

## Valor pronóstico de marcadores no invasivos de reperfusión coronaria frente a flujo TIMI 3 en pacientes tratados con angioplastia primaria

María A. García Barsotti, Ramón Corbalán Herreros, Carolina Nazzal Nazal, Eugenio Marchant Díaz, Pablo Castro Gálvez, Osvaldo Pérez Pérez y Germán Larraín González

Departamento de Enfermedades Cardiovasculares. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

**Introducción y objetivos.** La angioplastia primaria ha resultado ser el tratamiento más eficaz para pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM). Tanto la obtención de un flujo coronario óptimo, grado TIMI 3, como la asociación de indicadores no invasivos de reperfusión coronaria han demostrado ser métodos útiles para predecir el pronóstico inmediato y a medio plazo de pacientes con IAM tratados con trombólisis o angioplastia primaria. El objetivo es comparar el valor pronóstico del flujo TIMI 3 con la asociación de indicadores no invasivos de reperfusión coronaria (disminución del supradesnivel del segmento ST > 50% a los 90 min, inversión de la onda T dentro de las 24 h y elevación máxima de la creatinina [CK] < 12 h postangioplastia primaria) en la evolución intrahospitalaria y a medio plazo en pacientes con un infarto de miocardio reciente tratados con angioplastia primaria.

**Pacientes y método.** Se analizó a 172 pacientes consecutivos con IAM y supradesnivel del ST tratados con angioplastia primaria durante las primeras 12 h de evolución e ingresados en el Hospital de la Universidad Católica entre enero de 1997 y diciembre de 2002. La edad promedio fue  $61 \pm 13$  años, el 77% eran hombres y el 56% presentó un IAM anterior.

**Resultados.** La mortalidad intrahospitalaria de esta serie fue de 3,6%; el 16,6% desarrolló insuficiencia cardíaca y el 11,1% de la población analizada presentó arritmias complejas durante la hospitalización.

Se consideró como criterio de reperfusión exitosa la presencia de 2 o más indicadores de reperfusión y para los criterios angiográficos de recanalización se utilizó la clasificación de TIMI. En el 87,7% se obtuvo una reperfusión exitosa y en el 87% se obtuvo un flujo TIMI 3. No hubo concordancia significativa entre ambos métodos (índice kappa = 0,012). El análisis multivariado (ajustado por edad, sexo, factores de riesgo, localización y tiempo de evolución del infarto, frecuencia cardíaca y presión arterial de ingreso, CK al ingreso, número de vasos con este-

nosis > 70%, valor máximo de CK) demostró que tanto la reperfusión exitosa como el flujo TIMI 3 resultaron ser protectores frente a la mortalidad intrahospitalaria (*odds ratio* [OR] = 0,028; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,003-0,268, y OR = 0,104; IC del 95%, 0,019-0,563, respectivamente). Sin embargo, sólo la reperfusión exitosa resultó ser protectora frente a la insuficiencia cardíaca y las arritmias complejas en la evolución intrahospitalaria y en la mortalidad a medio plazo al ajustar por ambos criterios en el análisis multivariado.

**Conclusión.** Se confirma que tanto el flujo TIMI 3 como la reperfusión coronaria exitosa evaluada a través de indicadores no invasivos tienen un valor pronóstico independiente en pacientes con IAM tratados con angioplastia primaria. Sin embargo, la reperfusión coronaria exitosa resultó ser un indicador de pronóstico independiente para la mortalidad intrahospitalaria y a medio plazo, el desarrollo de insuficiencia cardíaca y arritmias complejas. Los indicadores no invasivos de reperfusión coronaria debieran emplearse en forma complementaria a la angiografía en estos pacientes.

**Palabras clave:** Infarto de miocardio. Angioplastia coronaria. Reperfusión.

### Prognostic Value of Noninvasive Markers of Coronary Reperfusion Compared to TIMI 3 Flow in Patients Treated With Primary Angioplasty

**Introduction and objectives.** The aim of this study was to compare the prognostic value of TIMI 3 flow versus noninvasive markers of coronary artery reperfusion on the outcome of patients with a recent acute myocardial infarction (AMI) treated with primary angioplasty.

**Patients and method.** We analyzed 172 consecutive patients with AMI and ST-segment elevation, who were treated with primary angioplasty within 12 hours of admission. Mean age was  $61 \pm 13$  years, 77% were men, and 56% had a history of previous AMI.

