

¿La apertura tardía de la arteria responsable es beneficiosa en los pacientes con infarto agudo de miocardio?

*“To open or not to open, that is the question”
Modificada de W. Shakespeare*

Agonista

FERNANDO A. CURA¹

La mortalidad de los pacientes que cursan un infarto agudo de miocardio se incrementa gradualmente a medida que se prolonga el tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento. (1) Este fenómeno está fundamentalmente relacionado con dos aspectos: con la evolución de la necrosis miocárdica con sus graves consecuencias clínicas y con una disminución heterogénea en la eficacia de los tratamientos de reperfusión. De esta manera, la decisión de adoptar una estrategia invasiva en un paciente posinfarto sin complicaciones sigue siendo motivo de controversia.

Si bien el principal objetivo del tratamiento del infarto de miocardio es la pronta y completa reperfusión coronaria para salvar la máxima proporción de tejido miocárdico amenazado, la hipótesis de la arteria permeable sostiene otros atributos, como favorecer la estabilidad eléctrica, mejorar la remodelación ventricular y preservar una arteria abierta para ofrecer una fuente de circulación colateral ante nuevos insultos isquémicos. (2) La preservación de la viabilidad miocárdica no está relacionada solamente con el tiempo de evolución, sino con una multiplicidad interrelacionada de variables clínicas como la edad, el sexo, diabetes, presencia de síntomas previos y diferencias en el umbral sintomático, algunos factores relacionados con el tejido miocárdico como el fenómeno de preconditionamiento isquémico, algunas características de la circulación coronaria como la presencia de oclusiones intermitentes, el desarrollo agudo o crónico de circulación colateral y aspectos relacionados con la eficacia de reperfusión mecánica o farmacológica. Para el enfoque de esta discusión tomaremos como valor de corte > 12 horas desde el comienzo de los síntomas para definir infarto tardío siempre que el paciente se encuentre en ausencia de angina, inestabilidad eléctrica, compromiso hemodinámico, fracción de eyección pobre o evidencia de isquemia inducible, ya que estos subgrupos poseen una recomendación por consenso de realizar una angiografía. (3)

Este artículo discute los mecanismos potenciales y revisa la evidencia clínica por los que la apertura de la arteria relacionada con el infarto mejoraría el pronóstico alejado sobre la base de los siguientes fundamentos:

- a) Mecanismos de adaptación para preservar viabilidad miocárdica con respuestas heterogéneas en la población.
- b) Inexactitud de los métodos diagnósticos para determinar niveles de viabilidad o necrosis miocárdica.
- c) Existencia de un beneficio independiente del salvataje de tejido miocárdico.
- d) Beneficios histológicos y fisiopatológicos a nivel miocárdico con la apertura de la arteria coronaria (reducción de la apoptosis y potencial incremento de la regeneración miocárdica espontánea o inducida). (4-6)
- e) Estudios observacionales y no aleatorizados que sostengan un profundo impacto en el pronóstico posinfarto en aquellos pacientes con arteria permeable *versus* ocluida. (7)
- f) Estudios aleatorizados de revascularización en etapas tardías posinfarto que demuestran un beneficio notorio. (8)

EPIDEMIOLOGÍA DEL INFARTO DE MIOCARDIO SIN REPERFUSIÓN ADECUADA

Luego de tres décadas de conocimiento de la relación entre la oclusión coronaria y el desarrollo del infarto agudo de miocardio, aún quedan múltiples interrogantes respecto del manejo de esta entidad, especialmente en el grupo de pacientes que se presentan fuera de la ventana de tiempo óptima para el tratamiento de reperfusión miocárdica, que se define < 12 horas. El universo de pacientes sin acceso al tratamiento de reperfusión llega al 35%, comprendido fundamentalmente por aquellos que llegan demasiado tarde para recibir algún tratamiento de reperfusión, con tratamiento fibrinolítico previo o sin éste. (9)

Por otro lado, a pesar del desarrollo de nuevos esquemas de reperfusión farmacológica con drogas fibrinolíticas potentes o combinaciones anticoagulantes, sólo un tercio de los pacientes logra niveles de reperfusión miocárdica adecuados a nivel tisular cuando se mide la resolución completa del segmento ST. (10) Estos pacientes en quienes fracasa el tratamiento de reperfusión constituyen un grupo especial

¹Cardiología Intervencionista - Instituto Cardiovascular de Buenos Aires
Miembro Titular SAC

de elevado riesgo ya que se les adiciona el riesgo hemorrágico al de su enfermedad de base. Uno de los mayores problemas que enfrenta la estrategia de reperfusión farmacológica es la falta de diagnóstico de reperfusión precoz no invasivo. Tan sólo a 60 minutos de recibir el tratamiento fibrinolítico podríamos establecer el pronóstico en forma adecuada en un momento en el que se podría modificar la conducta terapéutica para poder establecer estrategias más agresivas. (10) Actualmente, en ensayos clínicos de grandes dimensiones se está evaluando la estrategia de administración de fibrinolíticos o de antiplaquetarios directos (solos o combinados) seguida de monitorización electrocardiográfica precoz o incluso seguida de una derivación inmediata a un centro de alta complejidad para la realización de una angioplastia facilitada.

