

COMENTARIO EDITORIAL

IAM tipo 2 ¿estamos de acuerdo?

Aitor Alquezar Arbé^a, Alessandro Sionis^b

El diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM) se define por la existencia de necrosis miocárdica en un contexto clínico coherente con isquemia miocárdica aguda. En el pasado, había un consenso general para el síndrome clínico designado como IAM. El desarrollo de biomarcadores cardiacos específicos del tejido miocárdico cada vez más sensibles y de técnicas de imagen más sensibles ahora permite detectar infartos cada vez más pequeños. En la tercera definición universal de IAM se diferencian el IAM tipo 1, IAM tipo 2 y el daño miocárdico (1). En el IAM tipo 1 la necrosis miocárdica se produce por una rotura, ulceración, fisura, erosión o disección de una placa, con resultado de trombo intraluminal en una o más de las arterias coronarias, desencadenando un menor flujo sanguíneo miocárdico o embolia plaquetaria distal, con posterior necrosis miocítica. El diagnóstico del IAM tipo 2 se establece en aquellas situaciones clínicas no debidas a un evento aterotrombótico agudo, en las que existe un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno del miocardio; se citan como ejemplos de esta entidad los pacientes en estado crítico o los sometidos a cirugía mayor (no cardíaca), el vasoespasma coronario y la disfunción endotelial. Se denomina daño miocárdico a la situación clínica en que existe una elevación en la concentración de troponina cardíaca (Tnc) pero sin evidencia manifiesta de clínica compatible con isquemia miocárdica. El daño miocárdico puede ser agudo cuando existen cambios significativos en la determinación seriada de Tnc (p.ej. en la miocarditis aguda) o crónico cuando las concentraciones de Tnc están elevadas de forma estable. Esta circunstancia se observa, generalmente, en pacientes con comorbilidades como la insuficiencia renal avanzada, la insuficiencia cardíaca o la cardiopatía isquémica crónica. Independientemente de la causa, la existencia de daño miocárdico, tanto agudo como crónico, se asocia a mal pronóstico (2). A diferencia del IAM tipo 1, no existen unas directrices claras sobre la necesidad de ingreso, exploraciones complementarias y tratamiento en los pacientes con diagnóstico de IAM tipo 2 (3). La ambigüedad de los criterios

diagnósticos del IAM tipo 2 se asocia con frecuencia a un elevado grado de imprecisión e incertidumbre y es la causa de la variabilidad en su incidencia en los diferentes estudios. A este efecto, según una reciente publicación, el IAM de tipo 2 representa entre el 1,6% y el 29,6% del total de casos de IAM diagnosticados en función de los criterios más o menos restrictivos (4) y de la forma de incluir a los pacientes. Los estudios que realizan el reclutamiento en pacientes que consultan por dolor torácico en urgencias tienen una incidencia más baja de IAM tipo 2 que los estudios que realizan el reclutamiento en pacientes ingresados en el hospital por síntomas diversos (5)

En este interesante artículo, Nestelberger et al. valoran la incidencia y pronóstico del IAM tipo 2 en función de los criterios utilizados para su codificación (6). Este análisis se ha realizado en el marco del estudio APACE (Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndromes), en el cual se estudió una cohorte prospectiva multicéntrica de pacientes adultos que consultaron a un Servicio de Urgencias por sintomatología sugestiva de isquemia miocárdica de inicio en las 12 horas previas a la consulta. La asignación del diagnóstico final fue por consenso de dos cardiólogos que revisaron toda la información disponible del paciente. Los casos en que existió discrepancia en la asignación del diagnóstico fueron revisados por un tercer cardiólogo. El biomarcador utilizado para esta asignación fue una Tnc-T de alta sensibilidad (as), considerando un valor Δ de 6 ng/L a las 3h o 10ng/L a las 6 horas como significativo y al menos un valor de Tnc-T-as por encima del percentil 99. Se compararon dos criterios para realizar la asignación del IAM tipo 2 en función de si el paciente tenía antecedente de cardiopatía isquémica previa conocida (criterio A) o no (criterio B). Se incluyeron 4015 pacientes de los que 684 (17%) fueron diagnosticados de IAM tipo 1 y 112 (2,8%) tuvieron el diagnóstico final de IAM tipo 2 con el criterio A. El número de IAM tipo 2 fue de 240 (6%) con el criterio B. Hubo 33 (4,1%) muertes de origen cardiovascular a 90 días de los pacientes con IAM tipo 1, 4 (3,7%) en los pacientes con IAM tipo 2 con el criterio A y ninguna