**Results.** In-hospital mortality was 3.6%; 16.6% developed heart failure, and 11.1% had complex arrhythmias during their hospital stay. The noninvasive criterion for successful reperfusion was the presence of two or more

Correspondencia: Dr. R. Corbalán  
H. Marcoleta 367. 6.º piso. 6510260 Santiago, Chile.  
Correo electrónico: corbalan@med.puc.cl

Recibido el 23 de junio de 2003.  
Aceptado para su publicación el 16 de abril de 2004.

markers of reperfusion based on ECG changes or CK levels after angioplasty. Reperfusion was successful in 87.7% of the patients, and TIMI 3 flow was achieved in 87%. There was no significant concordance between the two methods ( $\kappa$  index = 0.012). Multivariate analysis showed that both successful reperfusion (OR=0.028; 95% CI, 0.003-0.268) and TIMI 3 flow (OR=0.104; 95% CI, 0.019-0.563) were protective for in-hospital mortality. However, in the multivariate analysis only successful reperfusion was a protective factor for heart failure and complex arrhythmias.

**Conclusion.** Our findings confirm that both TIMI 3 flow and successful coronary reperfusion evaluated non-invasively show independent prognostic value in patients with AMI treated with primary angioplasty. Noninvasive markers of coronary reperfusion should be used as complementary to angiography in these patients.

**Key words:** *Myocardial infarction. Coronary angioplasty. Reperfusion.*

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

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento del infarto de miocardio (IAM) con angioplastia primaria ha resultado ser la mejor alternativa terapéutica al obtener un restablecimiento precoz y óptimo del flujo coronario. Ello ha resultado en una reducción significativa de la mortalidad en comparación con el tratamiento mediante trombólisis<sup>1-3</sup>. El éxito de la angioplastia primaria se atribuye a la pronta obtención de un flujo coronario óptimo después de la recanalización de la arteria, grado TIMI 3, que se asocia a un mejor pronóstico inmediato y a medio plazo<sup>4-6</sup>.

Sin embargo, diversos investigadores han demostrado mediante distintas técnicas no invasivas que la restitución del flujo coronario no es garantía de una reperfusión tisular óptima<sup>7</sup>. Ello puede ser consecuencia de un daño en la microcirculación causado por embolización de partículas fragmentadas del trombo que ocluye la arteria o bien de una alteración del metabolismo tisular debido a la isquemia prolongada<sup>8</sup>. La reperfusión miocárdica fallida por obstrucción microvascular puede, a su vez, derivar en una falta de recuperación de la función contráctil en la zona infartada y en un peor pronóstico<sup>9,10</sup>.

Nuestro grupo ha reportado previamente que la reperfusión miocárdica satisfactoria, evaluada por marcadores no invasivos como la resolución del supradesnivel de ST, la inversión temprana de la onda T y el tiempo en alcanzar valores máximos de elevación enzimática, se asocia a un riesgo significativamente más bajo de desarrollar insuficiencia cardíaca, muerte intrahospitalaria y a medio plazo en pacientes con infarto de miocardio tratados con trombólisis y con angioplastia primaria<sup>11,12</sup>.

En el presente trabajo hemos comparado en forma prospectiva el valor pronóstico, para la aparición de complicaciones a corto y medio plazo, de los índices no invasivos de reperfusión coronaria con el flujo coronario grado TIMI 3 en pacientes con IAM tratados con angioplastia primaria.

## PACIENTES Y MÉTODO

### Pacientes

Estudiamos a 172 pacientes que ingresaron consecutivamente con un IAM de menos de 12 h de evolución y que fueron sometidos a angioplastia primaria en el Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile. El período de estudio comprende desde junio de 1997 a diciembre del 2000. Todos los pacientes incluidos tenían dolor anginoso de más de 30 min de duración y supradesnivel del segmento ST  $\geq$  1 mm en 2 o más derivaciones electrocardiográficas contiguas. Se excluyó a los pacientes con bloqueo completo de la rama izquierda y aquellos con shock cardiogénico. Al ingreso al servicio de urgencias todos los pacientes recibieron aspirina en dosis de 500 mg y se les administró heparina por vía intravenosa hasta alcanzar un tiempo de coagulación activado de aproximadamente 300 s durante la angioplastia. Cuando se implantó un *stent* intracoronario, los pacientes continuaron recibiendo clopidogrel o ticlopidina por 4 semanas. En el período postinfarto se utilizó bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina según los criterios de la medicina basada en la evidencia.

### VARIABLES CLÍNICAS

Las siguientes variables fueron analizadas en todos los pacientes: *a*) factores de riesgo coronario: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, tabaquismo e historia familiar de enfermedad coronaria, que se consideró positiva en casos de infarto de miocardio antes de los 55 años en un pariente directo; *b*) características clínicas y demográficas: edad, sexo, historia personal de enfermedad coronaria, localización y tiempo de evolución del infarto, frecuencia cardíaca y presión arterial sistólica al ingreso; *c*) marcadores de daño miocárdico: creatinina (CK) total al ingreso y a las 6, 12 y 24 h; *d*) características angiográficas: arteria coronaria causante del infarto, flujo TIMI postangioplastia, número de vasos con estenosis  $\geq$  70% y uso de *stent*.