El estudio GRACIA-1, (11) en 500 pacientes con infarto agudo de miocardio con supradesnivel del segmento ST tratados con fibrinolíticos, demostró que la estrategia de derivación de rutina para la realización de una revascularización es superior al tratamiento conservador de observación e intervención guiada por isquemia con respecto al punto final combinado de muerte, reinfarto o revascularización al año (9% *versus* 21%, cociente de riesgo 0,44 [95% intervalo de confianza 0,28-0,70], $p = 0,0008$). La incidencia de muerte o de reinfarto manifestó una profunda aunque no significativa reducción del riesgo (7% *versus* 12%, 0,59 [0,33-1,05], $p = 0,07$). Este tipo de estrategias podría acelerar los tiempos de evolución del infarto al reducir la proporción de pacientes que acceden al tratamiento de revascularización en forma tardía.

FISIOPATOLOGÍA MIOCÁRDICA

Diferentes estudios en animales de experimentación han establecido el tiempo de oclusión coronaria necesario para la producción de necrosis transmural completa. Sin embargo, esta extrapolación a pacientes es muy errática por la presencia de complejos y variados mecanismos de adaptación a la isquemia miocárdica, los cuales dependen de la edad, el grado de hipertrofia miocárdica, la presencia de circulación colateral, la administración de tratamientos antiisquémicos con reducción de la precarga, la poscarga y del consumo de oxígeno, la presencia de preconditionamiento isquémico y del tiempo y la velocidad con que se produce la oclusión coronaria. Todos estos factores pueden influir en la preservación de tejido miocárdico viable en diferentes proporciones luego del evento isquémico agudo.

El período posinfarto experimenta una actividad dinámica intensa, ya que el sistema cardiovascular debe adaptarse para mantener un volumen minuto apropiado. Estas respuestas homeostáticas contribuyen a los procesos de remodelación ventricular que tienen un carácter tanto local como sistémico. Al fenómeno de necrosis miocárdica le sigue un incremen-

to de la apoptosis celular (proceso de muerte celular programada) que persiste luego de la etapa aguda del infarto y está asociada con la remodelación ventricular negativa. Estudios de necropsia en pacientes posinfarto evidencian un aumento de la apoptosis en el sitio del infarto en aquellos con arteria persistentemente ocluida en comparación con arteria coronaria re-permeabilizada que explica la relación entre permeabilidad coronaria y remodelación ventricular (25,8% [rango intercuartil 20,9% al 28,5%] *versus* 2,3% [rango intercuartil 0,6% al 5,0%], respectivamente, $p < 0,001$). (4) A su vez, estudios recientes evidencian cierto grado de regeneración miocárdica con signos de división de cardiomiocitos en la periferia y el centro de la zona de necrosis y de presencia de quimerismo de estirpes pluripotenciales de la médula ósea con posterior asentamiento y transdiferenciación a cardiomiocitos. (12, 13) Aunque aún es motivo de investigación intensa, la posibilidad de regeneración miocárdica mediante infusión coronaria de células primitivas provenientes de la médula ósea requiere una arteria coronaria permeable para poder realizarla. (6) Por el contrario, la isquemia atenuaría la incorporación del tejido implantado por el miocardio huésped y a su vez disminuiría la proliferación celular.

EXACTITUD DE LOS ESTUDIOS DE VIABILIDAD

Si bien la determinación de abundante tejido miocárdico viable podría identificar al subgrupo de pacientes posinfarto con mayor impacto con la revascularización, esta ilusión se enfrenta con las limitaciones de los métodos complementarios de evaluación. A pesar de que el electrocardiograma de superficie es un método extensamente utilizado como primer acercamiento para detectar viabilidad, estudios recientes de resonancia magnética nuclear han demostrado que un tercio de los pacientes con onda Q presenta sólo infarto subendocárdico y otro tercio sin onda Q presenta infarto transmural. En realidad, el 99% de los pacientes demuestran un comportamiento mixto de viabilidad y necrosis de diferentes proporciones. (14) Los métodos utilizados con más frecuencia, como el ecocardiograma con infusión de dobutamina, la tomografía por emisión de positrones y los estudios de radioisótopos, también presentan limitaciones y se observa falta de correlación de entre el 15% y el 30%. (15)

EVIDENCIA DE LA "FALTA DE EVIDENCIA CLÍNICA"

El riesgo de los pacientes posinfarto de miocardio frecuentemente se valora a corto plazo. Sin embargo, la mortalidad de estos pacientes aumenta en forma gradual con el paso de los años (16) (Figura 1). Está claramente demostrada la relación entre permeabilidad coronaria posinfarto con la recuperación de la función ventricular y la sobrevida alejada. Pacientes con arteria permeable evidencian una fracción de eyección aumentada con respecto a pacientes con arteria ocluida

(56,3% *versus* 47,9%, $p = 0,001$). En aquellos pacientes con una fracción de eyección inicial pobre, < 45%, el seguimiento a 5 años demostró una mejoría significativa en la sobrevida en aquellos pacientes con arteria permeable (89% *versus* 44%, respectivamente, $p = 0,003$). (17) Si bien múltiples estudios observacionales confirman esta hipótesis (5) (Figura 2), el interrogante es si es posible torcer el pronóstico en estos pacientes con la apertura coronaria tardía. Estos estudios también podrían sugerir que el grupo de pacientes con arteria ocluida represente a una población con otros factores adversos asociados, como presencia de necrosis microvascular, edema miocárdico, oclusión de lechos distales, vasoconstricción arteriolar o déficit de fibrinólisis endógena.

Los resultados de los estudios que han investigado el impacto de la angioplastia coronaria en la remodelación ventricular posinfarto tienen resultados heterogéneos y mayormente se han realizado con técnicas percutáneas obsoletas, con tasas de éxito de entre el 70% y el 80% y tasas de reoclusión del 10%-40%, antes del advenimiento de técnicas de revascularización de elevada eficacia y seguridad. (5, 18) En consecuencia, estos estudios de

escasa escala con puntos finales sustitutos han demostrado beneficios modestos en la fracción de eyección y del volumen de fin de sístole (Tabla 1).

