

## **El regreso a la fisiopatología del paciente individual en la fase aguda del infarto. Recanalización, perfusión distal y metabolismo miocárdico**

CARLOS D. TAJER

El tratamiento trombolítico es una rutina en las primeras horas de evolución del infarto con elevación del segmento ST, y en las últimas encuestas de 1996-97, el 42% de los pacientes lo recibió y un 7% adicional fue recanalizado con angioplastia transluminal, en la red de unidades de cuidado intensivo vinculadas con la Sociedad Argentina de Cardiología. (1) El grupo de Oxford de S. Yusuf, R. Peto, R. Collins y P. Sleight creó a través de una reflexión conceptual la necesidad de encarar ensayos de grandes números para poder demostrar un beneficio pequeño pero relevante en términos poblacionales. Esta estrategia, que fundamentó los estudios GISSI, ISIS 2, (2) EMERAS (3) y los numerosos que se sucedieron, indujo un notable avance en la forma de pensar los problemas cardiológicos y, a su vez, de proyectar los resultados de los estudios a una nueva mirada denominada "medicina basada en la evidencia". Pero también el enfoque epidemiológico de los problemas cardíacos ha contribuido en forma negativa a pensar a los pacientes como un común, relegando su particularidad clínica y evolutiva. Quizás el mejor ejemplo es el uso de la aspirina en el infarto: sabemos que debemos administrar a todos los pacientes 160 mg en base al estudio ISIS 2; lo hacemos, pero no podemos adivinar a qué paciente beneficia o no y si quizá necesitaría un tratamiento adicional. Ni siquiera comprendemos con claridad por qué la aspirina induce menor mortalidad, aunque por supuesto podríamos aliviarnos recurriendo a algún apoyo fisiopatológico que nunca falta. Totalmente diferente es la situación con la trombólisis. Sabemos cuál es su mecanismo de acción (recanalización del vaso ocluido), y podemos reconocer clínica y angiográficamente qué paciente responde o no a esa medicación, y en algunos casos, decidir una secuencia posterior para resolver el problema. El doctor Pomés Iparraguirre ha sido uno de los precursores al ocuparse en la segunda mitad de los '80 de elaborar un mensaje que pudiera ser reconocido clínicamente para estimar el grado de éxito de la trombólisis. (4)

Su postulación, el síndrome clínico de perfusión, es decir, la asociación de la caída rápida del segmento ST, la desaparición del dolor y el ascenso enzimático brusco a las dos horas, fue evaluado prospectivamente y tuvo un fuerte valor pronóstico: los pacientes con síndrome positivo (dos o más criterios) cursan con menor morbimortalidad aguda y alejada, lo que pudimos confirmar en el estudio ECLA I. (5) Gran parte de la información de este síndrome es brindada por el electrocardiograma, y otros estudios posteriores convalidaron esta observación.

Al intentar establecer la sensibilidad y especificidad del electrocardiograma para diagnosticar la recanalización coronaria, se encontró un hallazgo muy interesante: cuando el ST ha caído rápidamente, el 90% o más de los pacientes tiene el vaso permeable con TIMI 3. Pero la ausencia de caída del ST no descarta la recanalización. Este hallazgo sugería que en algunos casos, aun logrando la recanalización coronaria, no se interrumpe el ciclo evolutivo del infarto. El ST no indica el estado de flujo sino la situación metabólica del miocardio, lo que implica que en estos casos no hubo mejoría del metabolismo y por lo tanto no se aportó beneficio. En un artículo publicado hace años observamos que en el grupo de pacientes sometidos a angiografía con TIMI 3, los pacientes con caída rápida del segmento ST tenían mejor fracción de eyección. (5) A su vez, es claro en los estudios de seguimiento que la caída del ST tiene tanto o mayor valor que el TIMI 3 precoz para pronosticar mortalidad.