^aServicio de Urgencias, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^bServicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau, CIBER-CV, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona

muerte de origen cardiovascular en los 128 pacientes re-clasificados con el criterio B. Los autores concluyen que debería reconsiderarse el uso del diagnóstico de IAM tipo 2 en los pacientes sin antecedentes de cardiopatía isquémica ya que son un subgrupo sin aumento de riesgo de eventos cardiovasculares durante el seguimiento.

Este trabajo aporta información de muy relevante que amplía el conocimiento sobre el diagnóstico de una entidad compleja y heterogénea como es el IAM tipo 2. Algunos aspectos merecen ser comentados con detalle.

En primer lugar, la asignación del diagnóstico final de forma centralizada mediante consenso de dos cardiólogos es una metodología habitual. Un estudio previo demostró que la concordancia entre dos grupos de evaluadores uno local y otro central era aceptable ($k = 0,79$; intervalo de confianza del 95%, 0,73-0,85). No obstante, hasta un 34% de los pacientes fueron reasignados en una categoría diagnóstica diferente en función del grupo evaluador (7). Otro estudio reciente comparó de forma retrospectiva el diagnóstico de 1927 pacientes basándose en dos estrategias. La primera siguió la tercera definición del IAM y requería el consenso de dos cardiólogos. La segunda estrategia se basó en la clasificación internacional de las enfermedades (ICD-9) realizada por los codificadores del centro. Un total de 249 pacientes fueron codificados como IAM basándose en la tercera definición universal, mientras únicamente 69 casos (28%) se codificaron como IAM aplicando la ICD-9. La concordancia fue baja ($K=0,386$; intervalo de confianza del 95%, 0,319-0,452) a expensas de un menor número de diagnósticos de IAM tipo 2 por parte de los codificadores (8).

Estos dos trabajos ponen en evidencia como la metodología utilizada para la asignación del diagnóstico final puede hacer variar de forma importante los resultados obtenidos en los estudios. En consecuencia es necesario unificar los criterios utilizados para la asignación del diagnóstico final. En este sentido el trabajo de Nestelberger et al. demuestra que utilizar como criterio la existencia de cardiopatía isquémica previa para realizar el diagnóstico de IAM tipo 2 identifica a pacientes con riesgo de eventos cardiovasculares en el seguimiento.

En segundo lugar, el inmunoanálisis utilizado y los criterios utilizados para considerar el cambio entre las de-

terminaciones seriadas, valor Δ , como significativo también puede generar inconsistencias en la asignación del diagnóstico final. En el momento actual, en la práctica clínica asistencial, se están utilizando tanto métodos contemporáneos (Tnc de cuarta generación) como de alta sensibilidad (Tnc de quinta generación). El rendimiento diagnóstico de estos métodos no es el mismo y en función del inmunoanálisis utilizado la asignación del diagnóstico final puede variar. Si el diagnóstico de IAM se basa en los métodos contemporánea (menos sensibles), el grado de cambio seriado requerido para diagnosticar IAM será mayor que si se emplea un método de alta sensibilidad; en este caso, se incluirán como IAM infartos de menor tamaño (9).

Adicionalmente, existen diferentes casas comerciales que comercializan inmunoanálisis con diferentes puntos de decisión. Un estudio reciente comparó el rendimiento diagnóstico de dos inmunoanálisis de alta sensibilidad (Tnc-I-as, Abbott; Tnc-T-as, Roche). Se incluyeron 2300 pacientes de los cuales 473 (21%) tuvieron un diagnóstico final de IAM. De estos, el 85% fueron IAM tipo 1 y 15% un IAM tipo 2. Un total de 86 (18,2%) de los pacientes con un diagnóstico de IAM tuvieron inconsistencias en el diagnóstico en función del inmunoanálisis y el punto de decisión utilizado. Lo que sugiere que los puntos de decisión utilizados son específicos para cada inmunoanálisis y no tienen equivalencia biológica (10).