Un informe de reciente publicación estudió la evolución clínica comparando la estrategia de revascularización tardía *versus* conservadora posinfarto en 10.674 pacientes menores de 80 años de 64 hospitales de Suecia. La mortalidad a un año fue del 4% en el grupo revascularizado tardíamente ($n = 1.245$) y del 8% en el tratamiento conservador ($n = 9.429$). Luego de ajustar diferencias basales clínicas mediante regresión logística con la aplicación del índice de propensión, la reducción de riesgo fue de 0,64 (0,46-0,81, $p = 0,012$). (7)

Si bien el beneficio del tratamiento fibrinolítico disminuye en pacientes con infarto de miocardio luego de 12 horas de evolución, la eficacia de la angioplastia primaria permanece estable. Sin embargo, estos pacientes se han excluido sistemáticamente de la mayoría de los ensayos clínicos. El estudio BRAVE-2, presentado recientemente en el American College of Cardiology 2005 por el doctor Adrian Kastrati, demuestra un beneficio de la angioplastia en pacientes con infarto de miocardio de presentación tardía luego de 12 horas del inicio de los síntomas. El tamaño del infarto medido como porcentaje del ventrículo mediante estudio de radioisótopos fue significativamente menor en los pacientes asignados a angioplastia *versus* tratamiento conservador (8% *versus* 12%, $p = 0,002$).

A pesar de la falta de ensayos clínicos aleatorizados, se supone que la intervención percutánea podría mejorar el pronóstico clínico en estos pacientes. Con este objetivo, se estudiaron 300 pacientes asintomáticos luego de 1 a 6 semanas posinfarto de miocardio aleatorizándolos a angioplastia ($n = 149$) o tratamiento médico solamente ($n = 151$). El seguimiento a 4 años demostró una reducción significativa de la mortalidad (4% *versus* 11%, respectivamente, $p = 0,02$). (8)

Por el otro lado, tanto la técnica de angioplastia coronaria como la quirúrgica han evolucionado enor-

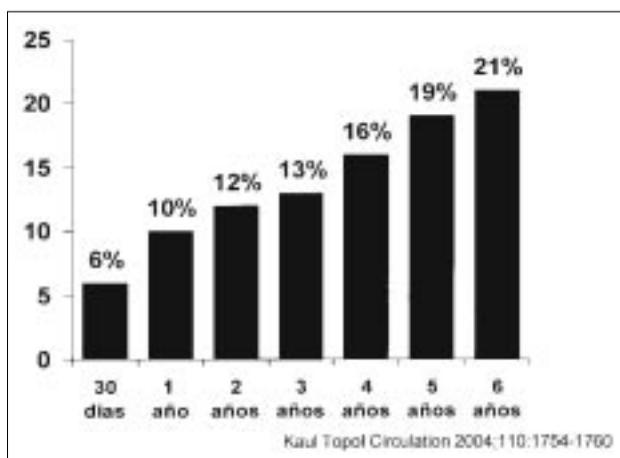


Fig. 1. Mortalidad luego del infarto de miocardio. (16)

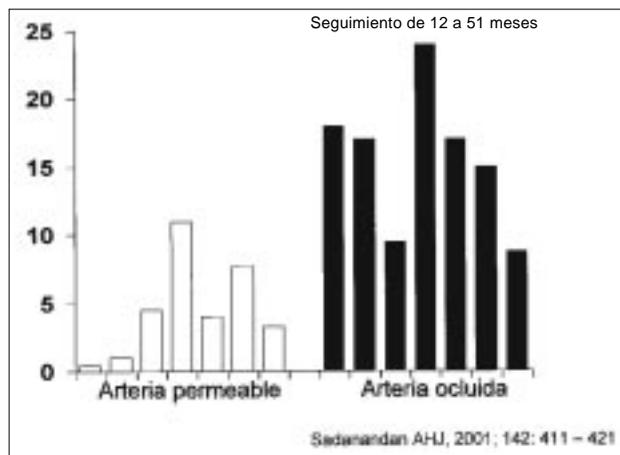


Fig. 2. Mortalidad y estado de la arteria posinfarto en diferentes series. (5)

TABLA 1
Función ventricular según el estado de la arteria en el posinfarto de miocardio

	Tratamiento	Fracción de eyección	Volumen de fin de sístole
TAMI 6 (n = 71)	PCI	52%	85 ml
	No PCI	51%	78 ml
TOMIIS (n = 44)	PCI	50%	ND
	No PCI	49%	ND
Horie (n = 83)	PCI	54%	31 ml/m ²
	No PCI	49%	40 ml/m ²
TOAT (n = 66)	PCI	37%	107 ml
	No PCI	39%	80 ml
Steg (n = 212)	PCI	58%	ND
	No PCI	51%	ND

ND: no disponible; (5, 18).

memente en los últimos años con la incorporación de drogas antiplaquetarias potentes como el clopidogrel o los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, el advenimiento de sistemas de protección distal especialmente diseñados para lesiones en su mayor parte trombóticas con riesgo elevado de embolización y la incorporación de *stents* liberadores de drogas que extienden la durabilidad del tratamiento para la primera y con el uso de cirugía sin bomba de circulación extracorpórea y con el empleo masivo de conductos arteriales para la segunda.

