

# Patrones de necrosis y de sobrevivencia en infarto de miocardio: historia natural *versus* tratamiento contemporáneo

Patterns of necrosis and survival in myocardial infarction: natural history versus contemporary treatment

Gastón A. Rodríguez-Granillo<sup>1,2</sup>, Matilde Otero-Losada<sup>1</sup>, Carlos Fernández-Pereira<sup>3</sup>, José Milei<sup>1</sup>

## RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue comparar los patrones de infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) antes de la introducción de terapias de reperfusión, y con el tratamiento contemporáneo de última generación. Dos cohortes de pacientes ingresados por IAMCEST y sin antecedentes de infarto previo constituyeron la población de estudio. El grupo A (historia natural) comprendió una serie consecutiva de autopsias realizadas en pacientes que fallecieron por IAMCEST ingresados entre los años 1975 y 1977. El grupo B comprendió una cohorte contemporánea consecutiva de pacientes que se sometieron a angioplastia transluminal coronaria (ATC) primaria por IAMCEST y se examinaron con tomografía computarizada con realce tardío de contraste inmediatamente después de la finalización de la ATC. Las características demográficas en general no difirieron entre los grupos. Todos los pacientes del grupo A mostraron evidencia de necrosis, mientras que solo 14 (47%) del grupo B mostraron evidencia de daño miocárdico irreversible. La masa infartada calculada fue mayor en el grupo de historia natural ( $27 \pm 14\%$  frente a  $11 \pm 17\%$ ;  $p < 0,001$ ). En conclusión, las estrategias actuales de reperfusión en el IAMCEST evitan la necrosis del miocardio en la mitad de los pacientes y logran una reducción significativa en la extensión de necrosis en comparación con la era previa a la trombolisis.

**Palabras claves:** tomografía computarizada; realce tardío; trombolisis; síndrome coronario agudo; enfermedad arterial coronaria.

## ABSTRACT

We sought to compare patterns of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) before the introduction of reperfusion therapies, and with contemporary state-of-the-art treatment of STEMI. Two cohorts of patients admitted for STEMI and without previous myocardial infarction constituted the study population. Group A (natural history) comprised a consecutive series of autopsies performed in patients dying of STEMI admitted between the years 1975 and 1977. Group B comprised a contemporary consecutive cohort of patients who underwent primary percutaneous coronary intervention (PCI) for STEMI and were examined with delayed-enhancement computed tomography immediately after completion of PCI. Demographical characteristics overall did not differ between groups. All patients in group A showed evidence of necrosis, whereas only 14 (47 %) in group B showed evidence of irreversible myocardial damage. The measured infarcted mass was larger in the natural history group ( $27 \pm 14\%$  vs.  $11 \pm 17\%$ ;  $p < 0.001$ ). In conclusion, current reperfusion strategies in STEMI avoid myocardial necrosis in half of the patients, and achieve a significant reduction in the extent of myocardial necrosis as compared to the pre-thrombolysis era.

**Key words:** computed tomography; delayed-enhancement; thrombolysis; acute coronary syndrome; coronary artery disease.

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2017;8(4):179-182

## INTRODUCCIÓN

Los últimos 30 años han sido testigos de una gran reducción en la mortalidad atribuida al infarto agudo de miocardio (IAM). La reperfusión temprana con fibrinólisis o angioplastia transluminal coronaria (ATC) primaria se han convertido en un hito en el tratamiento del IAM con elevación del ST (IAMCEST), redu-

ciendo el tamaño del infarto y preservando la función ventricular, disminuyendo la morbilidad y mejorando la supervivencia<sup>1</sup>. A principios de los años 80, a excepción de reportes aislados, el tratamiento del IAM tenía como objetivo reducir el trabajo del miocardio y suprimir las complicaciones eléctricas, y los países en desarrollo luchaban contra la enfermedad prácticamente con las manos desnudas<sup>2</sup>. En efecto, los mayores ensayos multicéntricos que probaron la efectividad de la administración intracoronaria e intravenosa de estroptuquinasa fueron publicados en 1986<sup>3,4</sup>.

Por lo tanto, realizamos una comparación histórica de los patrones de IAMCEST antes de la introducción de terapias de reperfusión, y con el advenimiento del tratamiento contemporáneo del IAMCEST.