### Indicadores no invasivos de reperfusión miocárdica

A todos los pacientes se les realizaron un electrocardiograma y determinaciones de CK y fracción MB de la CK (CK-MB) al ingreso. El electrocardiograma se registró en condiciones basales y se repitió 90 min

después de la angioplastia. Se tomaron nuevos electrocardiogramas y muestras de sangre para la determinación de las enzimas cardíacas a las 6, 12 y 24 h de evolución. El electrocardiograma de ingreso sirvió de referencia para estimar el grado de elevación máxima del segmento ST. Este último se calculó a 8 centésimas de segundo después del punto J y en la derivación con supradesnivel máximo. Se estimó que la onda T estaba invertida en las derivaciones correspondientes del infarto cuando alcanzó > 1 mm por debajo de la línea isoelectrica (segmento T-P) en las derivaciones del infarto. Se evaluó el tiempo en alcanzar el valor máximo de CK. De acuerdo con los criterios publicados previamente<sup>11,12</sup>, los pacientes fueron clasificados en 2 categorías: *a*) reperfusión miocárdica exitosa, en caso de cumplir al menos 2 de los 3 criterios siguientes: resolución del supradesnivel del segmento ST > 50% dentro de los primeros 90 min postangioplastia, inversión de la onda T en las derivaciones electrocardiográficas del infarto dentro de las primeras 24 h y valores máximos de CK en las primeras 12 h después del procedimiento; *b*) reperfusión fallida, al cumplir 2 de 3 de los siguientes criterios: persistencia de la elevación del segmento ST, onda T positiva en las derivaciones electrocardiográficas del infarto y elevación máxima de CK después de las 12 h de la angioplastia. La reelevación asintomática del segmento ST y la positividad de la onda T dentro de las 24 h del procedimiento se clasificó también como criterio de reperfusión fallida.

### Criterios de angioplastia exitosa y flujo coronario TIMI

De acuerdo con la clasificación del grupo TIMI, los flujos coronarios postangioplastia se clasificaron en grado 0, ausencia de flujo más allá de la obstrucción; grado 1, el medio de contraste opacifica la arteria coronaria sin llenado distal; grado 2, opacificación de toda la arteria coronaria a una velocidad lenta, y grado 3, flujo coronario normal<sup>13</sup>. Se consideró como angioplastia exitosa cuando se obtuvo un flujo coronario TIMI 3 y la estenosis residual fue menor de 30%.

### Análisis de acontecimientos post-IAM

1. Eventos cardiovasculares intrahospitalarios: fallecimiento, desarrollo de insuficiencia cardíaca (grado Killip  $\geq 2$ ) y arritmias cardíacas complejas (fibrilación auricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, nuevos bloqueos de rama y bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado) desde el ingreso.

2. Eventos cardiovasculares a los 6 meses de evolución (seguimiento por controles clínicos directos, consulta a los médicos tratantes o telefónico): fallecimiento, desarrollo de insuficiencia cardíaca, rehospitalización por insuficiencia cardíaca y angina recurrente.

### Análisis estadístico

Los datos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar (DE) y porcentaje. Para el análisis univariado utilizamos la prueba de  $\chi^2$  y la prueba exacta de Fisher para comparar variables categóricas. Las variables continuas se analizaron con la prueba de la t de Student. Para el análisis de concordancia entre la reperfusión no invasiva y la angioplastia exitosa se utilizó el índice kappa.

El análisis multivariado de acontecimientos intrahospitalarios (fallecimiento, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular o taquicardia ventricular) y de complicaciones a medio plazo (desarrollo de insuficiencia cardíaca, hospitalización por insuficiencia cardíaca o angina recurrente) se efectuó mediante regresión logística. En el análisis multivariado se incluyeron todas las variables de importancia clínica (edad, sexo, factores de riesgo coronario, localización del infarto, tiempo de evolución, frecuencia cardíaca, presión arterial de ingreso, CK al ingreso, número de vasos con estenosis  $\geq 70\%$ , flujo TIMI postangioplastia, valor máximo de CK total, reperfusión exitosa o fallida) que tuvieran un valor de  $p \leq 0,05$  en el análisis univariado. Al mismo tiempo, se efectuó un análisis multivariado en el que se analizó de forma independiente sólo el flujo TIMI 3 o sólo la reperfusión exitosa con las otras variables confusoras. Para el análisis de mortalidad a medio plazo se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

### RESULTADOS

Se realizó angioplastia primaria a los 172 pacientes de esta serie. Se obtuvo flujo TIMI 3 en 150 (87%) de ellos. Hubo reperfusión exitosa, de acuerdo con los marcadores no invasivos, en 151 (87,7%) pacientes y reperfusión fallida en los 21 restantes. En la tabla 1 se muestran las características demográficas, clínicas y angiográficas de los pacientes. Un total de 139 pacientes tuvieron simultáneamente flujo TIMI 3 y reperfusión exitosa, pero no se encontró concordancia entre ambos métodos, ya que el índice kappa fue sólo de 0,012 (no significativo).