CONCLUSIÓN

En el nuevo milenio, luego de tanto dinamismo en la investigación dentro de la medicina cardiovascular, la revascularización en la etapa tardía del infarto de miocardio aún permanece controvertida. Si bien la medicina se basa en la evidencia para tomar decisiones, la combinación con la experiencia clínica lleva a adoptar las conductas más apropiadas. De esta manera, en más del 70% de los pacientes se realiza una angiografía coronaria durante la etapa hospitalaria luego de un infarto y el 58% se somete a algún tipo de revascularización. (19)

La hipótesis de la repermeabilización percutánea tardía se está evaluando mediante el estudio aleatorizado y multicéntrico Occluded Artery Trial que asigna pacientes posinfarto de miocardio asintomáticos con arteria ocluida a revascularización o tratamiento médico. Aunque esta área continúa siendo especulativa, nuestra práctica diaria debe estar gobernada por evidencia circunstancial y argumentos fisiopatológicos hipotéticos hasta que mayor evidencia científica soporte la revascularización en la etapa tardía del infarto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:311-22.
2. Yousef ZR, Marber MS. The open artery hypothesis: potential mechanisms of action. *Prog Cardiovasc Dis* 2000;42:419-38.
3. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.
4. Abbate A, Bussani R, Biondi-Zoccai GG, Rossiello R, Silvestri F, Baldi F, et al. Persistent infarct-related artery occlusion is associated with an increased myocardial apoptosis at postmortem examination in humans late after an acute myocardial infarction. *Circulation* 2002;106:1051-4.
5. Sadanandan S, Buller C, Menon V, Dzavik V, Terrin M, Thompson B, et al. The late open artery hypothesis – a decade later. *Am Heart J* 2001;142:411-21.
6. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004;364:141-8.
7. Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002;359:1805-11.
8. Zeymer U, Uebis R, Vogt A, Glunz HG, Vohringer HF, Harmjanz D, et al; ALKK-Study Group. Randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty and medical therapy in stable survivors of acute myocardial infarction with single vessel disease: a study of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte. *Circulation* 2003;108:1324-8.
9. Kevorkian R, Blanco P, Ferreirós E, Masoli O, Cagide A, Martínez-Martínez J. Registro IAM-1999. *Rev Argent Cardiol* 2001;69:488-500.
10. Cura FA, Roffi M, Pasca N, Wolski KE, Lincoff AM, Topol EJ, et al. Use of Strategies to Open Occluded Arteries V investigators. ST-segment resolution 60 minutes after combination treatment of abciximab with reteplase or reteplase alone for acute myocardial infarction (30-day mortality results from the resolution of ST-segment after reperfusion therapy substudy). *Am J Cardiol* 2004;94:859-63.
11. Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al; GRACIA (Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda) Group. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1045-53.
12. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, Yan SM, Finato N, Bussani R, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1750-7.
13. Deb A, Wang S, Skelding KA, Miller D, Simper D, Caplice NM. Bone marrow-derived cardiomyocytes are present in adult human heart: A study of gender-mismatched bone marrow transplantation patients. *Circulation* 2003;107:1247-9.
14. Moon JC, De Arenaza DP, Elkington AG, Taneja AK, John AS, Wang D, et al. The pathologic basis of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:554-60.
15. Nonogi H, Miyazaki S, Goto Y, Ishida Y, Uehara T, Nishimura T. Efficacy and limitation of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography during fasting to assess myocardial viability in the acute phase of myocardial infarction. *Intern Med* 1998;37:653-61.
16. Kaul P, Armstrong PW, Chang WC, Naylor CD, Granger CB, Lee KL, et al. Long-term mortality of patients with acute myocardial infarction in the United States and Canada: comparison of patients enrolled in Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO)-I. *Circulation* 2004;110:1754-60.
17. Brodie BR, Stuckey TD, Kissling G, Hansen CJ, Weintraub RA, Kelly TA. Importance of infarct-related artery patency for recovery of left ventricular function and late survival after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:319-25.
18. Steg PG, Thuairé C, Himbert D, Carrie D, Champagne S, Coisne D, et al.; DECOPI Investigators. DECOPI (DESobstruction CORonaire en Post-Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;25:2187-94.
19. Pilote L, Miller DP, Califf RM, Rao JS, Weaver WD, Topol EJ. Determinants of the use of coronary angiography and revascularization after thrombolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996;335:1198-205.

Antagonista

VÍCTOR MAURO¹

Promover el concepto de que la apertura tardía de la arteria epicárdica responsable de un infarto será beneficiosa sin conocer el estado del músculo subyacente es un error.

Se ha postulado que sus efectos beneficiosos estarían radicados en mejorar la geometría y limitar la remodelación ventricular inadecuada, prevenir la aparición de insuficiencia cardíaca y mejorar el sustrato arritmico, hipótesis controvertidas a la luz de la evidencia disponible. En efecto, con los estudios GISSI-1 (1) y GUSTO-1 (2, 3) aprendimos que la aplicación precoz de una estrategia de reperfusión con trombolíticos en los síndromes coronarios agudos con supradesnivel del ST (SCACST) provoca un impacto clínico relevante sobre la reducción de la mortalidad y la preservación de la función ventricular.

