

# Linfopenia post-reperfusión y obstrucción microvascular en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

Vicente Bodía<sup>a</sup>, Juan Sanchis<sup>a</sup>, Julio Núñez<sup>a</sup>, Eva Rumiz<sup>a</sup>, Luis Mainar<sup>a</sup>, María P. López-Lereu<sup>b</sup>, José V. Monmeneu<sup>b</sup>, Ricardo Oltra<sup>c</sup>, María J. Forteza<sup>a</sup>, Francisco J. Chorro<sup>a</sup> y Ángel Llácer<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Clínico y Universitario de Valencia. Universidad de Valencia. Valencia. España.

<sup>b</sup>ERESA. Valencia. España.

<sup>c</sup>Unidad Coronaria. Hospital Clínico y Universitario de Valencia. Valencia. España.

**Introducción y objetivos.** La obstrucción microvascular tras un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST se asocia a mal pronóstico. La fisiopatología de este fenómeno no está totalmente definida. Analizamos las implicaciones de la linfopenia post-reperfusión en la existencia de obstrucción microvascular.

**Métodos.** Estudiamos prospectivamente a 212 pacientes que habían sufrido un primer infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST reperfundido con agentes trombolíticos o con angioplastia primaria y con la arteria responsable abierta. Cuantificamos de manera seriada las cifras de linfocitos, neutrófilos y monocitos. Usamos la resonancia magnética cardiaca para determinar la existencia de obstrucción microvascular en la primera semana post-infarto. Se repitió el estudio a los 6 meses del infarto.

**Resultados.** Detectamos obstrucción microvascular en 67 (32%) pacientes. Observamos que una cifra de linfocitos post-reperfusión < 1.800 células/ml se asociaba a un riesgo alto de obstrucción microvascular (el 44 frente al 20%;  $p < 0,001$ ), así como menor fracción de eyección y volúmenes de ventrículo izquierdo mayores ( $p < 0,05$ ). En el estudio multivariado ajustado por las características basales, electrocardiograma, marcadores de necrosis y variables angiográficas, una cifra de linfocitos post-reperfusión < 1.800 células/ml incrementó de manera independiente el riesgo de obstrucción microvascular (*odds ratio* = 3,2 [1,6-6,3];  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones.** En el infarto de miocardio con elevación del segmento ST, la linfopenia post-reperfusión es un predictor precoz y potente de la existencia de obstrucción microvascular. Las posibles implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas de esta asociación requieren más estudios.

**Palabras clave:** Infarto de miocardio con elevación del ST. Linfocitos. Perfusión.

## Post-Reperfusion Lymphopenia and Microvascular Obstruction in ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction

**Introduction and objectives.** The presence of microvascular obstruction after ST-segment elevation acute myocardial infarction is associated with a poor outcome. The pathophysiology of this process has not been fully defined. The aim of this study was to investigate the relationship between post-reperfusion lymphopenia and microvascular obstruction.

**Methods.** This prospective study involved 212 patients with a first ST-segment elevation acute myocardial infarction who underwent reperfusion with thrombolytic agents or primary angioplasty and who had an open infarct-related artery. Serial measurements of lymphocyte, neutrophil and monocyte counts were taken. Cardiac magnetic resonance was used to detect microvascular obstruction during the first week after the infarction. Imaging was repeated 6 months after infarction.

**Results.** Microvascular obstruction was observed in 67 patients (32%). A post-reperfusion lymphocyte count <1800 cells/ml was associated with a higher risk of microvascular obstruction (44% versus 20%;  $P < .001$ ) as well as with a low left ventricular ejection fraction and large left ventricular volumes ( $P < .05$ ). After adjustment for baseline characteristics, ECG findings, necrosis marker levels and angiographic variables, multivariate analysis showed that a post-reperfusion lymphocyte count <1800 cells/ml was independently associated with an increased risk of microvascular obstruction (*odds ratio*=3.2; 95% confidence interval 1.6-6.3;  $P < .001$ ).

**Conclusions.** In ST-segment elevation myocardial infarction, post-reperfusion lymphopenia is an early and powerful predictor of the presence of microvascular obstruction. The pathophysiological and therapeutic implications of this association require further study.

**Key words:** ST-segment elevation myocardial infarction. Lymphocyte. Perfusion.

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

Este estudio ha sido patrocinado por la Sociedad Española de Cardiología (beca FEC) y por el Instituto de Salud Carlos III (becas PI 080128 y Heracles).

Correspondencia: Dr. V. Bodí.  
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico y Universitario.  
Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.  
Correo electrónico: [vicentbodi@hotmail.com](mailto:vicentbodi@hotmail.com)

Recibido el 14 de enero de 2009.

