

La angina previa limita el tamaño del infarto

C. BELZITI¹, G. NOGAREDA, M. C. BAHIT*, A. SPINETTA, D. BERROCAL,
L. GRINFELD², H. DOVAL³

Instituto del Corazón, Hospital Italiano de Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 10/96 Aceptado: 10/96

Dirección para separatas: Dr. C. Belziti, Av. Rivadavia 4216, 3° "4", (1205) Buenos Aires, Argentina

¹ Miembro Titular SAC

² FACC

Antecedentes y objetivos

Existen datos que asocian a la angina preinfarto con el desarrollo de infartos más pequeños. La información es controvertida respecto del mecanismo implicado, postulándose: circulación colateral, tratamiento previo, reperfusión precoz y preconditionamiento isquémico. Reanalizamos los datos de una serie prospectiva de 112 infartos tratados con angioplastia o fibrinolíticos.

Material y método

Incluimos pacientes con primoinfarto anterior, de menos de 6 horas de evolución. Se definió a la angina preinfarto como la presencia de angina dentro de las 24 horas previas al mismo. Se realizaron electrocardiogramas seriados y curva de creatinfosfoquinasa.

Análisis

En ambas líneas de tratamiento se evaluó: el área amenazada, la reperfusión positiva, la tasa de reperfusión y el tiempo a la misma, el tamaño del infarto y el área miocárdica rescatada. En el grupo angioplastia se evaluó el vaso y segmento responsable, el TIMI posangioplastia y la circulación colateral.

Resultados

Se incluyeron 48 pacientes, 28 en el grupo fibrinolíticos (11 con y 17 sin angina preinfarto) y 20 en el grupo angioplastia (7 con y 13 sin angina preinfarto). En el grupo fibrinolíticos, los pacientes con angina preinfarto no se diferenciaron de los que no la presentaron en cuanto al área amenazada, al tiempo a la reperfusión ni a la tasa de la misma. Sí hubo diferencias significativas en el tamaño del infarto, que fue menor [pico CPK (UI/L): $\times 898 \pm 506$ versus 1.434 ± 736 ; $p = 0,045$], y en el área rescatada (ST - Q $\times 2,0 \pm 1,7$ versus $0,3 \pm 1,3$; $p = 0,009$), que fue mayor en el grupo con angina preinfarto. En el grupo angioplastia, el área amenazada también fue similar; y el tamaño del infarto fue significativamente menor en el grupo con angina preinfarto [pico CPK (UI/L): $\times 625 \pm 402$ versus $\times 1.511 \pm 890$; $p = 0,032$]. El tiempo hasta la reperfusión, la calidad de la misma (TIMI 3 en 100% de los pacientes) y la circulación colateral no mostraron diferencias significativas entre los pacientes con y sin angina preinfarto.

Conclusión

En nuestra población, tanto en el grupo tratado con fibrinolíticos como con angioplastia, los pacientes con angina preinfarto desarrollaron infartos más pequeños a pesar de presentar área amenazada similar. Al no existir diferencias en los otros mecanismos propuestos como: reperfusión más precoz, mejor calidad de circulación colateral y tratamiento previo, podría considerarse al preconditionamiento isquémico como responsable de este beneficio. REV ARGENT CARDIOL 1997; 65 (1): 73-81.

Palabras clave Isquemia - Precondicionamiento - Infarto agudo de miocardio

La angina de pecho precediendo al infarto agudo de miocardio o angina preinfarto (API) es reconocida desde hace muchos años como el síntoma prodromático más frecuente. (1) A pesar de ello no está totalmente aclarada su trascendencia clínica.

La información acumulada en los últimos años sugiere que su presencia se asocia con infartos más pequeños, menor mortalidad hospitalaria, menor incidencia de insuficiencia cardíaca y arritmias y mejor función ventricular. (2-6)

Entre los mecanismos postulados para explicar el beneficio de la API se mencionan: el mayor grado de circulación colateral, la utilización más frecuente de medicación previa al infarto que podría producir un efecto protector, la mayor velocidad de reperfusión del vaso responsable en el caso de recibir trombolíticos y, a la luz de la amplia información aportada desde el campo experimental, el preconditionamiento isquémico.

El propósito de este trabajo fue analizar retrospectivamente, en una serie consecutiva de infartos sometidos a terapéutica de reperfusión (trombolíticos o angioplastia primaria), si aquellos pacientes con API desarrollaban infartos de menor tamaño, y en tal caso aclarar cuáles de los mecanismos postulados podrían estar presentes.

MATERIAL Y METODO

Entre octubre de 1993 y noviembre de 1995 ingresaron a nuestra unidad coronaria en forma consecutiva 343 pacientes con diagnóstico de infarto; 112 de ellos fueron sometidos a tratamiento con estreptokinasa (STK) o angioplastia primaria (ATC), al azar, formando parte de un protocolo de investigación clínica (FAP) (7) cuyos criterios de inclusión fueron:

1. Dolor anginoso de más de 30 minutos de duración, cuyo comienzo estuviese comprendido en las últimas 12 horas.

2. Supradesnivel del segmento ST de al menos 1 mm en por lo menos dos derivaciones electrocardiográficas contiguas.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Contraindicaciones para recibir STK.
2. Clasificación según el criterio de Killip y Kimball mayor de grado 2.
3. Bloqueo completo de rama izquierda.
4. Enfermedades terminales.
5. Incapacidad de brindar consentimiento, en ausencia de familiares directos.

