

COMENTARIO EDITORIAL

Pacientes con IAMCEST y presentación tardía: buscando evidencia

María Thiscal
López Lluva

María Thiscal López Lluva, MD, PHD

¿Se benefician de la angioplastia primaria los pacientes con un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) que consultan tras 12 horas del inicio de los síntomas? ¿Cómo se manejan estos pacientes en la vida real?

Cho y cols. (1), presentaron recientemente en JACC un trabajo en el que analizan los datos del registro nacional coreano de infarto agudo de miocardio (KAMIR-NH) con el objetivo de evaluar las características clínicas y la evolución de los pacientes con un IAMCEST que consultan tras 12 horas del inicio de los síntomas. De los 13.707 pacientes incluidos en la base de datos, se analizaron 5.826 que habían sido diagnosticados de IAMCEST en las primeras 48 horas tras el inicio de los síntomas, entre 2011 y 2015, procedentes de 20 hospitales universitarios. Los pacientes fueron categorizados en función del tiempo que tardaron en consultar en: precoces (< 12 horas) y tardíos (12-48 horas). Se trata del estudio observacional de vida real más grande publicado que evalúa las características de los pacientes con IAMCEST con presentación tardía.

Aunque el número de pacientes con un IAMCEST que consulta pasadas las primeras 12 horas tras el inicio de los síntomas se ha reducido significativamente en los últimos años, seguimos enfrentándonos a un 10-12% de pacientes que acuden de forma tardía (2,3,4). El manejo terapéutico óptimo de estos pacientes sigue siendo un tema debatido.

Las guías publicadas en 2013 por el American College of Cardiology y la American Heart Association (5) dan una recomendación IIa B para la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria en pacientes con un IAMCEST que consultan entre las 12 y 24 horas tras el inicio de los síntomas si existen síntomas o signos de isquemia en curso. Las guías europeas, tanto la del tratamiento del IAMCEST (6) como la de revascularización miocárdica (7), dan un paso más allá e indican siempre la ICP primaria en estos pacientes si hay síntomas o signos de isquemia, inestabilidad hemodinámica o arritmias potencialmente mortales.

Además, debe considerarse sistemáticamente la ICP primaria en los pacientes que se presenten transcurridas 12-48 horas desde la aparición de los síntomas, aunque no tengan dolor y estén hemodinámicamente estables, dado que podrían beneficiarse de este tratamiento (8,9).

Reimer y cols. (10,11) difundieron, hace más de 40 años, el concepto aún vigente de “el tiempo es músculo”; el riesgo de necrosis transmural aumenta con la duración del tiempo de isquemia.

En pacientes con IAMCEST, numerosos estudios han demostrado que la reperfusión precoz, dentro de las primeras 12 horas tras el inicio de los síntomas, se asocia a un mayor porcentaje de miocardio salvado, preservación de la fracción de eyección y mejora en la supervivencia (12). El porcentaje de miocardio salvado disminuye a medida que aumenta el tiempo entre los síntomas y la terapia de reperfusión (13,14,15). Sin embargo, esto no quiere decir que más allá de este límite temporal los pacientes no se beneficien del tratamiento. De hecho, hay estudios que demuestran que existe miocardio viable salvable incluso tras doce horas de isquemia severa, y que puede recuperarse con una estrategia de reperfusión efectiva (9,16,17). Hay que tener en cuenta que si bien la eficacia y el beneficio clínico de la fibrinólisis disminuyen a la vez que aumenta el tiempo desde el inicio de los síntomas (18), la ventana de eficacia de la ICP primaria es mayor que la de la fibrinólisis.

El límite temporal de 12 horas se estableció en base a que la fibrinólisis no solo no reduce la mortalidad más allá de las 12 primeras horas, sino que, además, aumenta el riesgo de hemorragia cerebral (12,19). Sin embargo, la ICP primaria parece que sigue produciendo una mejora del pronóstico incluso cuando se lleva a cabo transcurridas 12 horas desde el inicio de los síntomas (8,9,17,20,21). El estudio BRAVE-2 (*Beyond 12 Hours Reperfusion Alternative Evaluation*), que incluyó 365 pacientes estables, asintomáticos, con IAMCEST que consultaron entre las 12 y las 48 horas tras el inicio de los síntomas, fue el primer estudio aleatorizado que demostró que los pacientes tratados de

forma invasiva presentaron un infarto significativamente menor (8) y una supervivencia a los 4 años mayor (22), que los pacientes manejados de forma conservadora.

