

Recanalización coronaria *versus* reperfusión miocárdica en el infarto agudo de miocardio. Valor pronóstico del síndrome clínico de reperfusión en pacientes con flujo TIMI 3 luego del tratamiento trombolítico

HORACIO POMES IPARRAGUIRRE*¹, MORIS S. VOLMAN^{†1}, CARLOS CONTI*²,
MATIAS CALANDRELLI², HUGO O. GRANCELLI*², VICTOR GARBER*³,
JORGE H. LEGUIZAMON*¹

RESUMEN

Objetivo

El objetivo de nuestro estudio fue el de conocer el valor pronóstico de los marcadores clínicos de reperfusión en pacientes con IAM y flujo TIMI 3 luego del tratamiento trombolítico (TL).

Material y métodos

Se evaluaron 79 pacientes consecutivos que recibieron TL dentro de las 6 horas del comienzo del IAM y mostraron flujo TIMI 3 en la arteria relacionada con el infarto. El síndrome clínico de reperfusión (SCR) se definió por la presencia de al menos dos de los siguientes criterios, dos horas después del TL: 1) reducción $\geq 50\%$ de la Σ de elevación del segmento ST, 2) alivio significativo del dolor, 3) incremento inicial brusco de los niveles basales de CPK. Se analizó la incidencia de puntos finales cardíacos: insuficiencia cardíaca (IC), reinfarto (re-IAM), necesidad de revascularización, mortalidad (M) y la combinación de estos eventos (EC) en el seguimiento alejado (23 ± 13 meses).

Resultados

El SCR fue positivo en 66 pacientes (grupo I) y negativo en 13 (grupo II). La incidencia global de eventos fue la siguiente: angina 16,5%, re-IAM 5,1%, IC 2,5%, M 7,6% y EC 24,1%. Existieron diferencias significativas entre el grupo I y el grupo II en IC (0% *versus* 15,4%, $p = 0,025$) y en el límite de la significación para M (4,5% *versus* 23,1%, $p = 0,052$) y EC (19,7% *versus* 46,1%, $p = 0,07$). En el análisis multivariado, sólo la edad > 65 años ($p = 0,015$), el sexo femenino ($p = 0,0001$) y la ausencia de SCR ($p = 0,03$) fueron predictores independientes de M en el seguimiento, mientras que el sexo femenino ($p = 0,036$) y la ausencia de SCR ($p = 0,003$) resultaron predictores independientes de EC.

Conclusiones

En pacientes con IAM y flujo TIMI 3 luego del TL, la presencia de SCR fue una variable predictora

¹ Instituto de Medicina y Cirugía Cardiovascular, Clínica Evangélica, Buenos Aires

² Instituto de Cardiología, Hospital Español de Buenos Aires

³ Unidad Coronaria, Policlínica Bancaria, Buenos Aires

* Miembro Titular SAC

† Para optar a Miembro Titular SAC

Trabajo recibido para su publicación: 4/00 Aceptado: 6/00

Dirección para separatas: Dr. Horacio Pomés Iparraguirre - Blanco Encalada 3936, (1430) Buenos Aires, Argentina

E-mail: horpomés@cardioweb.net.ar

independiente de mejor pronóstico alejado. Desde el punto de vista fisiopatológico, esto podría vincularse con una reperfusión miocárdica funcionalmente más efectiva en aquellos pacientes con marcadores clínicos de reperfusión exitosa. REV ARGENT CARDIOL 2000; 68: 517-524.

Palabras clave Infarto de miocardio - Reperfusión - Trombólisis - Pronóstico

INTRODUCCION

En los últimos 15 años, varios estudios clínicos aleatorizados a gran escala han demostrado que el tratamiento trombolítico (TL) reduce la mortalidad de pacientes con IAM. (1-3) La explicación fisiopatológica de este efecto es que la terapéutica puede lograr el rápido restablecimiento del flujo coronario distal a la obstrucción responsable, reduciendo entonces el tamaño del infarto, preservando la función ventricular y, en consecuencia, aumentando la sobrevivencia. (4-6) En efecto, se ha mostrado que la recanalización completa (flujo TIMI 3) de la arteria relacionada con el infarto (ARI) se asocia con mejor pronóstico a 30 días que el flujo TIMI 0 y TIMI 2 (oclusión y reperfusión incompleta). (7)

Desde un punto de vista clínico, el estado de reperfusión de la ARI se puede predecir aceptablemente por la presencia de algunos marcadores clínicos no invasivos, de fácil obtención en la cabecera del paciente. La combinación de la reducción rápida de la Σ del ST, el alivio significativo del dolor y el incremento inicial brusco de la CPK resulta un buen predictor de reperfusión clínica exitosa. Los pacientes con IAM que reciben tratamiento trombolítico y muestran síndrome clínico de reperfusión (SCR) tienen mejor pronóstico hospitalario que aquellos que persisten con elevación del ST y dolor anginoso luego del tratamiento. (8)

Sin embargo, aunque la asociación de recanalización coronaria (flujo TIMI de la ARI) y los marcadores clínicos de reperfusión parece obvia, los hallazgos comunicados recientemente de persistencia de signos de lesión miocárdica (como elevación del ST) en pacientes con flujo TIMI 3 después de la angioplastia primaria exitosa evidencian que existe una relación más compleja entre la instauración del flujo coronario epicárdico y la perfusión miocárdica adecuada.