En las tablas 2 y 3 se muestran las características de los pacientes según tuvieran flujo TIMI 3 o reperfusión exitosa. Se aprecia que en los pacientes con reperfusión fallida hubo una significativamente mayor proporción de pacientes con infarto anterior.

### Análisis de eventos intrahospitalarios

*Muerte intrahospitalaria.* La mortalidad intrahospitalaria global fue de 3,65%. En el grupo de pacientes con reperfusión exitosa la mortalidad intrahospitalaria fue de 0,79% y en los pacientes con reperfusión fallida, de 22,2% ( $p < 0,001$ ).

**TABLA 1. Características demográficas, clínicas y angiográficas de 172 pacientes sometidos a angioplastia primaria**

|                                    |               |
|------------------------------------|---------------|
| Edad (años, media ± DE)            | 61 ± 13       |
| Edad > 70 años                     | 46 (27%)      |
| Varones                            | 132 (77%)     |
| Hipertensión arterial              | 77 (45%)      |
| Diabetes mellitus                  | 25 (15%)      |
| Dislipemia                         | 65 (38%)      |
| Tabaquismo                         | 73 (43%)      |
| Antecedentes coronarios personales | 27 (16%)      |
| Localización anterior              | 83 (48%)      |
| Tiempo inicio de síntomas-PTCA (h) | 4,65 ± 2,52   |
| PAS al ingreso (mmHg)              | 136 ± 27      |
| FC al ingreso (lat/min)            | 77 ± 17       |
| CK total al ingreso (U/l)          | 349 ± 622     |
| Valor máximo CK total (U/l)        | 3.443 ± 2.481 |
| Estenosis > 70% en más de 2 vasos  | 51 (30%)      |
| Uso de <i>stent</i>                | 137 (80%)     |
| Flujo TIMI 3 post-PTCA             | 150 (87%)     |

DE: desviación estándar; CK: creatinina; FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica; PTCA: angioplastia coronaria.

**TABLA 2. Características clínicas de los pacientes que tuvieron índices no invasivos de reperfusión miocárdica**

|                                    | Sí (n = 151)  | No (n = 21)       |
|------------------------------------|---------------|-------------------|
| Edad (años, media ± DE)            | 60,5 ± 14     | 64,7 ± 15         |
| Varones (%)                        | 79,5          | 72,2              |
| Hipertensión arterial (%)          | 44,1          | 55,5              |
| Diabetes mellitus (%)              | 17,3          | 16,7              |
| Dislipemia (%)                     | 45,6          | 22,2              |
| Tabaquismo (%)                     | 46,8          | 50,0              |
| Antecedentes coronarios (%)        | 15,2          | 5,6               |
| Tiempo inicio de síntomas-PTCA (h) | 4,8 ± 2,7     | 4,07 ± 1,6        |
| PAS al ingreso (mmHg)              | 134 ± 26      | 143 ± 26          |
| FC al ingreso (lat/min)            | 75 ± 15       | 80 ± 21           |
| CK total al ingreso (U/l)          | 390 ± 716     | 229 ± 219         |
| Valor máximo CK total (U/l)        | 3.391 ± 2.447 | 4.164 ± 4.805     |
| Estenosis > 70% en > 2 vasos (%)   | 77,2          | 70,6              |
| Uso de <i>stent</i>                | 73,5          | 77,8              |
| Localización anterior              | 47,2          | 83,3 <sup>a</sup> |
| Flujo TIMI 3                       | 87,3          | 88,2              |

DE: desviación estándar; CK: creatinina; FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica; PTCA: angioplastia coronaria.

<sup>a</sup>p < 0,004.

Del análisis de regresión logística univariado se desprende que las condiciones que aumentaron significativamente el riesgo de muerte intrahospitalaria fueron: mayor edad, edad mayor de 70 años y el valor máximo de CK total (p ≤ 0,05). En el análisis multivariado resultaron factores significativamente protectores frente a la muerte intrahospitalaria el flujo TIMI 3 postangioplastia (OR = 0,104; IC del 95%, 0,019-0,563) y la reperfusión exitosa (OR = 0,028; IC del 95%, 0,003-0,268) (tabla 2). Cuando se introdujeron los 2 indica-

