

## REPERFUSIÓN MECÁNICA SIMPLE EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO. DETERMINANTES, IMPLICACIONES EN EL PRONÓSTICO Y RELACIÓN CON LA HISTOLOGÍA DEL TROMBO

JORGE L. SZARFER, ALEJANDRO GARCÍA-ESCUDERO, FEDERICO BLANCO, FEDERICO ALBORNOZ, ANALÍA ALONSO, ANDREA ZAPPI, RODRIGO BLANCO, GERARDO GIGENA, JUAN GAGLIARDI

Sección Hemodinamia, División Cardiología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** La reperfusión mecánica simple (RMS) es la lograda en la angioplastia primaria al atravesar la oclusión en la arteria responsable de infarto con la guía intracoronaria. Para evaluar los determinantes de la RMS, su implicación en el pronóstico y su relación con la histopatología del trombo rescatado, fueron analizados los casos de 601 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y oclusión total de la arteria responsable de infarto (flujo TIMI 0). Se consideraron dos grupos según la presencia de RMS, definida por la visualización de contraste distal a la lesión luego de atravesarla con la guía intracoronaria. Se realizó el análisis histopatológico de los trombos en un subgrupo de 160 pacientes tratados con tromboaspiración. En 303 (50.4%) pacientes se obtuvo RMS. La RMS se asoció a menor ventana al tratamiento (248 vs. 286 minutos,  $p = 0.001$ ), menor deterioro de la función sistólica ventricular izquierda inicial y *shock* al ingreso (9.2 vs. 16.4%,  $p = 0.008$ ), mayor tasa de éxito (94.7 vs. 78.5%,  $p < 0.0001$ ) y de rescate de trombos (70/81 vs. 27/79 pacientes,  $p < 0.0001$ ). La arteria responsable de infarto más frecuente fue la coronaria derecha. La RMS se asoció con menor tamaño del trombo, menor concentración de leucocitos y eritrocitos y mayor contenido de células inflamatorias, cristales de colesterol y colágeno provenientes de la placa. La RMS es un predictor independiente de éxito y su relación con la anatomía del trombo podría redefinir la indicación de la tromboaspiración.

**Palabras clave:** infarto de miocardio, angioplastia coronaria, reperfusión, trombo coronario

**Abstract** *Simple mechanical reperfusion in acute myocardial infarction: determinants, prognostic implications and relation with thrombus histology.* Simple mechanical reperfusion (SMR) is defined as reperfusion achieved after wire insertion at the occluded infarct-related artery in primary angioplasty. The determinants and prognostic implications of SMR and its relationship with the histopathology of the rescued thrombus were evaluated in 601 patients with acute myocardial infarction showing ST elevation and pre-procedural total occlusion of the infarct-related artery (TIMI flow 0). Two groups were considered according to the presence of SMR, defined as the visualization of contrast material after crossing the occlusion with the guide wire. SMR was achieved in 303 patients (50.4%) and was found to be associated with less time to treatment (248 vs. 286 minutes;  $p = 0.001$ ), less deteriorated initial left ventricular function and shock at admission (9.2 vs. 16.4%;  $p = 0.008$ ), higher successful rate (94.7% vs. 78.5%;  $p < 0.0001$ ) and of higher rate of thrombus rescue: 70/81 vs. 27/79 patients ( $p < 0.0001$ ). The right coronary artery was the most frequent infarct-related artery. Histopathology of the retrieved thrombi was available for 160 patients treated with thrombus aspiration. SMR was associated with smaller thrombus, lower contents of leukocytes and erythrocytes, and higher thrombus content of inflammatory cells, cholesterol and collagen crystals from the atheromatous plaque. SMR is an independent predictor of procedure success and its relationship with the anatomy of the thrombus could redefine the indication of thrombus aspiration.

