

## Caracterización de la obstrucción microvascular post-IM mediante ECG: podemos obtener más información de la resonancia magnética cardíaca

Raymond Y. Kwong y Tomas G. Neilan

Área Cardiovascular, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, Estados Unidos.

A pesar del restablecimiento satisfactorio del flujo sanguíneo en la arteria coronaria relacionada con el infarto, hay gran cantidad de datos experimentales y clínicos que confirman con bastante frecuencia una mala perfusión tisular<sup>1,2</sup>. Es bien sabido que este fenómeno de falta de restablecimiento del flujo a causa de una obstrucción microvascular (OMV) tiene consecuencias clínicas graves, como arritmias ventriculares importantes, insuficiencia cardíaca, un remodelado adverso y muerte<sup>3-5</sup>. El deterioro del flujo en la microcirculación tras la reperfusión continúa siendo un problema de complejidad tanto espacial como temporal. La tumefacción de los miocitos y las células endoteliales dañados, la infiltración y la activación de neutrófilos y plaquetas y el depósito de fibrina causan una obstrucción capilar y finalmente rotura, con el consiguiente depósito de residuos e incluso hemorragia. Estos mecanismos que conducen a la formación de la OMV como consecuencia de la isquemia prolongada seguida de una reperfusión tardía son rápidos. Se ha señalado que cada 30 min de retraso en la reperfusión se aumenta en un 20% el riesgo de OMV<sup>6</sup>. El estudio del mecanismo que explica la OMV se ve dificultado por el hecho de que el contexto experimental de la isquemia-reperfusión no tiene en cuenta algunos de los factores clínicos que contribuyen a producirla, como la microembolización distal de los restos ateroscleróticos o trombóticos que se observan con frecuencia tras la intervención coronaria percutánea. Todos estos factores contribuyen a que, en la actualidad, la descripción de la fisiopatología que subyace a la OMV sea todavía incompleta. Además, lamentablemente, la OMV es frecuente. Su incidencia presenta grandes diferencias en la literatura médica, pero se la ha descrito en hasta un 70% de los pacientes que sufren un infarto agudo<sup>7</sup>. Como consecuencia de todo ello, la falta de

un tratamiento óptimo para la OMV continúa siendo un obstáculo para alcanzar el siguiente avance clave en la reducción de la mortalidad de los pacientes tras un infarto de miocardio.

La necesidad de diagnosticar y cuantificar la OMV es bien conocida desde hace más de tres décadas. En la angiografía coronaria, el recuento de fotogramas TIMI corregido permite evaluar la perfusión tisular contando el número de fotogramas necesarios para que el contraste alcance los puntos de referencia coronarios distales en la arteria causal. Un recuento de fotogramas TIMI corregido alto a los 90 min de la administración de un fármaco trombolítico se asocia a una evolución cardíaca adversa, a pesar de que se alcance un flujo de grado TIMI 3 angiográfico<sup>8</sup>. Otros parámetros angiográficos como el grado de tinción (*blush*) miocárdica semicuantitativo permiten estimar la reperfusión tisular mediante el grado de densidad de contraste miocárdico en la angiografía final. Estos métodos angiográficos semicuantitativos han mostrado valor pronóstico para el paciente, pero se ven limitados por su carácter invasivo, que hace que la perfusión tisular sólo pueda evaluarse inmediatamente después de alcanzar la permeabilidad epicárdica, en un momento en el que se sabe que el flujo microvascular es hiperémico. Se ha observado que se triplica la perfusión miocárdica en las primeras horas tras la angioplastia coronaria percutánea primaria de la arteria relacionada con el infarto, con una estabilización entre las 48 h y unos pocos días y una reducción a los 6 meses de alrededor del 50%<sup>9</sup>.

Así pues, las técnicas angiográficas invasivas no permiten evaluar la perfusión tisular final ni realizar un seguimiento en la mayoría de los pacientes. El momento adecuado para determinar la OMV y la capacidad de valorar el estado de perfusión tisular final son importantes. En un estudio reciente se ha indicado que solamente la OMV que persiste más allá de 1 semana predice un remodelado ventricular izquierdo adverso<sup>10</sup>. Con la ecografía miocárdica con contraste, se ha demostrado también la detección de una OMV en una parte considerable de los pacientes aunque se haya obtenido un flujo de grado TIMI 3. Sin embargo, su uso generalizado se ha visto limitado por la falta de una cobertura com-

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 1145-54

Correspondencia: Dr. R.Y. Kwong,  
Cardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's  
Hospital,  
75 Francis Street, Boston, MA 02115, Estados Unidos.  
Correo electrónico: rykwong@partners.org