**TABLA 3. Características clínicas de los pacientes que tuvieron flujo TIMI 3**

|                                    | Sí (n = 150)  | No (n = 22)   |
|------------------------------------|---------------|---------------|
| Edad (años, media ± DE)            | 61 ± 13       | 66 ± 13       |
| Sexo masculino (%)                 | 75,5          | 73,7          |
| Hipertensión arterial (%)          | 44,6          | 52,6          |
| Diabetes mellitus (%)              | 16,5          | 5,3           |
| Dislipemia (%)                     | 39,6          | 42,1          |
| Tabaquismo (%)                     | 48,9          | 31,6          |
| Antecedentes coronarios (%)        | 14,1          | 16,1          |
| Tiempo inicio de síntomas-PTCA (h) | 4,7 ± 2,6     | 4,2 ± 1,6     |
| Localización anterior (%)          | 50,3          | 36,8          |
| PAS al ingreso (mmHg)              | 136 ± 28      | 136 ± 20      |
| FC al ingreso (lat/min)            | 76 ± 16       | 80 ± 21       |
| CK total al ingreso (U/l)          | 381 ± 748     | 205 ± 235     |
| Valor máximo CK total (U/l)        | 3.494 ± 2.557 | 3.466 ± 2.131 |
| Estenosis > 70% en > 2 vasos (%)   | 75,7          | 70,6          |
| Uso de <i>stent</i> (%)            | 75,4          | 68,4          |

DE: desviación estándar; CK: creatinina; FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica; PTCA: angioplastia coronaria.

**TABLA 4. Análisis multivariado del valor pronóstico independiente del flujo TIMI 3 y de la reperfusión exitosa<sup>a</sup>**

|                           | OR    | IC del 95%  | p     |
|---------------------------|-------|-------------|-------|
| <b>TIMI 3</b>             |       |             |       |
| Muerte IH                 | 0,038 | 0,002-0,696 | 0,03  |
| Insuficiencia cardíaca IH | 0,315 | 0,091-1,086 | NS    |
| Arritmias IH              | 0,215 | 0,065-0,718 | 0,01  |
| Muerte a largo plazo      | 0,556 | 0,081-3,799 | NS    |
| <b>Reperfusión</b>        |       |             |       |
| Muerte IH                 | 0,038 | 0,004-0,393 | 0,006 |
| Insuficiencia cardíaca IH | 0,234 | 0,079-0,691 | 0,005 |
| Arritmias IH              | 0,257 | 0,086-0,766 | 0,01  |
| Muerte a largo plazo      | 0,055 | 0,008-0,399 | 0,004 |

IC: intervalo de confianza; IH: intrahospitalaria; OR: *odds ratio*.

<sup>a</sup>Ajustado por edad, sexo, factores de riesgo, localización del infarto, CK al ingreso, frecuencia cardíaca y presión arterial al ingreso.

dores de reperfusión, flujo TIMI 3 e índices no invasivos, en un mismo modelo ajustado por variables confusoras, tanto el flujo TIMI 3 (OR = 0,062; IC del 95%, 0,004-0,846) como los indicadores no invasivos (OR = 0,026; IC del 95%, 0,002-0,373) seguían asociándose con menor riesgo de muerte intrahospitalaria. La mayor edad se mantuvo como un factor de riesgo, en el límite de la significación (OR = 1,0004; IC del 95%, 1,000-1,611). En la tabla 4 se muestran los resultados del análisis independiente del flujo TIMI 3 y de la reperfusión exitosa, y se confirma que ambos criterios son significativamente protectores frente a la mortalidad intrahospitalaria.

**Insuficiencia cardíaca intrahospitalaria.** La proporción de pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca intrahospitalaria fue de 16,6%. En el análisis de regresión logística univariado los factores predictores significativos de insuficiencia cardíaca fueron: la edad (OR = 1,05; IC del 95%, 1,014-1,087), la edad mayor de 70 años (OR = 5,11; IC del 95%, 2,11-12,36) y el valor máximo de CK (OR = 1,000; IC del 95%, 1,0001-1,0004). Fueron factores significativamente protectores frente a la insuficiencia cardíaca intrahospitalaria la reperfusión exitosa (OR = 0,315; IC del 95%, 0,128-0,774) y el flujo TIMI 3 postangioplastia (OR = 0,316; IC del 95%, 0,105-0,952).

Del análisis multivariado de la insuficiencia cardíaca intrahospitalaria, sólo la presencia de reperfusión exitosa fue significativamente protectora (OR = 0,234; IC del 95%, 0,079-0,691). En este análisis se mantuvieron como variables de riesgo significativo la edad mayor de 70 años (OR = 7,032; IC del 95%, 2,298-21,532) y los valores máximos de CK total (OR = 1,003; IC del 95%, 1,001-1,005). Cuando se analizaron en forma independiente el flujo TIMI 3 y la reperfusión exitosa, se confirmó la protección significativa de esta última (tabla 4).

**Desarrollo intrahospitalario de fibrilación auricular, taquicardia ventricular o bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado.** La proporción de estos trastornos del ritmo fue de 11,1%. Del análisis de regresión logística univariado, sólo resultaron ser factores de riesgo significativo la edad mayor de 70 años (OR = 4,008; IC del 95%, 1,465-10,963) y el aumento de la edad (OR = 1,058; IC del 95%, 1,014-1,104). Resultaron factores significativamente protectores la reperfusión exitosa (OR = 0,269; IC del 95%, 0,095-0,763) y el flujo TIMI 3 postangioplastia (OR = 0,176; IC del 95%, 0,055-0,56).