En este sentido, el objetivo de nuestro estudio fue el de evaluar el significado pronóstico en el largo plazo del SCR en pacientes con IAM y flujo TIMI 3 en la ARI luego del tratamiento trombolítico.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes

De una población de 327 pacientes consecutivos ingresados en unidad coronaria entre marzo de 1990 y diciembre de 1996 con diagnóstico de IAM (dolor anginoso > 30 minutos y elevación del ST \geq 1 mm en al menos dos derivaciones adyacentes) que recibie-

ron TL, se incluyeron en este estudio 79 pacientes que sobrevivieron al alta hospitalaria, en los cuales fue posible evaluar la presencia de SCR y se observó flujo TIMI 3 en la ARI durante la angiografía de control realizada dentro de las 12 horas del TL. Todos los pacientes recibieron TL dentro de las 6 horas del IAM (estreptoquinasa 1,5 MU en 60 minutos o tPA 100 mg en 90 minutos). Si bien el análisis que se desarrolla en el presente estudio fue retrospectivo, todos los pacientes de la población original (327) fueron incluidos en un protocolo prospectivo de evaluación de criterios clínicos de reperfusión. En todos los casos la evaluación angiográfica formó parte del protocolo de investigación y no se realizó sobre la base de criterios de indicación clínica.

Marcadores clínicos de reperfusión

Los siguientes criterios clínicos fueron evaluados inmediatamente antes y luego de 2 horas de comenzado el TL.

Elevación del ST. En todos los casos se obtuvo la Σ de elevación del ST (Σ -ST) en las derivaciones con supradesnivel \geq 0,1 mV (excluyendo AVR) del ECG estándar. La elevación del ST se midió a 0,08 seg del punto J. Se excluyeron los pacientes con BCRI o dificultades técnicas en el análisis del ECG. Se consideró criterio electrocardiográfico positivo una reducción \geq 50% de la Σ -ST a las 2 horas.

Evolución del dolor: La intensidad del dolor se cuantificó en una escala subjetiva de 1 a 10, sin la utilización de analgésicos o narcóticos. Se definió criterio positivo a la reducción de 5 puntos en la intensidad del dolor si el nivel inicial era \geq 5 o su alivio completo si era < 5. Esta información fue recolectada en tiempo real por personal de enfermería o médicos y registrada en la historia clínica del paciente. Se excluyeron los pacientes sin dolor al ingreso o con dificultades para la evaluación a raíz de presentar alteraciones del sensorio o de haberse utilizado analgésicos.

Evolución enzimática. Se obtuvieron muestras sanguíneas para la cuantificación de los niveles de CPK basal y a las 2 horas en todos los pacientes. Se definió criterio enzimático positivo el aumento mayor del doble del máximo normal o del valor basal elevado.

Definiciones

Se definió síndrome clínico de reperfusión (SCR) a la presencia de al menos dos de los siguientes cri-

terios, 2 horas después de comenzado el tratamiento: 1) alivio significativo del dolor, 2) reducción \geq 50% de la Σ -ST, 3) incremento inicial brusco de CPK. De acuerdo con esta definición, los pacientes se dividieron en dos grupos: con SCR (grupo I) y sin SCR (grupo II).

En todos los pacientes se registraron prospectivamente en la historia clínica las siguientes variables: edad, sexo, pródromos anginosos agudo (< 1 mes) o crónico, infarto previo, clase de Killip al ingreso (Ki) y máxima durante la internación (Kmáx), localización del IAM, presencia o ausencia de SCR, presencia de angina posinfarto (APIA), necesidad de angioplastia o cirugía de revascularización y mortalidad a 30 días.

Seguimiento

Todos los pacientes sobrevivieron al alta hospitalaria y fueron seguidos durante 23 ± 13 meses. Se determinó la incidencia de eventos cardíacos durante el seguimiento: insuficiencia cardíaca (IC), reinfarto (re-IAM), mortalidad (M), necesidad de revascularización y la combinación de estos eventos (EC).