## MÉTODOS

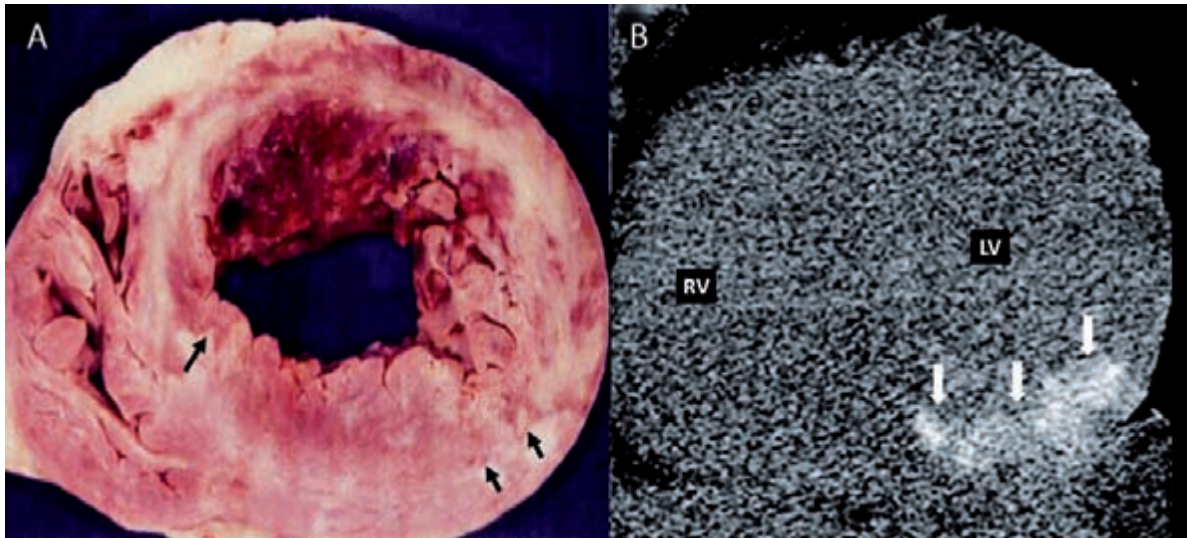
Recuperamos datos de dos cohortes de pacientes ingresados en hospitales universitarios (Buenos Aires, Argen-

1. Instituto de Investigaciones Cardiológicas Prof. A. C. Taquini (UBA-CONICET), Buenos Aires.
2. Departamento de Imágenes Cardiovasculares, Diagnóstico Maipú, Buenos Aires.
3. Departamento de Cardiología Intervencionista, Sanatorio Otamendi, CABA, Rep. Argentina.

✉ Correspondencia: Dr. Gastón A. Rodríguez-Granillo MD, PhD, FACC | Departamento de Imágenes Cardiovasculares, Diagnóstico Maipú. Av. Maipú 1668, B1602ABQ Vicente López, Buenos Aires, Rep. Argentina | Tel/fax: +5411 48377596 | gdriguezgranillo@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Recibido: 17/09/2017 | Aceptado: 09/11/2017



**Figura 1.** El panel A muestra un eje corto medioventricular de una mujer de 70 años ingresada con shock cardiogénico debido a la oclusión proximal de la arteria descendente anterior. Necrosis miocárdica transmural extensa que comprende el septum interventricular anterior e inferior, los segmentos anterior y anterolateral (áreas pálidas necróticas semicirculares, entre flechas). La necrosis por coagulación está salpicada de áreas hemorrágicas focales. La cavidad ventricular izquierda está parcialmente ocupada por un trombo. El área necrótica comprendió el 52% del ventrículo izquierdo. El panel B muestra imágenes de tomografía computarizada multidetector con técnica de realce tardío adquiridas 16 minutos después de una angioplastia primaria a arteria coronaria derecha proximal ocluida en un varón de 45 años. Se puede observar realce transmural de la cara inferior que comprende el 24% del ventrículo izquierdo. El paciente fue dado de alta después de 4 días y no se registraron eventos cardiovasculares durante un seguimiento de 12 meses.