De ellos, tomamos para nuestro estudio los pacientes con supradesnivel del segmento ST con las características mencionadas, comprendidas de V1 a V6, sin infarto de miocardio previo, definido por medio del interrogatorio y el ECG al momento del ingreso al hospital y con dolor anginoso de menos de 6 horas de evolución.

De esta forma ingresaron al estudio 48 pacientes con primoinfarto de cara anterior y menos de 6 horas de evolución. Para el propósito de este estudio, la API fue definida como la presencia de dolor anginoso, cualquiera fuera su patrón, acaecido dentro de las 24 horas previas al infarto. Este dato fue evaluado por el médico tratante, entrenado en la valoración de dolores precordiales y asentado en la historia clínica realizada al momento de la admisión. Esta información fue volcada en una base de datos.

Tratamiento de reperfusión

Una vez ingresados en la sala de emergencia, todos los pacientes recibieron oxígeno, 325 mg de aspirina por boca y nitroglicerina intravenosa. El uso de otras drogas fue dejado a criterio del médico tratante. Una vez obtenido el consentimiento del paciente o su familiar más cercano, se efectuó la selección de la línea del tratamiento mediante un sistema de sobres cerrados y numerados de forma consecutiva. Los pacientes tratados con STK recibieron 1,5 millones de unidades endovenosas en 60 minutos. El resto del tratamiento en este grupo respondió a los regímenes habituales utilizados en los estudios trombolíticos. Aquellos pacientes randomizados a la rama ATC primaria se enviaron a la sala de cateterismo. Una vez obtenida la vía de abordaje arterial, se administró un bolo de 10.000 unidades de heparina a través del catéter guía. Al mismo tiempo se inició un goteo endovenoso de heparina a razón de 400 unidades por kg de peso en 24 horas. Se realizaron controles de tiempo de coagulación activada cada 30 minutos, en base a los cuales se realizaron nuevas correcciones para mantener dichos tiempos por encima de 300 segundos. El procedimiento se inició con una angiografía de la arteria supuestamente no responsable del infarto. Una vez identificado el vaso culpable, se iniciaron las maniobras de angioplastia. Se extremaron los esfuerzos con el objetivo final de obtener la apertura del vaso, con lesión residual menor del 50% y flujo TIMI 3.

Los pacientes asignados a angioplastia fueron heparinizados durante 48 a 72 horas en dosis suficiente como para mantener el KPTT en 1,5 y 2,5 veces en valor basal. En ambos grupos, los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico en dosis diaria de 325 mg durante la internación. Para más datos remitirse a FAP (primer corte). (8)

Parámetros evaluados

1. **Registro electrocardiográfico:** se realizó electrocardiograma (ECG) de doce derivaciones convencionales. El primer registro al ingresar el paciente a la guardia y luego cada diez a quince minutos, hasta los 120 minutos desde la inclusión a la línea de tratamiento correspondiente por protocolo. Final-

mente se obtuvo el último ECG previo al alta. En todos los pacientes la localización de las derivaciones precordiales fue marcada para poder comparar los ECG sucesivos.

2. **Determinaciones enzimáticas:** se realizó medición de creatinofosfoquinasa total (CPK) al ingreso al hospital y desde el inicio del tratamiento cada 30 minutos hasta las 3 horas y luego cada 2 horas hasta la hora 23. Nuestro laboratorio consideró normal un límite superior de 70 *unidades internacionales* por litro.

3. **Cinecoronariografía:** fue realizada solamente en el grupo ATC e implementada tan pronto como fue posible. Durante la fase aguda del IAM se evaluó: el vaso y segmento culpable según la clasificación angiográfica, dividiendo a la arteria descendente anterior en 3 segmentos: proximal = 6, medio = 7, distal = 8. La permeabilidad posATC fue clasificada según el criterio del estudio TIMI y valorada por dos hemodinamistas en forma diferida y sin conocimiento de la evolución de los pacientes. (9)

La circulación colateral fue evaluada durante el IAM, inmediatamente antes de la realización de la ATC primaria, inyectando contraste en el vaso considerado no culpable. Fue analizada en forma diferida por un cardiólogo hemodinamista que no conocía las características ni la evolución de los pacientes y fue clasificada según el criterio del estudio de Rentrop (10) en:

0. Ausencia de circulación colateral.
2. Llano de las ramas laterales de la arteria a ser angioplastiada por medio de colaterales, sin visualización del segmento epicárdico.
2. Llano parcial del segmento epicárdico vía canales colaterales.
3. Llano completo del segmento epicárdico de la arteria a dilatar, vía canales colaterales.

Análisis realizado

En ambas líneas de tratamiento se evaluó:

A. El área miocárdica amenazada: evaluada en el ECG de ingreso, según criterios validados por Blanke, (11) por medio de la sumatoria del supradesnivel del segmento ST (expresada en mm) (Σ ST) y por el número de derivaciones con supradesnivel del segmento ST (SUPST).

B. La reperfusión por criterios electrocardiográficos: considerando como tal a la disminución de al menos el 50% del mayor supradesnivel del segmento ST, dentro de los 120 minutos de iniciado el tratamiento. (12, 13) Se consideró como inicio del tratamiento, para el caso STK, el inicio de la infusión, y para la ATC, el pasaje de la cuerda intracoronaria. Para detectar este cambio electrocardiográfico, se realizó el seguimiento con ECG cada 10 a 15 minutos de la derivación con mayor supradesnivel al

momento del ingreso. El supradesnivel se midió a 0,08 segundos del punto J.

C. La tasa de reperfusión (TAR): expresada por el porcentaje de pacientes con reperfusión electrocardiográfica. En el grupo ATC se valoró además el porcentaje de pacientes con flujo TIMI 3.