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como media \pm desvío estándar y sus diferencias se evaluaron por medio de la prueba de la t de Student, mientras que se utilizaron las pruebas de chi cuadrado o exacta de Fischer para la comparación de variables basales discretas y de eventos en el seguimiento. El análisis de sobrevida se realizó por el método de Kaplan-Meier y las curvas de sobrevida y sobrevida libre de eventos de ambos grupos se compararon por *log-rank test*. Por análisis univariado (chi cuadrado) se evaluó la asociación de las variables clínicas previamente descritas con mortalidad y eventos combinados. Posteriormente, las variables asociadas significati-

vamente se evaluaron con análisis multivariado (regresión múltiple) para obtener los predictores independientes de mortalidad y eventos combinados (Statistica StatSoft, Inc.). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características de los pacientes

En la Tabla 1 se detallan las características demográficas y clínicas basales de los pacientes. La población estuvo constituida por 79 pacientes, 68 hombres y 11 mujeres, con una edad media de 55 ± 11 años, mientras que el tiempo entre el comienzo de los síntomas y el TL fue de 185 ± 90 minutos. La mayoría de los pacientes no tenían síntomas previos o presentaban pródromos agudos (62 de 79 pacientes, 78,5%) y 9 pacientes (11,4%) tenían infarto previo. El IAM fue de localización anterior en 47 pacientes (59,5%), mientras que, al ingreso, 2 (2,5%) tenían insuficiencia cardíaca (Ki > 1) aunque ninguno presentaba shock cardiogénico.

Durante el seguimiento (Tabla 2) la incidencia global de eventos fue la siguiente: angina 16,5% (13 de 79 pacientes), reinfarto 5,1% (4 de 79), IC 2,5% (2 de 79), mortalidad 7,6% (6 de 79) y eventos combinados 24,1% (19 de 79).

Comparación entre el grupo I y el grupo II

El SCR se observó en 66 pacientes (grupo I, 83,5%) y estuvo ausente en los 13 restantes (grupo II). No existieron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a las características basales, como edad, sexo, presencia de infarto previo, tiempo desde el comienzo de los síntomas, localización del IAM, Ki y Kmáx, presencia de enfermedad de múltiples vasos (EMV) y fracción de eyección (Fey) < 40% (Tabla 1); tampoco en la utilización de procedimientos de

Tabla 1
Características clínicas y demográficas basales

Variable	Global (n = 79)	Grupo I (SCR+) (n = 66)	Grupo 2 (SCR-) (n = 13)	p
Varones	68	58	10	0,3
Edad media (años)	55 ± 11	$54,3 \pm 10,6$	$55,7 \pm 13$	0,41
Infarto previo	9	8	1	0,65
Sin pródromos o <1/mes	62	52	10	1
Tiempo síntomas-tratamiento (min)	185 ± 90	180 ± 95	190 ± 85	0,77
IAM anterior	47	39	8	0,88
Ki > 1	2	2	0	0,53
Kmáx > 1	7	7	0	0,22
EMV	46	38	8	0,77
Fey < 40%	14	12	2	0,73

Ki: Clase de Killip al ingreso. Kmáx: Clase de Killip máxima. EMV: Enfermedad de múltiples vasos. Fey: Fracción de eyección de VI.

Tabla 2
Incidencia global y comparativa de eventos cardíacos en pacientes de los grupos I y II

Eventos (%)	Global	Grupo I	Grupo II	OR (IC 95%)	p
Angina	16,5	18,2	7,7	0,38 (0,02-3,3)	0,68
Re-IAM	5,1	6,0	0,0	ND	1
Revascularización (CRM/ATC)	8,9	9,1	7,7	0,83 (0,1-6,45)	1
IC	2,5	0,0	15,4	ND	0,025
M	7,6	4,5	23,1	6,3 (0,85-47,8)	0,052
EC	24,1	19,6	46,1	3,49 (0,85-14,4)	0,07

IC: Insuficiencia cardíaca. M: Mortalidad. EC: Eventos combinados. OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza 95%. ND: No disponible.

revascularización durante el seguimiento (Tabla 2).

Hubo diferencias significativas entre el grupo I y el grupo II en IC (0% versus 15,4%, $p = 0,025$), con una fuerte tendencia en el límite de la significación en mortalidad (4,5% versus 23,1%, $p = 0,052$) y eventos combinados (19,7% versus 46,1%, $p = 0,07$) (Figura 1). Los pacientes del grupo II presentaron un riesgo mayor de mortalidad (OR: 6,3, IC 95%: 0,86-47,8, $p = 0,052$) y de eventos combinados (OR: 3,49, IC 95%: 0,86-14,4, $p = 0,07$) (Tabla 2).

