-7.
24. Hammarsten O, Fu MLX, Sigurjonsdottir R, et al. Troponin T percentiles from a random population sample, emergency room patients and patients with myocardial infarction. *Clin Chem* 2012;58:628-37.
25. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
26. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1929-49.
27. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010;56:254-61.
28. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54.
29. Smilowitz NR, Naoulou B, Sedlis SP. Diagnosis and management of type II myocardial infarction: increased demand for a limited supply of evidence. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17:478.
30. Landes U, Bental T, Orvin K, et al. Type 2 myocardial infarction: a descriptive analysis and comparison with type 1 myocardial infarction. *J Cardiol* 2016;67:51-6.
31. Sandoval Y, Thorsden SE, Smith SW, et al. Cardiac troponin changes to distinguish type 1 and type 2 myocardial infarction and 180-day mortality risk. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;3:317-25.
32. Morrow DA. *Myocardial Infarction: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. St Louis, MO: Elsevier, 2017.
33. Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, Schechtman KB, Ladenson JH, Jaffe AS. Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication. *JAMA* 1995;273: 1945-9.
34. Ostermann M, Lo J, Toolan M, et al. A prospective study of the impact of serial troponin measurements on the diagnosis of myocardial infarction and hospital and 6-month mortality in patients admitted to ICU with noncardiac diagnoses. *Crit Care* 2014;18:R62.
35. Saaby L, Poulsen TS, Diederichsen ACP, et al. Mortality rate in type 2 myocardial infarction: observations from an unselected hospital cohort. *Am J Med* 2014;127:295-302.
36. Gaggin HK, Liu Y, Lyass A, et al. Incident type 2 myocardial infarction in a cohort of patients undergoing coronary or peripheral arterial angiography. *Circulation* 2017;135:116-27.
37. Sandoval Y, Smith SW, Thorsden SE, Apple FS. Supply/demand type 2 myocardial infarction: should we be paying more attention? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2079-87.
38. Bonaca MP, Wiviott SD, Braunwald E, et al. American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology/World Heart Federation universal definition of myocardial infarction classification system and the risk of cardiovascular death: observations from the TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38). *Circulation* 2012;125: 577-83.

**PALABRAS CLAVE** diagnóstico, troponina cardiaca de alta sensibilidad, infarto de miocardio de tipo 2

**APÉNDICE** Puede consultarse en el apartado de Resultados ampliado, una lista de otros investigadores y colaboradores del estudio APACE, así como tablas y una figura adicionales, en la versión online de este artículo.