En el análisis multivariado, sólo la presencia de reperfusión exitosa resultó ser un factor significativamente protector frente a estas arritmias (OR = 0,257; IC del 95%, 0,086-0,796) y la edad mayor de 70 años se mantuvo como un significativo factor de riesgo. Sin embargo, al introducir ambas variables de forma independiente en el análisis multivariado comprobamos que tanto el flujo TIMI 3 como los índices no invasivos fueron significativamente protectores frente al desarrollo de estas complicaciones.

## SEGUIMIENTO

Se obtuvo un seguimiento promedio de 13 meses (intervalo, 0-39 meses) en el 86% de los pacientes sobrevivientes. No hubo diferencias en las características clínicas de los pacientes que completaron su seguimiento y aquellos de los que no obtuvimos información por pérdida de contacto con nuestra institución.

## Mortalidad a medio plazo

La mortalidad global a medio plazo fue del 7,2%. En el análisis univariado resultó ser factor de riesgo para mortalidad a medio plazo la edad mayor de 70 años (OR = 5,69; IC del 95%, 1,470-22,033;  $p < 0,05$ ). El único factor protector frente a la mortalidad a medio plazo fue la reperfusión exitosa (OR = 0,012; IC del 95%, 0,001-0,100;  $p < 0,01$ ). El flujo TIMI 3 postangioplastia no modificó el riesgo de mortalidad a medio plazo. En el análisis multivariado, se mantuvo como factor protector la reperfusión exitosa (OR = 0,09; IC del 95%, 0,020-0,411;  $p < 0,01$ ) y como factor de riesgo la edad mayor de 70 años (OR = 8,089; IC del 95%, 1,630-40,176;  $p < 0,05$ ). Esto se confirmó al analizar en forma independiente el flujo TIMI 3 y los indicadores no invasivos con las otras variables confusoras (tabla 4).

## Desarrollo de insuficiencia cardíaca, hospitalización por insuficiencia cardíaca o angina recurrente

La combinación de estos acontecimientos se presentó en el 20,5% de los pacientes en el seguimiento a medio plazo.

En el análisis univariado, la edad mayor de 70 años fue un factor de riesgo (OR = 2,875; IC del 95%, 1,14-7,252;  $p < 0,05$ ). En el análisis multivariado, el antecedente personal de enfermedad coronaria resultó ser un factor de riesgo significativo para desarrollar insuficiencia cardíaca, hospitalización por insuficiencia cardíaca o angina recurrente ( $p < 0,05$ ). La reperfusión exitosa y el flujo TIMI 3 no tuvieron impacto en el desarrollo de estas complicaciones a largo plazo.

## DISCUSIÓN

En nuestra serie de 172 pacientes con IAM tratados con angioplastia primaria se obtuvo un flujo TIMI 3 en el 87% de los casos y una reperfusión miocárdica exitosa, evaluada por marcadores no invasivos, en el 87,7%. Estos resultados se asociaron a una baja mortalidad, lo que es concordante con lo comunicado en otras series de pacientes tratados con angioplastia primaria<sup>1-3</sup>. Al mismo tiempo, se demuestra que obtener un flujo coronario óptimo mejora significativamente la mortalidad y el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca intrahospitalarias, asociado a un menor tamaño del infarto<sup>4,14</sup>. Lo más interesante es comprobar que en el análisis multivariado la reperfusión exitosa y el flujo coronario TIMI 3 se asociaron a una menor mortalidad intrahospitalaria. Sin embargo, sólo la reperfusión miocárdica exitosa resultó ser protectora frente al desarrollo de insuficiencia cardíaca y de arritmias cardíacas complejas intrahospitalarias y de muerte a medio plazo.

En diversos estudios clínicos se ha demostrado que el éxito del restablecimiento de la circulación coronaria, ya sea mediante trombólisis o angioplastia, depende de lograr una reperfusión coronaria óptima tisular y de la microcirculación<sup>15</sup>. El primer trabajo en destacar la importancia de la reperfusión coronaria fue el de Ito et al<sup>9</sup>, quienes utilizaron la ecocardiografía de contraste en pacientes con infarto de pared anterior tratados con angioplastia y demostraron que en el 25% de los casos en que se había obtenido un flujo epicárdico anterógrado normal, no se logró restablecer la reperfusión. Con posterioridad, y utilizando otros métodos no invasivos como resonancia magnética y tomografía computarizada por emisión de fotones simples miocárdica con <sup>99</sup>Tc-sestamibi, además de ecocardiografía de contraste, diversos autores han confirmado este hallazgo<sup>16-18</sup>. Esta falta de reperfusión tisular fue descrita por primera vez en un modelo experimental por Kloner et al<sup>19</sup> y se conoce en la literatura como el fenómeno de «no reflow»<sup>9</sup>. Como causas para explicar este fenómeno, se ha propuesto una disfunción microvascular producida por daño endotelial, obstrucción capilar por neutrófilos, espasmo arteriolar y microembolias plaquetarias<sup>20,21</sup>.