Análisis univariado y multivariado

En el análisis univariado el sexo femenino, la edad > 65 años y la ausencia de SCR se asociaron con mortalidad y eventos combinados, mientras que la presencia de EMV se asoció significativamente con mortalidad (Tablas 3 y 4). En relación con el sexo, las mujeres mostraron un riesgo sustancialmente mayor de mortalidad (27,3% versus 4,4%, OR: 8,13, IC 95%: 1,06-64,7, $p = 0,032$) y de eventos combina-

dos durante el seguimiento. En cuanto a la edad, los pacientes mayores de 65 años presentaron una mortalidad significativamente mayor (50% versus 5,6%, OR: 13,4, IC 95%: 2,06-109,9, $p = 0,002$). La ausencia de SCR se asoció con un incremento de la mortalidad (23% versus 4,5%, OR: 6,3, $p = 0,052$) y de la incidencia de eventos combinados (46,1% versus 10,6%, OR: 3,49, $p = 0,07$).

En el análisis multivariado, sólo la edad > 65 años ($p = 0,015$), el sexo femenino ($p = 0,0001$) y la ausencia de SCR ($p = 0,03$) resultaron predictores independientes de mortalidad (Tabla 5), mientras que el sexo femenino ($p = 0,036$) y la ausencia de SCR ($p = 0,003$) fueron predictores independientes de eventos combinados (Tabla 6).

Análisis de sobrevida

El porcentaje acumulativo de sobrevida calculado a 48 meses por el método de Kaplan-Meier fue significativamente mayor para el grupo I (90,6% versus 61,1%, $p = 0,019$) (Figura 2), así como la sobrevida libre de eventos (62,8% versus 41,1%, $p = 0,025$) (Figura 3).

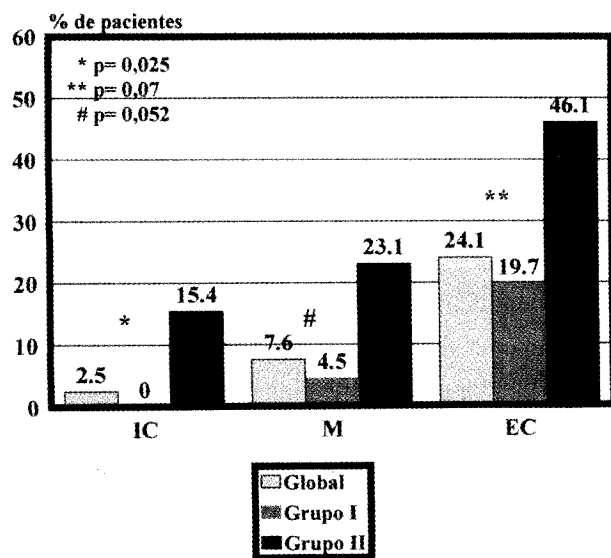


Fig. 1. Incidencia de eventos en el seguimiento, global y comparativa para ambos grupos. IC: Insuficiencia cardíaca. M: Mortalidad. EC: Eventos combinados.

Tabla 3
Asociación de variables clínicas y angiográficas con mortalidad

Variables	Vivos (n = 73)	Muertos (n = 6)	OR (IC 95%)	p
Mujeres	8	3	8,13 (1,06-64,7)	0,032
Edad > 65 años	4	4	34,5 (3,68-418,7)	0,0006
Pródromos < 1/mes	59	3	0,24 (0,03-1,69)	0,11
Infarto previo	8	1	1,63 (0-18,3)	0,53
IAM anterior	45	2	0,31 (0,04-2,18)	0,21
Ki > 1	2	0	ND	1
Kmáx > 1	7	0	ND	1
Ausencia de SCR	10	3	6,3 (0,85-47,8)	0,052
EMV	40	6	ND	0,037
Fey < 40%	13	1	0,77 (0,1-6,2)	1

OR: Odds ratio. IC: Intervalo de confianza 95%. Ki: Clase de Killip al ingreso. Kmáx: Clase de Killip máxima. SCR: Síndrome clínico de reperfusión. EMV: Enfermedad de múltiples vasos. Fey: Fracción de eyección. ND: No disponible.

Tabla 4
Asociación de variables clínicas y angiográficas con eventos combinados

Variables	Con EC (n = 19)	Sin EC (n = 60)	OR (IC 95%)	p
Sexo femenino	3	8	8,13 (1,06-64,7)	0,032
Edad > 65 años	6	2	13,4 (2,06-109,9)	0,002
Pródromos < 1/mes	12	50	0,34 (0,09-1,26)	0,1
Infarto previo	4	5	2,93 (0,57-14,96)	0,2
IAM anterior	10	37	0,69 (0,22-2,2)	0,48
Ki > 1	0	2	ND	1
Kmáx > 1	1	6	0,5 (0,02-4,76)	1
Ausencia de SCR	6	7	3,49 (0,85-14,4)	0,07
EMV	14	32	2,45 (0,7-9)	0,12
Fey < 40%	3	11	0,68 (0,2-2,23)	0,74

EC: Eventos combinados. OR: Odds ratio. IC: Intervalo de confianza 95%. Ki: Clase de Killip al ingreso. Kmáx: Clase de Killip máxima. SCR: Síndrome clínico de reperfusión. EMV: Enfermedad de múltiples vasos. Fey: Fracción de eyección. ND: No disponible.