**Key words:** myocardial infarction, coronary angioplasty, reperfusion, coronary thrombus

La reperfusión por medio de la intervención coronaria percutánea se ha consolidado como el tratamiento de elección del infarto agudo de miocardio<sup>1-5</sup>. La presencia de flujo en la arteria responsable del infarto (ARI) pre-angioplastia se asocia a mayor tasa de reperfusión en el procedimiento<sup>6</sup>, menor deterioro inicial de la función

ventricular izquierda<sup>7</sup>, menor desarrollo de insuficiencia cardíaca<sup>8, 9</sup>, menor incidencia de reinfarcto no fatal y menor mortalidad<sup>10, 11</sup>. Todo esto podría deberse a una mayor tasa de recuperación de miocardio lesionado por reperfusión precoz<sup>12</sup>, a menor obstrucción microvascular distal y/o a una adecuada visualización del vaso y de la lesión a tratar desde el inicio del procedimiento. Entre los pacientes sometidos a angioplastia primaria, hemos observado un subgrupo donde el solo cruce de la lesión con la guía provoca la apertura del vaso y la visualización del lecho distal (flujo  $\geq 1$  de la clasificación del TIMI<sup>13</sup>). A este comportamiento lo denominamos reperfusión mecánica

Recibido: 2-XI-2016

Aceptado: 3-VII-2017

**Dirección Postal:** Dr. Jorge L. Szarfer, La Pampa 3280 6to. piso, 1428 Buenos Aires, Argentina

e-mail: jorge@szarfer.com.ar

nica simple (RMS). El objetivo del estudio fue determinar factores predisponentes de la RMS, sus implicancias clínicas y angiográficas, así como su relación con las características histopatológicas del trombo obtenido de la ARI y con el pronóstico del infarto.

## Materiales y métodos

De un total de 732 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST ingresados consecutivamente a nuestro servicio de hemodinamia entre enero de 2011 y diciembre de 2014 y derivados para angioplastia primaria, fueron incluidos 601 cuya coronariografía inicial presentó oclusión total del vaso responsable y ausencia de flujo distal a la misma (flujo TIMI 0). Fueron excluidos los 131 que presentaban el vaso responsable permeable al ingreso (flujo TIMI  $\geq$  1). La racionalidad de la exclusión de este subgrupo con flujo en el angiograma basal se fundamentó en la necesidad de homogenizar la muestra, evitando incluir pacientes con flujo distal residual quienes, tal como ha sido demostrado previamente, gozan de pronóstico diferente<sup>14, 15</sup>. Se utilizó tromboaspiración con catéter de bajo perfil (*Export*<sup>®</sup> 6F) según el criterio del médico tratante. Los trombos rescatados fueron lavados con solución salina y almacenados en solución de formaldehído al 1% por 24 h para ser remitidos al laboratorio de anatomía patológica, donde se realizó fijación en parafina, sección, tinción con hematoxilina-eosina y evaluación histológica por microscopía óptica. Se analizó longitud, diámetro (mm) y volumen (mm<sup>3</sup>) y composición histológica porcentual de plaquetas, fibrina, eritrocitos, leucocitos y de placa ateromatosa, identificada por la presencia de células inflamatorias, cristales de colesterol y colágeno. La angioplastia primaria se realizó de acuerdo a los estándares habituales<sup>16</sup>. Todos los pacientes fueron tratados previamente con 500 mg de aspirina, dosis de carga de clopidogrel de 300 mg (administrada en el centro), nitroglicerina (5-10  $\mu$ g/min según tolerancia) y 100 UI/kg de heparina no fraccionada intravenosa. No se usaron inhibidores IIb/IIIa pre-angioplastia en forma sistemática. Se realizó ventriculografía izquierda en proyección oblicua anterior derecha a 30° para evaluar la función ventricular mediante la determinación de volumen telediastólico y telesistólico de ventrículo izquierdo normalizado según la superficie corporal (ml/m<sup>2</sup>) y fracción de eyección, por el método de Dodge y Sandler<sup>17</sup>.

Se definió RMS a la visualización de sustancia de contraste en el lecho distal de la arteria ocluida, con opacificación tanto parcial como total (flujo TIMI 1 a 3) de la misma, obtenida en la primera inyección de control luego de haber colocado la guía intracoronaria en ubicación distal a la lesión responsable. El éxito del procedimiento se definió como la obtención de flujo anterógrado TIMI 3 en la arteria responsable con una lesión residual < 15% al finalizar el procedimiento<sup>18</sup>.

Se definió tabaquismo si el paciente fumaba o fumó regularmente en los últimos 12 meses y no fumador si nunca fumó; diabetes por la historia de diabetes diagnosticada y/o tratada con dieta y/o fármacos; dislipidemia por la historia de dislipidemia diagnosticada y/o tratada con dieta y/o fármacos, o registros previos de colesterol total > 200 mg% o LDL  $\geq$  130 mg%; hipertensión arterial por la historia de hipertensión arterial diagnosticada y/o tratada previamente con dieta y/o fármacos, o registros previos de presión arterial mayores a 140/90 mm Hg; antecedentes familiares si el paciente tenía familiares de primer grado con antecedentes de infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular, en hombres < 55 años y en mujeres < 65 años; obesidad si el índice de masa corporal era  $\geq$  30.