Aceptado para su publicación el 17 de junio de 2009.

## ABREVIATURAS

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

OMV: obstrucción microvascular.

RMC: resonancia magnética cardiaca.

TIMI: *thrombolysis in myocardial infarction*.

## INTRODUCCIÓN

En el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), la existencia de obstrucción microvascular (OMV) después de las distintas terapias de reperusión se asocia con un peor pronóstico<sup>1</sup>. Los leucocitos<sup>2</sup>, neutrófilos<sup>3</sup> y monocitos<sup>4</sup> se han definido como mediadores de este proceso proinflamatorio, sobre el cual se ha intentado llevar a cabo distintas medidas terapéuticas, hasta el momento fallidas en el ser humano<sup>5</sup>. Es necesario explorar rutas alternativas para un mejor conocimiento de la fisiopatología de la OMV y para definir nuevas estrategias terapéuticas.

Estudios recientes indican que en las situaciones clínicas graves tales como el shock séptico o en quemaduras extensas, más que la reacción proinflamatoria, lo que realmente se asocia a una peor evolución es una inmunodeficiencia severa y persistente que puede ser fácilmente identificada por la linfocitopenia<sup>6</sup>. Los linfocitos tienen un papel importante en el control del sistema inflamatorio y en la progresión de la arteriosclerosis<sup>7,8</sup>. Esto podría justificar el incremento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares en relación con la linfocitopenia asociada a situaciones de inmunodeficiencia<sup>9</sup>. Si bien la existencia de leucocitosis, neutrofilia y monocitosis tras un IAMCEST, así como su relación con un peor pronóstico, es bien conocida<sup>2-4</sup>, hasta muy recientemente no se había demostrado que los linfocitos ejercen una influencia opuesta a la de los otros subtipos leucocitarios<sup>10,11</sup>, de tal manera que la linfocitopenia predice más eventos en pacientes que ya han tenido un infarto. La base fisiopatológica de esta asociación no ha sido definida y su estudio puede permitir avances en el estudio de nuevas posibilidades terapéuticas.

En la actualidad, la resonancia magnética cardiaca (RMC) se ha convertido en técnica de referencia para el análisis no invasivo completo mediante imagen de las consecuencias del IAMCEST<sup>12</sup> y permite una estimación fiable de la presencia y la extensión de la OMV<sup>13,14</sup>. En el presente estudio utilizamos la RMC para definir la presencia de OMV y estudiar el tamaño del infarto y los volúmenes y la función sistólica del ventrículo izquierdo.

El objetivo del presente estudio es analizar la relación entre la linfocitopenia tras reperusión y la

existencia de OMV definida mediante RMC en la primera semana tras un IAMCEST.

## MÉTODOS

### Grupo de estudio

Desde enero de 2004 hasta diciembre de 2007, incluimos prospectivamente a 260 pacientes consecutivos que habían sufrido un primer IAMCEST tratados con agentes trombolíticos o angioplastia primaria en nuestra institución.

Los criterios de exclusión fueron muerte (n = 14), reinfarto (n = 5) o inestabilidad clínica grave (n = 11) que impidieran la realización de la RMC durante la primera semana tras el infarto. Se excluyó a los pacientes con alguna contraindicación para la realización de RMC (n = 10), neoplasia o enfermedad inflamatoria o infecciosa aguda (n = 8). Por lo tanto, el grupo de estudio incluyó a 212 pacientes sin complicaciones graves durante su ingreso, dados de alta del hospital previa realización de RMC.

### Terapia de reperusión

La elección de la estrategia de reperusión y el tratamiento médico se dejó en manos del cardiólogo responsable del paciente. Un 58% de los pacientes (n = 124) recibió tratamiento trombolítico y un 42% (n = 88) se trató con angioplastia primaria. Se realizó coronariografía en todos los casos. En total, se implantó un *stent* a 189 (89%) pacientes: 88 durante la angioplastia primaria, 23 durante una angioplastia de rescate y 78 durante el cateterismo cardiaco electivo realizado después de la trombolisis (media, 1 día tras la trombolisis).

El flujo *thrombolysis in myocardial infarction* (TIMI) y el *blush* miocárdico fueron determinados por un observador experto que no conocía los resultados de la RMC usando el *software* Integriss HM3000 (Philips, Best, Países Bajos). Se consideraron normales el flujo TIMI 3 y el *blush* 2-3 al final del cateterismo<sup>15</sup>.

### Características basales, electrocardiograma y subtipos leucocitarios

Se registraron las características basales y los datos clínicos en todos los casos. Se realizó un electrocardiograma de doce derivaciones inmediatamente antes de iniciar el tratamiento de reperusión y 2 h después. Se determinó el porcentaje de resolución de la elevación del segmento ST.