DISCUSION

El hallazgo más importante de este estudio es que, en pacientes con recanalización coronaria completa y óptima luego del tratamiento trombolítico (flujo TIMI 3), la presencia de SCR resultó un predictor independiente de mejor evolución en el largo plazo. Este hallazgo refleja la existencia de una relación compleja y no lineal entre el flujo coronario y la reperfusión miocárdica luego de la restauración de la permeabilidad arterial en el IAM. Pensamos que el análisis y la comprensión de este vínculo fisiopatológico constituye uno de los puntos más importantes para dilucidar en el futuro cercano, con el objeto de mejorar los resultados funcionales del tratamiento de reperfusión en el IAM.

Relación entre recanalización coronaria y reperfusión miocárdica

Esta discrepancia entre la recanalización coronaria y la obtención de reperfusión miocárdica funcionalmente adecuada, expresada por el alivio de los signos no invasivos de isquemia, ha sido previamente comunicada en el contexto del tratamiento de reperfusión farmacológica y mecánica del IAM. (9-11) Van't Hof y colaboradores (9) investigaron el valor clínico del ECG en 403 pacientes después de la an-

Tabla 6
Predictores independientes de eventos combinados por análisis multivariado

Variables	Coefficiente beta	p
Sexo femenino	0,238	0,036
Ausencia SCR	0,33	0,003

SCR: Síndrome clínico de reperfusión.

Tabla 5
Predictores independientes de mortalidad por análisis multivariado

Variable	Coefficiente beta	p
Sexo femenino	0,409	0,0001
Edad > 65 años	0,25	0,015
Ausencia SCR	0,218	0,03

SCR: Síndrome clínico de reperfusión.

gioplastia primaria exitosa, en relación con el tamaño del IAM medido por actividad enzimática, la función ventricular izquierda y la evolución clínica. Su principal comprobación fue que, en este grupo de pacientes con flujo TIMI 3 documentado en la angiografía, el grado de resolución de la elevación del ST fue un potente predictor de la evolución clínica. La clara relación entre los hallazgos del ECG, el tamaño enzimático del IAM y la función ventricular izquierda demuestra que el grado de resolución del ST refleja el salvataje miocárdico. (9)

En este sentido, Santoro y colaboradores (10) evaluaron si la valoración de los cambios del ST desde el ingreso hasta 30 minutos luego de la ATC directa exitosa puede predecir el daño miocárdico y la evolución funcional en 158 pacientes consecutivos con IAM. Encontraron que los pacientes con resolución > 50% de la elevación del ST tenían un pico significativamente menor de CPK y mayor fracción de eyección al mes. En el análisis multivariado, la reducción del ST fue el único predictor independiente de recuperación funcional.

Como conclusión de estos estudios previos pare-

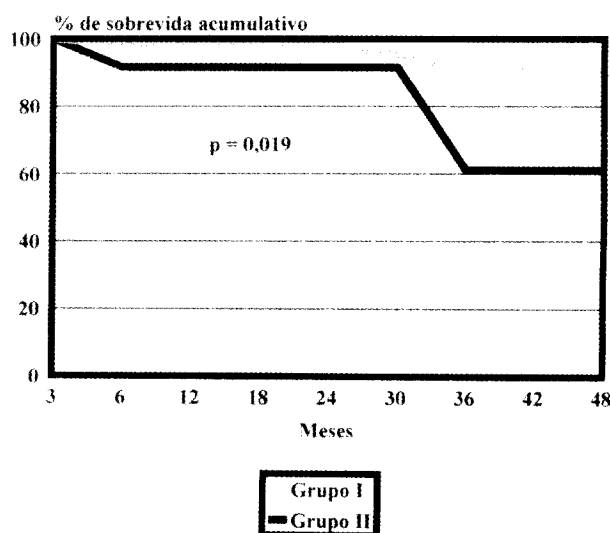


Fig. 2. Curvas de sobrevivida acumulativa para ambos grupos (Kaplan-Meier).