D. El tiempo a la reperfusión (TIR): expresado por los minutos transcurridos desde el inicio del dolor hasta la objetivación de la reperfusión por criterios electrocardiográficos y el tiempo hasta la duplicación de valor de CPK basal.

E. Área necrótica: evaluada con criterios electrocardiográficos: (11)

* Número de nuevas ondas "Q" patológicas en derivaciones con supradesnivel del segmento ST previo (Q).

* Sumatoria de los mm de las ondas "R", en las mismas derivaciones (Σ R).

Fue evaluada además con criterios enzimáticos, calculando:

* El valor pico de CPK (pico CPK).

* El área de CPK, calculada como el cociente entre la sumatoria de todas las determinaciones de CPK total (expresado en UI/l) y el tiempo (expresado en horas).

* Curva de actividad de la CPK/tiempo: graficando una curva con las medias de la actividad de CPK en cada una de las muestras tomadas *versus* el momento de la extracción.

F. Área miocárdica rescatada: valorada por medio de criterios electrocardiográficos calculando la diferencia entre el número de derivaciones con supradesnivel del ST y el número de nuevas ondas Q.

Además en el grupo ATC exclusivamente, se analizó:

• El vaso responsable: arteria epicárdica con flujo TIMI menor a 3, irrigando un área concordante con los cambios ECG observados.

• El segmento responsable: porción de la arteria responsable, en que se observó flujo menor a TIMI 3.

• La calidad de la reperfusión posterior a la ATC según la clasificación de TIMI.

• La calidad de la circulación colateral: se consideró adecuada, si obtenía en la clasificación de Rentrop un puntaje igual o mayor a 2.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como medias y desvío estándar, y las discretas como porcentajes. El análisis se realizó a través de la prueba de Student, Mann, Whitney y Fisher. Se consideró diferencia estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Son expresados en cada línea de tratamiento, según hayan o no presentado API.

Tabla 1
Características clínicas de la población

	Grupo fibrinolítico			Grupo angioplastia		
	Con API	Sin API	p	Con API	Sin API	p
Edad media (años)	71	61,5	ns	68	69	ns
Sexo masculino	72%	88%	ns	57%	69%	ns
Tabaquismo	36%	35%	ns	57%	38%	ns
Diabetes	19%	11%	ns	0%	7%	ns
Dislipidemia	18%	17%	ns	28%	23%	ns
Hipertensión	36%	29%	ns	42%	30%	ns
Antec. de angina crónica estable	18%	17%	ns	28%	23%	ns

API: angina previa al infarto.

Grupo fibrinolíticos

Datos clínicos

Este grupo estuvo formado por 28 pacientes, de los cuales 11 presentaron angina previa y 17 no la tuvieron. No hubo diferencias significativas entre ambos subgrupos con respecto a las características basales como: factores de riesgo coronario, tratamiento previo, antecedentes de angina crónica estable, excepto un discreto aumento de la edad en el grupo con API.

Tampoco hubo diferencias con respecto al tiempo hasta el inicio del tratamiento fibrinolítico en ambos subgrupos (ver Tablas 1 y 2).

Mediciones electrocardiográficas (Tabla 3)

Area amenazada: el número de derivaciones con supradesnivel del ST en el ECG de ingreso fue similar en los dos subgrupos (con API \bar{x} 4,8 \pm 1,58 versus sin API \bar{x} 4,0 \pm 1,49; p = ns). Tampoco hubo diferencias cuando se evaluó la sumatoria del supradesnivel ST (con API \bar{x} 14,6 \pm 5,2 versus 22,7 \pm 5,9 en los pacientes sin API; p = ns).

Area rescatada: fue significativamente mayor la diferencia entre el número de derivaciones con supradesnivel del ST y el número de nuevas ondas Q (con API \bar{x} 2,0 \pm 1,7 versus sin API \bar{x} 1,3 \pm 0,3; p = 0,009) (Figura 3); es decir que el área rescatada en el grupo con API fue mayor.

Tamaño del IAM: en el subgrupo con API se obser-

vó menor número de derivaciones con nuevas ondas Q (con API \bar{x} 2,7 \pm 1,0 versus sin API \bar{x} 3,6 \pm 0,9; p = 0,02) (Figura 5).

Dosaje enzimático

Tamaño del IAM: cuando se valoró el tamaño del IAM a través del dosaje de CPK se vio que el pico de CPK fue significativamente menor en los pacientes con API (\bar{x} 898,36 \pm 506,12) en relación con el subgrupo sin API (\bar{x} 1.434,11 \pm 736,50; p = 0,045). También hubo diferencia cuando se analizó el área de CPK (con API \bar{x} 369,44 \pm 187,32 versus sin API \bar{x} 618,26 \pm 312,89; p = 0,042) (Figura 1).

Reperusión

La tasa de reperusión fue similar, 36% para el subgrupo con API y 52% para los pacientes sin API (p = ns). El tiempo desde la administración del fibrinolítico hasta una disminución del supradesnivel del ST mayor o igual al 50% no mostró diferencias. El tiempo a la duplicación de la CPK basal en minutos fue muy parecido (171 \pm 128 para los pacientes con API y 178 \pm 128 para los sin API; p = ns).

