Artículo Original

Caracterización Morfológica y Tisular de Lesiones Culpables en Pacientes con Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST Después del Uso de Fibrinolítico. Análisis con Ultrasonido Intracoronario y Tecnología iMAP®

Cristiano Freitas de Souza¹, Akiko Maehara¹, Eduardo Lima², Leonardo de Freitas C. Guimarães², Antonio Carlos Carvalho², Claudia M.R. Alves², Adriano Caixeta³

RESUMEN

Introducción: Actualmente hay un gran debate acerca de la fisiopatología del infarto del miocardio y de la composición morfológica v tisular de las lesiones responsables de eventos isquémicos. Sin embargo, pocos estudios investigaron la aplicabilidad de la tecnología iMAP® en la caracterización tisular de esos pacientes. Evaluamos pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST post-fibrinolítico con ultrasonido intravascular en escala de grises y con la tecnología iMAP®, para describir la composición de los tejidos de las lesiones culpables del infarto agudo de miocardio. Métodos: Se evaluaron tres arterias coronarias epicárdicas con ultrasonido intravascular en escala de grises y con la tecnología iMAP® de 25 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST post-trombólisis, con criterios de reperfusión. Resultados: El promedio de edad fue de 51 ± 11,5 años, con predominio del sexo masculino (72%). La arteria más frecuentemente afectada fue la coronaria derecha (48%). El ultrasonido intravascular mostró que las lesiones culpables eran largas (extensión de 31,0 ± 17,2 mm) y con elevado porcentaje de volumen de placa (58,5 ± 5,1%). En el punto de mayor obstrucción, es decir, en el área luminal mínima, la carga de placa fue de 82,5 ± 7,5%. Además, el índice de remodelado promedio fue de 1,4 ± 1,0, lo que denotó un remodelado positivo. Los análisis por iMAP®, tanto de la lesión como del área luminal mínima, mostraron un predominio en términos porcentuales de los componentes fíbrótico y necrótico, cuando comparados a los demás. Conclusiones: Las lesiones ateroscleróticas culpables del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST presentaron predominio de remodelado arterial positivo y del componente necrótico en la composición de la placa culpable, lo que corroborra, in vivo, la principal fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica aguda.

DESCRIPTORES: Infarto de miocardio. Placa aterosclerótica. Terapia trombolítica. Ultrasonografía.

¹ Cardiovascular Research Foundation, Columbia University Medical Center, Nueva York, Estados Unidos.

² Universidad Federal de San Pablo, San Pablo, SP, Brasil.

ABSTRACT

Morphological and Tissue Characterization of Culprit Lesions in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction After Thrombolytic Therapy. Analysis with Grayscale Intravascular Ultrasound and iMAP™ Technology

Brackground: Currently, there is a great debate about the pathophysiology of acute myocardial infarction and tissue composition and morphology of lesions responsible for ischemic events. However, few studies have investigated the applicability of tissue characterization using iMAP™ technology in these patients. We evaluated patients with ST-segment elevation myocardial infarction after thrombolytic therapy with grayscale intravascular ultrasound and iMAP™ technology to describe the tissue composition of the culprit lesions. Methods: Twenty-five ST-segment elevation myocardial infarction patients with successful reperfusion had the three major epicardial coronary arteries evaluated by grayscale intravascular ultrasound and iMAP™ technology. Results: Mean age was 51 ±11.5 years with a prevalence of males (72%). The artery most often involved was the right coronary artery (48%). Intravascular ultrasound showed that the culprit lesions were long (mean extension 31.0 ± 17.2mm) with a high percent of plaque volume (58.5 ± 5.1%). At the point of highest obstruction (minimal luminal area), the plaque burden was 82.5 ± 7.5%. Furthermore, the mean remodeling index was 1.4 ± 1.0, indicating positive remodeling. iMAP™ analysis of the lesion and minimal luminal area showed a prevalence of fibrotic and necrotic components when compared to other components. Conclusions: In ST-segment elevation myocardial infarction patients, the culprit lesion showed a prevalence of positive arterial remodeling and the necrotic core component in the composition of the culprit plaque corroborating in vivo the main pathophysiology of acute atherosclerotic disease.

DESCRIPTORS: Myocardial infarction. Plaque, atherosclerotic. Thrombolytic therapy. Ultrasonography.

Correspondencia: Adriano Caixeta. Avenida Albert Einstein, 627/701 Morumbi - CEP: 05652-900 - São Paulo, SP, Brasil E-mail: adriano.caixeta@einstein.br

Recibido el: 3/6/2014 • Aceptado el: 18/8/2014

³ Hospital Israelita Albert Einstein, San Pablo, SP, Brasil.