Todos los pacientes fueron seguidos por al menos 1 año. Durante el seguimiento se analizó mortalidad de cualquier causa, reinfarcto y necesidad de revascularización de la lesión responsable.

Las variables categóricas se expresan como frecuencia y su porcentaje, las variables continuas como medias  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana (intervalo intercuartilo) según su distribución. El análisis de las variables categóricas se realizó con la prueba de chi cuadrado o test exacto de Fisher según correspondiera. Las variables continuas fueron analizadas con el test de t para 2 colas o Mann-Whitney según su distribución. Se realizó un análisis de regresión logística múltiple para establecer los predictores de RMS, así como el valor pronóstico independiente de la RMS en el éxito angiográfico y la mortalidad al año. En estos modelos se incluyeron en forma completa las variables relacionadas en los análisis univariados con una  $p < 0.10$ . Se utilizó el *software* STATA<sup>®</sup> 13.0 y en todos los casos se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

De los 601 pacientes con angioplastia primaria incluidos, se obtuvo RMS en 303 (50.4%) y no se obtuvo en 298. La edad promedio fue 58 años y el 83% eran varones. El 43% presentó lesión de un vaso coronario. Las características de la población se describen en la Tabla 1. La mediana de seguimiento fue 16 (14-18) meses en el grupo con RMS y 17 (15-18) en el grupo sin RMS ( $p = \text{NS}$ ).

El grupo con RMS presentó una menor ventana del tiempo total de isquemia y menor frecuencia de hipertensión arterial y *shock* al ingreso.

La ARI más frecuentemente afectada en el grupo de RMS fue la coronaria derecha, mientras que la descendente anterior lo fue en el grupo sin RMS, que se acompañó de un mayor deterioro inicial de la función sistólica ventricular izquierda (Tabla 1).

Fueron predictores de RMS la ausencia de *shock* cardiogénico al ingreso (OR: 1.51; IC 95%: 1.18-1.70;  $p < 0.006$ ) y el compromiso de la arteria coronaria derecha como vaso responsable (OR: 1.44; IC 95%: 1.20-1.61;  $p = 0.0014$ ). Asimismo, la RMS se asoció con mayor probabilidad de rescate de trombos por trombectomía con catéter: 70/81 pacientes vs. 27/79 sin RMS ( $p < 0.0001$ ).

De las 160 trombectomías realizadas, fueron rescatados 97 trombos para análisis anatomopatológico. El análisis histopatológico demostró que la RMS se asoció con trombos de menor tamaño y un menor contenido porcentual de leucocitos y eritrocitos, así como un mayor contenido de células inflamatorias, cristales de colesterol y colágeno provenientes de la placa ateromatosa (Tabla 2) (Fig. 1).

La RMS se asoció a una mayor tasa de éxito (287/303 (94.7%) vs. 234/298 (78.5%), OR: 4.90, IC95%: 2.76-8.71,  $p < 0.0001$ ) (Tabla 3). La RMS resultó ser un predictor de éxito angiográfico (OR: 4.55; IC95%: 2.55-8.10;  $p < 0.001$ ) junto con un tiempo total de isquemia < 250 minutos (OR: 1.80; IC95%: 1.06-3.08;  $p = 0.03$ ) luego de ajustar por edad, sexo, antecedente de tabaquismo, hipertensión