Grupo angioplastia

Datos clínicos

Este grupo estuvo formado por 20 pacientes, 7 con API y 13 sin API. Tampoco hubo diferencias significativas entre ambos subgrupos en relación con las

Tabla 2
Tratamiento previo

Tratamiento previo	Grupo fibrinolítico			Grupo angioplastia		
	Con API	Sin API	p	Con API	Sin API	p
Betabloqueantes	18%	17%	ns	28%	17%	ns
Bloqueantes cálcicos	27%	29%	ns	28%	23%	ns
Nitritos	9%	0%	ns	14%	0%	ns
Acido acetilsalicílico	27%	23%	ns	28%	23%	ns
Anticoagulación	0%	0%	ns	0%	0%	ns
Inhibid. de la enzima convertidora	18%	17%	ns	28%	23%	ns

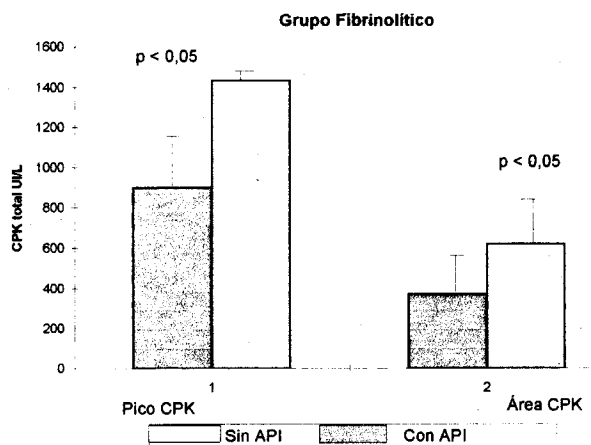


Fig. 1. Grupo Fibrinolítico, valoración del tamaño del infarto por pico de CPK y área de CPK. Los valores son expresados como medias y dos desvíos estándar.

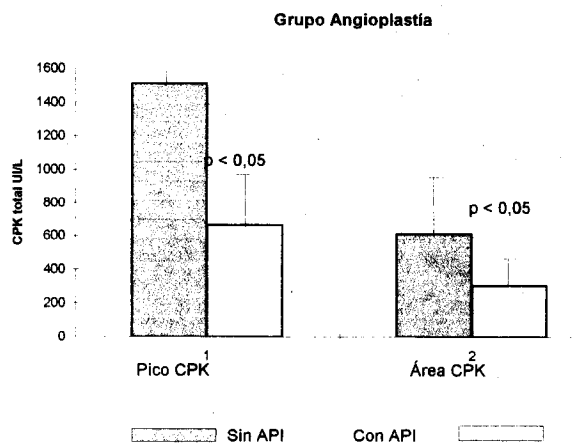


Fig. 2. Grupo Angioplastia, valoración del tamaño del infarto por pico de CPK y área de CPK. Los valores son expresados como medias y dos desvíos estándar.

características clínicas y demográficas de la población (Tablas 1, 2 y 4).

Mediciones electrocardiográficas

Area amenazada: el número de derivaciones con supradesnivel del ST al ingreso fue similar en los dos subgrupos (con API \bar{x} 5,42 \pm 1,67 versus sin API \bar{x} 5,53 \pm 1,79; p = ns). No se observaron diferencias con respecto a la sumatoria del supradesnivel del ST (con API \bar{x} 15,5 \pm 2,5 versus sin API \bar{x} 15,3 \pm 5,7; p = ns).

Area rescatada: cuando se valoró el área rescatada, el subgrupo con API tuvo mayor diferencia entre el

número de derivaciones con supradesnivel del ST y nuevas ondas Q (con API \bar{x} 2,7 \pm 1,8 versus sin API \bar{x} 0,6 \pm 2,2; p = 0,04 (Figura 4).

Tamaño del IAM: se observó diferencia estadísticamente significativa al medirlo por medio de nuevas ondas Q (con API \bar{x} 2,7 \pm 1,6 versus sin API \bar{x} 4,9 \pm 1,3; p = 0,01) (Figura 6).

Dosaje enzimático

Tamaño del IAM: cuando se cuantificó el tamaño del IAM por medio de las enzimas, se vio que el pico de CPK fue significativamente menor en los pacientes con API (\bar{x} 652 \pm 402 versus sin API \bar{x} 614 \pm 316;

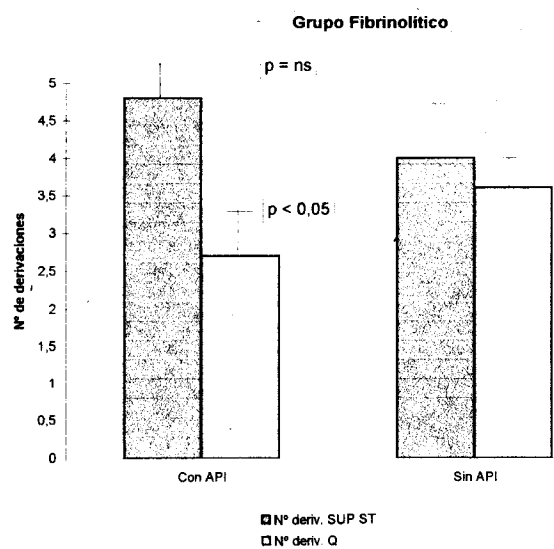


Fig. 3. Evaluación electrocardiográfica del área amenazada (N° de derivaciones con supradesnivel del ST en ECG de ingreso) versus área necrosada (N° de ondas Q en esas derivaciones). Los valores están expresados como medias y 2 errores estándar.