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

pleta del ventrículo izquierdo, sobre todo por la visualización subóptima de la pared lateral y el mal contraste tisular. La capacidad para caracterizar los tejidos que brinda la resonancia magnética cardiaca (RMC) proporciona en la actualidad el mejor instrumento disponible para cuantificar la presencia y el grado de OMV. La RMC detecta la OMV utilizando una de dos técnicas<sup>11,12</sup>. El primer método detecta el retraso en la entrada de gadolinio en la perfusión de primer paso, lo que se denomina hipocaptación temprana. Dada la permeabilidad epicárdica existente, esta región con hipocaptación corresponde a ausencia de restablecimiento del flujo. El segundo método detecta regiones de intensidad de señal muy baja dentro de la zona del infarto de miocardio con captación tardía de gadolinio, en las imágenes obtenidas 10-15 min después de inyectarlo, en lo que se denomina OMV tardía. Aunque las determinaciones de la OMV realizadas con estas dos técnicas presentan una elevada correlación, la técnica de perfusión de primer paso temprana parece ligeramente más sensible<sup>13</sup>. Esta diferencia de prevalencia puede atribuirse a la difusión lenta y continua del contraste hacia regiones con una lesión microvascular menos grave y áreas más pequeñas de reducción de la captación de contraste en las imágenes obtenidas de forma tardía, y es probable que esté relacionada con un espectro más amplio de la OMV en la evaluación con las imágenes de captación tardía de gadolinio. Por otra parte, la OMV evaluada con la técnica de imagen de captación tardía de gadolinio tiene la ventaja de que permite la cuantificación simultánea del tamaño total del infarto y el volumen ventricular izquierdo y una relación contraste-ruido sustancialmente superior. Se ha demostrado que la OMV determinada con una y otra técnica predice el remodelado ventricular izquierdo adverso y los eventos cardiacos tras el infarto de miocardio, con una capacidad predictiva que se añade a la del tamaño del infarto<sup>14,15</sup>.

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Husser et al<sup>16</sup> determinan, utilizando como referencia la RMC, un predictor electrocardiográfico sencillo de la reperfusión microvascular. En ese estudio se incluyó a 85 pacientes consecutivos con un primer infarto de miocardio con elevación del segmento ST, en los que se llevó a cabo con éxito una intervención coronaria percutánea primaria, tras una media de 3,5 h desde el inicio del infarto. A continuación se realizaron ECG de manera seriada (hasta las 96 h) y se aplicó un protocolo detallado de RMC una media de 6 días tras el infarto. La obstrucción microvascular se definió como falta de retención de gadolinio (región oscura) en el núcleo central de un segmento rodeado de tejido que mostraba una captación tardía del gadolinio, es decir, la OMV tardía. Con el empleo de esa definición, se detectó

una OMV en el 44% de los pacientes seleccionados. Los pacientes con una OMV tardía tenían más frecuentemente infartos de cara anterior, menor edad, una presión arterial sistólica marginalmente inferior y una mayor concentración sérica de la fracción MB de la creatinina. En la RMC, los pacientes con OMV presentaron un mayor tamaño del infarto, un volumen ventricular izquierdo superior y una menor fracción de eyección ventricular izquierda. Se evaluaron varios parámetros del ECG, como la suma de la elevación del segmento ST (sumEST) y el porcentaje agregado de reducción de la sumEST (RST) en cada momento de valoración elegido. Los autores indican que la sumEST presentó un área bajo la curva significativamente mayor en cada uno de los momentos de valoración, en comparación con el grado de RST. Introduciendo un ajuste para diversas variables elegidas mediante el criterio de un valor de  $p$  univariado  $< 0,1$ , la sumEST a los 90 min de la intervención coronaria y el infarto de miocardio de cara anterior eran los únicos factores predictivos de la presencia de una OMV tardía, por lo que se proponía una regla electrocardiográfica sencilla para predecir la OMV tras la obtención de la permeabilidad epicárdica.

Se debe felicitar a los autores por su esfuerzo por evaluar de manera sistemática los cambios seriados del ECG y su asociación con el nuevo marcador de imagen que constituye la OMV en la RMC con captación tardía de contraste de gadolinio. La asociación observada de la sumEST y la OMV concuerda con lo indicado anteriormente en la literatura médica. El avance en los métodos basados en el ECG obtenido a la cabecera del enfermo para caracterizar la OMV, de manera similar a lo realizado por Husser et al en este estudio<sup>16</sup>, puede tener repercusiones importantes para la asistencia a los pacientes. En estudios previos se han investigado múltiples criterios de ECG en este sentido. La resolución del ST del ECG en  $> 50\%$  o  $> 70\%$  se ha considerado un criterio establecido de reperfusión en la era trombolítica. Sin embargo, el método de revascularización coronaria, los momentos de obtención del ECG y la definición de la reperfusión presentan diferencias entre los diversos estudios publicados. Estas diferencias en el diseño de los estudios pueden explicar en parte que el porcentaje de coincidencia observado sea tan sólo de un 40% al comparar el *blush* miocárdico con el ECG. Los puntos fuertes del diseño del estudio actual son su enfoque prospectivo, las determinaciones seriadas del ECG en el periodo más crítico de formación de la OMV tras la intervención coronaria y el uso de imágenes de RMC de contraste tardío de gadolinio, de alta calidad, para caracterizar la OMV en un intervalo de tiempo reducido y uniforme de  $6 \pm 2$  días tras la intervención coronaria.