E infarto agudo de miocardio (IAM) es una entidad clínica normalmente resultante de la obstrucción trombótica parcial (IAM sin elevación del segmento ST - IMSST) o total (IAM con elevación del segmento ST - IMCST) de una arteria coronaria epicárdica.¹ Estudios de patología muestran que el evento deflagrador de la formación del trombo y la subsiguiente oclusión del vaso, deriva de la rotura de una capa fibrótica aterosclerótica en el 60% de los casos, de la erosión de una placa en 30 a 35%, y de la formación de trombo sobrepuesto a nódulos de calcio en 5 a 10%.²³

Sin embargo, todavía se discute sobre la composición de las placas ateroscleróticas que evolucionan de una condición considerada estable hacia una situación de inestabilidad, con consecuente deflagración de evento trombótico e isquemia coronaria aguda. En esa situación, el ultrasonido intracoronario (USIC) representa una herramienta importante en la identificación y la caracterización de la morfología de la placas ateroscleróticas relacionadas al IAM, aunque no es posible identifica la erosión de la placa, debido a las limitaciones en su resolución espacial, siendo esta una función atribuida a la tomografía de coherencia óptica (TCO).4,5 EI USIC identifica, con elevada sensibilidad v especificidad la rotura de placa y los nódulos de calcio. Además, diversos hallazgos atribuidos al USIC son característicos de placas inestables, como el extenso remodelado positivo⁶ y la presencia de pequeñas cantidades de calcio en distribución localizada y puntual (spotty calcification).^{7,8} Recientemente, con la aplicación de la caracterización tisular con la tecnología iMAP® (Boston Scientific, Santa Clara, Estados Unidos), se avanzó en la identificación de la composición de las placas ateroscleróticas, identificando y cuantificando el contenido lipídico y necrótico, los cuales se relacionan directamente con la inestabilidad de las lesiones.9 A diferencia de lo que ocurre con la tecnología VH-IVUS® (Volcano Corporation, San Diego. Estados Unidos), existen pocos estudios clínicos que analicen la exactitud del iMAP® en la caracterización de las placas ateroscleróticas involucradas en el IMCST. Son aun más escasos los estudios con pacientes sometidos a la terapia trombolítica, en la cual el USIC pueda ser realizado en vasos sin cualquier tipo de intervención previa (predilatación y/o tromboaspiración).

En el presente estudio, tenemos el objetivo de describir los hallazgos cuantitativos morfológicos y tisulares utilizando el USIC con análisis en escalas de grises y con la tecnología iMAP® de las lesiones consideradas culpables en pacientes con IMCST tratados con fibrinolíticos.

MÉTODOS

Casuística y diseño del estudio

En el periodo de setiembre de 2011 a mayo de 2012, 25 pacientes con diagnóstico clínico-electrocardiográfico de IMCST tratados con fibrinolíticos fueron prospectivamente incluidos en el estudio iWonder *(Imaging WhOle*)

vessel coroNary tree with intravascular ultrasounD and i/vlap in patiEnts with acute miocaRdial infarction). En dicho estudio. que incluyó 100 pacientes con IMSST o IMCST, tratados o no con fibrinolíticos, fueron analizadas con USIC en escala de grises y iMAP® las tres arterias coronarias epicárdicas, en relación a las características fenotípicas y tisulares de las lesiones consideradas culpables y de las no culpables.¹⁰ El proyecto se realizó en el sector de Hemodinamia v Cardiología Intervencionista del Hospital São Paulo de la Escuela Paulista de Medicina de la Universidad Federal de San Pablo, habiendo sido previamente aprobando por el Comité de Ética en Investigación de la referida institución (proyecto 0889/11, de 5 de agosto de 2011) e identificado en el ClinicalTrials.org bajo el número NCT01437553. Todos los pacientes o sus representantes legales fueron informados sobre los objetivos y riesgos de los procedimentos relacionados al estudio, habiendo firmado el formulario de Consentimiento Informado antes del procedimiento diagnóstico.

Como parte del presente subanálisis, los criterios de inclusión fueron: edad < 75 años; diagnóstico clínico eletrocardiográfico de IMCST con previa terapia fibrinolítica, con tiempo de evolución < 30 días; identificación, por la angiografía coronaria, de la lesión considerada culpable del cuadro clínico; y posibilidad de evaluación por el USIC. Los criterios de exclusión fueron: IMCST y vaso objetivo con flujo coronario Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) cero; intervención coronaria percutánea (ICP) previa o cirugía de revascularización miocárdica: inestabilidad hemodinámica: Killip III/IV; disfunción renal grave (creatinina sérica > 2,0 mg/dL y/o clearance de creatinina ≤ 30 mL/minuto); anatomía coronaria impropia para realización del USIC; obstrucción coronaria crítica impidiendo el pasaje del catéter de USIC; oclusión total de cualquiera de las tres arterias coronarias epicárdicas; estenosis > 50% en el tronco de la coronaria izquierda con indicación de revascularización quirúrgica: paciente y/o representante legal incapaz o que se recusara a firmar el formulario de Consentimiento Informado. Se realizó la recolección de la muestra de sangre periférica para la obtención de hemograma, urea, creatinina, glucemia, colesterol total y fracciones, proteína-C reactiva ultrasensible (PCR-us) y hemoglobina glicosilada (HbA1C).