TABLA 1.- Características de la población

	Con RMS n = 303	Sin RMS n = 298	p
<i>Variables clinico-demográficas</i>			
Edad en años, media ± DE	58.3 ± 11.4	58.6 ± 12.3	0.78
Tiempo total de isquemia en minutos, mediana (RI)	248 (170-355)	286 (193-436)	< 0.001
Varón, n (%)	248 (81.8)	249 (83.6)	0.58
Tabaquismo, n (%)	205 (67.7)	186 (62.4)	0.17
Diabetes mellitus, n (%)	45 (14.9)	44 (14.8)	0.98
Dislipidemia, n (%)	138 (45.5)	140 (47.0)	0.72
Hipertensión arterial, n (%)	138 (45.5)	153 (51.3)	0.04
Antecedentes familiares, n (%)	111 (36.6)	88 (29.5)	0.06
Obesidad, n (%)	131 (43.2)	129 (43.3)	0.99
Historia de infarto previo, n (%)	45 (14.9)	61 (20.5)	0.07
Angina prodrómica, n (%)	130 (42.9)	121 (40.6)	0.57
Clase Killip-Kimball IV al ingreso, n (%)	28 (9.2)	49 (16.4)	0.008
<i>Extensión de las lesiones</i>			
Lesión de un vaso	118 (38.9)	140 (47.1)	0.13
Lesión de dos vasos	98 (32.3)	84 (28.3)	–
Lesión de tres vasos	87 (28.7)	73 (24.6)	–
Coronaria derecha dominante	278 (91.7)	257 (86.2)	0.03
<i>Arteria responsable del infarto</i>			
Descendente anterior	121 (39.9)	161 (54.0)	0.002
Coronaria derecha	136 (44.9)	105 (35.2)	–
Circunfleja	46 (15.2)	32 (10.7)	0.14
Número de insuflaciones, mediana (RI)	2 (2-4)	3 (2-4)	–
Stent (metálicos en el 100%)	276 (91.1)	270 (90.6)	0.84
<i>Función ventricular izquierda basal</i>			
Volumen telediastólico de VI en ml/m <sup>2</sup> , media ± DE	83.3 ± 20.6	85.6 ± 27.7	0.37
Volumen telesistólico de VI en ml/m <sup>2</sup> , media ± DE	46.6 ± 18.3	50.9 ± 25.9	0.06
Fracción de eyección %, media ± DE	45.8 ± 13.8	42.5 ± 5.3	0.018

TABLA 2.- Estudio histopatológico de los trombos rescatados

Variables	Total	Con RMS	Sin RMS	p
N (%)	97/160 (60.6)	70/81 (86.6)	27/79 (34.2)	
Longitud en mm, media±DS	8.3 ± 5.29	5.8 ± 5.47	10.4 ± 5.77	<0.001
Diámetro en mm, media±DS	2.5 ± 1.46	1.8 ± 0.72	3.1 ± 2.07	0.06
Volumen en mm <sup>3</sup> , media±DS	285 ± 437	61.7 ± 46.6	445.1 ± 637.9	0.04
<i>Composición histológica</i>				
Fibrina y plaquetas, media±DS	46.7 ± 18.6	50.1 ± 24.8	43.3 ± 5.77	0.06
Eritrocitos, % media ± DS	31.7 ± 15.8	26.7 ± 20.1	36.7 ± 6.61	0.03
Leucocitos, % media ± DS	15.0 ± 6.59	13.3 ± 7.45	16.7 ± 5.66	0.04
Material de ateroma, % media±DS	6.5 ± 12.29	10.1 ± 12.3	2.73 ± 4.65	<0.001

arterial, enfermedad de múltiples vasos y clase Killip y Kimball en el análisis multivariado.

No se encontró asociación de la RMS con la tasa de reinfarto (4.3 vs. 5.7% sin RMS,  $p = 0.42$ ) ni con la necesidad de revascularizar la lesión responsable al año (5.6% vs. 7.3%,  $p = 0.30$ ). La mortalidad a 30 días (4.9 vs. 10.7%, OR: 0.43, IC95%: 0.23-0.82;  $p = 0.009$ ) y a 12 meses fue significativamente menor en el grupo con RMS (11.6 vs. 19.5%, OR: 0.54, IC95%: 0.34-0.85;  $p = 0.007$ ). También se observó menor mortalidad en los pacientes con clase Killip y Kimball  $\leq$  III (5.4% vs. 10.8%;  $p = 0.042$ ).

Los resultados del análisis univariado de variables asociadas con la mortalidad al año se resumen en la Tabla 4. En el análisis multivariado, luego de ajustar por sexo, tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial, historia de infarto previo, enfermedad de múltiples vasos y RMS, los predictores independientes de mortalidad fueron el *shock* cardiogénico (OR: 3.07, IC95%: 1.31-7.18;  $p = 0.009$ ), la fracción de eyección basal < 35% (OR: 2.96, IC95%: 1.53-5.74;  $p < 0.0001$ ), la edad (OR: 1.05, IC95%: 1.02-1.08;  $p = 0.0003$ ) y el éxito angiográfico (OR: 0.22, IC95%: 0.10-0.47;  $p < 0.0001$ ).



