

Reperusión satisfactoria: del rescate epicárdico al miocárdico

Arnoud W.J. van 't Hof

Departamento de Cardiología. Isala Klinieken. Zwolle. Países Bajos.

El tratamiento del infarto agudo de miocardio se centró durante mucho tiempo en el restablecimiento de la permeabilidad de los vasos epicárdicos. El objetivo principal era obtener una permeabilidad rápida y persistente del vaso relacionado con el infarto^{1,2}. El ensayo de fase 1 Thrombolysis and Myocardial Infarction (TIMI) introdujo un patrón de referencia para evaluar el flujo en el vaso relacionado con el infarto tras la aplicación del tratamiento trombolítico³. En esta era de la trombolisis, la definición angiográfica de la perfusión de los vasos coronarios epicárdicos se basaba en el supuesto de que los grados 0 y 1 indicaban una oclusión efectiva y los grados 2 y 3 aportaban una reperusión suficiente. Este sistema de puntuación se ha utilizado con frecuencia para evaluar la efectividad inmediata del tratamiento de reperusión.

Algo más tarde, un estudio clave puso de relieve que solamente el flujo TIMI 3 se asociaba a una mejora de la mortalidad. Los resultados clínicos observados con el flujo TIMI 2 eran comparables a los del flujo TIMI 0 o 1^{4,5}. A partir de entonces, se consideró que la reperusión había sido satisfactoria sólo en los pacientes con un flujo TIMI 3. Los resultados de los ensayos en que se compararon diferentes agentes fibrinolíticos pusieron claramente de manifiesto que la mejor pauta trombolítica, es decir, la administración acelerada de activador de plasminógeno tisular recombinante (rtPA), producía una reperusión adecuada (flujo TIMI 2 o 3) en el 80% de los pacientes y un flujo TIMI 3 tan sólo en el 60% de los pacientes⁶. A comienzos de los años noventa se demostró que la angioplastia primaria lograba obtener un flujo TIMI 3 en un 90-95% de los pacientes, con lo que mejoraban los resultados obtenidos con la terapia fibrinolítica. Sin embargo, fue el gran avance de la ecocardiografía miocárdica con contraste lo que puso de manifiesto por primera vez que no sólo la reperusión epicárdica era deficiente con mayor frecuencia en los pa-

cientes que recibían tratamiento lítico, sino que esto se daba también en la reperusión miocárdica. La ecografía miocárdica con contraste realizada durante la intervención de angioplastia coronaria primaria y poco después de ella también confirmó que, en algunos pacientes con un flujo TIMI 3 del vaso relacionado con el infarto, el miocardio no se perfunde tras la inyección intracoronaria de microburbujas sonicadas⁷, lo que se asociaba a un aumento de la dilatación ventricular izquierda y a una peor evolución clínica⁸. Esta observación llevó a la opinión de que no sólo es importante el flujo epicárdico (representado por el grado de flujo TIMI), sino que la extensión de la reperusión miocárdica también desempeña un papel y que el tratamiento de reperusión óptimo debe tener como objetivo restablecer el flujo epicárdico y miocárdico. Se introdujo, pues, una nueva definición del éxito de la reperusión que exigía una evidencia de reperusión tanto epicárdica como miocárdica. Esto condujo de nuevo al fenómeno denominado *no-reflow* o falta de restablecimiento del flujo miocárdico, que corresponde a un estado de deterioro del flujo miocárdico a pesar del flujo normal existente en el vaso epicárdico relacionado con el infarto. Se sabe que esto se asocia a una mala evolución clínica⁹. El mecanismo fisiopatológico de la falta de restablecimiento del flujo se ha estudiado en el ser humano y en animales de laboratorio y se basa en la lesión extensa de la microcirculación del miocardio. La isquemia prolongada da lugar a la muerte celular y la liberación de varias sustancias vasoactivas y de neutrófilos que causan vasospasmo y obstrucción de las arteriolas pequeñas. Esto no lo causa sólo la isquemia, sino que puede estar relacionado también con su mejoría, es decir, con la propia reperusión, en la denominada lesión de reperusión, aunque esto se ha estudiado principalmente en modelos animales.

Sin embargo, monitorizar la falta de restablecimiento del flujo resulta difícil y muchos de los métodos actuales, como la ecocardiografía miocárdica con contraste, la ecocardiografía de estrés con dobutamina, el recuento de fotogramas de TIMI, las determinaciones del flujo intracoronario tras angioplastia, la tomografía de emisión de positrones o la resonancia magnética, no son aplicables en la práctica clínica habitual. Así pues, hay que buscar pará-

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 770-8

Correspondencia: Dr. A.W.J. van 't Hof.
Isala Klinieken, locatie Weezenlanden. Department of Cardiology.
Groot Weezenland 20. 8011 JW Zwolle. Países Bajos
Correo electrónico: v.r.C.derks@isala.nl

Full English text available from: www.revespcardiol.org

metros sencillos que puedan reflejar el grado de reperusión del miocardio.