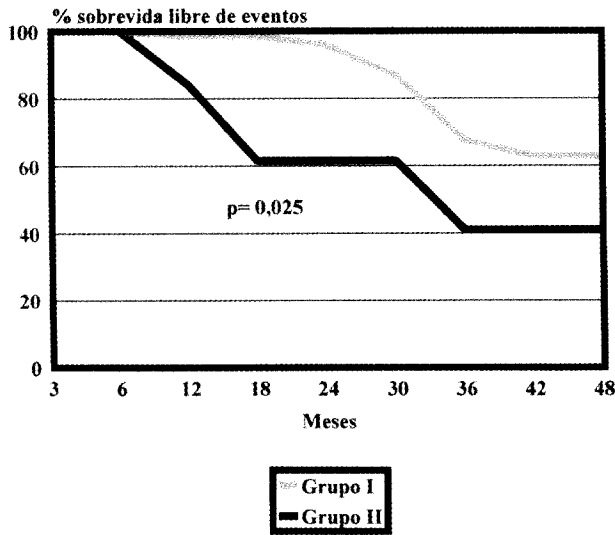


Fig. 3. Curvas de supervivencia acumulativa libre de eventos para ambos grupos (Kaplan-Meier).

ce racional afirmar que, en los pacientes en los que el flujo se ha restablecido completamente sin lesión residual significativa, los cambios del ST podrían reflejar los resultados del tratamiento en términos de adecuación de la perfusión tisular miocárdica. De esta manera, la resolución rápida de la elevación del ST puede ser un marcador de eficacia de la reperfusión miocárdica en términos de reducir la lesión y lograr el salvataje del miocardio isquémico. Por el contrario, la persistencia de la elevación del ST puede ser un indicador de daño miocárdico irreversible que ocurre a pesar de la recanalización precoz. En consecuencia, la estrecha relación entre la resolución del ST y el pronóstico se explica por el hecho de que la reperfusión miocárdica adecuada parece que es el principal determinante del tamaño final del infarto y la evolución clínica.

Luego del tratamiento trombolítico, la resolución rápida y precoz del ST, el alivio del dolor y el pico precoz de CPK se consideran marcadores de reperfusión exitosa. (12-16) Sin embargo, mientras el pico precoz de CPK resulta del *washout* brusco de una arteria previamente ocluida y la vasculatura relacionada, (17-20) la resolución de la elevación del ST refleja los cambios en el miocardio amenazado. (9)

Recientemente, Matezky y colaboradores (11) examinaron la hipótesis de que la discordancia entre estos dos marcadores no invasivos de reperfusión refleja una disociación entre la reperfusión a nivel coronario y miocárdico. Evaluaron la evolución de 162 pacientes con IAM que tenían pico precoz de CPK (< 12 horas) como marcador no invasivo de recanalización coronaria. Los pacientes que presentaron concomitantemente resolución rápida del ST tuvieron menor pico de CPK, mejor fracción de eyección

ventricular izquierda y menor incidencia de IC y mortalidad en un seguimiento de 2 años. Concluyeron que, en el grupo de pacientes con permeabilidad de la ARI, la resolución rápida de la elevación del ST diferencia a aquellos con reperfusión miocárdica adecuada y sin ella.

Comparación con estudios previos

Aunque de nuestro estudio pueden derivarse conclusiones similares, se deben reconocer varias diferencias metodológicas. En el estudio de Matezky y colaboradores, (11) sólo 125 de 162 pacientes fueron sometidos a angiografía coronaria dentro de las 96 horas del tratamiento. Entonces, se podría argumentar que el estado de permeabilidad tardía se obtuvo en menos del 80% de pacientes en un período en el que no es inusual la reoclusión coronaria silente. Por otro lado, aunque el estado de perfusión de la ARI se valoró utilizando los mismos criterios, se consideró arteria permeable a la presencia de flujo TIMI 2 o 3, por lo que se puede suponer que no todos los pacientes tenían recanalización coronaria óptima.

En nuestro estudio, por el contrario, realizamos angiografía en todos los pacientes dentro de las 12 horas del tratamiento y sólo se incluyeron aquellos con restauración completa del flujo coronario óptimo (TIMI 3). Utilizamos una combinación de marcadores no invasivos definida como SCR, que previamente fue identificado por nuestro grupo como un potente predictor independiente del pronóstico en pacientes con IAM tratados con trombolíticos. (8) El SCR se definió por la presencia de al menos 2 de 3 marcadores clínicos 2 horas después del tratamiento: reducción $\geq 50\%$ de la Σ -ST, alivio significativo del dolor e incremento inicial brusco de CPK.