Fig. 1.— Ejemplos de la histopatología de los trombos rescatados. A) Paciente con reperfusión mecánica simple, trombo con menor infiltrado linfocitario. B) Paciente con reperfusión mecánica simple, trombo con material de placa aterosclerótica. C) Paciente sin reperfusión mecánica simple, trombo con predominio de leucocitos.

TABLA 3.— Análisis univariado de predictores de éxito angiográfico

N (%)	Éxito 521 (86.7)	No éxito 80 (13.3)	p
Edad, años (media ± DE)	57.7 ± 11.4	63.2 ± 13.6	0.001
Varón, n (%)	436 (83.7)	61 (76.3)	0.10
Tabaquismo, n (%)	348 (66.8)	43 (53.8)	0.02
Diabetes mellitus, n (%)	73 (14.0)	16 (20.0)	0.16
Dislipidemia, n (%)	242 (46.4)	36 (45.0)	0.80
Hipertensión arterial, n (%)	245 (47.0)	46 (57.5)	0.08
Historia de infarto previo, n (%)	89 (17.1)	17 (21.3)	0.36
Localización anterior, n (%)	243 (46.6)	39 (48.8)	0.35
Fracción de eyección, % media ± DE	44.5 ± 14.5	41.1 ± 15.8	0.28
Tiempo total de isquemia, mediana (RI)	260 (182-390)	288.5 (210-419.5)	0.19
Clase Killip-Kimball IV al ingreso	56 (10.7)	21 (26.3)	<0.001
Enfermedad de múltiples vasos, n (%)	303 (58.3)	39 (48.8)	0.10
Reperfusión mecánica simple, n (%)	287 (55.1)	16 (20.0)	<0.001
Muerte al año, n (%)	60 (11.5)	33 (41.3)	<0.001

TABLA 4.— Análisis univariado de predictores de mortalidad al año

Variables	Muertos	Vivos	p
N (%)	93 (15.5)	508 (84.5)	—
Edad (media ± DE)	65.7 ± 13.4	57.1 ± 11.1	< 0.001
Varón, n (%)	66 (71.0)	431 (84.8)	0.001
Tabaquismo, n (%)	51 (54.8)	340 (66.9)	0.024
Diabetes mellitus, n (%)	22 (23.7)	67 (13.2)	0.008
Dislipidemia, n (%)	39 (41.9)	239 (47.0)	0.36
Hipertensión arterial, n (%)	51 (54.8)	240 (47.2)	0.17
Historia de infarto previo, n (%)	23 (24.7)	83 (16.3)	0.05
Localización anterior, n (%)	46 (49.5)	236 (46.5)	0.59
Fracción de eyección, % media ± DE	34.7 ± 14.7	45.5 ± 14.1	< 0.001
Tiempo total de isquemia, mediana (RI)	310 (209-414)	260 (180-387)	0.054
Clase Killip-Kimball IV al ingreso, n (%)	34 (36.6)	43 (8.5)	< 0.001
Enfermedad de múltiples vasos, n (%)	59 (64.1)	283 (55.7)	0.13
Reperfusión mecánica simple, n (%)	35 (37.6)	268 (52.8)	0.007
Éxito angiográfico, n (%)	60 (64.5)	461 (90.7)	< 0.001

## Discusión

El presente estudio sugiere que la RMS podría constituirse en un nuevo predictor pronóstico en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. La RMS ocurre

en más del 50% de la población de pacientes con flujo TIMI 0 inicial, se asocia a mayor tasa de éxito angiográfico y sus predictores son arteria coronaria derecha, ARI y clase Killip y Kimball ≤ III. Es bastante más común de lo comunicado en la bibliografía<sup>19-21</sup> y la presente serie (601 pacientes) es la mayor de las publicadas. Si bien la serie de Valgimigli incluye 902 pacientes, solo son

sujetos del análisis los 540 ingresados con flujo TIMI 0<sup>21</sup>. Es de destacar la asociación encontrada entre RMS y las características histopatológicas del trombo rescatado por tromboaspiración: menor tamaño, menor contenido porcentual de leucocitos y eritrocitos, y mayor cantidad de elementos provenientes de la placa ateromatosa (células inflamatorias, cristales de colesterol y colágeno).

Según nuestro conocimiento, solo tres publicaciones se refieren a este tema<sup>19-21</sup>. Nuestra definición de RMS difiere de la de estos autores. Consideramos RMS a la apertura total o parcial con la cuerda guía de la ARI ocluida y la obtención de flujo TIMI  $\geq 1$ , ya que la sola presencia de flujo distal facilita el procedimiento.