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Ndrepepa et al¹⁰ describen la relación del grado de perfusión miocárdica (GPM) y los índices de rescate miocárdico, evaluado mediante tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) antes y después de la reperusión. El GPM, al igual que el grado de *blush* (opacificación) del miocardio (GBM), es un parámetro que refleja la amplitud de la reperusión del miocardio. La única diferencia está en que el GPM TIMI pondera también la rapidez de desaparición del contraste de la microcirculación. Se ha demostrado que ambos parámetros son factores predictivos independientes de la mortalidad a corto y largo plazo^{11,12}. La opacificación o perfusión del tejido miocárdico refleja el llenado con contraste de las arteriolas pequeñas del miocardio. Esta opacificación está presente en todas las angiografías coronarias diagnósticas y se ha utilizado en estudios realizados para calcular la reserva de flujo miocárdico¹³. Una disminución de la opacificación del tejido miocárdico indica que parte del flujo epicárdico circunvala la microcirculación y fluye directamente hacia una de las venas cardiacas mayores. Así pues, es cuestionable que puedan coexistir un flujo TIMI «normal» y ausencia de *blush* miocárdico. El grupo de Múnich ha demostrado anteriormente que ningún paciente con un flujo TIMI < 3 presentaba una reperusión miocárdica óptima (GPM 3)¹⁴.

Ese grupo ha indicado ahora que, en pacientes con una reperusión epicárdica satisfactoria (flujo TIMI 3) tras una intervención coronaria percutánea (ICP) primaria, la reducción de la perfusión miocárdica se asoció a una disminución del rescate miocárdico y un mayor tamaño del infarto. Todas las angiografías se evaluaron en un segundo tiempo en un laboratorio central por evaluadores independientes. Una observación muy interesante fue que el índice de rescate miocárdico y la mortalidad a largo plazo no diferían en los pacientes con GPM 2 o GPM 0-1. Esto indica que toda reducción de la reperusión miocárdica es perjudicial, de manera similar a la observación de que toda reducción del flujo epicárdico se asocia a una mala evolución. Por consiguiente, la reperusión satisfactoria debe definirse como un flujo TIMI 3 combinado con un GPM 3. En el estudio de Ndrepepa et al, esta reperusión óptima se observó en la gran mayoría de los pacientes (66%). Hubo un deterioro grave de la reperusión miocárdica (GPM 0-1) en el 18% de los pacientes. La primera publicación sobre el GBM indicó que había un GBM 0-1 en el 30% de los pacientes; sin embargo, ese ensayo incluía también a pacientes con un flujo TIMI < 3¹¹. En una publica-

ción posterior, se indicó que el 11% de los pacientes presentaban un deterioro grave del GBM a pesar del flujo TIMI 3¹⁵. Podría llegarse a la conclusión de que entre el 10 y el 30% de los pacientes presentan un deterioro de la reperusión miocárdica a pesar de que haya una reperusión epicárdica satisfactoria. Esta diferencia en la tasa de mala reperusión miocárdica tras una ICP satisfactoria probablemente se relaciona con que el GPM TIMI evalúa también la desaparición del contraste de los capilares y el *blush* solamente en la fase de opacificación inicial de la microcirculación. Otra limitación de los dos parámetros de evaluación es la reproducibilidad de las determinaciones. Las variabilidades en el observador y entre observadores oscilan entre el 85 y el 95%. Recientemente se ha desarrollado una forma más objetiva de evaluar el *blush* o la reperusión del miocardio, basada en una cuantificación asistida por ordenador, a la que se denomina Qube¹⁶. Con el empleo del Qube se evalúa tanto la entrada como la desaparición del contraste. Se ha observado que el Qube permitió diferenciar mejor la reperusión miocárdica y predecir la evolución clínica en los pacientes con un flujo TIMI 3 y una buena opacificación miocárdica (GBM 2 o 3).

Una observación muy interesante en el trabajo de Ndrepepa et al es que los pacientes con una reducción del GPM tras una ICP presentaban una porción necrótica más grande del defecto de perfusión inicial en la imagen de SPECT basal y, además, que estos pacientes acudían más tardíamente. Esta identificación de un núcleo necrótico más grande antes del tratamiento de reperusión concuerda con la observación de que el 40% de los pacientes con infarto agudo de miocardio presentan coágulos ocluyentes mucho más antiguos e indica que el deterioro de la reperusión miocárdica en estos pacientes podría deberse a una obstrucción repetida de larga evolución antes de la oclusión definitiva del vaso sanguíneo¹⁷.

