

Revascularización coronaria *versus* reperfusión miocárdica en el infarto agudo de miocardio

HORACIO POMÉS IPARRAGUIRRE^{MTSAC, 1}

La fisiopatología del infarto agudo de miocardio con supradesnivel del ST (IAMST) consiste en la rotura o disrupción de una placa aterosclerótica seguida por una oclusión coronaria trombótica súbita. En apoyo de este mecanismo fisiopatogénico, algunos estudios pioneros realizados hace ya más de 40 años (1) demostraron que la fibrinólisis intracoronaria podía restaurar la perfusión al territorio miocárdico amenazado. Durante la década de los años ochenta, la reducción de la mortalidad con el tratamiento trombolítico por vía sistémica estableció un nuevo paradigma en el tratamiento de estos pacientes. No obstante, la terapéutica trombolítica tiene limitaciones relacionadas con la obtención de tasas subóptimas de permeabilidad y, subsiguientemente, se ha demostrado que la revascularización mecánica con angioplastia (ATC) da por resultado mayores beneficios clínicos en los pacientes con IAMST. (2) En este sentido, el objetivo del tratamiento de reperfusión es restablecer inmediatamente la permeabilidad de la arteria epicárdica responsable del infarto.

El grupo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) ha categorizado el flujo coronario epicárdico en cuatro grados (0-3) para estandarizar la caracterización angiográfica de la reperfusión. La restauración del flujo epicárdico TIMI 3 (flujo epicárdico normal) en pacientes con IAMST se asocia con mejoría de la función ventricular y reducción de la mortalidad. Sin embargo, el dato angiográfico proporciona sólo una imagen instantánea del flujo en la arteria epicárdica y, por lo tanto, un flujo epicárdico TIMI 3 no significa necesariamente que se han normalizado el flujo microvascular y la perfusión miocárdica. (3)

A pesar de las elevadas tasas de éxito de la ATC primaria, aproximadamente el 15-30% de los pacientes presentan una perfusión miocárdica inadecuada en ausencia de evidencia angiográfica de obstrucción mecánica del vaso. (4) Este fenómeno de “no reflujo” puede deberse a daño de la microvasculatura luego de la isquemia miocárdica, con lesión por reperfusión causada por infiltración de neutrófilos, radicales libres del oxígeno y activación del sistema del complemento. (3) Particularmente durante la ATC primaria, la obstrucción microvascular puede ser causada por embolización de material y detritus ateromatosos y trombóticos, tanto en forma espontánea como luego de la dilatación mecánica de la arteria responsable.

Esta perfusión miocárdica inadecuada resulta clínicamente relevante, dado que se asocia con infartos más extensos, mayor deterioro de la función ventricular y peor evolución clínica. (5)

En el presente número de la *Revista Argentina de Cardiología* se publica un estudio de Cura y colaboradores, cuyo objetivo es identificar los factores independientes asociados con la ausencia de reperfusión tisular luego de la angioplastia primaria. (6) Los autores analizaron 140 pacientes incluidos prospectivamente en el estudio aleatorizado Protection of Distal Embolization in High-Risk Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Trial (PREMIAR). (7) Este estudio evaluó la utilización de un filtro de protección distal durante la angioplastia en el infarto agudo de miocardio con supradesnivel del segmento ST en pacientes de alto riesgo trombótico (solamente incluyendo flujo coronario basal TIMI 0-2). El punto final primario fue la resolución completa del segmento ST a los 60 minutos, definida como disminución del ST $\geq 70\%$ con empleo de monitorización continua. Se desarrolló un modelo de regresión logística para identificar los predictores independientes.