### **Recanalización efectiva y fenómeno de *no reflow***

En los modelos de oclusión coronaria con perfusión en animales se observó que, al desligar la arteria coronaria, en algunos casos no se recuperaba el flujo al área infartada. Esta ausencia de recuperación de flujo a pesar de un vaso proximal sin obstrucción fue denominada fenómeno de *no reflow*. En los modelos experimentales iniciales, este fenómeno se asociaba con oclusiones más prolongadas, y en el

estudio histológico se correspondía con una destrucción de los pequeños vasos arteriolares, es decir, el fenómeno era anatómico y no funcional.

En el hombre, Ito y colaboradores (6) comunicaron, con el uso de ecocardiografía de contraste e inyección intracoronaria de burbujas, que los pacientes luego de la recanalización exitosa con angioplastia en algunos casos no recuperaban la perfusión distal. Los pacientes con flujo distal adecuado mejoraban progresivamente su función sistólica, y eso no se observaba u ocurría con menor frecuencia en los pacientes sin perfusión distal, es decir, con *no reflow*. En este número de la Revista Argentina de Cardiología, el trabajo de Pomés Iparraguirre y colaboradores (7) regresa al tema desde un enfoque clínico: se pregunta cuál es la implicación de la presencia de un síndrome de reperfusión positivo o negativo dado el conocimiento del estado de la arteria del infarto. La observación fundamental del trabajo fue que 13 de 79 pacientes (16,5%) con TIMI 3 evaluados durante las primeras 12 horas de evolución presentaron síndrome de reperfusión negativo, y en esos pacientes el curso clínico fue más grave, con mayor mortalidad (23,1% *versus* 4,5%) e incidencia de insuficiencia cardíaca (15,4% *versus* 0%). El trabajo tiene lógicas limitaciones por el reducido número de pacientes y el haber establecido el estado de la arteria varias horas más tarde del diagnóstico clínico de reperfusión, lo que impide descartar que en estos pacientes la recanalización haya ocurrido posteriormente y por ese motivo haya sido menos efectiva. Sin embargo, el solo hecho de que la diferencia en este pequeño grupo haya sido de significación clínica resalta la importancia del tema y de la mirada clínica del paciente en las primeras horas del infarto.

#### **No reflow y el rompecabezas de la reperfusión**

La ausencia de recuperación metabólica del miocardio a pesar de la recanalización de la arteria coronaria proximal tiene varias interpretaciones posibles y permite contribuir a explicar varias de las preguntas abiertas en la comprensión fisiopatológica de la acción de los trombolíticos.

Un primer interrogante es el referido a la paradoja del escaso beneficio (si es que existe) (8) del tPA respecto de la estreptoquinasa desde el punto de vista clínico, a pesar de que duplica la tasa de TIMI 3 a los 90 minutos. En forma similar, la angioplastia transluminal coronaria, que logra y documenta la recanalización exitosa en casi la totalidad de los pacientes, se asocia sólo con un pequeño beneficio marginal respecto de la trombólisis, y no con una caída notable de la mortalidad, como podría suponerse. Como hemos comentado en la experiencia de Ito, aun luego de la recanalización exitosa con an-

gioplastia, algunos pacientes no recuperan el flujo distal y su evolución no mejora. Asimismo, varias comunicaciones recientes han resaltado que la ausencia de caída del segmento ST luego de la angioplastia exitosa se asocia con peor evolución alejada. (9) Me parece evidente que esta paradoja es atribuible a la errónea utilización del TIMI 3 a los 90 minutos como parámetro de éxito de la trombólisis. El nuevo patrón oro (*gold standard*) deberá surgir de una combinación entre este parámetro "proximal" y un criterio "distal" que refleje la situación de la microcirculación y el metabolismo miocárdico.