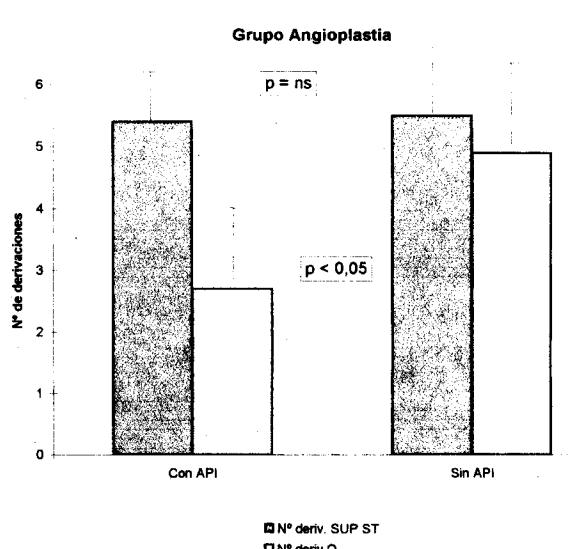


Fig. 4. Evaluación ECG del área amenazada (N° de derivaciones con supradesnivel del ST al ingreso) versus área necrosada (N° de derivaciones con nuevas ondas Q). Los valores están expresados como medias y 2 errores estándar.

Tabla 3
Resultados del grupo fibrinolíticos

	Grupo fibrinolítico		p
	Con API	Sin API	
Area amenazada			
Sumatoria ST (mm)	14,6±5,2	11,7±5,9	ns
N° deriv. supradesnivel ST	4,8±1,5	4,0±1,4	ns
Tiempo al tratamiento (min)	145±67	181±89	ns
Tiempo a reperfusión (min)	250±75	268±102	ns
Tasa de reperfusión (%)	36	52	ns
Tiempo al doble de CPK basal	171,8±128	178,1±128	ns
Disminución > 50% ST	105±24	87±40	ns
Tamaño del IAM			
N° derivaciones Q	2,7±1,0	3,6±0,9	0,020
Sumatoria R (mm)	11,45±12	6,23±6	ns
Pico CPK (UI/l)	898±506	1.434±736	0,045
Area CPK	369±187	618±312	0,042
Area rescatada			
N° derivaciones ST-Q	2,0±1,7	1,3±0,3	0,009

p = 0,028). También hubo diferencia significativa al comparar el área de CPK (con API \bar{x} 305 ± 168 versus sin API \bar{x} 614 ± 316; p = 0,028) (Figura 2).

Reperfusion

Con respecto a la tasa de reperfusión no hubo diferencias significativas (con API 57% versus sin API 33%; p = ns). El tiempo hasta la reperfusión en minutos fue similar en los dos subgrupos (con API \bar{x} 234,7 ± 65 versus sin API \bar{x} 236,6 ± 11; p = ns).

Angiografía

Todos los pacientes tuvieron IAM anteriores y los segmentos comprometidos fueron similares (proximal: con API 57% versus 43% sin API; p = ns; medio y distal: con API 53% versus 47% sin API; p = ns).

Luego de la angioplastia todos presentaron flujo TIMI 3 en la arteria responsable. Y con respecto a la

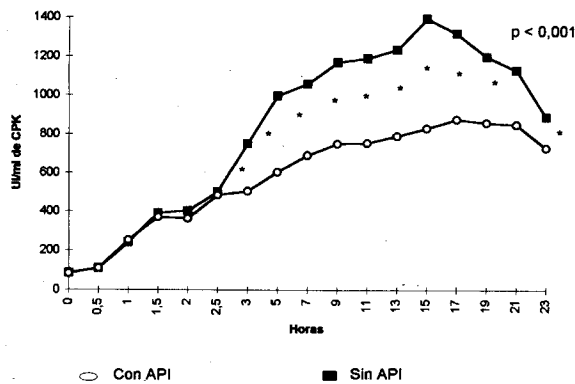


Fig. 5. Grupo Fibrinolíticos. Curva de actividad de CPK total/tiempo. Las determinaciones de CPK son expresadas como medias.

Tabla 4
Resultados del grupo angioplastia

	Grupo angioplastia		p
	Con API	Sin API	
Area amenazada			
Sumatoria ST (mm)	15,5±2,5	15,3±5,7	ns
N° derivaciones supradesnivel ST	5,42±1,67	5,53±1,79	ns
Tiempo a reperfusión (min)	234,7±65	236,6±11	ns
Tasa de reperfusión (%)	57	33	ns
Tiempo al doble de CPK basal	240±328	174±145	ns
Tamaño del IAM			
N° derivaciones Q	2,7±1,6	4,9±1,32	0,01
Sumatoria R (mm)	12,22±13,4	7,5±7,1	ns
Pico CPK (UI/l)	652±402	1.511±890	0,032
Area CPK	305±168	614±316	0,028
Area rescatada			
N° derivaciones ST-Q	2,7±1,8	0,6±2,2	0,028
Angiografía			
DA proximal	57%	43%	ns
DA media y distal	53%	47%	ns
Circulación colateral > 2	14%	15%	ns
TIMI 3 posATC	100%	100%	ns

circulación colateral la clasificación como 2 o 3 en 14% del subgrupo con API y 15% del subgrupo sin API (p = ns).

DISCUSION

El modelo diseñado permite analizar en los dos grupos (ATC y STK) el área miocárdica amenazada, el tiempo a la reperfusión y el tamaño del IAM resultante.

Además, en el grupo ATC se cuenta con información de la circulación colateral en la fase aguda del IAM, del segmento de la arteria descendente anterior responsable y de la calidad de la reperfusión posterior a la realización de la ATC.

Se seleccionaron pacientes sin IAM previo, para lograr mayor confiabilidad en los parámetros evaluados con el electrocardiograma.