Procedimiento del ultrasonido intracoronario

El USIC de las arterias coronarias epicárdicas fue realizado inmediatamente después del procedimiento diagnóstico, con heparización plena del paciente (heparina no fraccionada 100 U/kg para obtener un tiempo de coagulación activada - TCA - entre 250 y 350 segundos) y administración de un vasodilatador intracoronario (nitroglicerina 100 a 200 μ m). Inicialmente se realizó el estudio USIC de la arteria relacionada al evento clínico (vaso culpable), seguido de angioplastia, siempre que fuera necesario. Seguidamente, las dos otras arterias coronarias no relacionadas al evento clínico (vasos no culpables) fueron analizados con el USIC. Se utilizó el catéter de USIC de 40 MHz

Rev Bras Cardiol Invasiva. 2014;22(3):225-32 (Atlantis® SR Pro, Boston Scientific, Santa Clara, Estados Unidos), con análisis por la escala de grises y caracterización morfológica, utilizando la modalidad iMAP-IVUS® (Boston Scientific, Santa Clara, Estados Unidos). Se realizaron retrocesos automáticos (*pullback*) del catéter de ultrasonido, en la velocidad de 0,5 mm/s, iniciándose 10 mm distal a la lesión culpable, en dirección al ostium de la arteria. En las arterias no culpables, se realizó la misma rutina para analizar las placas no relacionadas al evento.

Análisis de las imágenes del ultrasonido intracoronario

Todas las imágenes de la angiografía y del USIC fueron archivadas en medio digital y copiadas en un disco rígido externo para análisis *off-line* en el laboratorio de imagen intravascular de la *Cardiovascular Research Foundation* (Nueva York, Estados Unidos).

El análisis del USIC fue realizado en tres etapas secuenciales:

volumétrico 1. Análisis cuantitativo: el análisis cuantitativo fue realizado de acuerdo a las directrices vigentes.^{11,12} Esta etapa el análisis off-line del USIC consistió en la definición del segmento a ser analizado en cada retroceso (pullback), incluyendo, como mínimo, 10 mm de extensión distal al ostium del respectivo vaso. Luego. utilizándose el software Qivus 2.1® (Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Holanda), se obtuvo el contorno automático del vaso del lumen a cada 1 mm dentro del segmento definido. Después, utilizándose el método de Simpson, se computaron los volúmenes del lumen, el vaso y la placa (vaso menos lumen). La carga de placa (plaque burden) se calculó como la razón del área de sección transversa de la placa por el área de sección transversa del vaso, multiplicado por 100. El área luminal mínima (ALM) se definió como la menor área de sección transversa del lumen dentro de la lesión. El área de estenosis se calculó como el área de sección transversa del lumen en el punto del ALM dividido por el área de sección transversa del vaso en el segmento de referencia, multiplicado por 100. El área de sección transversa del vaso en el segmento de referencia se definió como el promedio del área de sección transversa proximal y distal del vaso, en el punto en que el vaso tuviera el aspecto más próximo de lo que sería normal, con mayor lumen y menor carga de placa. Cuando uno de los dos segmentos de la referencia (proximal o distal) no pudiese medirse, el cálculo se basó solamente en uno de ellos. Si ninguno de los dos segmentos pudiese medirse, las variables dependientes de las medidas de referencia no se calculaban. El índice de remodelado se calculó com el área de sección transversa del vaso en el punto del ALM dividido por el área transversa de la referencia.

 Análisis cuantitativo: la rotura de placa se definió como una cavidad intraplaca en comunicación con el lumen, en presencia de residuos o fragmentos de capa fibrosa.¹³ Se clasificó como placa hipoecogénica cuando la placa fue predominantemente (> 75%) menos brillante comparada con la adventicia, mientras que se consideró hiperecogénica cuando la placa fue predominantemente más brillante (> 75%) que la adventicia. Se definió el nódulo de calcio como una masa densa, eruptiva, de superficie irregular en contato y/o cercano al lumen.¹⁴

3. Caracterización tisular por el iMAP: el iMAP-IVUS® es una modalidad de imagen que utiliza análisis por radiofrecuencia espectral con el fin de obtener un algoritmo para clasificar la placa aterosclerótica en cuatro componentes: fibrótico, lipídico, necrótico y calcio. El desarrollo de ese algoritmo se basó en análisis histológicos *ex vivo*¹⁵ y se atribuyó un color para cada componente: el fibrótico como verde, el lipídico como amarrillo, el necrótico como rojo y el calcio como blanco (Figura 1).

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentuales, y las variables continuas se expresaron como media ± desviación estándar.

RESULTADOS

El promedio de edad de los pacientes fue de 51 ± 11,5 años, con predominio del sexo masculino (72%). El tiempo entre el evento índice y la realización del procedimiento de USIC fue de 7,2 ± 2,1 días. Entre los factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria (EAC), se pudo constatar una elevada prevalencia de diabetes (40%), hipertensión arterial sistémica (60%) y tabaquismo (64%). Además de eso, en la admisión había una baja proporción de pacientes en uso de ácido acetilsalicílico, ya que ningún paciente había presentado evento previo. isquémico Las demás características clínicas y angiográficas están resumidas en la Tabla 1.