En cuanto a los resultados, se observó resolución completa del ST a los 60 minutos de la ATC en el 63% de los pacientes, mientras que el 37% mostró resolución incompleta con una tasa mayor de mortalidad, reinfarto y/o insuficiencia cardíaca a los 30 días (18,9% *versus* 8,5%; $p = 0,07$). Los pacientes que no lograron una reperfusión tisular adecuada tuvieron más frecuentemente compromiso de localización anterior (79% *versus* 33%; $p = 0,001$), mayor frecuencia cardíaca (81 ± 20 *versus* 70 ± 15 ; $p < 0,001$) y menor proporción de fumadores actuales (25% *versus* 51%; $p = 0,002$) respecto de aquellos con reperfusión tisular óptima. Se observó además una tendencia a mayor presencia de diabetes (26% *versus* 16%; $p = 0,13$), mayor tiempo desde el inicio de los síntomas a la angioplastia (217 ± 167 *versus* 182 ± 134 minutos; $p = 0,19$) y clase Killip > 1 (30% *versus* 17%; $p = 0,07$), respectivamente. El análisis multivariado demostró que el infarto de localización anterior (OR 8,22, IC 95% 3,67-18,4; $p < 0,001$) se asoció con ausencia de reperfusión completa, mientras que el uso de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (OR 4,21, IC 95% 1,34-13,22; $p = 0,014$) y el tabaquismo actual (OR 3,84, IC 95% 1,58-9,50; $p = 0,003$) se correlacionaron con

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Director Médico del Instituto de Medicina y Cirugía Cardiovascular (IMECC)

una reperfusión completa. Finalmente, los autores concluyen que *“una proporción considerable de pacientes sometidos a angioplastia primaria no logran una reperfusión tisular adecuada. Este fenómeno se asocia con peor pronóstico. La presencia de infarto de localización anterior se correlaciona con una extensión menor del grado de reperfusión tisular. Contrariamente, el tabaquismo actual y el uso de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa se asocian con una reperfusión tisular más profunda luego de la angioplastia primaria”*.

MÁS ALLÁ DE LA PERMEABILIDAD EPICÁRDICA: ¿CÓMO DEBERÍA EVALUARSE LA REPERFUSIÓN DE LA ARTERIA RESPONSABLE EN LA PRÁCTICA CLÍNICA?

Revascularización epicárdica versus reperfusión miocárdica

La elevación del segmento ST en el ECG de la fase aguda del IAM es causada por la privación de oxígeno a nivel de los miocitos y por la pérdida de los gradientes iónicos transmembrana dependientes del ATP. (3) La recuperación de la elevación del ST es una medida cuantitativa de la reversión de esta condición electrofisiológica adversa y ha demostrado que es uno de los parámetros más fidedignos de la respuesta celular a la reperfusión. (3) La recuperación del ST representa tanto la reversión de la isquemia como la eventual interrupción del proceso de infarto, definida por la reducción > 50% de la elevación del ST en el ECG inicial (indicativa de lesión miocárdica transmural) en ausencia de elevación posterior de biomarcadores a más del doble del valor máximo normal. (8)

En este sentido, la evaluación en forma seriada o continua del segmento ST provee una herramienta fundamental para evaluar no sólo el estado de la permeabilidad epicárdica, sino, de manera más trascendente, la adecuación de la reperfusión tisular luego de la revascularización farmacológica o mecánica de la arteria responsable del infarto. Nuestro grupo ha demostrado hace ya algunos años que la persistencia de la elevación del ST > 50% en pacientes con flujo TIMI 3 luego de la trombólisis exitosa es un predictor independiente de peor evolución en el seguimiento alejado. (9) Este hallazgo refleja la existencia de una relación compleja y no lineal entre el flujo coronario epicárdico y la reperfusión miocárdica luego de la restauración de la permeabilidad arterial en el IAM.

Desde el punto de vista fisiopatológico, esto podría explicarse razonablemente suponiendo que existe una buena correlación entre un marcador clínico de reducción de la isquemia (resolución de la elevación del ST) y el restablecimiento funcional exitoso de la perfusión miocárdica. De acuerdo con nuestros resultados y aun aceptando que podrían existir ciertas limitaciones a la correlación entre reperfusión y mejoría del ST (relación temporal entre la restauración del flujo anatómico, estadio de progresión de la necrosis, viabilidad del miocardio en riesgo y fenóme-

no de no reflujo), la presencia de marcadores clínicos como el ECG podría tener una correlación mejor con la reperfusión funcional que la imagen aislada de la permeabilidad angiográfica. (9)