En cambio, al analizar en su conjunto los estudios que incluyeron pacientes con SCACST en forma tardía (> 12 a 24 horas) y que compararon la aplicación del tratamiento trombolítico *versus* placebo (5.955 pacientes), (4-6) no se observó reducción en la mortalidad en el seguimiento al mes (9,5% *versus* 10,3%, OR 0,9 IC 95% 0,8-1,1; $p = 0,2$) o al año (Tabla 1). Asimismo, en los pacientes incluidos en el estudio GUSTO-I a quienes se les efectuó una cinecoronariografía (11.228 pacientes) entre los días 3 y 6 posinfarto, (7) en el análisis multivariado (en el cual se consideraron variables clínicas al ingreso y evolutivas, extensión de la enfermedad coronaria, fracción de eyección o tipo de procedimiento de revascularización efectuado) se observó que la presencia de TIMI-3 en la arteria epicárdica no fue un determinante independiente de menor mortalidad al año (OR 0,9 IC 95% 0,6-1,3; $p = 0,5$). De todas maneras, estas afirmaciones se podrían criticar por tres argumentos: 1) el tiempo de seguimiento es limitado, ya que la remodelación es un fenómeno tardío, 2) el subanálisis del estudio GUSTO-I fue observacional, por lo cual sesgos en la inclusión de la población pueden afectar los resultados y 3) los estudios analizados no incluyeron la angioplastia primaria, ya que esta técnica, a diferencia de los trombolíticos, logra una tasa mayor de TIMI-3 de la arteria epicárdica (> 85%), independientemente del tiempo de demora desde el inicio de la sintomatología a su aplicación.

A pesar de ello, estos argumentos son insuficientes para rebatir los datos mencionados previamente. En los pacientes con SCACST ingresados con menos de 6 horas de evolución y sometidos a una angioplastia primaria, en el análisis multivariado (que incluyó edad, género, diabetes y antecedentes de procedimientos de revascularización) se observó que desde la primera

hora el riesgo relativo (RR) de mortalidad al año aumenta un 7,5% cada 30 minutos de demora en su aplicación y, en forma similar, el OR de tener una Fey < 30% al alta hospitalaria se incrementa un 9%, a pesar de una tasa elevada de éxito primario del procedimiento. (8) *Por lo tanto, sólo TIMI 3 de la arteria epicárdica no es suficiente.*

Si efectuamos un metaanálisis de los estudios aleatorizados (4) que evaluaron el potencial beneficio de la aplicación de una angioplastia tardía (ATC) *versus* el tratamiento médico convencional en el infarto, (9-12) se observa que se incluyó una población escasa (405 pacientes) con demostración de beneficio a favor de la ATC en la reducción de muerte, reinfarto o nuevo infarto o insuficiencia cardíaca (OR 0,60 IC 95% 0,35-1; $p = 0,057$; chi cuadrado (X^2) de heterogeneidad 14; $p = 0,02$) en el seguimiento de 4 a 150 meses (Tabla 2). El X^2 de heterogeneidad significativo expresa que las características de la población o de tratamiento fueron diferentes al comparar los estudios, lo cual puede llevar a conclusiones erróneas. En efecto, en el estudio de Horie y colaboradores, (9) el único en demostrar beneficio, hubo con respecto a los otros un uso menor de aspirina (56 *versus* 95%), de betabloqueantes (28 *versus* 80%), de inhibidores de la enzima convertidora (17 *versus* 60%) así como una tasa elevada de éxito primario de la angioplastia (93%), sin empleo de *stent*. Asimismo, se observó que la tasa de permeabilidad de la arteria epicárdica en la angiografía de control efectuada en el seguimiento a los 6 meses fue diferente en los cuatro estudios (Horie y colaboradores: 95%, TOMIIS: 43%, TOAT: 70% y DECOPI: 83%). Por lo tanto, al efectuar un nuevo metaanálisis excluyendo el de Horie y colaboradores, con características poblacionales más homogéneas (X^2 de heterogeneidad 1,6; $p = ns$), no observamos diferencias entre ambas estrategias (Tabla 2). Tampoco hubo una correlación adecuada entre la Fey y el TIMI 3 de la arteria epicárdica en la angiografía efectuada a los 6 meses, a pesar de la diferencia significativa de permeabilidad a favor de la ATC: Horie y colaboradores (54 ± 9% *versus* 49,5 ± 8%, $p = 0,06$), TOAT (37% *versus* 39%; $p = 0,3$), respectivamente, mientras que en el estudio TOMIIS, en el cual la tasa de TIMI 3 epicárdico en ambos grupos fue similar; la Fey fue mayor en el grupo ATC (55 ± 6% *versus* 47 ± 9%, $p = 0,009$). Sólo en el estudio DECOPI la Fey fue superior en el grupo ATC (58 ± 12% *versus* 51,5 ± 13%; $p < 0,01$).

Es indudable que los mecanismos involucrados en la fisiopatología de los eventos isquémicos o de disfunción ventricular posinfarto van más allá de la simple ecuación arteria abierta u ocluida. En efecto, el

¹Jefe de Unidad Coronaria Clínica Bazterrica. Médico de Planta de Unidad Coronaria Sanatorio Santa Isabel

aumento del estrés parietal y oxidativo, la mayor actividad inflamatoria, la elevada resistencia a la insulina, el incremento de la actividad neurohumoral y el desarrollo de un estado protrombótico, entre otros, son fenómenos complejos involucrados en la generación de disfunción endotelial y de falla vascular y miocárdica luego del infarto. Asimismo, mecanismos que se activan y se desarrollan en forma independiente luego de producida la necrosis miocárdica irán determinando, en definitiva, el verdadero grado de disfunción ventricular en la evolución. En este sentido vamos a mencionar algunos de estos protagonistas, olvidados con frecuencia, determinantes de la función ventricular residual luego del infarto.