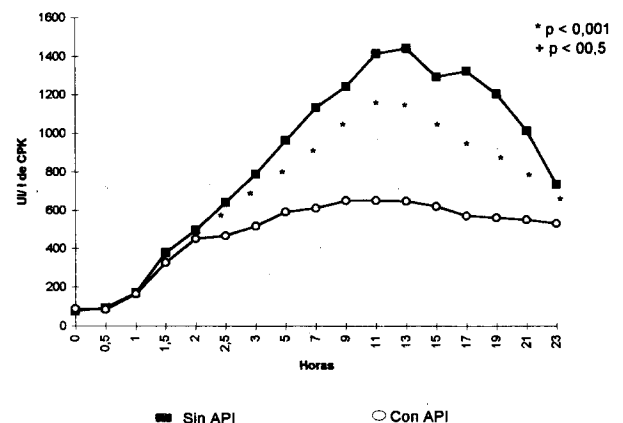


Fig. 6. Grupo Angioplastia. Actividad de CPK total/tiempo. Las determinaciones de CPK son expresadas como medias.

En nuestros pacientes con primoinfarto anterior que recibieron tratamiento con STK o ATC, los subgrupos con API desarrollaron infartos significativamente más pequeños, a pesar de ser homogéneos respecto del área miocárdica amenazada, del tiempo a la reperfusión, del grado de circulación colateral, de la calidad de reperfusión angiográfica y del tratamiento previo.

Consideramos que este modelo permite el análisis de los mecanismos propuestos como responsables de la limitación del tamaño del IAM en los pacientes con API.

Es conocido que la circulación colateral (CC) se halla constituida por canales vasculares preformados, de paredes delgadas, con diámetros de 20 a 200 micrómetros. Estos están cerrados en ausencia de isquemia. Su apertura depende de la presencia de un gradiente de presión intracoronaria. (14) La angina es generada por un desbalance entre el aporte y la demanda de oxígeno y la disminución del aporte muchas veces es mediada por una oclusión coronaria de grado y duración variables; esto genera una caída de la presión distal y establece el gradiente intracoronario antes mencionado, estableciendo el flujo a través de la circulación colateral. (15)

El valor de la CC como limitante del tamaño del IAM fue demostrado por varios autores. Rentrop observó que sus pacientes con CC suficiente lograban un beneficio con el tratamiento fibrinolítico tardío (> 12 horas) similar al del subgrupo de pacientes que recibió el tratamiento más precozmente pero no tenía CC suficiente. (16)

Habib, del grupo TIMI (TIMI fase 1), observó que en el subgrupo de pacientes sin reperfusión angiográfica a los 90 minutos luego del tratamiento con fibrinolíticos, los que tenían circulación colateral desarrollaron IAM más pequeños que aquellos sin CC. (17)

En modelos de estudio similares al nuestro, en donde se analiza el tamaño del IAM en relación con la CC y la angina previa, se ha obtenido información controvertida. Ottani estudió pacientes con primoinfarto tratados con TPA y observó IAM más pequeños en aquellos con angina previa. (18) No observó diferencias en la CC, pero reconoce la limitación de haberla evaluado en forma diferida, 24 ± 5 días posteriores al evento coronario agudo. Teniendo en cuenta que la CC es un fenómeno dinámico, el valor de sus hallazgos es difícil de interpretar.

Otro grupo, que analizó pacientes con primoinfarto y ATC primaria, halló también IAM más pequeños en la población con angina previa. (19) Aquí la circulación colateral se analizó en la fase aguda previa a la ATC y no se observaron diferencias en la circulación colateral en los pacientes con y sin angina, hallazgos por lo tanto comparables a los nuestros.

En un subanálisis del TIMI 4, Kloner observó que

los pacientes con angina previa al infarto desarrollaban IAM más pequeños y con mejor evolución intrahospitalaria, a pesar de ser homogéneos con respecto a su circulación colateral. (20)

En nuestra población, en aquellos pacientes en los que dispusimos de la cuantificación de la circulación colateral (grupo ATC), no se observaron diferencias al comparar los subgrupos con y sin API, por lo que excluimos este mecanismo como responsable de la reducción del tamaño del IAM.

Otro mecanismo propuesto es la heterogeneidad en el tratamiento previo. Los pacientes con API podrían recibir tratamiento farmacológico con más frecuencia. Esto podría conllevar a menor necrosis, ya sea por facilitar la reperfusión espontánea o por disminuir la demanda miocárdica.

En nuestra población no existieron diferencias significativas en la utilización de drogas antiisquémicas (betabloqueantes, bloqueantes cálcicos, nitritos) ni antiagregantes o anticoagulantes.

Consideramos que en otros trabajos esta situación no fue debidamente jerarquizada. Iwasaka comenta la presencia del tratamiento previo, pero no comunica si fue homogénea entre los grupos con y sin API. Andreotti no analizó este punto. En un subanálisis del TIMI 4 hubo diferencia significativa en el uso de nitritos, y menor pero también significativa en el uso de betabloqueantes y bloqueantes cálcicos, a favor de los pacientes con angina previa; esto podría explicar al menos parte de los resultados obtenidos. Los pacientes del estudio de Ottani son el grupo más homogéneo, ya que ninguno de ellos recibía drogas cardiovasculares antes de su ingreso a la unidad coronaria.