Este hecho fue investigado por Santoro y colaboradores, (10) 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 adecuada se observó una disminución rápida de la S-ST, mientras que no hubo cambios significativos en el grupo con fenómeno de “no reflujo”. La reducción rápida de la elevación del ST podría indicar la resolución inmediata de la lesión isquémica en relación con una restauración precoz y completa de la perfusión miocárdica. (10)

El estudio de Cura y colaboradores enfoca un tema clave para analizar el resultado de la ATC primaria en el IAMST, en lo que se refiere a evaluar la obtención de flujo miocárdico adecuado en aquellos pacientes en los que el procedimiento ha sido exitoso con flujo TIMI 3 en la arteria epicárdica. Por otro lado, intenta establecer predictores de reperfusión tisular inadecuada que permitan identificar a un subgrupo de pacientes en los cuales se deberían investigar alternativas terapéuticas adicionales. En este sentido, corrobora el hecho de que la persistencia del supradesnivel del segmento ST luego de la revascularización epicárdica exitosa es un indicador clínico de peor pronóstico aun en aquellos pacientes que presentan flujo TIMI 3 luego de la ATC exitosa.

PREDICTORES DE REPERFUSIÓN MIOCÁRDICA TISULAR LUEGO DE LA ATC PRIMARIA

En el análisis de Cura y colaboradores existen tres factores que merecen ser discutidos con mayor profundidad: el infarto anterior como variable predictora de peor reperfusión, la importancia del tiempo a la reperfusión y la influencia de la diabetes.

Infarto anterior: mayor territorio isquémico y la importancia de la isquemia de grado 3 en el ECG

Resulta interesante comparar los datos del estudio de Cura y colaboradores con los comunicados por McGehee y colaboradores, (11) quienes analizaron retrospectivamente 155 pacientes con ATC primaria para comparar el comportamiento de la resolución del ST de acuerdo con las características del ECG de ingreso. Definieron isquemia tipo 3 a la presencia de distorsión terminal del QRS, representada por: 1) ausencia de onda S en derivaciones que habitualmente tienen una configuración con onda S terminal (V1-V3) o 2) elevación del punto J mayor del 50% de la amplitud de la onda R en más de dos derivaciones, habitual-

mente inferiores (II, III, AVF). Por otro lado, los pacientes con elevación del ST inicial pero sin los criterios anteriores se definieron con isquemia tipo 2 desde el punto de vista electrocardiográfico.

Entre las características basales de ambos grupos se destaca que los pacientes con isquemia de grado 3 fueron más ancianos, con menor porcentaje de fumadores y mayor incidencia de infarto de localización anterior y mayor tiempo síntomas-admisión. De manera importante, presentaron significativamente menor resolución del segmento ST que los pacientes con isquemia de grado 2 (35% versus 75%), mientras que la mayor duración del dolor, el infarto de localización anterior, la isquemia de grado 3 y la mayor S-ST inicial en el ECG fueron predictores de una tasa menor de resolución del segmento ST pos-ATC.

Como conclusión preliminar, esta coincidencia entre los predictores señalados en ambos estudios probablemente enfatiza la significación de la mayor magnitud del territorio isquémico en el infarto anterior, manifestada por la patente de isquemia de grado 3 en el ECG. Aunque desconocemos este dato en el estudio de Cura y colaboradores, sería interesante que los autores analizaran la variable de isquemia tipo 3 en el ECG en relación con la localización del infarto anterior y su probable asociación con menor éxito de la reperfusión tisular.

El tiempo como variable relacionada con el éxito de la reperfusión

Como ya se ha discutido previamente, cerca del 10% de los pacientes tratados con reperfusión no desarrollan elevación enzimática y presentan reversión absoluta de la elevación del ST, lo cual resulta consistente con un proceso de interrupción del infarto. Cuanto mayor precocidad en la reperfusión, mayor es la posibilidad de "abortar" el infarto, de manera que el tratamiento establecido dentro de la hora del comienzo de los síntomas puede resultar en hasta un 25% de interrupción del infarto, con la consiguiente mejoría de la función ventricular y la supervivencia. (8)