Circulación colateral y microvasculatura. El análisis del TIMI miocárdico efectuado a través del lavado del contraste del miocardio o *blush* (que expresa en forma más confiable el grado de reperfusión) guarda mejor correlación con la mortalidad que el TIMI 3 de la arteria epicárdica. En efecto, en el estudio TIMI 10-B (13) se incluyeron 762 pacientes con SCACST a quienes se les efectuó una CCG 60-90 minutos luego de administrado el tratamiento trombolítico. Se observó menor mortalidad al mes entre aquellos con TIMI 3 epicárdico y, dentro de este grupo, la reducción fue aun mayor entre los que presentaron TIMI 3 versus TIMI 0-1-2 miocárdico (0,7 versus 4,7%, p = 0,008) (Tabla 3). En el análisis multivariado (que incluyó variables demográficas, clínicas de presentación y evolutivas así como angiográficas), el TIMI 3 miocárdico se correlacionó en forma independiente con menor mortalidad al mes (OR 0,35 IC 95% 0,12-1; p = 0,05) pero no el TIMI epicárdico.

En este sentido, el estudio TOAT, (11) si bien pequeño por la población incluida (66 pacientes), nos presenta un modelo fisiopatológico más actualizado acerca de la importancia de estos dos componentes en la evolución clínica de los pacientes luego de un infarto. Con un uso adecuado del tratamiento farmacológico actual, una tasa elevada de éxito primario de la angioplastia (94%) y el empleo de *stent* en todos, en el seguimiento al año en los pacientes con arteria abierta tardíamente con ATC se observó sólo el logro de volúmenes ventriculares menores pero una tasa mayor de eventos combinados (muerte, infarto, ACV y necesidad de revascularización: 53 versus 35%, p = 0,02), respectivamente. Esta peor evolución clínica podría explicarse por un reclutamiento inadecuado o por deterioro de la circulación colateral preexistente y daño embólico de la microcirculación que condiciona la respuesta desfavorable del miocardio al procedimiento. En efecto, Werner y colaboradores (14) observaron que, luego de un infarto, en los pacientes con evidencia de arteria ocluida y tratados mediante una angioplastia tardía (más de 1 mes), el *índice de flujo coronario colateral*, medido mediante eco-Doppler intracoronario, se redujo en forma crítica y persistente (> 24 horas) luego del procedimiento, a pesar de la mejoría significativa del flujo anterógrado en dicha arteria epicárdica.

TABLA 1

Mortalidad en el infarto al mes. Resultado del metaanálisis de los estudios que compararon el empleo de trombolíticos versus placebo en pacientes con un tiempo de demora > 12 a 24 horas

Estudio (n)	SK (%)	Placebo (%)	OR (IC 95%)	p
ISIS2 (2.451)	10,7	8,7	0,8 (0,6-1)	0,05
LATE (1.713)	8,7	9,2	0,9 (0,7-1,3)	0,15
EMERAS (1.791)	11,4	10,7	1,1 (0,8-1,4)	0,14
Total (n = 5.955)	9,5	10,3	0,9 (0,8-1,1)	0,2

TABLA 2

Muerte, reinfarto/nuevo infarto no fatal e insuficiencia cardíaca. Resultado del metaanálisis de los estudios que incluyeron pacientes con infarto sometidos a angioplastia tardía versus tratamiento médico en el seguimiento alejado (4-56 meses). *Corregido*: metaanálisis con exclusión del estudio de Horie y colaboradores

Estudio (n)	ATC (%)	Sin ATC (%)	OR (IC 95%)	p
Horie y col. (83)	9	33	0,15 (0,1-0,4)	0,0001
TOMIIS (44)	28	14,7	2,3 (0,5-9)	0,3
TOAT (66)	25	20,6	1,3 (0,4-4)	0,8
DECOPI (212)	10,1	12,6	0,82 (0,3-2,1)	0,6
Total (n = 405)	14	21	0,6 (0,35-1)	0,057
<i>Corregido</i>				
Total (n = 322)	15,3	14,5	1,1 (0,6-2)	0,9

TABLA 3

Mortalidad de acuerdo con el grado de permeabilidad coronaria (TIMI epicárdico) y de reperfusión (TIMI miocárdico) lograda luego del tratamiento trombolítico en el seguimiento al mes

	TIMI-3 epicárdico	TIMI 0-1-2 epicárdico	p
Mortalidad (%)	3,5	6,8	0,04
Mortalidad	0,7	4,7	
TIMI 3 miocárdico	4,7 } p = 0,008	7,4 } p = ns	
Mortalidad			
TIMI 0-1-2 miocárdico			

Asimismo, ello se correlacionó con un empeoramiento de la función ventricular regional en el sector reperfundido.

Al analizar la tasa de infarto en los estudios TOMIIS y TOAT, ocurrido inmediatamente luego del procedimiento y hasta el mes por oclusión del *stent*, se observó que fue mayor en el grupo sometido a ATC. Ello expresa, en definitiva, que nuevos eventos isquémicos pueden suceder debido a la insuficiencia vascular generada por el procedimiento, protectora de la viabilidad del tejido miocárdico perinecrotico, más allá de la lesión epicárdica.

Disfunción del citoesqueleto miocárdico.

Luego de un infarto existe un proceso de reparación que finalmente es determinante de una cicatriz miocárdica. Los miofibroblastos son células con capacidad "totipotencial" ubicadas en el intersticio muscular y que tienen la capacidad de generar un tejido de granulación adecuado, que evita el adelgazamiento regional del infarto y de esta manera colabora en la prevención de una remodelación ventricular inadecuada. Mecanismos apoptóticos activados por el proceso necrótico pueden afectar la viabilidad de estas células y determinar una extensión mayor de la cicatriz final y de esta manera favorecer la progresión evolutiva de la disfunción ventricular. Hayakawa y colaboradores (15) observaron experimentalmente en ratas, a las cuales se les provocó un infarto extenso mediante la ligadura coronaria por 60 minutos y posterior reperfusión, que con la administración a las 72 horas de provocado el infarto de un inhibidor de la apoptosis (Boc-Asp-fmk, llamado genéricamente BAF, el cual inhibe al mediador apoptótico caspasa-3) se optimizaba el tejido de granulación en la zona infartada. En efecto, se observó una densidad mayor de fibras colágenas y musculares lisas así como de desarrollo de neovasos, que constituyeron de esta manera una pared con mayor engrosamiento, capacidad contráctil y elástica. Estas condiciones determinan que el estrés parietal regional sea menor, lo cual previene la deformación ventricular y contribuye a una mejora de la función cardíaca en el estadio crónico.