En el momento actual, se recomienda el uso de algoritmos de diagnóstico rápido para el diagnóstico de inclusión y de exclusión del IAM (1)(11), estas estrategias han sido respaldadas por numerosa evidencia científica (12)(13)(14) (15)(16). Dos de estos algoritmos están incluidos en las últimas guías de la European Society of Cardiology (11). La heterogeneidad en la asignación del diagnóstico final generada por la metodología utilizada y por los diferentes inmunoanálisis disponibles hace que la implementación de estos algoritmos en la práctica clínica diaria requiera una estandarización en el diagnóstico del IAM y en concreto del IAM tipo 2. En este sentido es necesario continuar ampliando el conocimiento sobre la clasificación del IAM tipo 2 para poder garantizar que todos los facultativos implicados en la asistencia estemos de acuerdo en el diagnóstico final de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct;60(16):1581-98.
2. Cediel G, Carrasquer A, Sánchez R, Boqué C, González-del-Hoyo M BA hospitalario. Pronóstico a un año de la elevación de troponina I en los pacientes dados de alta directamente desde un servicio de urgencias. *Emergencias*. 2016;28:298-304.
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 Feb;127(2):105-8.
4. Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial infarction type 2 and myocardial injury. *Clin Chem*. 2017;63(1):101-7.
5. Januzzi JL, Sandoval Y. The Many Faces of Type 2 Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(13):1569-72.
6. Nestelberger T, Boeddinghaus J, Badertscher P, Twerenbold R, Wildi K, Breitenbücher D, et al. Effect of Definition on Incidence and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(13):1558-68.
7. Smith SW, Diercks DB, Nagurney JT, Hollander JE, Miller CD, Schrock JW, et al. Central versus local adjudication of myocardial infarction in a cardiac biomarker trial. *Am Heart J* [Internet]. 2013;165(3):273-279.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2012.12.012>
8. Díaz-Garzón J, Sandoval Y, Smith SW, Love S, Schulz K, Thordsen SE, et al. Discordance between ICD-coded myocardial infarction and diagnosis according to the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2017;63(1):415-9.
9. Santalo M, Martin A, Velilla J, Povar J, Temboury F, Balaguer J et al. Using high-sensitivity troponin T: the importance of the proper gold standard. *Am J Med* 2013; 126:709-17. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.03.003.
10. Wildi K, Gimenez MR, Twerenbold R, Reichlin T, Jaeger C, Heinzlmann A, et al. Misdiagnosis of Myocardial Infarction Related to Limitations of the Current Regulatory Approach to Define Clinical Decision Values for Cardiac Troponin. *Circulation*. 2015;131(23):2032-40.
11. Roffi M, Patrono C, Collet J-PP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* [Internet]. 2015;ehv320. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2015/08/28/eurheartj.ehv320.short>
12. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Wildi K, Badertscher P, Cupa J, et al. Direct Comparison of 4 Very Early Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin I [Clinical Perspective]. *Circulation* [Internet]. 2017;135(17):1597-611. Available from: <http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025661>
13. Mueller C, Giannitsis E, Christ M, Ordóñez-Llanos J, Defilippi C, McCord J, et al. Multicenter Evaluation of a 0-Hour/1-Hour Algorithm in the Diagnosis of Myocardial Infarction with High-Sensitivity Cardiac Troponin T Presented at the European Society of Cardiology annual meeting, September 2014, Barcelona, Spain. *Ann Emerg Med*. 2016;68(1):76-87.
14. Pickering JW, Than MP, Cullen L, Aldous S, Ter Avest E, Body R, et al. Rapid Rule-out of Acute Myocardial Infarction With a Single High-Sensitivity Cardiac Troponin T Measurement Below the Limit of Detection: A Collaborative Meta-analysis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2017;68(10):1-12. Available from: <http://annals.org/aim/article/2619006/rapid-rule-out-acute-myocardial-infarction-single-high-sensitivity-cardiac-troponin-t-measurement-below-the-limit-of-detection-a-collaborative-meta-analysis>
15. Chapman AR, Anand A, Boeddinghaus J, Ferry A V., Sandeman D, Adamson PD, et al. Comparison of the efficacy and safety of early rule-out pathways for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2017;135(17):1586-96.
16. Than M, Cullen L, Aldous S, Parsonage WA, Reid CM, Greenslade J, et al. 2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: The ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(23):2091-8.