El método no invasivo más utilizado para evaluar la reperfusión miocárdica fue la reducción del supradesnivel del segmento ST en las derivaciones electrocardiográficas correspondientes al área del infarto. Es así como Schroeder et al<sup>22</sup> reportaron, en pacientes tratados con trombólisis, que los pacientes que alcanzaban una resolución del supradesnivel del ST > 70% tenían una muy baja mortalidad en comparación con aquellos en que la resolución del ST era < 30%. Por la simplicidad del método, la resolución del ST se ha incorporado en la práctica clínica habitual como un elemento muy relevante para la evaluación de resultados en ensayos clínicos multicéntricos<sup>23</sup>. La rápida resolución del segmento ST dentro de los 30 a 60 min de una angioplastia exitosa (que haya obtenido un flujo TIMI 3) predice la mejoría de la fracción de eyección, el menor tamaño del infarto y la mejor reperfusión, comparado con una resolución tardía del segmento ST<sup>24-27</sup>.

La resolución del segmento ST, evaluada por electrocardiogramas tomados en un período fijo, tiene limitaciones. Shah et al<sup>28</sup> describieron un comportamiento fluctuante del ST después de la trombólisis, lo que fue corroborado más tarde por Krucoff et al, al utilizar la monitorización electrocardiográfica continua con técnica digital<sup>29,30</sup>. Por otra parte, los puntos de corte de resolución del ST en 30 y 70% dejan una población de pronóstico intermedio y que comprende más del 40% de los casos tratados<sup>31</sup>. Es por ello que la asociación de otros marcadores no invasivos, como la elevación temprana de las enzimas cardíacas y la inversión temprana de la onda T, ofrece ventajas adicionales y permite estructurar una

metodología que, a la vez que simple, es más sensible y específica<sup>11,12</sup>. Al evaluar con este método a una serie de 967 pacientes tratados con trombólisis encontramos que cada uno de los índices utilizados, cuando estaban presentes, se asociaban a un mejor pronóstico<sup>11</sup>. Sin embargo, al efectuar un análisis de regresión logística con todos los marcadores no invasivos, sólo la inversión de la onda T y la elevación temprana de las enzimas se asociaron a menor mortalidad. En otra serie de 110 pacientes tratados con angioplastia primaria y flujo TIMI 3 encontramos que el 11% tenía reperfusión fallida, cifra más baja que la observada en otras series en que se ha utilizado sólo la resolución del ST<sup>12</sup>. Nuestros resultados actuales son concordantes en cuanto al bajo porcentaje de reperfusión fallida después de una angioplastia primaria y al mismo tiempo demuestran que esta metodología tiene una superioridad significativa respecto del flujo TIMI 3, en cuanto a la estimación del pronóstico a corto y medio plazo.

Entre las limitaciones de la metodología propuesta se encuentra el hecho de que el diagnóstico de reperfusión exitosa o fallida se establece en forma tardía con respecto a la implementación de la angioplastia primaria. Desde este punto de vista, cabe proponer que la resolución del supradesnivel del ST sea monitorizada en forma secuencial, para evaluar su estabilidad y sea seguida de los cambios enzimáticos y de la onda T. Una técnica ciertamente atractiva, pero más sofisticada, es la propuesta por Krucoff et al<sup>30</sup>, quienes utilizan la monitorización continua del ST mediante electrocardiografía digital, y alcanzan un alto grado de sensibilidad y especificidad para establecer reperfusión miocárdica y pronóstico.

Otra limitación de nuestro estudio es que la única variable angiográfica que evaluamos fue el flujo TIMI 3. Es probable que, si hubiéramos incorporado al análisis otras variables como el recuento de cuadros angiográficos por segundo («TIMI frame count») y el grado de aparición de medio de contraste («blush grade») postangioplastia, se habría logrado un mayor grado de concordancia con los métodos no invasivos.