Figura 1. Corte seccional de ultrasonido intracoronário con tecnología ÍMAP® demostrando gran cantidad de componente necrótico (rojo) y fibrótico (verde), además del núcleo lipídico (azul).

228

Souza et al. Caracterización de Lesiones Coronarias Pos Fibrinólisis por el USIC e iMAP®

TABLA 1 Características clínicas basales, exámenes de laboratorio y terapia medicamentosa

Variables	n = 25
Edad, años	51,0 + 11,5
Sexo masculino, n (%)	18(72)
índice de masa corporal, kg/m ²	$26,5 \pm 5,7$
<i>Diabetes mellitus,</i> n (%)	10(40)
Hipertensión arterial, n (%)	15(60)
Tabaquismo, n (%)	16(64)
Dislipidemia, n (%)	9(36)
Exámenes de laboratorio de admisión	
Colesterol total, mg/dL	164,0 ±70,5
HDL - colesterol, mg/dL	35,0 ±17,3
LDL - colesterol, mg/dL	113,0 ±42,6
Triglicéridos, mg/dL	109,0 ±59,1
Clearance de creatinina, mL/min	92,0 ± 45,2
PCR-us, mg/L	5,5 ±7,0
Glucemia en ayunas, mg/dL	116,0 ±62,1
Hemoglobina glucosilada, %	6,2 ±2,7
Arteria culpable, n (%)	
Descendente anterior	10(40)
Circunfleja	3(12)
Coronaria derecha	12(48)
Medicaciones en la admisión, n (%)	
Ácido acetilsalicílico	4(16)
Tienopiridínicos	0
IECA/BRA	13(52)
Estatinas	6(24)
Betabloqueantes	8(32)
Medicaciones en el alta hospitalario, n (%)	
Ácido acetilsalicílico	25(100)
Tienopiridínicos	25(100)
IECA/BRA	20 (80)
Estatinas	25(100)
Betabloqueantes	9(36)

HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; PCR-us: proteína C-reactiva ultrasensible; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; BRA: bloqueantes del receptor de la angiotensina II.

En el análisis por USIC en escala de grises de la lesión culpable (Tabla 2), observamos lesiones largas (extensión de 31,0 ± 17,2 mm) y con un elevado volumen de placa (58,5 ± 5,1%). En el punto de mayor obstrucción (ALM), el lumen fue de 2,0 \pm 1,0 mm², mientras que la carga de placa medida fue de 82,5 ± 7,5%. Consistente con el perfil de paciente estudiado, el índice de remodelado medio observado fue > $1,05(1,3 \pm 1,0).$

El análisis tisular de la lesión por el iMAP® demostró que hay predominio, en términos porcentuales, de componentes

TABLA 2

Datos del ultrasonido intracoronario en escala de grises y de la composición tisular con iMAP®

Análisis por la escala de grises de la lesión culpable	n = 25
Área del vaso en la ALM de la referencia distal, mm ²	8,9 ±3,3
Área del lumen en la ALM de la referencia distal, mm^2	6,0 ±2,1
Área de placa en la ALM de la referencia distal, mm^2	$3,2 \pm 1,4$
Área del vaso en la ALM de la referencia proximal, mm^2	14,8 ±4,6
Área do lumen en la ALM de la referencia proximal,	9,6 ±2,7
Área de placa en la ALM de la referencia proximal, mm ²	5,4 ±2,1
Extensión de la lesión, mm	31,0 ±17,2
Volumen del vaso, mm ³	427,4 ± 302,8
Volumen del lumen, mm ³	175,3 ±123,9
Volumen de la placa, mm ³	257,7 ±184,5
Porcentual del volumen de la placa, %	58,5 ±5,1
Área media del vaso, mnf/mm	14,3 ±2,9
Área media del lumen, mnf/mm	5,6 ±1,3
Área media de la placa, mnf/mm	8,9 ±1,9
Análisis por escala de grises de la ALM de la lesión	
Área del vaso en la ALM, mm ²	12,9 ±3,2
Área del lumen en la ALM, mm ²	2,0 ±1,0
Área de la placa en la ALM, mm ²	10,5 ±3,1
Carga de placa, %	82,5 ± 7,5
índice de remodelado	$1,4 \pm 1,0$
Análisis tisular por el iMAP® de la lesión	
Volumen del componente necrótico, mm ³	$60,0 \pm 65,6$
Volumen del componente de calcio, mm ³	6,1 ±8,3
Volumen del componente lipídico, mm ³	17,7 ±16,2
Volumen del componente fibrótico, mm ³	152,4 ±112,8
Relación componente necrótico/componente calcífico	10,6 ±13,9
Porcentual del volumen del componente necrótico, %	$23,4 \pm 9,2$
Porcentual del volumen del componente de calcio, %	2,2 ±1,8
Porcentual del volumen del componente lipídico, %	7,1 ±1,9
Porcentual del volumen del componente fibrótico, %	65,6 ±10,4
Análisis tisular por el iMAP® en la ALM	
Porcentual del volumen del componente necrótico, %	23,6 ±14,8
Porcentual del volumen del componente de calcio, %	1,6 ± 1,7
Porcentual del volumen del componente lipídico, %	$6,4 \pm 2,6$
Porcentual del volumen del componente fibrótico, %	63,4 ±18,1

ALM: área luminal mínima.

fibróticos y necróticos, al compararlos con los demás, mostrando mayor vulnerabilidad e inestabildade de esas lesiones. Este hallazgo fue similar al encontrado en el punto de mayor obstrucción (ALM), también con predominio de los componentes fibrótico y necrótico.