No existe información bibliográfica que explique la asociación entre la presencia de RMS y el compromiso de la arteria coronaria derecha como responsable del infarto. Podría especularse que algunas características anatómicas podrían contribuir (por ejemplo, su nacimiento más anterior en la aorta, su trayecto curvilíneo dentro del surco auriculoventricular o su menor número de ramas con respecto a la coronaria izquierda).

En la serie de 221 pacientes de Kurowski y col.<sup>19</sup>, que define a la RMS como la obtención de TIMI  $\geq 2$  (no incluye TIMI 1 como el presente trabajo), ésta se logra en solo el 25.3% de los pacientes. Diversas variables se asociaron con ella: menor ventana al tratamiento, ausencia de *shock* cardiogénico al ingreso, arteria coronaria derecha como responsable, fracción de eyección al ingreso más elevada, menor edad, ausencia de historia de hipertensión, siendo predictores independientes el hábito tabáquico y troponina T < 1 mg/ml al ingreso. En nuestros resultados, no observamos asociación de RMS con el tabaquismo, solo el vaso responsable y una menor incidencia de *shock* cardiogénico al ingreso coinciden con las variables asociadas de la serie de Kurowski.

Adlbrecht y col.<sup>20</sup> no encontraron diferencias en las variables clínicas entre los dos grupos (352 pacientes) y en su trabajo los predictores de RMS fueron el compromiso de coronaria derecha y el diámetro del vaso.

Valgimigli y col.<sup>21</sup>, analizando datos de una población extraída de los estudios STRATEGY<sup>22</sup> y MULTISTRATEGY<sup>23</sup>, detecta una asociación inversa con el antecedente de tabaquismo (43.8% sin RMS vs. 32.3% con RMS) que contradice los resultados de Kurowski. La elevada prevalencia de tabaquismo en nuestra población hace que las muestras no sean comparables. Por su parte, Adlbrecht registra una prevalencia intermedia, sin diferencias entre grupos.

La RMS predijo una mayor tasa de éxito angiográfico, como lo observado por Adlbrecht. Valgimigli observó solo una tendencia a obtener una mayor tasa de TIMI 3 post-procedimiento en este grupo. Kurowski, quien define como éxito angiográfico la obtención de TIMI  $\geq 2$ , registra mayor tasa de TIMI 3 final pero en el límite de la significación estadística en los pacientes con RMS.

La reperusión por guía fue un excelente predictor de mortalidad anual. Kurowski y Valgimigli también detectan menor mortalidad en este grupo. La presente comunicación registra una tasa de mortalidad similar a la de Adlbrecht en ambos grupos, y mayor que las tasas observadas por Kurowski y Valgimigli. Esto podría explicarse por la elevada prevalencia del *shock* cardiogénico en nuestra población (9 y 16% para cada grupo) comparada con 2.6 y 3% de la serie de Valgimigli y con 4.3 y 6.2% de la de Kurowski. Si se excluyen del análisis los pacientes con clase Killip y Kimball IV al ingreso, la tasa de mortalidad es similar a la de estos estudios. Adlbrecht no informa la tasa de *shock*, pero su población presentó una baja frecuencia de Killip y Kimball I en ambos grupos.

En nuestro estudio y en la serie de Kurowski la ventana al tratamiento fue predictora de RMS. La asociación de tiempo al tratamiento y flujo también se describió en el estudio Disco 3 (*stent* directo)<sup>24</sup>, donde además se demostró que la observación de la anatomía angiográfica de la lesión tras la RMS permitió determinar la longitud y el diámetro del *stent* a implantar sin pre-dilatación, siendo la ausencia de RMS uno de los principales determinantes de requerimiento de pre-dilatación. Nuestro estudio demostró mejores índices de reperusión miocárdica y mayor resolución del segmento ST en el grupo de *stent* directo, es decir en el grupo en que se alcanzó flujo distal con la guía, coincidiendo esta observación con la asociación a mayor tasa de éxito detectada en nuestra población.

Respecto a la hipótesis de la relación entre la RMS y la antigüedad y grado de organización del trombo, Rittersma y col.<sup>25</sup> demostraron que el 51% de los pacientes con infarto agudo presentaron trombos coronarios de días o semanas de antigüedad, con diversos grados de organización, asociados a trombos frescos.