El mecanismo por el cual hay células miocárdicas que escapan de la necrosis a pesar de horas de isquemia no está del todo aclarado. Se han propuesto varios mecanismos que podrían preservar el miocardio viable: 1) isquemia intermitente con periodos de oclusión y recanalización; 2) preconditionamiento isquémico (23); 3) persistencia de flujo sanguíneo residual en la arteria del infarto (16) y 4) reclutamiento de ramas colaterales (24,25). Mas allá de todas estas circunstancias, identificar los tiempos de demora en un infarto resulta en muchas ocasiones complejo, más aún en pacientes que consultan de forma tardía. En los ensayos clínicos y registros se equipara el inicio de la oclusión coronaria al inicio de los síntomas. Esta presunción, además de ser errónea (la inestabilidad de la placa es un proceso dinámico y que difícilmente se puede fijar en un momento concreto [26]), cuenta con limitaciones. Por un lado, precisar ese momento está sujeto a un sesgo de memoria (27). Por otra parte, un porcentaje no desdeñable de pacientes presentan sintomatología atípica o la sintomatología aparece tras un periodo de angina inestable lo que impide datar con certeza el inicio de la oclusión coronaria (28). Anderson y cols. (29) y Wilkins y cols. (30) propusieron hace unos años un sistema de puntuación basado en el análisis electrocardiográfico para complementar la información que aporta la historia clínica y así obtener la hora de inicio con mayor exactitud. Se trata de fórmulas complejas y no validadas, que no gozan de popularidad. Otra cuestión a tener en cuenta es que los pacientes de alto riesgo tienden a presentarse precozmente, mientras que aquellos que demandan atención médica de forma más tardía ya han sobrevivido a las primeras horas críticas (mayor riesgo de muerte súbita); es lo que se conoce como sesgo de supervivencia (31). En el registro coreano que nos presentan, no hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con flujo inicial TIMI 3 (aproximadamente un 14%) entre los dos grupos de pacientes (tardíos vs. precoces), lo que corrobora la dificultad que existe a la hora de determinar el inicio y fin de un infarto.

El registro pone de manifiesto datos muy interesantes. Los pacientes que consultan de forma tardía son diferentes a los que consultan en las primeras 12 horas tras

el inicio de los síntomas. Se trata de pacientes de mayor edad, con mayor frecuencia mujeres, diabéticos, con frecuencia cardiaca elevada, fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida, en situación Killip II o III (con menor probabilidad en Killip IV), que acuden a centros sin capacidad para angioplastia primaria y, muy importante, en los que se realiza ICP primaria con menor frecuencia (88% vs. 95,1%; $p < 0,001$), especialmente en los que consultan entre las 12 y las 24 horas tras el inicio de los síntomas en comparación con los que se presentan en las primeras 12 horas. Se optó por una estrategia conservadora en el 4,9% de los pacientes que se presentaron en las primeras 12 horas de la aparición de los síntomas, aumentando este porcentaje al 12,4% en aquellos que consultaron entre las 12 y las 24 horas del inicio de los síntomas ($p < 0,001$) (1).

Estos pacientes tienen mayor mortalidad intrahospitalaria (8% vs. 5,3%, $p = 0,006$), a 6 meses (10,7% vs. 6,8%, $p < 0,001$) y a 3 años (16,2% vs. 10,6%, $p < 0,001$). El aumento de mortalidad a 6 meses se asoció significativamente al manejo conservador recibido (HR:1,82; IC95% 1,37-2,43; $p < 0,001$) y no a la presentación tardía per se (HR:1,14; IC95% 0,87-1,48; $p = 0,35$). Otro dato a destacar es que la tasa de mortalidad aumentó drásticamente en pacientes que consultaron en el intervalo 12 – 24 horas tras la sintomatología, sin que se objetivaran diferencias en los demás intervalos (12-36 horas y 36-48 horas) (1).