Finalmente, el análisis morfológico del USIC mostró que un evento deflagrador de trombosis coronaria fue la rotura de placa en 36% (9/25) mientras que se observaron nódulos de calcio en solamente 4% de los pacientes (1/25).

DISCUSIÓN

En el presente estudio, evaluamos 25 pacientes con IMCST sometidos a terapia fibrinolítica, derivados a cinecoronariografía y sometidos a USIC de las tres arterias coronarias epicárdicas. Los principales hallazgos fueron: (1) las lesiones culpables presentaron hallazgos compatibles con placa vulnerable, como gran núcleo necrótico (> 20%) y escaso contenido calcificado; (2) la rotura de placa fue el evento subvacente para la trombosis coronaria en el 36% de los casos; y (3) el remodelado arterial positivo estuvo presente en casi todas las lesiones. Por primera vez en la literatura, presentamos la descripción de las características morfológicas de la placa responsable del IMCST en pacientes tras el uso de fibrinolíticos utilizando la tecnología de caracterización tisular iMAP®. Una potencial ventaja de este análisis sobre estudios anteriores residió en el hecho de que el análisis del USIC se realizó luego de terapia fibrinolítica con éxito, minimizando los riesgos de interferencia de trombo en la interpretación de las imágenes.

Estudios recientes de patología describieron los estadíos evolutivos de la placa aterosclerótica, desde el estado estable, incipiente y benigno, hasta estadíos más avanzados de inestabilidad, llevando a eventos coronarios agudos.²-16 En los estadíos iniciales de espesamiento intimal y xantoma intimal, la placa aterosclerótica se compone principalmente del acúmulo focal de células musculares lisas con matriz extracelular rica en proteoglicanos, sin indicios de inflamación. A partir de ese estadío, ocurre la progresión de la arterosclerosis con aumento del componente inflamatorio, representado principalmente por infiltrados de macrófagos en el núcleo lipídico, y reducción de proteoglicanos y colágeno en la capa fibrosa. En una última etapa de la historia natural de la aterosclerosis, ese proceso evolutivo resulta en la formación de la llamada placa vulnerable, por el fibroateroma de capa fina (FACF), cuyos hallazgos diagnósticos son de un gran núcleo necrótico (usualmente $\geq 25\%$ del área de placa)¹⁷ recubierto por una capa fibrosa fina (≤ 65 um) ricamente infiltrada por macrófagos y con una cantidad reducida de células musculares lisas. 16,18

Uno de los hallazgos más estudiados asociados a la vulnerabilidad de la placa es el remodelado arterial. Inicialmente descrito por Glagov et al.¹⁹, en 1987, el remodelado arterial positivo viene siendo encontrado en placas ateroscleróticas responsables de evento agudos coronarios,^{6,20,21} además de estar asociado a la elevación de CK-MB luego de ICP,²² a fenómenos de *no-reflow* durante ICP primaria,²³ a isquemia recurrente luego de la ICP,²⁴ a eventos cardiovasculares mayores en pacientes con angina inestable sometidos a cualquier forma de revascularización,²⁵ y a la hiperplasia intimal luego de ICP, con stent no farmacológico²⁶ y farmacológico.²⁷ En el presente estudio, el índice de remodelado arterial medio fue de 1,4 ± 1,0, superior a 1,05, caracterizando, así, el predominio de remodelado arterial positivo y corroborando la literatura citada.

Además del remodelado arterial, otros datos del análisis cuantitativo del USIC en escala de grises merecen ser resaltados. Uno de ellos es la cuantificación de la carga de placa, del ateroma que previamente se demostró estar directamente asociado a la embolización distal.²⁸ Además de eso, en el estudio VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis),²⁹ en el cual 170 pacientes con angina estable o síndrome coronario agudo con elevación de troponina fueron evaluados con USIC de tres vasos, uno de los predictores de eventos adversos cardiovasculares mayor durante seguimiento promedio de 625 días fue la presencia de carga de placa > 70%. De manera similar, en el estudio PROSPECT,³⁰ que evaluó 697 pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a USIC de las tres arterias, uno de los predictores más significativos del evento adverso cardiovascular mayor asociado a lesiones no culpables en 3 años de seguimiento fue la carga de placa > 70% (las otras variables fueron la presencia de FACF y ALM ≤ 4,0 mm²). En nuestro análisis, que involucró solamente pacientes con IMCST, la carga de placa encontrada en la lesión culpable fue de 82,5 ± 7,5%. En un subanálisis resiente del estudio PROSPECT,³¹ se demostró que los pacientes diabéticos presentaban hallazgos todavía más significativos relacionados a la carga de placa cuando eran comparados a aquellos sin diabetes (56,8% frente a 55,0%; p = 0,0006). En nuestro análisis, en comparación exploratoria, encontramos una tendencia numérica similar, con la población de diabéticos presentando una mayor carga de placa (84,4 ± 9,0%) al ser comparada a la de no diabéticos (81,5 \pm 6,4%), pero sin alcanzar la relevancia estadística (p = 0.77).