En el presente estudio se pudo observar asociación entre menor tamaño (longitud y volumen) del trombo y la RMS, y también asociación con un menor contenido porcentual de leucocitos y eritrocitos. El trombo fresco oclusivo es semisólido, muy frágil y puede romperse y disolverse mecánicamente al contacto con la guía. Aunque existe escasa información acerca de la anatomía patológica de los trombos coronarios frescos obtenidos por trombectomía en el infarto agudo, se ha descrito acumulación de leucocitos en su interior (principalmente neutrófilos)<sup>26</sup>. Asimismo, se ha identificado una activación localizada del complemento en el sitio del trombo asociada a la invasión de neutrófilos<sup>27</sup>. Por lo tanto, se puede especular que mediadores inflamatorios de los neutrófilos podrían influir en la estabilidad y evolución del trombo semisoluble con el transcurso del tiempo. La menor proporción de leucocitos encontrada en el grupo de RMS podría asociarse a la presencia de un trombo que se podría mantener más friable, soluble y menos estable durante las primeras horas del infarto. Por otro lado, Kurtul y col. han observado que una relación neutrófilo-linfocitaria

elevada a la admisión es un predictor independiente de la persistencia del flujo TIMI 0 luego del cruce de la lesión con la guía intracoronaria, como un marcador de inflamación sistémica<sup>28</sup>. Esto podría estar relacionado con la composición del trombo y la menor posibilidad de RMS. Por otra parte, de confirmarse el menor volumen y longitud de los trombos del grupo con RMS, la obtención de flujo con la guía podría ser considerada como un subrogante de una menor masa del trombo, la cual es difícil de estimar por las imágenes angiográficas. El menor tiempo transcurrido se podría asociar con pocos eritrocitos pobremente organizados depositados en el trombo, el que predominantemente contendría agregados fibrinoplaquetarios fácilmente disgregables. Esto conllevaría una mayor susceptibilidad a la fragmentación parcial del trombo al ser atravesado con la guía intracoronaria, lo que permitiría obtener, más frecuentemente, flujo distal al transponer la lesión. Es más, como la respuesta al contacto mecánico con la guía depende de la composición y el grado de reticulado de la fibrina depositada, que es una medida de la edad y solubilidad del trombo, la RMS podría constituirse en un indicador de trombo de menor tamaño, friable y poco organizado y así ser utilizada para redefinir la indicación de tromboaspiración mecánica a este grupo particular de pacientes.

En las recomendaciones de sus guías, la *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* recientemente reclasificaron la trombectomía por catéter como clase III, nivel de evidencia A<sup>16</sup>, por su asociación con aumento de riesgo de accidente cerebrovascular<sup>29</sup>, y ausencia de beneficio en pacientes con mayor extensión de trombo y flujo TIMI inicial grado 0-I, o con infarto de cara anterior<sup>30, 31</sup>. Por esos motivos no recomiendan su utilización de rutina. Surge entonces, como hipótesis a demostrar, la utilidad de la tromboaspiración solo en aquellos pacientes con RMS.

Finalmente, el hallazgo de mayor material de placa en el grupo RMS podría depender de que la misma fuera más friable en estos pacientes, tal vez como expresión de una lesión con menos fibrosis y más vulnerable.

Entre las limitaciones del estudio, podemos mencionar que fue un estudio de un solo centro, en el cual la no estandarización ni aleatorización de la terapéutica coadyuvante constituyen de por sí una limitación. No se clasificaron las características angiográficas del trombo luego de la RMS que permitan realizar una correlación con los hallazgos histológicos.

En conclusión, la RMS resultó un predictor independiente precoz y sencillo del éxito angiográfico. Su relación con la anatomía del trombo podría redefinir la indicación de la tromboaspiración mecánica. Por el contrario, la ausencia de RMS constituye un subgrupo de mayor riesgo, identificable tempranamente, sobre el cual sería necesario plantear ulteriores estudios para encontrar

alternativas técnicas y/o farmacológicas para mejorar dichos resultados.