Impacto de la diabetes en la perfusión miocárdica pos-ATC primaria

Prasad y colaboradores investigaron el impacto de la diabetes sobre la perfusión miocárdica luego de la ATC primaria utilizando la medición del grado de perfusión miocárdica angiográfica (*blushing*) y la resolución de la elevación del ST. (12) Determinaron el éxito de la reperfusión en pacientes con diabetes y sin ella en dos subestudios del CADILLAC. Los pacientes con diabetes tenían una tasa mayor de perfusión miocárdica angiográfica ausente (grados 0/1, 56% versus 47,1%; $p = 0,01$) y falta de resolución del ST (20,3% versus 8,1%; $p = 0,002$). La presencia de diabetes resultó un predictor independiente de ausencia de perfusión miocárdica angiográfica (grados 0/1, HR 1,63, IC 95% 1,17-2,28; $p = 0,004$) y de no resolución del ST (HR 2,94, IC 95% 1,64-5,37; $p = 0,005$). En conse-

cuencia, a pesar de tasas altas similares de flujo TIMI 3 luego de la ATC primaria, los pacientes con diabetes tienen perfusión miocárdica anormal evaluada por resolución incompleta del ST y perfusión miocárdica angiográfica reducida. Esta perfusión microvascular inadecuada en los pacientes diabéticos puede contribuir a su peor evolución clínica pos-IAM.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

El estudio de Cura y colaboradores es una contribución valiosa a nuestro entendimiento de la fisiopatología de la reperfusión luego de la angioplastia primaria en el infarto agudo de miocardio. Sus resultados confirman, en general, los datos aportados en numerosos estudios previos que investigaron las diferencias entre la reperfusión de la arteria responsable del infarto y la obtención de una reperfusión tisular funcionalmente efectiva.

La consideración de variables que permitan predecir el fenómeno de no reflujo luego de la ATC exitosa constituye una herramienta importante para encarar nuevos estudios aleatorizados con el objeto de investigar intervenciones farmacológicas y/o mecánicas que contribuyan a mejorar la perfusión tisular en estos pacientes. Es de esperar que este apasionante objetivo de optimizar los resultados de la reperfusión nos permita en un futuro cercano mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boucek RJ, Murphy WP Jr. Segmental perfusion of the coronary arteries with fibrinolysis in man following a myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1960;6:525-33.
2. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
3. Agewall S. How should we evaluate an open artery in STEMI patients? *Eur Heart J* 2005;26:634-6.
4. Piek JJ. Beyond epicardial reperfusion. *N Engl J Med* 2007;356:1880-2.
5. Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, de Boer MJ, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Suryapranata H. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23:1112-7.
6. Cura FA, García Escudero A, Berrocal D, Mendiz O, Albertal M, Baccaro J y col. Predictores de reperfusión miocárdica tisular luego de la angioplastia en el infarto agudo de miocardio. *Rev Argent Cardiol* 2009;77:174-80.
7. Cura FA, Escudero AG, Berrocal D, Mendiz O, Trivi MS, Fernandez J, et al; PREMIAR Investigators. Protection of Distal Embolization in High-Risk Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (PREMIAR). *Am J Cardiol* 2007;99:357-63.
8. Verheugt FW, Gersh BJ, Armstrong PW. Aborted myocardial infarction: a new target for reperfusion therapy. *Eur Heart J* 2006;27:901-4.
9. Pomés Iparraguirre H, Volman MS, Conti C, Callandrelli M, Grancelli HO, Garber V 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;68:517-24.

10. Santoro GM, Valenti R, Buonamici P, Bolognese L, Cerisano G, Moschi G, et al. 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;82:932-7.
11. McGehee JT, Rangasetty UC, Atar S, Barbagelata NN, Uretsky BF, Birnbaum Y. Grade 3 ischemia on admission electrocardiogram and chest pain duration predict failure of ST-segment resolution after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2007;40:26-33.
12. Prasad A, Stone GW, Stuckey TD, Costantini CO, Zimetbaum PJ, McLaughlin M, et al. Impact of diabetes mellitus on myocardial perfusion after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:508-14.