En relación al evento deflagrador para la trombosis y subsiguiente oclusión de la arteria coronaria, está bien establecido en la literatura que la rotura de placa es responsable de la mayoría de los casos (60%).³¹⁶ En un estudio reciente utilizando TCO y comparando 80 pacientes con EAC asintomática e IMSST, Shimamura et al. demostraron que las roturas de placa sintomáticas, o sea, asociadas a eventos isquémicos agudos, presentaban mayor cantidad de placas ricas en lípidos y trombo, además de menor ALM de la lesión y ALM en el punto máximo de rotura.32 De las 25 lesiones culpables analizadas en el presente estudio, se puede identificar rotura de placa en 9 (36%) (Figura 2). Este porcentaje, inferior al habitualmente descrito, puede ser resultado del tiempo prolongado entre el evento índice y la realización del USIC en algunos casos (tiempo medio entre evento índice y procedimiento de USIC de 7,2 ± 2,1 días). Así, es posible que algunas placas rotas hayan evolucionado hacia su cicatrización o que la cavidad haya sido llenada por trombo, dificultado su identificación con el USIC. Recientemente, los nódulos de calcio, también identificables por el USIC, fueron asociados al síndrome coronario agudo en 5 a 10% de los casos.³³ El mecanismo por el cual los nódulos de calcio resultan en trombosis coronaria aun no se conoce. En nuestra cohorte, solamente un paciente (4%) presentó nódulo de calcio identificado por el USIC (Figura 3), una prevalencia semejante a la descrita en estudios previos.

230 Souza et al. Caracterización de Lesiones Coronarias Pos Fibrinólisis por el USIC e iMAP®



Figura 2. Cortes seccionales de ultrasonido intracoronario en tres pacientes distintos, demostrando ejemplos de placa rota (flecha) como evento deflagrador de la trombosis coronaria.



Figura 3. Ultrasonido intracoronario de arteria coronaria derecha demostrando compatibilidad con nódulo de calcio (masa densa, eruptiva, de superficie irregular, en contacto y/o cercano al lumen, de acuerdo con lo indicado por la flecha).

Cuando utilizamos la caracterización tisular por medio del iMAP®, tenemos, como un hallazgo característico de las placas inestables, la gran cantidad de núcleo necrótico. En un estudio conducido por Missel et al.³⁴, utilizando la histología virtual, se comprobó la asociación de un gran núcleo necrótico y un reducido componente calcificado, con una mayor liberación de CK-MB en pacientes con síndrome coronario agudo. En este estudio, el volumen de núcleo necrótico encontrado fue de 19,2 ± 18,0 mm³, mientras que el componente calcificado fue de 1,4 ± 13,9 mm³. Además de eso, los autores demostraron que los pacientes de mayor riesgo (aquellos con liberación de CK-MB e infradesnivel del segmento

ST en el electrocardiograma) presentaban como predictor de riesgo una elevada relación NC/DC *(necrotic core/dense calcium)* (= 1,83, intervalo intercuartil 1,27-2,76). En nuestro estudio, que a diferencia del supracitado, por evaluar pacientes de mayor riesgo (IMCST), y con distinta tecnología de caracterización tisular, observamos un volumen de núcleo necrótico de 60,0 ± 65,6 mm³ y de componente calcificado de 6,12 ± 8,34 mm³. En cuanto a la relación NC/DC encontrada fue de 10,6 ± 13,9, lo que demuestra que puede existir una correlación entre un perfil de pacientes más graves, representados por el IMCST, y una mayor cantidad de componente necrótico en las lesiones culpables.

En un estudio contemporáneo³⁵ comparando pacientes con diagnóstico de IAM con y sin elevación del segmento ST, el porcentaje medio del componente necrótico encontrado fue del 37% en el grupo IMCST, mientras que el de componente calcificado fue de solamente 3%. En nuestro análisis, el porcentaje medio del componente necrótico fue de 23,4 ± 9,2% y del componente calcificado de 2,17 ± 1,76%. Estos hallazgos son similares cuando se analiza toda la extensión de la lesión o solamente el punto de mayor obstrucción (ALM). En el presente análisis, en el punto de la ALM, el porcentaje medio del componente necrótico fue de 23,6 ± 14,8% y del componente calcificado fue de 1,62 ± 1,70%.