Disfunción del miocito. La insuficiencia cardíaca (IC) que complica la evolución del infarto se halla determinada por numerosos factores, como el tamaño del infarto, la expansión y la remodelación ventricular, entre otros. Fenómenos apoptóticos gatillados por la necrosis miocárdica son mecanismos independientes que pueden facilitar la progresión de la insuficiencia cardíaca al afectar la indemnidad de los miocitos en la zona del infarto así como en las zonas adyacentes. Abbate y colaboradores (16) estudiaron la histología de corazones de pacientes fallecidos entre los 10 y los 60 días del infarto, con oclusión de la arteria responsable y sin evidencias de reinfarcto. Se evaluó la presencia de apoptosis mediante la presencia de marcadores inmunológicos que muestran la interacción entre la fragmentación del ADN del miocito y la presencia de anticuerpos anticaspasa-3. En los pacientes que evolucionaron con IC se observó mayor correlación entre la presencia de apoptosis en la zona del infarto y remota y el hallazgo de diámetros ventriculares mayores, menor evidencia de hipertrofia compensadora y mayor incidencia de remodelación cardíaca inadecuada. Se ha demostrado que estos mecanismos están presentes desde los estadios iniciales del proceso isquémico, aunque se desconoce cuál es la ventana de tiempo en que la reperfusión puede limitar esta respuesta del miocardio.

A todas estas condiciones deberían agregarse otras, como la edad avanzada (> 75 años) o el género feme-

nino, variables demostradas de riesgo independiente de mayor mortalidad en la evolución. En efecto, en el estudio GUSTO I se observó que a pesar del logro de TIMI 3 epicárdico a los 90 minutos de la administración del trombolítico y permeabilidad angiográfica sostenida a la semana, este subgrupo de pacientes tuvo una mortalidad elevada al mes con mayor depresión miocárdica manifestada ya en la etapa temprana, sin recuperación tardía en relación con los más jóvenes. (17) Factores como menor tolerancia a la isquemia, daño más precoz de la microcirculación y menor reclutamiento de la circulación colateral, entre otros, pueden estar involucrados en este hallazgo.

Más allá de estos mecanismos que afectan la capacidad del miocardio de adaptarse al proceso necrótico así como de determinar su geometría en el transcurso del tiempo, el grado de disfunción ventricular puede ser modulado funcionalmente por una estructura genética individual. En efecto, Dakik y colaboradores (18) estudiaron pacientes en la etapa evolutiva de un infarto en quienes el hallazgo de un genotipo particular (DD) que controla la expresión plasmática y tisular de la enzima convertidora de la angiotensina I era determinante de una extensión mayor del defecto fijo y reversible en el estudio tomográfico con talio 201, asociado con mayor frecuencia con la oclusión de la arteria responsable. Ello puede determinar una tasa mayor de eventos cardiovasculares originados en un desarrollo insuficiente de la circulación colateral o mayor resistencia vascular en la microcirculación.

En conclusión, pensar que sólo el logro de TIMI 3 epicárdico de la arteria responsable del infarto en forma tardía es la solución para evitar la disfunción ventricular luego de un infarto en el seguimiento es sobresimplificar un problema muy complejo, ya que los fenómenos fisiopatológicos más importantes involucrados en su etiología ocurren más allá de la oclusión arterial coronaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986;1:397-402.
2. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993;329:1615-22.
3. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;91:1659-68.
4. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:759-66.
5. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-60.
6. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. EMERAS (Estudio Multicéntrico

Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative Group. *Lancet* 1993;342:767-72.

7. Puma JA, Sketch MH Jr, Thompson TD, Simes RJ, Morris DC, White HD, et al. Support for the open-artery hypothesis in survivors of acute myocardial infarction: analysis of 11,228 patients treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1999;83:482-7.

8. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004;109:1223-5.

9. Horie H, Takahashi M, Minai K, Izumi M, Takaoka A, Nozawa M, et al. Long-term beneficial effect of late reperfusion for acute anterior myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1998;98:2377-82.

10. Dzavik V, Beanlands DS, Davies RF, Leddy D, Marquis JF, Teo KK, et al. Effects of late percutaneous transluminal coronary angioplasty of an occluded infarct-related coronary artery on left ventricular function in patients with a recent (< 6 weeks) Q-wave acute myocardial infarction (Total Occlusion Post-Myocardial Infarction Intervention Study [TOMIIS] - a pilot study). *Am J Cardiol* 1994;73:856-61.

11. Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall CA, Sulke AN, Marber MS. Late intervention after anterior myocardial infarction: effects on left ventricular size, function, quality of life, and exercise tolerance: results of the Open Artery Trial (TOAT Study). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:869-76.

12. Steg PG, Thuaiere C, Himbert D, Carrie D, Champagne S, Coisne D, et al; DECOPI Investigators. DECOPI (DEsobstruction COronaire en Post-Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;25:2187-94.

13. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000;101:125-30.

14. Werner GS, Richartz BM, Gastmann O, Ferrari M, Figulla HR. Immediate changes of collateral function after successful recanalization of chronic total coronary occlusions. *Circulation* 2000;102:2959-65.

15. Hayakawa K, Takemura G, Kanoh M, Li Y, Koda M, Kawase Y, et al. Inhibition of granulation tissue cell apoptosis during the subacute stage of myocardial infarction improves cardiac remodeling and dysfunction at the chronic stage. *Circulation* 2003;108:104-9.

16. Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Bussani R, Dobrina A, Camilot D, Feroce F, et al. Increased myocardial apoptosis in patients with unfavorable left ventricular remodeling and early symptomatic post-infarction heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:753-60.

17. Lesnefsky EJ, Lundergan CF, Hodgson JM, Nair R, Reiner JS, Greenhouse SW, et al. Increased left ventricular dysfunction in elderly patients despite successful thrombolysis: the GUSTO-I angiographic experience. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:331-7.

18. Dakik HA, Mahmarijan JJ, Verani MS, Farmer JA, Zhao G, Marian AJ. Association of angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism with myocardial ischemia and patency of infarct-related artery in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1468-73.

RÉPLICA DEL AGONISTA

El infarto de miocardio es una entidad cuyas consecuencias deletéreas comienzan a observarse agudamente, pero el riesgo continúa incrementándose a largo plazo. De esta manera, el beneficio de la apertura tardía de la arteria responsable seguramente se manifieste también a largo plazo, más allá del tiempo de seguimiento de la mayoría de los ensayos clínicos.

La eficacia de los fibrinolíticos luego de las primeras 12 horas del inicio de los síntomas es muy limitada. Por el contrario, la angioplastia mantiene la eficacia de repermeabilización coronaria con el transcurso del tiempo a pesar de reducir la posibilidad de salvar tejido miocárdico. De todas maneras, no debemos minimizar los riesgos de la angioplastia en la etapa tardía del infarto de miocardio. Su riesgo se debe balancear con respecto al potencial beneficio evaluando la extensión del territorio miocárdico involucrado. La recanalización mecánica debería realizarse con técnicas, dispositivos y manejo farmacológico adecuado y la comprensión del comportamiento fisiopatológico de este tipo de lesiones y de su territorio miocárdico subyacente. Se diferencian por su composición con abundante trombo organizado y friable, habitualmente metabólicamente activas con concentración elevada de citocinas proinflamatorias y procoagulantes, liberación de sustancias vasoactivas como la serotonina y una reserva coronaria disminuida por evidencia de necrosis y edema del tejido miocárdico y su microvasculatura.

No sólo debemos lograr la reapertura de la arteria coronaria midiendo el flujo TIMI epicárdico, sino que debemos lograr una perfusión a nivel tisular y mantener la arteria permeable en forma sostenida. Se aguardan mayores evidencias científicas de la mejoría en la cicatrización, la estabilización eléctrica y la reversión de la remodelación ventricular negativa. Aún esperamos terapéuticas para reducir el riesgo potencial de la injuria por perfusión, reducir la apoptosis celular y, finalmente, regenerar el tejido miocárdico dañado en forma irreversible.

La medicina se practica combinando la racionalidad, los conocimientos fisiopatológicos y la evidencia científica. Sin embargo, cuando la evidencia clínica no es suficiente, la medicina no debe quedar paralizada a la espera de sus respuestas, debe avanzar utilizando el raciocinio y el juicio clínico.

Dr. Fernando A. Cura

RÉPLICA DEL ANTAGONISTA

Los argumentos que mi colega expone a favor de la utilidad de la angioplastia tardía en el infarto se basan, en su mayoría, en estudios observacionales no adecuadamente analizados.

El estudio de Stenestrand y colaboradores (ref. 7) es uno observacional en el que se compara la evolución a un año de 2.554 pacientes, todos revascularizados con trombolíticos o angioplastia dentro de los 14 días (55% empleados en la fase aguda) *versus* 19.358 pacientes tratados en forma conservadora (38% sólo recibieron trombolíticos en la fase aguda). Por lo tanto, no representa el modelo clínico del debate. Zeymer y colaboradores (ref. 8) comparan el empleo aleatorizado de angioplastia tardía (8-42 días) o tratamiento conservador luego de un infarto en 300 pacientes.

No hubo diferencias en el punto final primario sobrevida libre de eventos (muerte, reinfarto, necesidad de una nueva intervención por isquemia o rehospitalización por angina grave) entre ambos grupos al año (90% *versus* 82%, respectivamente; $p = 0,06$) o en el seguimiento completo (promedio 56 meses). La mortalidad sola no fue un punto final preespecificado en los objetivos, por lo que conclusiones al respecto pueden ser erróneas. Finalmente, la toma de decisiones basadas sólo en la experiencia, sin un marco de sustento teórico, determinan metodologías artesanales no reproducibles. Pilote y colaboradores (ref. 19) analizaron 21.772 pacientes incluidos en la

rama americana del estudio GUSTO-I, de los cuales al 70% se le realizó una cinecoronariografía antes del alta y de ellos el 60% fue revascularizado. La edad (< 70 años) y la disponibilidad del método fueron predictores independientes de estas indicaciones. Las complicaciones isquémicas (angina posinfarto de miocardio o reinfarto) sólo representaron la mitad de ellas. En conclusión, es el criterio médico basado en el análisis de las variables clínicas el que debe regir nuestras decisiones diagnóstico-terapéuticas y no la fácil accesibilidad a un procedimiento.

Dr. Víctor Mauro