En una experiencia previa, (21) mostramos que el uso de un método cuantitativo para evaluar la reducción del ST y la escala subjetiva del dolor, sumados al incremento inicial brusco de CPK a las 2 horas, mejoran sustancialmente la capacidad de los criterios clínicos para predecir la permeabilidad de la ARI. Por otro lado, la combinación de 2 o más parámetros, definida como SCR, mostró niveles de sensibilidad (96%), especificidad (66%) y valor predictivo (86%) mayores que los de los marcadores en forma aislada. (21)

De manera más relevante que el valor significativo del SCR para predecir la recanalización de la ARI, el hallazgo más importante de otro estudio previo de nuestro grupo (8) fue el riesgo significativamente menor de mortalidad e IC encontrado en pacientes con SCR. Desde el punto de vista fisiopatológico, esto puede explicarse razonablemente suponiendo que existe una buena correlación entre los marcadores clínicos no invasivos y el restablecimiento funcional exitoso de la reperfusión miocárdica. De

acuerdo con estos resultados y aun aceptando que podrían existir ciertas limitaciones a la correlación entre reperfusión o recanalización angiográfica y parámetros clínicos (relación temporal entre la restauración del flujo anatómico, estadio de progresión de la necrosis, viabilidad del miocardio en riesgo y fenómeno de "no reflujo"), la presencia de marcadores clínicos podría tener una correlación mejor con la reperfusión funcional que la imagen aislada de la permeabilidad angiográfica.

Este hecho fue investigado por Santoro y colaboradores, (22) quienes estudiaron la relación entre los cambios del segmento ST y la perfusión miocárdica evaluada por ecocardiografía de contraste en pacientes con IAM tratados con ATC primaria. El principal hallazgo de este estudio fue que, luego de la ATC exitosa, distintos patrones de perfusión miocárdica se asociaron con diferentes cambios del segmento ST. En el grupo de pacientes con reperfusión miocárdica, se observó una disminución rápida de la Σ -ST, mientras que no ocurrieron cambios significativos en el grupo con fenómenos de "no reflujo". La reducción rápida del ST podría indicar la resolución inmediata de la lesión isquémica en relación con una restauración precoz y completa de la perfusión miocárdica. (22)

Limitaciones del estudio

En el presente estudio no se realizó angiografía en los pacientes inmediatamente después de la administración del tratamiento trombolítico. Si bien existe la posibilidad de recanalización espontánea tardía de la ARI, la fuerte asociación entre el SCR y la permeabilidad arterial demostrada previamente sugiere que la reapertura de la arteria fue coincidente con el tiempo de aparición de los signos clínicos de reperfusión. Aunque la población en estudio es pequeña, en nuestro conocimiento éste es el primer estudio que evalúa el significado pronóstico alejado de los marcadores clínicos en pacientes con IAM y flujo TIMI 3 documentado en la angiografía luego del tratamiento trombolítico.

Por otro lado, el hecho de que los predictores independientes para mortalidad y eventos combinados sean diferentes probablemente carece de validez debido al pequeño tamaño de la muestra analizada.

En el análisis univariado se comprueba que la presencia de SCR se asocia fuertemente con un incremento de la mortalidad y de la incidencia de eventos combinados, aunque la diferencia se encuentra en el límite de la significación, tal vez a causa del bajo número de eventos en el seguimiento y la pequeña población analizada. Esto no invalida las conclusiones del estudio, dado que el análisis multivariado confirma el valor independiente del SCR como predictor de eventos en el seguimiento.

Finalmente, aunque en pacientes con infarto previo de la misma localización la elevación persistente del ST puede interferir con la interpretación de los cambios agudos, sólo el 11,4% de nuestros pacientes tenían esta condición. Además, no sólo evaluamos los cambios aislados del segmento ST sino fundamentalmente la combinación con el alivio significativo del dolor como otro signo clínico de reducción de la lesión isquémica y el incremento inicial rápido de CPK como indicador de recanalización coronaria brusca.

Implicaciones clínicas y conclusiones

El objetivo inmediato del tratamiento trombolítico es el de obtener la recanalización precoz de la arteria relacionada con el infarto, mejorando de esta manera la función ventricular y reduciendo la mortalidad en los pacientes con IAM. Aunque sólo la presencia de flujo TIMI 3 se ha asociado con disminución de la mortalidad, no todos los pacientes con recanalización completa de la ARI muestran una recuperación funcional óptima de la perfusión miocárdica. El fenómeno de "no reflujo" se ha observado en el 25% a 30% de los pacientes luego de la trombólisis. Aun en pacientes con flujo TIMI 3 la presencia de SCR se asocia con mejor pronóstico en el largo plazo. Desde el punto de vista fisiopatológico, esto se podría explicar por una reperfusión miocárdica funcionalmente más efectiva en pacientes con marcadores clínicos positivos. En consecuencia, se podrían investigar intervenciones terapéuticas adicionales en aquellos pacientes en los que, a pesar de que muestren una ARI permeable, no tienen evidencias de SCR, dado que estos pacientes presentan un daño miocárdico más extenso, mayor depresión de la función ventricular y peor pronóstico en el seguimiento alejado.