## CONCLUSIÓN

En resumen, los métodos no invasivos derivados del electrocardiograma y la serie enzimática permiten establecer el pronóstico a corto y medio plazo de pacientes tratados con angioplastia primaria. Esta metodología es además superior y complementaria al grado de recanalización coronaria determinado en la coronariografía mediante el flujo TIMI 3. La asociación de marcadores no invasivos de reperfusión miocárdica tiene un mejor valor pronóstico que el flujo TIMI 3 en pacientes sometidos a angioplastia coronaria y debiera darse en forma complementaria al método angiográfico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hannan E, Raczy M, Arani D, Ryan T, Walford G, McCallister B. Short- and long-term mortality for patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1194-201.
2. Grines CC, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone G, O'Keefe J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:673-8.
3. The GUSTO Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activators for acute myocardial infarction (GUSTO IIB). *N Engl J Med* 1997;336:1621-8.
4. Anderson JK, Karagounis LA, Becker LC, Sorensen SG, Menlove RL. TIMI reperfusion grade 3, but not grade 2, results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction. Ventriculographic, angiographic, enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 Study. *Circulation* 1993;87:1829-39.
5. Clemmensen P, Ohman EM, Sevilla DC, Wagner NB, Quigley PS, Grande P, et al. Importance of early and complete reperfusion to achieve myocardial salvage after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;70:1391-6.
6. The GUSTO Angiographic Investigators. The comparative 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. Schofer J, Montz R, Mathey DG. Scintigraphic evidence of the «new reflow» phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:593-8.
8. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000;101:570-80.
9. Ito H, Tommoka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujil K, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:1699-4.
10. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masayama A, Hori M, et al. Clinical implications of the «no reflow» phenomenon: a predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1999;93:223-8.
11. Corbalán R, Prieto JC, Chávez E, Nazzari C, Cumsille F, Krucoff M. Bedside markers of coronary artery patency and short-term prognosis of patients with acute myocardial infarction and thrombolysis. *Am Heart J* 1999;138:533-9.
12. Corbalán R, Larraín G, Nazzari C, Castro P, Acevedo M, Domínguez JM, et al. Association of noninvasive markers of coronary artery reperfusion to assess microvascular obstruction in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Am J Cardiol* 2001;88:342-6.
13. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med* 1985;312:932-6.
14. Angeja BG, Gunda M, Murphy SA, Sobel BE, Rundle AC, Syed M, et al. TIMI myocardial perfusion grade and ST segment resolution: association with infarct size as assessed by single photon emission tomography imaging. *Circulation* 2002;105:282-5.
15. Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival: should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989;79:441-4.
16. 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.
17. Miller TD, Christian TF, Hopfensperger MR, Hodge DO, Gersh BJ, Gibbons RJ. Infarct size after acute myocardial infarction measured by quantitative tomographic 99Tc-sestamibi imaging predicts subsequent mortality. *Circulation* 1995;92:334-41.
18. Gibbons RJ, Miller TD, Christian TF. Infarct size measurement by sestamibi: a measure of the efficacy of therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:101-8.
19. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The «no reflow» phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974;54:1496-508.
20. Sheridam FM, Cole PG, Ramafe D. Leukocyte adhesion to the coronary microvasculature during ischemia and reperfusion in an in vivo canine model. *Circulation* 1996;93:1784-7.
21. Kloner RA, Rude RE, Carlson N, Maroko PR, De Boer LW, Braunwald E. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation* 1980;62:945-52.
22. Schroder R, Dissman R, Bruggemann T, Wegscheider K, Lenderer T, Tebbe U, et al. Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:384-91.
23. Schroder R, Wegscheider K, Schroder K, Dissman R, Meyer-Sabellek W. Extent of early ST elevation resolution: a strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens. A substudy of the International Joint Efficacy Comparison of thrombolytics (INJECT) trial. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1657-64.
24. Santoro GM, Antonucci D, Valenti R, Bolognese L, Buonamici P, Trapani M, et al. Rapid resolution of ST-segment elevation after successful direct angioplasty in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;80:685-9.
25. Matezky S, Novikov M, Gruberg L, Freimark D, Feinberg M, Elian D, et al. The significance of persistent ST elevation versus early resolution of ST segment elevation after primary PTCA. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1932-8.
26. Santoro GM, Valenti R, Buonamici P, Bolognese L, Cerisano G, Moshgi G, et al. Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Am J Cardiol* 1998;82:932-7.
27. Pomar F, Albero J, Peris E, Echanove LI, Vilar J, Pérez E, et al. Valor pronóstico de la persistencia del segmento ST elevado después de una angioplastia primaria realizada con éxito. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:816-22.
28. Shah PK, Cercek B, Lew AS, Ganz W. Angiographic validation of bedside markers of reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:55-61.
29. Shah A, Wagner GS, Granger CB, O'Connor M, Green CL, Trolinger KM, et al. Prognostic implications of TIMI flow grade in the infarct related artery compared with continuous 12-Lead ST segment resolution analysis: reexamining the «gold standard» for myocardial reperfusion assessment. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:666-72.
30. Krucoff MW, Croll MA, Pope J, Granger CB, O'Connor CM, Sigmon KN, et al for the TAMI 7 study group. Continuous 12-lead ST-segment recovery analysis in the TAMI 7 Study. Performance of a noninvasive method for real-time detection of failed myocardial reperfusion. *Circulation* 1993;88:437-46.
31. Schroder R, Wegscheider K, Zeymer U, Tebbe U, Schroeder R. Extent of ST-segment deviation in a single electrocardiogram lead 90 min after thrombolysis as a predictor of medium-term mortality in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:1479-86.