

Editorial

Lesión miocárdica tras la cirugía no cardíaca: ¿el dabigatrán puede ser un primer paso para su tratamiento?



Myocardial Injury After Noncardiac Surgery. Could Dabigatran Be a First Step in Its Management?

Jesús Álvarez-García^{a,*}, Miriam de Nadal^b y Ekaterina Popova^c, en representación de los investigadores colaboradores del estudio MANAGE en España^aServicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Ilb-SantPau, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España^bServicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España^cServicio de Epidemiología y Salud Pública, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Ilb-SantPau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Historia del artículo:

On-line el 10 de abril de 2019

La lesión miocárdica tras la cirugía no cardíaca (MINS, del inglés *myocardial injury after noncardiac surgery*) es la complicación cardiovascular más frecuente después de una intervención quirúrgica y su impacto pronóstico no es menor¹. Baste para ilustrarlo el siguiente dato: 1 de cada 10 pacientes con MINS morirá en los 30 días siguientes a la cirugía². Si cada año se trata con cirugía no cardíaca a aproximadamente 200 millones de pacientes en todo el mundo³, y la incidencia de MINS puede oscilar entre un 15 y un 18% según la serie que se consulte^{4,5}, la MINS se situaría entre las principales afecciones relacionadas con la mortalidad en esta situación. Definieron por primera vez esta entidad, relativamente «joven», los investigadores del estudio VISION, sobre una cohorte prospectiva internacional, que evaluó las complicaciones vasculares mayores en pacientes intervenidos de cirugía no cardíaca, definidas como «aquella elevación de troponina de causa isquémica y con impacto pronóstico ocurrida dentro de los primeros 30 días»⁶. El estudio VISION mostró que casi el 85% de los pacientes con MINS no presentaban síntomas compatibles con isquemia miocárdica y en aproximadamente 2 tercios tampoco se detectaron alteraciones electrocardiográficas. Es decir, es una complicación que habitualmente pasa inadvertida para los clínicos. Desde entonces, tanto la definición universal de infarto⁷ como las principales guías de cuidados perioperatorios recomiendan la determinación sistemática y perioperatoria de las troponinas de los pacientes con alto riesgo cardiovascular^{8,9}.

Y es aquí donde se encuentra uno de los grandes debates, especialmente dentro de la comunidad cardiológica: ¿qué se debe hacer con los pacientes que sufren una MINS? Desde el punto de vista preventivo, hasta el momento todos los intentos por extrapolar las sólidas ventajas de los tratamientos farmacológicos de la medicina cardiovascular no quirúrgica al campo de la cirugía no cardíaca han fracasado. Desde la administración de bloqueadores beta¹⁰ hasta la antiagregación simple¹¹, cualquier hipótesis de beneficio ha sido desterrada por ausencia de eficacia, cuando no por aumento de serias complicaciones posoperatorias como el

ictus o la hemorragia. Desde el punto de vista terapéutico, hasta la fecha no se disponía de estudios aleatorizados dirigidos específicamente a responder a esta pregunta. Hasta el momento, la evidencia disponible era observacional y señalaba que el uso de ácido acetilsalicílico y estatinas en los pacientes que sufren un infarto perioperatorio se asocia con menor mortalidad a 30 días¹². Sin embargo, se han publicado recientemente los resultados del estudio MANAGE¹³, el primer ensayo clínico dirigido a comprobar si la administración de un anticoagulante directo (dabigatrán) reduce la aparición de complicaciones cardiovasculares en los pacientes que sufren una MINS.

El estudio MANAGE es un ensayo clínico multicéntrico e internacional, en el que participaron 84 hospitales de 19 países de todo el mundo. Se incluyó a 1.754 pacientes aleatorizados en un diseño factorial a recibir durante un máximo de 2 años o hasta la finalización del estudio lo siguiente: dabigatrán y omeprazol, dabigatrán y placebo, placebo y omeprazol o doble placebo, bajo la hipótesis general de que el dabigatrán reduciría las complicaciones cardiovasculares y el omeprazol minimizaría el riesgo de hemorragia de los pacientes que se hubieran sometido a cirugía mayor no cardíaca y sufrieran una MINS. La publicación actual expone y comenta los resultados del grupo de dabigatrán.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes que tuvieran una edad ≥ 45 años, se hubieran sometido a cirugía no cardíaca y presentaran una elevación posoperatoria de troponinas sin otra causa explicable (sepsis, fibrilación auricular rápida, embolia pulmonar o elevación crónica de troponina) que la isquemia miocárdica o que cumplieran la definición universal de infarto de miocardio vigente entonces¹⁴. Es importante señalar que no se requirió la determinación preoperatoria de troponina, lo cual se justificó por la ausencia de práctica clínica habitual.