En otro aspecto resultan novedosos los resultados de Andreotti. (21) Concluye que los pacientes con API tratados con t-PA presentan IAM más pequeños, gracias a la reperfusión más precoz obtenida con los fibrinolíticos. Los autores postulan que la angina en los 7 días previos al IAM es expresión de la inestabilidad de la oclusión coronaria, debida probablemente a una composición particular del trombo (mayor porcentaje de fibrina y menor de plaquetas), lo cual generaría esta respuesta mejor a los fibrinolíticos. Cabe destacar que en este trabajo no se analizaron los otros mecanismos involucrados en la limitación del tamaño del IAM. No fue analizada la circulación colateral, ni el tratamiento previo. Además, los resultados podrían estar influenciados por una administración más temprana del trombolítico en el grupo con angina previa (3,0 *versus* 3,8) y por la mayor frecuencia, aunque no significativa, de historia de enfermedad coronaria, lo cual generaría diferencias en la circulación colateral.

En nuestra población tratada con fibrinolíticos no existieron diferencias significativas en el tiempo a la reperfusión, analizado por criterios clínicos.

En el TIMI 4 tampoco se observaron diferencias en la permeabilidad angiográfica a los 90 minutos (tasa de reperfusión), pero no se establece cuál fue el tiempo a la reperfusión; además se consideró como criterio de reperfusión angiográfico un TIMI mayor o igual a 2, lo cual es hoy en día cuestionable. (20)

En nuestra población se dan las condiciones para considerar al preconditionamiento isquémico como el mecanismo responsable de la reducción del tamaño del IAM, pues se trata de pacientes con la misma localización de infarto, sin diferencias en el área amenazada, ni en la medicación previa, la tasa o la velocidad de reperfusión y, al menos en el grupo ATC, con similar distribución del segmento de la descendente anterior afectado e igual grado de circulación colateral. El preconditionamiento isquémico es aceptado como un mecanismo de autoprotección endógena que produce mayor tolerancia a la isquemia prolongada cuando va precedida por episodios isquémicos breves. Desde su descripción en 1986 en modelos experimentales por Murry y Schott, y aunque su mecanismo final no está aclarado, se ha responsabilizado a la liberación de adenosina, a la apertura de los canales de K ATP sensibles que ocurren rápidamente al instalarse la isquemia miocárdica o a un mecanismo más lento, vinculado con la síntesis de una familia de proteínas denominadas *heart shock proteins*. (22-26) Los modelos experimentales de preconditionamiento isquémico remedian la situación clínica del IAM precedido por angina. El efecto de reducir el tamaño del IAM por el preconditionamiento ha sido postulado por series clínicas (Ottani, Iwasaka, Kloner) pero, como fue mencionado, no estaban corregidas las otras variables intervinientes.

La diferencia entre los resultados de Ottani y los nuestros con respecto a los de Andreotti, que encontró mayor velocidad de reperfusión en los pacientes con angina previa al IAM, quizá pueda encontrarse en que este último consideró angina previa a la que se presentaba en los 7 días previos; en cambio, las otras series mencionadas la consideraban en las últimas 24 horas. Podría plantearse que la aparición de episodios de angina en la semana previa expresaría inestabilidad del trombo coronario facilitando la respuesta a los fibrinolíticos y, en cambio, la angina cercana al IAM se aproximaría más a la biología temporal del preconditionamiento en los modelos experimentales, donde su efecto protector se agota más allá de pocas horas. (26)

Limitaciones del estudio

Si bien el trabajo original (FAP) fue una serie prospectiva y consecutiva de pacientes con IAM, el análisis que nosotros realizamos fue retrospectivo.

Otro punto a considerar es que la valoración de la circulación colateral se realizó por medio de la

angiografía convencional, que sólo permite la visualización de los vasos mayores a 10 μ m y posiblemente aquellos menores a éstos generen un efecto protector considerable.

SUMMARY

PREINFARCTION ANGINA LIMITS INFARCT SIZE

Background

Previous reports suggest that patients with myocardial infarction preceded by angina have smaller infarcts than patients without preinfarction angina but the reason for this finding is unclear. The mechanisms could be: collateral channels, previous pharmacological treatment, early reperfusion and ischemic preconditioning. In order to analyze the possible influence of previous angina on infarct size in a cohort of patients prospectively included in a trial comparing fibrinolytics versus primary angioplasty in myocardial infarction, we compared infarct size by peak of CK between patients with or without previous angina.

Material and method

Patients with first anterior myocardial infarction within 6 hours of symptoms onset were included. Previous angina was defined as chest pain episodes limited to the 24 hours before myocardial infarction. Serial EKG and blood samples for CK determinations were obtained during the first 24 hours.

Analysis

Area at risk, clinical reperfusion, time to achieve reperfusion, infarct size and amount of myocardium saved were analyzed. In the patients allocated to primary angioplasty, infarct related artery TIMI flow postprimary angioplasty and collateral flow were also assessed.

Results

Between October 1993 to September 1995, 48 patients completed the requirements for analysis. In patients treated with fibrinolytic, baseline clinical characteristics were similar in those with or without previous angina. There were no significant differences in the area at risk, time to reperfusion and success of clinical reperfusion between patients with or without previous angina. Peak of CK was markedly lower in patients with previous angina (898 ± 506 versus 1434 ± 736 IU/l; $p = 0.04$). The ST-Q ratio was greater in the patients with previous angina (2.0 ± 1.7 versus 0.3 ± 1.3 ; $p = 0.009$). In patients with primary angioplasty, no differences were observed in baseline characteristics between patients with and without previous angina. Infarct

size showed to be higher in patients without previous angina (peak of CK 1511 ± 890 IU/l) than in patients with previous angina (peak of CK 652 ± 402 IU/l; $p = 0.032$). Time to reperfusion and rate of positive reperfusion were again similar between both groups. TIMI 3 flow was obtained in all patients independently of presence of previous angina; collateral blood flow did not show significant differences either.