No obstante, este estudio cuenta con importantes limitaciones. No se trata de un estudio aleatorizado ni se ha realizado un análisis de propensión por emparejamiento y tampoco se realizó un muestreo estratificado en función de los síntomas y la estabilidad hemodinámica. Por ello no se puede concluir que en los pacientes con IAMCEST que consultan de forma tardía (tras 12 horas del inicio de los síntomas), la estrategia de ICP primaria mejore su pronóstico en comparación con una estrategia conservadora. Lo que sí podemos afirmar es que los pacientes con IAMCEST y presentación tardía tienen una peor evolución clínica que los que consultan de forma precoz y que podría deberse a que estos pacientes reciben con menor frecuencia un tratamiento invasivo. Se necesitan más estudios que permitan identificar qué pacientes con presentación tardía se beneficiarían de una ICP primaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cho KH, Han X, Ahn JH, et al. Long-Term Outcomes of Patients With Late Presentation of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(15):1859-1870.
2. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sulivan CM, López-Sendón J. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet (London, England)*. 2002; 359(9304):373-377.
3. McNair PW, Bilchick KC, Keeley EC. Very late presentation in ST elevation myocardial infarction: Predictors and long-term mortality. *Int J Cardiol Hear Vasc*. 2019;22:156-159.
4. Roberto M, Radovanovic D, de Benedetti E, et al. Temporal trends in latecomer STEMI patients: insights from the AMIS Plus registry 1997-2017. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73(9):741-748.
5. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425.

6. Borja Ibanez, Stefan James, Stefan Agewall, Manuel J. Antunes, Chiara Bucciarelli-Ducci, Héctor Bueno, Alida L. P. Caforio, Filippo Crea, John A. Goudevenos, Sigrun Halvorsen, Gerhard Hindricks, Adnan Kastrati, Mattie J. Lenzen, Eva Prescott, Marco Roffi, DR; 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Socie. *Eur Heart J*. 2017.
7. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. August 2018.
8. Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(23):2865-2872.
9. Busk M, Kaltoft A, Nielsen SS, et al. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for <12 h vs. 12-72 h. *Eur Heart J*. 2009;30(11):1322-1330.
10. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. I. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. 1977;56(5):786-794.
11. Reimer KA, Jennings RB. The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest*. 1979;40(6):633-644.
12. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborativ. *Lancet (London, England)*. 1994;343(8893):311-322.
13. Tarantini G, Cacciavillani L, Corbetti F, et al. Duration of ischemia is a major determinant of transmural and severe microvascular obstruction after primary angioplasty: a study performed with contrast-enhanced magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(7):1229-1235.
14. Francone M, Bucciarelli-Ducci C, Carbone I, et al. Impact of primary coronary angioplasty delay on myocardial salvage, infarct size, and microvascular damage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insight from cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2145-2153.
15. Yoshida S, Nakamura S, Sugiura T, et al. Factors associated with myocardial salvage immediately after emergent percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Ann Nucl Med*. 2009;23(4):383-390.
16. Milavetz JJ, Giebel DW, Christian TF, Schwartz RS, Holmes DRJ, Gibbons RJ. Time to therapy and salvage in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(6):1246-1251.
17. Nepper-Christensen L, Lønborg J, Høfsten DE, et al. Benefit From Reperfusion With Primary Percutaneous Coronary Intervention Beyond 12 Hours of Symptom Duration in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11(9):e006842. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006842
18. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation*. 2011;124(23):2512-2521.
19. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative Group. *Lancet (London, England)*. 1993;342(8874):767-772.
20. Zahn R, Schiele R, Schneider S, et al. Primary angioplasty versus no reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction and a pre-hospital delay of > 12-24 hours: results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction (MITRA) registry and t. *J Invasive Cardiol*. 2001;13(5):367-372.
21. Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, et al. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am J Cardiol*. 2011;107(4):501-508.
22. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D, Schömig A. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *JAMA*. 2009;301(5):487-488.
23. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124-1136. 4
24. Rentrop KP, Feit F, Sherman W, et al. Late thrombolytic therapy preserves left ventricular function in patients with collateralized total coronary occlusion: primary end point findings of the Second Mount Sinai-New York University Reperfusion Trial. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(1):58-64.
25. Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, Sarembock IJ, Burwell LR, Kaul S. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1992;327(26):1825-1831.
26. Rittersma SZH, 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(9):1160-1165.
27. Koul S, Andell P, Martinsson A, et al. Delay from first medical contact to primary PCI and all-cause mortality: a nationwide study of patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000486.
28. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2010;304(7):763-771.
29. Anderson ST, Wilkins M, Weaver WD, Selvester RH, Wagner GS. Electrocardiographic phasing of acute myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 1992;25 Suppl:3-5.
30. Wilkins ML, Pryor AD, Maynard C, et al. An electrocardiographic acuteness score for quantifying the timing of a myocardial infarction to guide decisions regarding reperfusion therapy. *Am J Cardiol*. 1995;75(8):617-620.
31. Lowel H, Lewis M, Hormann A. [Prognostic significance of prehospital phase in acute myocardial infarct. Results of the Augsburg Myocardial Infarct Registry, 1985-1988]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1991;116(19):729-733.