Por otra parte, se excluyó a los sujetos con antecedentes de coagulopatía o hemorragia importante o con alguna afección que necesitase anticoagulación terapéutica (p. ej., portadores de prótesis cardíacas); cuando el cirujano considerara que el inicio de la anticoagulación suponía un riesgo excesivo o si alguno de sus médicos consideraba que el paciente necesitaba anticoagulación a dosis profilácticas para evitar una tromboembolia para cuya prevención no fueran suficientes las medidas físicas más allá de

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Ilb-SantPau, Sant Quintí 89, 08041 Barcelona, España.
Correo electrónico: jalvarezg@santpau.cat (J. Álvarez-García).

35 días tras la MINS; a los pacientes que necesitaban doble antiagregación o tenían una tasa de filtrado glomerular estimada < 35 ml/min, y por último, a los pacientes a los que, a consecuencia de la MINS, se considerara someter a coronariografía.

Una vez incluido el paciente, se lo aleatorizaba a recibir dabigatrán 110 mg/2 veces al día o placebo. El evento primario de eficacia fue un compuesto de muerte de origen vascular, infarto de miocardio no fatal, ictus no hemorrágico y trombosis arterial periférica. Dado el bajo número de pacientes inscritos en el estudio, junto con los problemas con la financiación, se redujo el tamaño muestral previsto (3.200 pacientes) hasta los 1.750 pacientes. Este procedimiento se realizó a ciegas por un comité externo, que añadió al desenlace compuesto inicial la amputación y la trombosis venosa profunda para mantener la potencia estadística, basándose en los resultados del ensayo COMPASS¹⁵. En cuanto al evento principal de seguridad, se seleccionó una combinación de hemorragia con compromiso vital, hemorragia en órgano vital o hemorragia importante (definida como la caída de hemoglobina de al menos 4 puntos, la necesidad de transfusión mínima de 3 concentrados de hematíes o reintervención o procedimiento percutáneo). Los análisis se realizaron de acuerdo con el principio de intención de tratar y el tratamiento se mantuvo durante un máximo de 2 años o hasta la finalización del estudio.

Entre enero de 2013 y junio de 2017, se incluyó a 1.754 pacientes —de los que 90 procedían de España (hospitales Vall d'Hebron [45], Sant Pau [26] y Bellvitge de Barcelona [11] y Ramón y Cajal de Madrid [8])—, 877 en cada grupo. El perfil clínico típico de un «paciente MANAGE» era el de un sujeto de unos 70 años, cuyo motivo de elevación de troponina fue mayoritariamente una MINS

(el 80% con una elevación media de troponina de 82 ng/l frente a un 20% que cumplía los criterios de infarto), diagnosticada habitualmente antes de las 48 h siguientes a la cirugía, y que se pudo aleatorizar dentro de los primeros 35 días tras la MINS. Dos tercios eran hipertensos; un 25%, diabéticos; casi un 15% tenían antecedente de ictus, y el 13%, de infarto de miocardio. La cirugía más frecuente fue la traumatológica (38%), seguida de la general (28%) y la vascular (14%). Después de completar el seguimiento medio de 16 meses del 99% de la muestra, el evento combinado de eficacia se registró en 97 pacientes (11%) del grupo asignado a dabigatrán frente a 133 (15%) del grupo de placebo, lo que supuso una reducción relativa del riesgo del 28% (*hazard ratio* [HR] = 0,72; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,55-0,93; *p* = 0,0115). Aunque los desenlaces de eficacia desglosados también se redujeron en los pacientes con dabigatrán, estas diferencias no alcanzaron la significación estadística (tabla 1). En cuanto al evento principal de seguridad, se observó en 29 pacientes (3%) entre los asignados a dabigatrán frente a 31 (4%) del grupo placebo, sin que esto supusiera una diferencia del riesgo significativa (HR = 0,92; IC95%, 0,55-1,53; *p* = 0,78). Sí aumentaron significativamente las incidencias de hemorragia menor, hemorragia digestiva baja clínicamente no relevante y dispepsia. Durante el seguimiento, el 74% de los pacientes (1.296) recibieron también antiagregación simple; el 69% (1.196), una estatina, y un 59% (1.022), un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina o un antagonista del receptor de la angiotensina II, sin que hubiera diferencias significativas entre los 2 grupos.