tina) por IAMCEST, excluyendo pacientes con antecedentes de infarto previo. El grupo A (historia natural) comprendió una serie consecutiva de autopsias realizadas en pacientes que murieron de IAMCEST ingresados entre los años 1975 y 1977. Los pacientes fueron excluidos si se detectaron áreas de infarto previo. Los pacientes del grupo A fueron evaluados mediante registros seriados de ECG, y recibieron trinitrina por vía sublingual, morfina e isoproterenol para las arritmias. El grupo B incluyó una cohorte contemporánea consecutiva de pacientes que se sometieron a ATC primaria por IAMCEST y se examinaron con TC multidetector con técnica de realce tardío de contraste (TC-RT) (Brilliance 64, Philips Healthcare, Cleveland, Ohio) inmediatamente después de completar la ATC, sin inyección de adicional de contraste yodado. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: antecedentes de infarto previo de miocardio, inestabilidad hemodinámica, y presencia de marcapasos o dispositivos implantables. La TC-RT ha sido validada *ex vivo* e *in vivo* como una técnica para explorar la presencia y la localización de la necrosis del miocardio (Figura 1). Los detalles respecto a la adquisición y el análisis TC-RT han sido reportados previamente<sup>5-7</sup>. La extensión de RT se evaluó por medio del número de segmentos involucrados (modelo de 17 segmentos de la *American Heart Association*, excluyendo el ápex). El subgrupo de pacientes contemporáneo fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución, y todos los pacientes inscriptos dieron su consentimiento informado por escrito.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar, y las variables discretas se infor-

maron como cuentas y porcentajes. Las comparaciones entre los grupos se analizaron mediante la prueba de chi cuadrado y pruebas T de muestras independientes, tal como se indica. Un valor de p de dos lados  $<0,05$  se consideró estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS versión 13.0 (SPSS Inc., Chicago, EE. UU.).

## RESULTADOS

La edad, el sexo y las características demográficas en general no difirieron entre los grupos (Tabla 1). En el grupo de historia natural (grupo A), 8 (40%) pacientes ingresaron con shock cardiogénico. La causa de muerte fue taquicardia ventricular / fibrilación ventricular en 11 (55%) casos, ruptura ventricular en 7 (35%) y trastornos de la conducción auriculoventricular en 2 (10%). Además, se identificó la presencia de trombo a nivel del ventrículo izquierdo en 8 (40%) pacientes. En cuanto a los antecedentes clínicos del grupo B, entre mayo de 2007 y agosto de 2008, 65 pacientes ingresaron con IAMCEST en nuestra institución, 12 (19%) con shock cardiogénico. Seis (9%) pacientes fallecieron, todos ellos con shock cardiogénico. De los 65 pacientes ingresados dentro de ese período, la TC-RT se realizó inmediatamente después de la ATC primaria en 30 pacientes, que conformó la cohorte del grupo B.

Aproximadamente un tercio de los pacientes en el grupo B (terapia contemporánea) ya estaban recibiendo tratamiento al inicio del estudio, incluidos 5 (17%) con aspirina, 11 (37%) con estatinas, 8 (27%) con betabloqueantes y 11 (37%) con inhibidores de la enzima convertidora. Todos los pacientes del grupo B se sometie-

**TABLA 1.** Comparación entre pacientes de los grupos de historia natural pretrombolisis (grupo A) y de terapia contemporánea (grupo B).

	Grupo A (n=20)	Grupo B (n=30)	P
Edad (años±DE)	64,4±10,5	61,4±15,6	0,43
Hombres (%)	17 (85%)	24 (80%)	0,72
Lesión culpable (%)			0,19*
Tronco coronario	1 (5%)	-	
Descendente anterior	11 (40%)	10 (33%)	
Circunfleja	3 (15%)	5 (17%)	
Coronaria derecha	5 (25%)	15 (50%)	
Masa infartada (% VI)	27,1±13,8	11,2±17,0	<0,001
Necrosis (%)	20 (100%)	14 (47%)	<0,001
Transmural	12/20 (60%)	11/14 (79%)	0,30*
Subendocárdica	8/20 (40%)	3/14 (21%)	

VI: ventrículo izquierdo. \*: chi cuadrado.

ron a ATC primaria con implante de *stent* en la arteria culpable. Se obtuvo un flujo TIMI final de grado 3 con estenosis residual <30% en todos los casos. Todos los pacientes recibieron aspirina y una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel. Los antagonistas de los receptores de la glucoproteína IIb / IIIa, a discreción del médico tratante, se infundieron antes de la ATC en 13 (43%) pacientes.

Todos los pacientes del grupo A mostraron evidencia de necrosis, mientras que solo 14 (47%) del grupo B mostraron evidencia de daño miocárdico irreversible (realce tardío de contraste). La masa infartada calculada fue mayor en el grupo de historia natural (27±14% frente a 11±17%;  $p<0,001$ ).