Se determinaron los valores de troponina I usando un sistema inmunométrico (Dimension, Dade Behring Inc.; Newark, Estados Unidos) a la

llegada del paciente y a las 2, 12, 24, 48 y 96 h después de la terapia de reperusión.

Las cifras totales de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y monocitos se determinaron secuencialmente a la llegada del paciente y a las 2, 12, 24, 48 y 96 h de la terapia de reperusión.

### Resonancia magnética cardiaca

Se utilizó un equipo de 1,5 T (Sonata Magnetom, Siemens, Erlangen, Alemania). El estudio previo al alta se realizó a los  $7 \pm 1$  días (al menos 48 h después del cateterismo cardiaco) de acuerdo con nuestro protocolo<sup>12</sup>. Todas las imágenes se adquirieron por bobina de superficie durante apneas respiratorias y sincronizadas con el electrocardiograma. Se adquirieron imágenes de cine de 2, 3 y 4 cámaras y ejes cortos cada 1 cm, usando secuencias *steady state free precession* (tiempo de repetición / tiempo de eco, 3,2 / 1,6 ms; ángulo de inclinación, 61°; matriz: 256 × 128; grosor del corte, 6 mm; resolución temporal, 26 ms).

Tras administrar contraste ácido gadolinio-dietilentiainopentaacético (Magnograf, Juste S.A.Q.F., España) a 0,1 mmol/kg, con una velocidad de flujo de 3 ml/s, se adquirieron las imágenes de captación tardía de gadolinio al menos 10 min tras la inyección del contraste utilizando una secuencia *steady state free precession* (tiempo de repetición / tiempo de eco, 2,5 / 1,1 ms; ángulo de inclinación, 50°; matriz, 195 × 192; grosor del corte, 6 mm) y anulando la señal miocárdica.

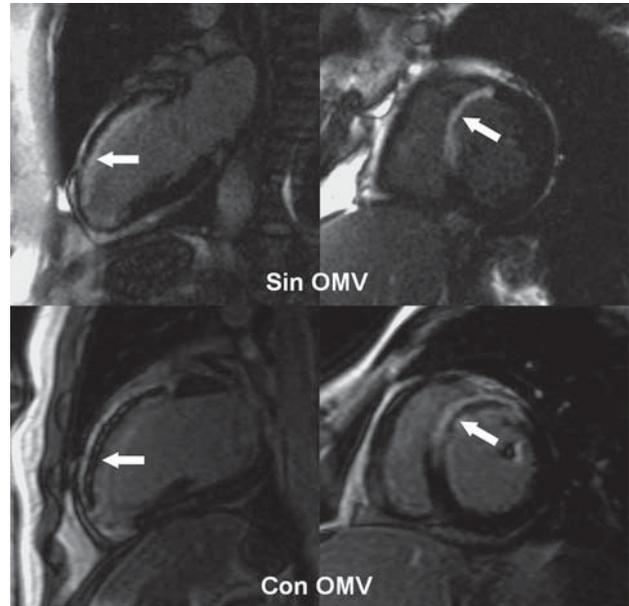
Se realizó una nueva RMC a los 6 meses tras el infarto ( $178 \pm 12$  días) en 190 pacientes, usando el mismo protocolo de estudio. Esta segunda resonancia no se pudo realizar en 22 pacientes por muerte (n = 3), infarto de miocardio no fatal (n = 4), desfibrilador automático implantable (n = 4), marcapasos (n = 2) y rechazo del paciente (n = 9).

### Análisis de los datos de la resonancia magnética cardiaca

Los estudios de RMC fueron analizados por un observador independiente, que desconocía los datos del paciente, usando el *software* QMASS MR 6,1,5 (Medis, Leiden, Países Bajos). Se aplicó el modelo de los 17 segmentos<sup>16</sup>.

Los índices de volumen telediastólico y telesistólico y la fracción de eyección se determinaron a partir del trazado manual del borde endocárdico de las imágenes de cine en eje corto.

Se definió la existencia de realce tardío (como indicio de necrosis) si la intensidad de la señal en las imágenes de realce tardío era  $> 2$  desviaciones estándar respecto a una zona remota no infartada en el mismo corte. El tamaño del infarto se definió



**Fig. 1.** Paneles superiores: ejemplo de un paciente con infarto anterior extenso sin obstrucción microvascular (flechas). Paneles inferiores: ejemplo de un paciente con infarto anterior extenso con obstrucción microvascular (flechas). OMV: obstrucción microvascular.

como la masa de ventrículo izquierdo que mostraba realce tardío.