**Agradecimientos:** A los Dres. Miguel A. Riccitelli, Ricardo A. Sarmiento, Gerardo Gigena, Sergio Centeno, Andrea Rodríguez, Analía Alonso y Tca. Susana Affatato, por su gran colaboración para la elaboración de este trabajo.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
2. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation* 2009; 119: 3101-9.
3. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.
4. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-45.
5. Carrillo P, López-Palop R, Pinar E, et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio con angioplastia primaria in situ frente a transferencia interhospitalaria para su realización: resultados clínicos a corto y largo plazo. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 801-10.
6. Brener SJ, Moliterno DJ, Aylward PE, et al. Reperfusion after primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction: predictors of success and relationship to clinical outcomes in the APEX-AMI angiographic study. *Eur Heart J* 2008; 29: 1127-35.
7. Schaaf MJ, Newton N, Rioufol G, et al. Pre-PCI angiographic TIMI flow in the culprit coronary artery influences infarct size and microvascular obstruction in STEMI patients. *J Cardiol* 2016; 67: 248-53.
8. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Muncy D. Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85: 13-8.
9. Stone GW, Cox D, Garcia E, et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation* 2001; 104: 636-41.
10. de Waha S, Eitel I, Desch S, et al. Prognosis after ST-elevation myocardial infarction: a study on cardiac magnetic resonance imaging versus clinical routine. *Trials* 2014; 15: 249.
11. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. Early vs. late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 362-6.
12. Meyborg P, Abdel-Wahab M, Herrmann G, et al. Relationship between therapeutic time intervals and intermediate

- term left ventricular systolic function in patients treated with facilitated percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 94-102.
13. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. *New Eng J Med* 1985; 312: 932-6.
  14. Clements IP, Christian TF, Higano ST, Gibbons RJ, Gersh BJ. Residual flow to the infarct zone as a determinant of infarct size after direct angioplasty. *Circulation* 1993; 88: 1527-33.
  15. Hatada K, Sugiura T, Kamihata H, et al. Clinical significance of coronary flow to the infarct zone before successful primary percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *Chest* 2001; 120: 1959-63.
  16. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2016; 133: 1135-47.
  17. Sandler H, Dodge HT. The use of single plane angiocardigrams for the calculation of left ventricular volume in man. *Am Heart J* 1968; 75: 325-34.
  18. Parodi G, Valenti R, Carrabba N, et al. Long-term prognostic implications of nonoptimal primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 50-5.
  19. Kurowski V, Giannitsis E, Killermann DP, et al. The effects of facilitated primary PCI by guide wire on procedural and clinical outcomes in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 557-65.
  20. Adlbrecht C, Distelmaier K, Gunduz D, et al. Target vessel reopening by guidewire insertion in ST-elevation myocardial infarction is a predictor of final TIMI flow and survival. *Thromb Haemost* 2011; 105: 52-8.
  21. Valgimigli M, Campo G, Malagutti P, et al. Persistent coronary no flow after wire insertion is an early and readily available mortality risk factor despite successful mechanical intervention in acute myocardial infarction: a pooled analysis from the STRATEGY (Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) and MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 51-62.
  22. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, et al. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2109-17.
  23. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, et al. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. *JAMA* 2008; 299: 1788-99.
  24. Cuellas C, Fernández-Vázquez F, Martínez G, et al. Implante directo del stent en el infarto agudo de miocardio. Estudio DISCO 3. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 217-24.
  25. Rittersma SZ, van der Wal AC, Koch KT, et al. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005; 111: 1160-5.
  26. Adlbrecht C, Bonderman D, Plass C, et al. Active endothelin is an important vasoconstrictor in acute coronary thrombi. *Thromb Haemost* 2007; 97: 642-9.
  27. Distelmaier K, Adlbrecht C, Jakowitsch J, et al. Local complement activation triggers neutrophil recruitment to the site of thrombus formation in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2009; 102: 564-72.
  28. Kurtul A, Murat SN, Yarlioglu M, et al. Increased neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts persistent coronary no-flow after wire insertion in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Clinics (Sao Paulo)* 2015; 70: 34-40.
  29. Elgendy IY, Huo T, Bhatt DL, Bavry AA. Is Aspiration Thrombectomy Beneficial in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention? Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e002258.
  30. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 369: 1587-97.
  31. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med* 2015; 372: 1389-98.

-----

55. *Civilized man does not add to the beauties of nature, but generally destroys, perverts or disarranges the progress of natural changes.*

55. El hombre civilizado no suma a las bellezas de la naturaleza, sino que generalmente destruye, pervierte, o desarregla el progreso de los cambios naturales.

Charles H. Mayo (1865-1939)

Aphorisms of Dr. Charles H. Mayo and Dr. William J. Mayo. Collected by Frederick A. Willius. Mayo Foundation; Rochester, Minn, 1960, p 23