Cabe destacar que el 46% de los pacientes asignados a dabigatrán y el 43% de los del grupo placebo abandonaron la

Tabla 1
Resultados de eficacia y seguridad del estudio MANAGE

	Dabigatrán (n=877)	Placebo (n=877)	HR (IC95%)	p
<i>Resultado de eficacia primario</i>				
Compuesto de mortalidad vascular e infarto de miocardio no fatal, ictus no hemorrágico, trombosis arterial periférica, amputación y tromboembolia venosa sintomática	97 (11)	133 (15)	0,72 (0,55-0,93)	0,0115
<i>Resultados de eficacia secundarios</i>				
Mortalidad vascular	52 (6)	64 (7)	0,80 (0,56-1,16)	-
Mortalidad de cualquier causa	100 (11)	110 (13)	0,90 (0,69-1,18)	-
Infarto de miocardio	35 (4)	43 (5)	0,80 (0,51-1,26)	-
Procedimiento de revascularización cardiaco	32 (4)	21 (2)	1,53 (0,88-2,65)	-
Ictus no hemorrágico	2 (< 1)	10 (1)	0,20 (0,04-0,90)	-
Trombosis arterial periférica	0	4 (< 1)	-	-
Amputación	18 (2)	26 (3)	0,70 (0,38-1,27)	-
Tromboembolia venosa sintomática	8 (1)	17 (2)	0,47 (0,20-1,08)	-
Reingreso hospitalario por causa vascular	113 (13)	130 (15)	0,86 (0,67-1,11)	-
<i>Resultado de seguridad primario</i>				
Compuesto de hemorragia con riesgo vital, mayor y de órgano vital	29 (3)	31 (4)	0,92 (0,55-1,53)	0,78
<i>Resultados de seguridad secundarios</i>				
Hemorragia con riesgo vital	9 (1)	8 (1)	1,11 (0,43-2,88)	-
Hemorragia mayor	21 (2)	25 (3)	0,83 (0,46-1,48)	-
Hemorragia de órgano vital	5 (1)	10 (1)	0,49 (0,17-1,43)	-
Hemorragia intracraneal	4 (< 1)	3 (< 1)	1,32 (0,30-5,90)	-
Ictus hemorrágico	2 (< 1)	2 (< 1)	0,98 (0,14-6,96)	-
Hemorragia gastrointestinal baja clínicamente significativa	15 (2)	6 (1)	2,50 (0,97-6,44)	-
Hemorragia gastrointestinal baja clínicamente no significativa	33 (4)	7 (1)	4,77 (2,11-10,80)	-
Hemorragia menor	134 (15)	84 (10)	1,64 (1,25-2,15)	-
Fractura	39 (4)	28 (3)	1,38 (0,85-2,24)	-
Dispepsia	129 (15)	98 (11)	1,33 (1,02-1,73)	-

HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.
Los valores expresan n (%).

medicación una media de 80 días después de iniciarlo los primeros y a los 40 días los últimos; el motivo principal fue la solicitud del propio paciente (el 56 y el 60% respectivamente).

Hasta la fecha, el estudio MANAGE¹³ es el primer ensayo clínico dirigido a mejorar el pronóstico de los pacientes que sufren una MINS. Ahora bien, ¿se puede transferir los datos de este estudio directamente a nuestros pacientes? Las dificultades para alcanzar el tamaño de muestra previsto y la alta proporción de pacientes que abandonaron la medicación en ambos grupos quizá señalen una población de estudio muy seleccionada. Creemos que se debe tener en consideración ambos hechos a la hora de interpretar los resultados. Los investigadores, en aras de maximizar la potencia estadística, ampliaron el evento combinado de eficacia, y se detectaron diferencias estadísticas significativas a favor del dabigatrán. También es justo señalar que, aun así, el efecto beneficioso se mantuvo en la reducción de los eventos trombóticos tanto arteriales como venosos. A la hora de aplicar los resultados del MANAGE¹³, los autores reconocen que, aunque no se detectaron diferencias relevantes en el evento combinado de seguridad, la administración de dabigatrán sí se asoció con un aumento de las hemorragias clínicamente no relevantes (especialmente las digestivas) y de las dispepsias. No obstante, hay que precisar que la definición de hemorragia «menor» establecida por los autores fue generosa, y creemos que es necesario tenerla en cuenta también a la hora de aplicar las conclusiones del MANAGE¹³ a nuestros pacientes en el futuro. Posiblemente los pacientes con alto riesgo cardiovascular que se sometieron a cirugía mayor sin complicaciones perioperatorias relevantes y con aumento de las troponinas durante los primeros días serán los que más se beneficien de dosis bajas de dabigatrán tras una cuidadosa evaluación de su riesgo hemorrágico.