En los pacientes con evidencia de daño miocárdico irreversible, la extensión no difirió significativamente entre los grupos, siendo transmural en 12 (60%) casos y subendocárdica en 8 (40%) en el grupo A, mientras que los pacientes del grupo B mostraron necrosis transmural en 11 (79%) casos y subendocárdica en 3 (21%) ( $p=0,30$ ). A los 12 meses de seguimiento, todos los pacientes del grupo B estaban vivos y 6 (20%) tuvieron un evento mayor cerebrovascular y/o cardíaco.

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio describe el enorme impacto del advenimiento de las intervenciones sistémicas y percutáneas en la presencia y extensión de necrosis, así como del resultado clínico de IAMCEST. Además, describe

las grandes diferencias generacionales en las técnicas de diagnóstico por imágenes, desde meras observaciones *post mortem* hasta la evaluación del patrón y el grado de necrosis inmediatamente después de la ATC primaria, sin necesidad de adición de contraste.

A mediados de la década del 70, particularmente en los países en desarrollo, el tratamiento del IAMCEST se restringió a la reducción del trabajo miocárdico y la supresión de las arritmias, mientras que la anticoagulación, la antiagregación, la fibrinólisis o incluso los betabloqueantes no se habían instalado en ese momento. De hecho, en 1993, solo el 30-35% de los IAMCEST recibían trombolisis en Argentina, una situación que aún hoy se observa en los países de bajos ingresos<sup>8</sup>.

La investigación actual representa una oportunidad única para realizar una comparación histórica de los patrones de necrosis entre la historia natural de IAMCEST y el advenimiento de la terapia contemporánea de vanguardia. La mejora significativa en los resultados clínicos observada en las últimas décadas se ha atribuido principalmente a la reducción en el tamaño del infarto y la preservación de la función ventricular izquierda. De acuerdo con esto, utilizando una técnica de imagenología no invasiva validada, encontramos que solo la mitad de los pacientes con IAMCEST tratados de acuerdo con las pautas contemporáneas mostraron daño miocárdico irreversible, mientras que a mediados de la década de 1970 todos los pacientes que murieron de IAMCEST mostraron necrosis. Aunque el grupo B no incluyó pacientes con *shock* cardiogénico, todas las muertes relacionadas con IAMCEST documentadas durante ese período se observaron en pacientes con *shock* cardiogénico. Por lo tanto, en el grupo contemporáneo no se registraron muertes en pacientes sin *shock* cardiogénico al ingreso, mientras que el 60% de las autopsias realizadas en el grupo de historia natural correspondió a pacientes sin *shock* cardiogénico.

## CONCLUSIONES

Las estrategias actuales de reperfusión en el IAMCEST evitaban la necrosis del miocardio en la mitad de los pacientes y lograron una reducción significativa en la extensión de la necrosis del miocardio en comparación con la era anterior a la trombolisis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr, King SB, 3rd, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(23):2205-41.
2. Rodríguez AE, Zuffardi E, Rojo H, Altman R, De la Fuente L. Tratamiento del infarto agudo de miocardio mediante el uso combinado de fibrinolíticos intracoronarios y angioplastia transluminal Rev Argent Cardiol. 1982;50(5):337-41.
3. Simoons ML, Serruys PW, van den Brand M, Res J, Verheugt FW, Krauss XH, et al. Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarct size and improved survival. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7(4):717-28.
4. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet.* 1986;1(8478):397-402.
5. Rodríguez-Granillo GA, Rosales MA, Baum S, Rennes P, Rodríguez-Pagani C, Curotto V, et al. Early assessment of myocardial viability by the use of delayed enhancement computed tomography after primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(9):1072-81.

6. *Rodriguez-Granillo GA. Delayed enhancement cardiac computed tomography for the assessment of myocardial infarction: from bench to bedside. Cardiovasc Diagn Ther. 2017;7(2):159-70.*
7. *Rodriguez-Granillo GA, Campisi R, Deviggiano A, de Munain MNL, Zan M, Capunay C, et al. Detection of Myocardial Infarction Using Delayed Enhancement Dual-Energy CT in Stable Patients. AJR Am J Roentgenol. 2017;209(5):1023-32.*
8. *Bandara R, Medagama A, Munasinghe R, Dinamithra N, Subasinghe A, Herath J, et al. Management and outcomes of acute ST-segment-elevation myocardial infarction at a tertiary-care hospital in Sri Lanka: an observational study. BMC Cardiovasc Dis. 2015;15:1.*