Finalmente, los resultados demostrados con iMAP® en pacientes con IMCST fueron similares a aquellos previamente publicados con VH-IVUS®, comprobando su potencial aplicabilidad en la práctica clínica.⁶⁻⁸

Limitaciones

El presente estudio presento diversas limitaciones, sindo las principales relacionadas a la baja resolución espacial del USIC, principalmente al ser comparado con la TCO. Esto puede ocasionar dificultades en la identificación y en la cuantificación del componente trombótico, que puede ser incorrectamente clasificado como componente fibrótico por el iMAP®. Sin embargo, a diferencia de la TCO, el USIC posee mayor penetración de las ondas, posibilitando, por ejemplo, la cuantificación del remodelado arterial. Además, el artefacto del alambre guía, aunque interfiera mínimamente en la generación de imágenes, puede haber sido incluido en este análisis como componente necrótico, pudiendo superestimar su cuantificación. Los hallazgos del presente estudio se reservan solamente a pacientes portadores de IMCST luego del uso de fibrinolítico, limitando, de esa forma, la validad externa de los hallazgos.

CONCLUSIONES

En este estudio, que involucró un pequeño número de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, la caracterización morfológica, por medio del ultrasonido intracoronario, en escala de grises, y tisular, con la tecnología iMAP®, mostró que existe predominio de remodelado arterial positivo y del componente necrótico en la composición de la placa culpable, lo que corrobora la fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica. La presencia de rotura de placa, sin embargo, fue prevalente en solamente 40% de los casos. Estudios futuros, utilizando nuevas tecnologías de imagen invasivas con superior resolución espacial son necesarios para mejorar la comprensión de la fisiopatología y la promoción en el tratamiento de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Hubo financiamiento parcial (donación de catéteres) de parte de Boston Scientific.

REFERENCIAS

- Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. J Am Coll Cardiol. 2005;46(6):937-54.
- Otsuka F, Joner M, Prati F, Virmani R, Narula J. Clinical classification of plaque morphology in coronary disease. Nat Rev Cardiol. 2014;11 (7):379-89.
- Narula J, Nakano M, Virmani R, Kolodgie FD, Petersen R, Newcomb R, et al. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. J Am Coll Cardiol. 2013;61(10):1041-51.
- 4. Hu S, Yonetsu T, Jia H, Karanasos A, Aguirre AD, Tian J, et al. Residual thrombus pattern in patients with ST-segment elevation myocardial infarction caused by plaque erosion versus plaque rupture after successful fibrinolysis: an optical coherence tomography study. J Am Coll Cardiol. 2014;63(13):1336-8.
- Hu S, Jia H, Vergailo R, Abtahian F, Tian J, Soeda T, et al. Plaque erosion: in vivo diagnosis and treatment guided by optical coherence tomography. JACC Cardiovasc Interv. 2014;7(6):e63-4.
- Matsuo Y, Takumi T, Mathew V, Chung WY, Barsness GW, Rihal CS, et al. Plaque characteristics and arterial remodeling

in coronary and peripheral arterial systems. Atherosclerosis. 2012;223(2):365-71.

- Pu J, Mintz GS, Biro S, Lee JB, Sum ST, Madden SP, et al. nsights into echo-attenuated plaques, echolucent plaques, and plaques with spotty calcification: novel findings from comparisons among intravascular ultrasound, near-infrared spectroscopy, and pathological histology in 2,294 human coronary artery segments. J Am Coll Cardiol. 2014;63(21):2220-33.
- Kataoka Y, Wolski K, Uno K, Puri R, Tuzcu EM, Nissen SE, et al. Spotty calcification as a marker of accelerated progression of coronary atherosclerosis: insights from serial intravascular ultrasound. J Am Coll Cardiol. 2012;59(1 8):1592-7.
- Trusinskis K, Juhnevica D, Strenge K, Erglis A. iMap intravascular ultrasound evaluation of culprit and non-culprit lesions in patients with ST-elevation myocardial infarction. Cardiovasc Revasc Medicine. 2013;14(2):71-5.
- Souza CFd, Alves CMR, Carvalho AC, Bonfim AV, Silva EOdA, P. Junior EC, et al. Estudo iWONDER (Imaging Whole vesse coroNary tree with intravascular ultrasounD and iMap® in patiEnts with acute myocaRdial infarction): racional e desenho do estudo. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2012;20(2):199-203.
- Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Col Cardiol. 2001;37(5):1478-92.
- Mintz GS, Garcia-Garcia HM, Nicholls SJ, Weissman NJ, Brui-ning N, Crowe T, et al. Clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound regression/progression studies. EuroIntervention. 2011;6(9):1123-30, 9.
- Xie Y, Mintz GS, Yang J, Doi H, Iniguez A, Dangas GD, et al. Clinical outcome of nonculprit plaque ruptures in patients with acute coronary syndrome in the PROSPECT study. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7(4):397-405.
- Lee JB, Mintz GS, Lisauskas JB, Biro SG, Pu J, Sum ST, et al. Histopathologic validation of the intravascular ultrasound diagnosis of calcified coronary artery nodules. Am J Cardiol. 2011;108(11):1547-51.
- Sathyanarayana S, Carlier S, Li W, Thomas L. Characterisation of atherosclerotic plaque by spectral similarity of radiofrequency intravascular ultrasound signals. EuroIntervention.2009;5(1):133-9.
- Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. Eur Heart J. 2013;34(10):71 9-28.
- Narula J, Garg P, Achenbach S, Motoyama S, Virmani R, Strauss HW. Arithmetic of vulnerable plaques for noninvasive imaging. Nat Cl in Pract Cardiovasc Med. 2008;5 Suppl 2:S2-10.
- Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. Curr Opin Cardiol. 2001;1 6(5):285-92.
- 9. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med. 1987;316(22):1371-5.
- Cascon-Perez JD, de la Torre-Hernandez JM, Ruiz-Abellon MC, Martinez-Pascual M, Marmol-Lozano R, Lopez-Candel J, et al. Characteristics of culprit atheromatous plaques obtained in vivo by intravascular ultrasound radiofrequency analysis: results from the CULPLAC study. Am Heart J. 2013;165(3):400-7.
- Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, Song JA, Ahmed K, Lee KH, et al. Positive remodeling is associated with vulnerable coronary plaque components regardless of clinical presentation:

232 Souza et al. Caracterización de Lesiones Coronarias Pos Fibrinólisis por el USIC e iMAP ®

virtual histology-intravascular ultrasound analysis. Int J Cardiol. 2013;167(3):871-6.

- Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Lansky AJ, Pichard AD, Satler LF, et al. Atherosclerotic plaque burden and CK-MB enzyme elevation after coronary interventions : intravascular ultrasound study of 2256 patients. Circulation. 2000;101(6):604-10.
- Watanabe T, Nanto S, Uematsu M, Ohara T, Morozumi T, Kotani J, et al. Prediction of no-reflow phenomenon after successful percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: intravascular ultrasound findings. Circ J. 2003;67(8):667-71.
- 24. Gyongyosi M, Wexberg P, Kiss K, Yang P, Sperker W, Sochor H, et al. Adaptive remodeling of the infarct-related artery is associated with recurrent ischemic events after thrombolysis in acute myocardial infarction. Coron Artery Dis. 2001;12(3):167-72.
- Gyongyosi M, Yang P, Hassan A, Domanovits H, Laggner A, Weidinger F, et al. Intravascular ultrasound predictors of major adverse cardiac events in patients with unstable angina. Clin Cardiol. 2000;23(7):507-15.
- Endo A, Hirayama H, Yoshida O, Arakawa T, Akima T, Yamada T, et al. Arterial remodeling influences the development of intimai hyperplasia after stent implantation. J Am Coll Cardiol. 2001,-37(1):70-5.
- 27. Mintz GS, Tinana A, Hong MK, Lee CW, Kim JJ, Fearnot NE, et al. Impact of preinterventional arterial remodeling on neointimal hyperplasia after implantation of (non-polymer-encapsulated) paclitaxel-coated stents: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the ASian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial (ASPECT). Circulation. 2003;108(11):1295-8.
- Matsuo K, Ueda Y, Tsujimoto M, Hao H, Nishio M, Hirata A, et al. Ruptured plaque and large plaque burden are risks of distal embolisation during percutaneous coronary intervention:

evaluation by angioscopy and virtual histology intravascular ultrasound imaging. EuroIntervention. 2013;9(2):235-42.

- Calvert PA, Obaid DR, O'Sullivan M, Shapiro LM, McNab D, Densem CG, et al. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2011;4(8):894-901.
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de FJruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med. 2011;364(3):226-35.
- Marso SP, Mercado N, Maehara A, Weisz G, Mintz GS, McPherson J, et al. Plaque composition and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients with metabolic syndrome or diabetes. JACC Cardiovasc Imaging. 2012;5(3 Suppl):S42-52.
- 32. Shimamura K, Ino Y, Kubo T, Nishiguchi T, Tanimoto T, Ozaki Y, et al. Difference of ruptured plaque morphology between asymptomatic coronary artery disease and non-ST elevation acute coronary syndrome patients: An optical coherence tomography study. Atherosclerosis. 2014;235(2):532-7.
- Karanasos A, Ligthart JM, Witberg KT, Regar E. Calcified nodules: an underrated mechanism of coronary thrombosis? JACC Cardiovasc Imaging. 2012;5(10):1071-2.
- Missel E, Mintz GS, Carlier SG, Sano K, Qian J, Kaple RK, et al. Necrotic core and its ratio to dense calcium are predictors of highrisk non-ST-elevation acute coronary syndrome. Am J Cardiol. 2008;101(5):573-8.
- 35. Takaoka N, Tsujita K, Kaikita K, Hokimoto S, Mizobe M, Nagano M, et al. Comprehensive analysis of intravascular ultrasound and angiographic morphology of culprit lesions between ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Int J Cardiol. 2014;171(3):423-30.