La segunda gran cuestión que se puede plantear es por qué mecanismos el dabigatrán modifica el pronóstico de los pacientes que sufren una MINS después de una cirugía no cardíaca. Algunos autores apuntan, basándose en la reducción significativa del ictus no hemorrágico, a la administración precoz de anticoagulación a pacientes con fibrilación auricular paroxística no detectada¹⁶. Esta potencial hipótesis da pie a subrayar el gran vacío de conocimiento fisiopatológico sobre los mecanismos últimos por los que se produce la lesión miocárdica tras la cirugía no cardíaca. Clásicamente, la fisiopatología del infarto de miocardio perioperatorio puede tener 2 potenciales vías implicadas¹⁷: la primera de ellas sería la formación de un trombo en la arteria coronaria debido al estado inflamatorio y de hipercoagulabilidad inducidos por el estrés quirúrgico y la lesión tisular; el segundo mecanismo resultaría del desequilibrio entre oferta y demanda miocárdica de oxígeno. Por un lado, la respuesta fisiológica al estrés quirúrgico, que puede persistir días después de la intervención, aumenta el consumo de oxígeno y, por otro, circunstancias no infrecuentes durante la cirugía y el posoperatorio, como la hipotensión, la anemia, la hipoxia o la hipovolemia, disminuyen su aporte. Sin embargo, los estudios VISION⁶ y MANAGE¹³ nos recuerdan que la mayoría de los incrementos de troponina posoperatorios no cumplen criterios de infarto, son asintomáticos y, por lo tanto, no suelen conllevar históricamente una evaluación cardiológica cuidadosa. Así, un esclarecimiento de las causas últimas por las cuales se produce la MINS seguro que ayudaría en el futuro a establecer medidas preventivas, diagnósticas y terapéuticas para mejorar el pronóstico de esta población. De momento, los hallazgos del MANAGE¹³ indican que la fisiopatología prevalente posiblemente sea más «trombótica» (sea aterosclerosa o embólica) que un déficit entre el aporte y la demanda. Nuestro grupo, en colaboración con el Hospital Vall d'Hebron, está realizando un estudio (*Perioperative Myocardial Ischemia: Troponin Monitoring, Cost-effectiveness, Insights Into Pathophysiology [PMI]*, NCT03438448) dirigido específicamente a valorar

los mecanismos implicados en la aparición de la MINS en estos pacientes, con la realización sistemática de una valoración cardiológica clínica y el apoyo de un estudio completo de imagen cardíaca avanzada con tomografía computarizada coronaria y resonancia magnética.

En definitiva, el estudio MANAGE¹³ debería ser un revulsivo que agite a la comunidad cardiológica a tomar parte activa en esta entidad clínica frecuente y con un impacto pronóstico indudable. Sus resultados suponen, además, una valiosa pista sobre los mecanismos fisiopatológicos de la MINS y una oportunidad que tener en cuenta para modificar el pronóstico de los pacientes que sufren esta complicación, muchas veces inadvertida y desatendida hasta ahora.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores son investigadores del estudio MANAGE en España y declaran haber recibido financiación para asistencia a reuniones del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Paniagua P, Diaz Ruano S, Alvarez-García J. Myocardial injury after noncardiac surgery. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:794–796.
- Botto F, Alonso-Coello P, Chan MTV, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology.* 2014;120:564–578.
- Weiser TG, Haynes AB, Molina G, et al. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet.* 2015;385(Suppl 2):S11.
- Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, et al. Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery: incidence, mortality, and characterization. *Circulation.* 2018;137:1221–1232.
- Devereaux PJ, Biccari BM, Sigamani A, et al. Writing Committee for the VISION Study Investigators. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2017;317:1642–1651.
- Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, et al. Vascular events in noncardiac surgery patients: cohort evaluation (VISION) Writing Group, on behalf of The Vascular events in noncardiac surgery patients: cohort evaluation (VISION) Investigators. Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology.* 2014;120:564–578.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40:237–269.
- Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:e77–e137.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2014;35:2383–2431.
- Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:1839–1847.
- Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2014;370:1494–1503.
- Devereaux P, Xavier D, Pogue J. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med.* 2011;154:523–528.
- Devereaux PJ, Ducepe E, Guyatt G, et al. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391:2325–2334.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. ESC/ACC/AHA/WHF Expert Consensus Document Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2012;126:2020–2035.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1319–1330.
- Adriaenssens T, Sinnaeve P. Direct oral anticoagulants for postoperative myocardial injury. *Lancet.* 2018;391:2297–2298.
- Grobbee RB, Van Klei W, Grobbee DE, Nathoe HM. The aetiology of myocardial injury after non-cardiac surgery. *Neth Heart J.* 2013;21:380–388.