Sin embargo, hay varias cuestiones metodológicas de este artículo que siguen siendo cuestionables. La prevalencia real de la OMV en los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST está infravalorada debido a la selección de pacientes con intervenciones coronarias percutáneas primarias realizadas con éxito y con la obtención de un flujo TIMI 3. La OMV difícilmente constituye un proceso dicotómico. A pesar de lo novedoso de la caracterización de la OMV con RMC con contraste tardío de gadolinio, en ese artículo no se tuvo en cuenta el grado cuantitativo de OMV como parámetro relevante. Habría sido útil conocer el número de pacientes en los que se realizó una trombectomía por aspiración y la influencia que tuvo esta técnica en la incidencia de la ausencia de restablecimiento del flujo. El modelo de regresión logística multivariable parecía manifiestamente sobreajustado en este estudio piloto observacional de 85 pacientes, de los que 37 (44%) presentaron una OMV en la RMC. El argumento de que la  $\text{sumEST} > 3$  mm producía una exactitud diagnóstica superior a la de la RST en la detección del OMV parece un argumento circular, puesto que ese umbral diagnóstico se estableció a partir del valor de corte óptimo de la curva de características operativas del receptor del conjunto de datos utilizado para la elaboración del modelo. Por último, los autores aportan pocos fundamentos fisiopatológicos para explicar la discrepancia observada entre la  $\text{sumEST}$  y la RST y la falta de utilidad diagnóstica de la RST en las primeras 24 h.

La forma en la que podemos tratar la OMV sigue siendo incierta. Las diversas opciones de tratamiento han sido la trombectomía con aspiración, los dispositivos de protección distal, el balón de contrapulsación intraaórtico, los inhibidores de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa, la adenosina, el nitroprusiato sódico, el verapamilo, los antagonistas de los receptores de endotelina y el nicorandil, todas ya estudiadas con diversos grados de evidencia de éxito<sup>7</sup>. Es posible que algunos de estos tratamientos novedosos resulten eficaces contra la OMV. Los métodos no invasivos para identificar a los pacientes con un aumento del riesgo cardiaco debido a una mala perfusión tisular aportarán la tan necesaria guía para la aplicación adecuada de estas terapias que permitan mejorar la perfusión tisular, pero sólo si puede establecerse un grado elevado de exactitud diagnóstica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest.* 1974;54:1496-508.
2. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med.* 1993;329:673-82.

3. Larose E, Rodés-Cabau J, Pibarot P, Rinfret S, Proulx G, Nguyen CM, et al. Predicting late myocardial recovery and outcomes in the early hours of ST-segment elevation myocardial infarction: traditional measures compared with microvascular obstruction, salvaged myocardium, and necrosis characteristics by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2459-69.
4. Gerber B, Rochitte C, Melin J, McVeigh E, Bluemke D, Wu K, et al. Microvascular obstruction and left ventricular remodeling early after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101:2734-41.
5. Rochitte C, Lima J, Bluemke D, Reeder S, McVeigh E, Furuta T, et al. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation.* 1998;98:1006-14.
6. Tarantini G, Cacciavillani L, Corbetti F, Ramondo A, Marra M, Bacchiega E, et al. Duration of ischemia is a major determinant of transmural and severe microvascular obstruction after primary angioplasty: a study performed with contrast-enhanced magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1229-35.
7. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:281-92.
8. Gibson C, Murphy S, Rizzo M, Ryan K, Marble S, McCabe C, et al. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. *Circulation.* 1999;99:1945-50.
9. Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Wu KC, Lima JA. Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting improvement of regional myocardial function in patients after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2002;106:1083-9.
10. Orn S, Manhenke C, Greve O, Larsen A, Bonarjee V, Edvardsen T, et al. Microvascular obstruction is a major determinant of infarct healing and subsequent left ventricular remodeling following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2009;30:1978-85.
11. Lima J, Judd R, Bazille A, Schulman S, Atalar E, Zerhouni E. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. *Circulation.* 1995;92:1117-25.
12. Nijveldt R, Beek AM, Hofman MB, Umans VA, Algra PR, Spreuwenberg MD, et al. Late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance evaluation of infarct size and microvascular obstruction in optimally treated patients after acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2007;9:765-70.
13. Yan AT, Gibson CM, Larose E, Anavekar NS, Tsang S, Solomon SD, et al. Characterization of microvascular dysfunction after acute myocardial infarction by cardiovascular magnetic resonance first-pass perfusion and late gadolinium enhancement imaging. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2006;8:831-7.
14. Hombach V, Grebe O, Merkle N, Waldenmaier S, Hoher M, Kochs M, et al. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J.* 2005;26:549-57.
15. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97:765-72.
16. Husser O, Bodí V, Sanchis J, Núñez J, Mainar L, Rumiz E, et al. La suma de la elevación del segmento ST predice mejor la obstrucción microvascular en pacientes tratados con éxito con una intervención coronaria percutánea primaria. Un estudio de resonancia magnética cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1145-54.