SUMMARY

CORONARY RECANALIZATION VS. MYOCARDIAL REPERFUSION IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. PROGNOSTIC VALUE OF CLINICAL MARKERS OF REPERFUSION IN PATIENTS WITH TIMI 3 FLOW AFTER THROMBOLYTIC THERAPY

Objectives

The aim of this study was to evaluate the prognostic value of clinical markers of successful reperfusion in patients with acute myocardial infarction (AMI) and TIMI 3 flow after thrombolytic therapy.

Material and methods

We studied 79 consecutive patients with AMI who received thrombolytic treatment within the first 6 hours of symptom onset and showed TIMI 3 flow

in the infarct related artery. Successful clinical reperfusion (SCR) was defined by the presence of at least two of the following criteria two hours after treatment: 1) reduction $\geq 50\%$ in the sum of ST-segment elevation, 2) significant relief of pain, 3) abrupt initial increase of baseline CK levels.

Results

SCR was positive in 66 patients (Group I) and negative in 13 (Group II). There were significant differences between Group I and Group II in heart failure (0% vs. 15.4%, $p = 0.025$), and a strong trend in mortality (4.5% vs. 23.1%, $p = 0.052$) and combined events (19.7% vs. 46.1%, $p = 0.07$) during the follow-up (23 ± 13 months). In the multivariate analysis only age > 65 years ($p = 0.015$), gender (females, $p = 0.0001$) and absence of SCR ($p = 0.03$) were independent predictors of mortality in the follow-up, whereas gender (female, $p = 0.036$), and absence of SCR ($p = 0.003$), were independent predictors of combined events.

Conclusions

In patients with AMI and TIMI 3 flow after thrombolytic therapy, the presence of SCR was an independent determinant of better long-term prognosis.

Key words Myocardial infarction - Reperfusion - Thrombolytic therapy - Long-term prognosis

BIBLIOGRAFIA

- Grupo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
- ISIS-2 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *ISIS-2. Lancet* 1988; 2: 349-360.
- Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications of fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322.
- White HD, Norris RM, Brown MA y col. Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987; 317: 850-855.
- The GUSTO Angiographic Investigators. The effect of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-1622.
- White HD, Cross DB, Eliot JM y col. Long-term prognostic importance of patency of infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 61-67.
- Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR Jr y col. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion: Importance of early and complete infarct artery reperfusion, and GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91: 1923-1928.
- Pomés Iparraguirre H, Conti C, Grancelli H y col. Prognostic value of clinical markers of reperfusion in patients with acute myocardial infarction treated by thrombolytic therapy. *Am Heart J* 1997; 134: 631-638.
- Van't Hof AWJ, Liem A, de Boer M y col. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Lancet* 1997; 350: 615-619.
- Santoro GM, Antoniucci D, Valenti R y col. Rapid reduction of ST-segment elevation after successful direct angioplasty in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 80: 685-689.
- Matetzky S, Freimark D, Chouraqui P y col. The distinction between coronary and myocardial reperfusion after thrombolytic therapy by clinical markers of reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1326-1330.
- Hohnloser SH, Zabel M, Kasper W y col. Assessment of coronary artery patency after thrombolytic therapy: Accurate prediction utilizing the combined analysis of three noninvasive markers. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 44-49.
- Shell W, Mickle DK, Swan HJC. Effects of nonsurgical myocardial reperfusion on plasma creatine kinase kinetics in man. *Am Heart J* 1983; 106: 665-669.
- Blanke H, von Hardenberg D, Cohen M y col. Patterns of creatine kinase during acute myocardial infarction after nonsurgical reperfusion: Comparison with conventional treatment and correlation with infarct size. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 675-680.
- Gore J, Roberts R, Ball ST y col. Peak creatine kinase as a measure of effectiveness of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1234-1238.
- Tanasijevic MJ, Cannon CP, Antman EM y col. Myoglobin, creatine kinase-MB and cardiac troponin-I 60-minute ratios predict infarct-related artery patency after thrombolysis for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 739-747.
- Ito H, Tomooka T, Sakai N y col. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 1699-1705.
- Van der Laarse A, van der Wall EE, van den Pol RC y col. Rapid enzyme release from acutely infarcted myocardium after early thrombolytic therapy: Washout or reperfusion damage? *Am Heart J* 1988; 115: 711-716.
- De Zwaan Ch, Willems GM, Vermeer F y col. Enzyme test in the evaluation of thrombolysis in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1988; 59: 175-183.
- Lewis B, Ganz W, Laramée P y col. Usefulness of a rapid initial increase in plasma creatine kinase activity as a marker of reperfusion during thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 62: 20-24.
- Piombo AC, Tajer CD, Pomés Iparraguirre H y col. Post-thrombolysis noninvasive criteria of reperfusion in acute myocardial infarction: Correlation with angiographic patency and ventricular function. *Rev Argent Cardiol* 1991; 59: 222-228.
- Santoro GM, Valenti R, Buonamici P y col. Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; 82: 932-937.