Los investigadores alemanes demostraron también que la reperusión miocárdica reducida se asociaba a una mayor área de tejido en riesgo (miocardio en peligro). Ésta probablemente sea la razón de que los pacientes con infartos de cara anterior y los pacientes con signos de insuficiencia cardiaca presentaran una reperusión miocárdica menos óptima. Estos datos concuerdan con los de un estudio previo en el que se demostró que la mala evolución clínica de los pacientes con insuficiencia cardiaca inicial está relacionada con la mala opacificación o perfusión del miocardio¹⁸.

Lamentablemente, los investigadores alemanes no indican si se utilizó aspiración mecánica en esta cohorte de pacientes. El ensayo Thrombus Aspiration During Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction (TAPAS) (con el GBM

como variable principal) ha indicado que la aspiración del trombo con el catéter Export (Medtronic) produce una mejoría significativa del *blush* miocárdico. La incidencia de GBM 0-1 se redujo del 26,3 al 17,1%. Este uso habitual de aspiración mecánica del trombo se asoció a una mortalidad cardiaca al año significativamente inferior. Esta observación podría extrapolarse al trabajo de Ndrepepa et al, que han demostrado minuciosamente la relación entre GBM o GPM y rescate miocárdico. Debe felicitarse a los investigadores por estas observaciones y por resaltar que solamente puede rescatarse el tejido viable. Por consiguiente, el esfuerzo debe centrarse en diagnosticar el infarto agudo de miocardio lo antes posible, preferiblemente en la ambulancia, donde pueden administrarse agentes antitrombóticos y antiagregantes plaquetarios eficaces, para mejorar la reperusión antes de la llegada del paciente al laboratorio de cateterismo. El tiempo equivale a músculo y rescate miocárdico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, Sorensen SG, Menlove RL, for the TEAM-3 investigators. TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for acute myocardial infarction. Ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 study. *Circulation*. 1993;87:1829-39.
2. Lincoff AM, Topol EJ. Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? *Circulation*. 1993;87:1792-805.
3. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, et al. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase 1: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation*. 1987;76:723-5.
4. Lenderink T, Simoons M, Es van G, Werf van de F, Verstraete M, Arnold AE, for the European Cooperative Study Group. Benefit of thrombolytic therapy is sustained throughout five years and is related to TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 flow at discharge. *Circulation*. 1995;92:1110-6.
5. Lincoff AM, Topol EJ, Califf RM, Sigmon KN, Lee KL, Ohman EM, et al, for the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction study group. Significance of a coronary artery with thrombolysis in myocardial infarction grade 2 flow "patency" (outcome in the thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction trials). *Am J Cardiol*. 1995;75:871-6.
6. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival, after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:1615-22.
7. Ito H, Okamura A, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1996;93:1993-9.
8. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, et al. Clinical implications of the "no reflow" phenomenon. *Circulation*. 1996;93:223-8.
9. Morishima I, Sone T, Mokuno S, Taga S, Shimauchi A, Oki Y, et al. Clinical significance of no-reflow phenomenon observed on angiography after successful treatment of acute myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J*. 1995;130:239-43.
10. Ndrepepa G, Mehilli J, Tiroch K, Fusaro M, Kufner S, Ellert J, et al. Grado de perfusión miocárdica, índices de recuperación miocárdica y mortalidad a largo plazo en pacientes con infarto agudo de miocardio y restablecimiento completo del flujo sanguíneo epicárdico tras intervención coronaria percutánea primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:770-8.
11. Van 't Hof AWJ, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JCA, De Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation*. 1998;97:2302-6.
12. 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.
13. Suryapranata H, Zijlstra F, MacLeod DC, Van den Brand M, De Feyter PJ, Serruys PW. Predictive value of reactive hyperemic response on reperfusion on recovery of regional myocardial function after coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1994;89:1109-17.
14. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA, et al. Five year prognostic value of no-reflow phenomenon after PTCA in acute MI. *J Am Coll Cardiol*. 2010 [en prensa].
15. Henriques JP, Zijlstra F, Van 't Hof AWJ, De Boer MJ, Dambrink JHE, Gosselink ATM, et al. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation*. 2003;107:2115-9.
16. Vogelzang M, Vlaar PJ, Svilaas T, Amo D, Nijsten MW, Zijlstra F. Computer-assisted myocardial blush quantification after percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction: a substudy from the TAPAS trial. *Eur Heart J*. 2009;30:594-9.
17. Kramer MC, Van der Wal AC, Koch KT, Ploegmakers JP, Van der Schaaf RJ, Henriques JP, et al. Presence of older thrombus is an independent predictor of long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2008;118:1810-6.
18. De Luca G, Van 't Hof AWJ, De Boer MJ, Hoorntje JCA, Gosselink ATM, Dambrink JHE, et al. Impaired myocardial perfusion is a major explanation of the poor outcome observed in patients undergoing primary angioplasty for ST-segment-elevation myocardial infarction and signs of heart failure. *Circulation*. 2004;109:958-61.