Una segunda observación es el hecho de que algunos pacientes evolucionan con caída rápida del segmento ST a pesar de mantener el vaso proximal ocluido. Esta recuperación distal puede atribuirse a fenómenos de aporte circulatorio colateral y a una adaptación particularmente favorable del miocardio. Algunas observaciones sugerirían que aun en ausencia de flujo anterógrado visualizable angiográficamente, la normalización rápida del ST se asocia con mejor pronóstico. Por supuesto que otros pacientes toleran perfectamente la oclusión sin clínica ni evolución metabólica al infarto, pero no se manifiestan con elevación del ST y por lo tanto no participan del problema en discusión.

El tercer interrogante es si el fenómeno de *no reflow* constituye un problema anatómico (y por lo tanto irreversible) o funcional, lo cual implica la posibilidad de una actuación médica. Uno de los límites en el progreso de este concepto ha sido la ausencia de modelos en animales que reproduzcan con exactitud el proceso en el hombre. La publicación reciente de la asociación de inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa al tratamiento trombolítico ha dado un giro sorprendente al tema y llevado a la confianza de que en algunos pacientes el problema es funcional y reversible. (10) Los autores observaron que en los pacientes tratados con abciximab y trombólisis en comparación con tPA solamente, aun con la misma tasa de TIMI 3, la caída del segmento ST era mayor en los pacientes con abciximab, y esto se asociaba con un beneficio clínico en términos de mejoría evolutiva de la función miocárdica. Este hallazgo revolucionario da lugar a pensar que el *no reflow* puede ser funcional y atribuible, en algunos casos, a trombos o embolias plaquetarias distales en el momento de la reperfusión. La acción de los antiplaquetarios potentes podría prevenirlo o mejorarlo parcialmente, e incluso quizás ése fuera uno de los mecanismos de acción de la aspirina.

Este fenómeno de embolización distal como causante de *no reflow* en algunos casos, podría explicar también la falta de beneficio crítico con la angioplastia, que genera una embolización distal necesariamente diferente de la inducida por trombolíticos.

### Implicaciones clínicas del fenómeno de ausencia de reperfusión exitosa

Ante la ausencia de caída del segmento ST o de síndrome de reperfusión, la primera sospecha para plantearse es la ineficacia de la terapéutica trombolítica, y la necesidad, si el cuadro clínico indica un infarto extenso o complicado, de recurrir a un procedimiento de rescate. A pesar de lo frecuente de este hallazgo, tenemos muy poca información sobre cuál es la mejor actitud en este plano: la contemplación médica pasiva o las terapias de rescate: la segunda infusión de trombólisis, la angioplastia o eventualmente, la indicación de abciximab de rescate, aún no evaluada clínicamente. Por el momento creo que el procedimiento más lógico y fundamentado es la angiografía, y sobre la base de los hallazgos, poder determinar si existe ausencia de recanalización o su contrario, fenómeno de *no reflow* que implique un tratamiento diferente. La observación clínica de los autores contribuye a reavivar la importancia de la mirada médica individual en la fase aguda del infarto y los muchos problemas aún no resueltos, de los cuales el fenómeno de *no reflow* es uno de los más apasionantes.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Hirschson Prado A, Trivi M, Tajer C y col. Infarto agudo de miocardio en la Argentina. Tercera Encuesta Nacional SAC 1996. *Rev Argent Cardiol* 1998; 66: 63-72.
2. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of early mortality and major morbidity results of all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322.
3. EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative Group. Randomized trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 767-772.
4. 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.
5. Piombo A, Tajer C, Pomés Iparraguirre H y col. Criterios no invasivos de reperfusión posttrombólisis en el infarto agudo de miocardio: Correlación con la permeabilidad angiográfica y la función ventricular. *Rev Argent Cardiol* 1991; 59: 222-228.
6. 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.
7. Pomés Iparraguirre H, Volman S, Conti C y col. 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. *Rev Argent Cardiol* 2000; 68: 517-524.
8. Tajer C. Tratamiento del infarto con elevación del segmento ST. *En*: Doval H, Tajer C. *Cardiología basada en la evidencia* (en prensa).
9. Santoro G, 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.
10. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM y col. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000; 101: 239-243.