Conclusion

In our population (fibrinolytic and primary angioplasty groups), patients with previous angina showed significantly smaller infarct size compared with patients without previous angina. Since the patients with previous angina and patients without angina had similar area risk, previous medication, time to reperfusion or collateral circulation, the protection afforded by angina might be explained by occurrence of ischemic preconditioning.

Key words Ischemia - Preconditioning - Acute myocardial infarction

Agradecimiento

A los investigadores del FAP, en particular a los doctores Oberti y Cohen, por su colaboración para la utilización de la base de datos, y a Mariano Bahit, nuestro asesor informático.

BIBLIOGRAFIA

- Harper R, Kenned G, De Sanctis R, Hutter A. The incidence and pattern of angina prior to acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1979; 97: 117-183.
- Reimer K, Vander-Heide R, Jennings R. Ischemic preconditioning slows ischemic metabolism and limits myocardial infarct size. *Ann NY Acad Sci* 1994; 723: 99-115.
- Konning M, De Zeeuw S, Nieukoop S, De Jong J, Verdouw P. Is myocardial infarct size limitation by ischemic preconditioning an "all or nothing" phenomenon? *Ann NY Acad Sci* 1994; 723: 333-336.
- Hirai T, Fujita M, Yamanishi K, Ohno A, Miwa A, Sasayama S. Significance of preinfarction angina for preservation of left ventricular function in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1992; 124: 19-23.
- Parrat J, Vegh A. Pronounced antiarrhythmic effects of ischemic preconditioning. *Cardioscience* 1994; 5: 9-18.
- Anzai T, Yoshikawa T, Asakura Y, Abe S, Akaishi M, Mitamura H y col. Preinfarction angina as a major predictor of left ventricular function and long term prognosis after a first Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 319-327.
- Grinfeld L, Berrocal D, Belardi J, Spinetta A, Rojas Matas C, Oberti P. Fibrinolytics vs primary angioplasty in acute myocardial infarction (FAP): a randomized trial in a community hospital in Argentina. *J Am Coll Cardiol* 27 (2 A): 222.
- Berrocal D, Belardi J, Bazzino O, Cagide A, Doval H, Rojas Matas C. Fibrinolíticos vs angioplastia primaria en el infarto agudo de miocardio (FAP): estudio randomizado en un hospital de la comunidad. *Rev Argent Cardiol* 1996; 64: 17-26.
- The TIMI study group. Special report, the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase 1 findings. *NEJM* 1985; 932-936.
- Rentrop P, Cohen M, Blanke H, Phillips R. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 587-592.
- Blanke H, Scherf F, Karsch K, Levine R, Smith H, Rentrop P. Electrocardiographic changes after streptokinase-induced recanalization in patients with acute left anterior descending artery occlusion. *Circulation* 1983; 68: 405-412.
- Shah P, Cecek B, Lew A, Ganz W. Angiographic validation of bedside markers of reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 55-61.
- Kruckoff M, Green C, Satler L, Miller F, Pallas R, Kent K y col. Noninvasive detection of coronary artery patency using continuous ST-segment monitoring. *Am J Cardiol* 1986; 57: 916-923.
- Kanazawa T. Coronary collateral circulation: its development and function. *Jpn Circ J* 1994; 58: 151-165.
- Braunwald E. Acute myocardial infarction. The value of being prepared. *NEJM* 1996; 334: 51-52.
- Rentrop K, Sherman W, Stecy P, Hosat S, Cohen M, Rey M y col. Late thrombolytic therapy preserves left ventricular function in patients with collateral total coronary occlusion: primary end point findings of the second Mount Sinai-New York University Trial. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 58-64.
- Habib G, Heibig J, Forman S, Brown B, Roberts R, Terrin M y col. TIMI Investigators. Influence of coronary collateral vessel on myocardial infarct size in humans: results of Phase 1 Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. *Circulation* 1993; 83: 739-746.
- Ottani F, Galvani M, Ferrini D, Sorbello F, Limonetti P, Pantoli D. Prodromal angina limits infarct size, a role for ischemic preconditioning. *Circulation* 1995; 91: 291-297.
- Iwasaka T, Nakamura S, Karakawa M, Sigiuda T, Ihada M. Cardioprotective effect of unstable angina prior to acute anterior myocardial infarction. *Chest* 1984; 105: 57-61.
- Kloner R, Shook T, Przyklenk K, Davis J, Junio L, Matthews R. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. *Circulation* 1995; 91: 37-45.
- Andreotti F, Pasgeri V, Hackett D, Davies G, Haider A, Maseri A. Preinfarction angina as a predictor of more rapid coronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *NEJM* 1995; 334: 7-12.
- Murray C, Jennings R, Reimer K. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-1136.
- Liu G, Thornton J y col. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A₁ adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 1991; 84: 350-356.
- Rohmann S, Weygandt H y col. ATP-sensitive potassium channel (K ATP) opener bimakalim mimics preconditioning in swine. *Circulation* 1992; 86 (Suppl A): 1555.
- Marber M, Latchman D y col. Cardiac stress protein elevation 24 hours following brief ischemia of heart stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 1264-1272.
- Belziti C, Gelpi R. Precondicionamiento isquémico: ¿Solamente un hallazgo de laboratorio? *Rev Argent Cardiol* 1994; 62: 571-578.