La existencia de OMV en las secuencias de realce tardío se definió como un defecto de captación de contraste en el centro de un segmento rodeado por tejido que mostrara realce tardío<sup>13</sup> (fig. 1). Se determinó además la extensión (número de segmentos) que mostraba OMV.

### Análisis estadístico

Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para analizar si las variables continuas seguían una distribución normal. Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar si se ajustaban a la normalidad o mediana [intervalo intercuartílico] si seguían una distribución no paramétrica. Se utilizó el test de la t de Student para datos no apareados para realizar comparaciones de variables continuas con distribución normal. El test de Wilcoxon y el test de la U de Mann-Whitney se utilizaron para variables que no seguían una distribución normal. Las variables discretas se expresaron como porcentajes y se utilizó el test de la  $\chi^2$  para realizar comparaciones.

El efecto independiente de la cifra de linfocitos tras reperusión, utilizando un punto de corte definido mediante la curva *receiver operating characteristic* para predecir la existencia de OMV, se estudió siguiendo un modelo de regresión logística. Se incluyeron en el análisis multivariable todas las variables que se asociaban a la presencia de OMV con

**TABLA 1. Características basales del grupo de estudio y de los pacientes con y sin obstrucción microvascular**

	Grupo de estudio	Con OMV	Sin OMV	p
Pacientes, n	212	67	145	
Edad (años)	57 ± 12	56 ± 12	58 ± 11	0,2
Varones, n (%)	178 (84)	58 (87)	120 (83)	0,6
Diabetes mellitus, n (%)	35 (17)	22 (15)	13 (19)	0,4
Hipertensión, n (%)	87 (41)	28 (42)	59 (41)	0,9
Hipercolesterolemia, n (%)	78 (37)	29 (43)	49 (34)	0,2
Fumador activo, n (%)	135 (64)	45 (67)	90 (62)	0,7
Frecuencia cardiaca (lat/min)	79 [70-90]	80 [70-98]	75 [68-85]	0,01
Presión sistólica (mmHg)	120 [110-140]	120 [110-145]	120 [110-140]	0,6
Clase Killip > 1, n (%)	23 (10)	15 (22)	8 (5)	< 0,001
Tiempo de reperusión (min)	180 [120-277]	180 [128-358]	180 [120-272]	0,4
Trombolisis, n (%)	124 (58)	36 (54)	88 (61)	0,4
Angioplastia primaria, n (%)	88 (42)	31 (46)	57 (39)	0,4
Resolución del segmento ST (%)	77 [58-100]	71 [58-86]	80 [57-100]	0,08
Troponina I tras reperusión (ng/ml)	34 [6-91]	83 [29-100]	20 [4-77]	< 0,001
Infarto anterior, n (%)	122 (58)	52 (78)	70 (48)	< 0,001
Flujo TIMI 3, n (%)	197 (93)	60 (90)	137 (95)	0,2
Blush 2-3, n (%)	160 (76)	44 (66)	116 (80)	0,03

OMV: obstrucción microvascular; TIMI: *thrombolysis in myocardial infarction*.

En las variables dicotómicas se presentan el número y el porcentaje de pacientes en los que se detectó esa variable. Así, por ejemplo, eran varones 178 pacientes (el 84% del grupo de estudio); de los pacientes con OMV, 58 (el 87% del total con OMV) eran varones; de aquellos sin OMV, 120 (el 83% del total sin OMV) eran varones. Las demás variables se presentan como media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

$p < 0,2$  en el análisis univariable y se calcularon las *odds ratio* (OR) con los intervalos de confianza (IC) del 95% de las variables que finalmente entraron en el modelo.

Se consideró estadísticamente significativo para todos los análisis un valor de  $p < 0,05$ . Se utilizó el *software* SPSS 11.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, Estados Unidos).

## RESULTADOS

Las características basales de los 212 pacientes incluidos en el grupo de estudio se muestran en la tabla 1.

La existencia de OMV se asoció con una mayor depresión de la fracción de eyección (el 42% ± 12% frente al 55% ± 12%), mayores índices de los volúmenes telediastólico (92 ± 31 frente a 74 ± 20 ml/m<sup>2</sup>) y telesistólico (55 ± 28 frente a 33 ± 15 ml/m<sup>2</sup>), así como con mayor tamaño del infarto (38 ± 16 frente a 20 ± 10 g) ( $p < 0,001$  para todas las comparaciones).

Desde la primera semana al sexto mes se observó una reducción significativa en el porcentaje de pacientes con OMV: 67 (32%) de 212 frente a 13 (7%) de 190 pacientes ( $p < 0,001$ ).

### Linfocitopenia tras reperusión y obstrucción microvascular

En conjunto, se detectó una severa caída de los linfocitos entre antes y después del tratamiento

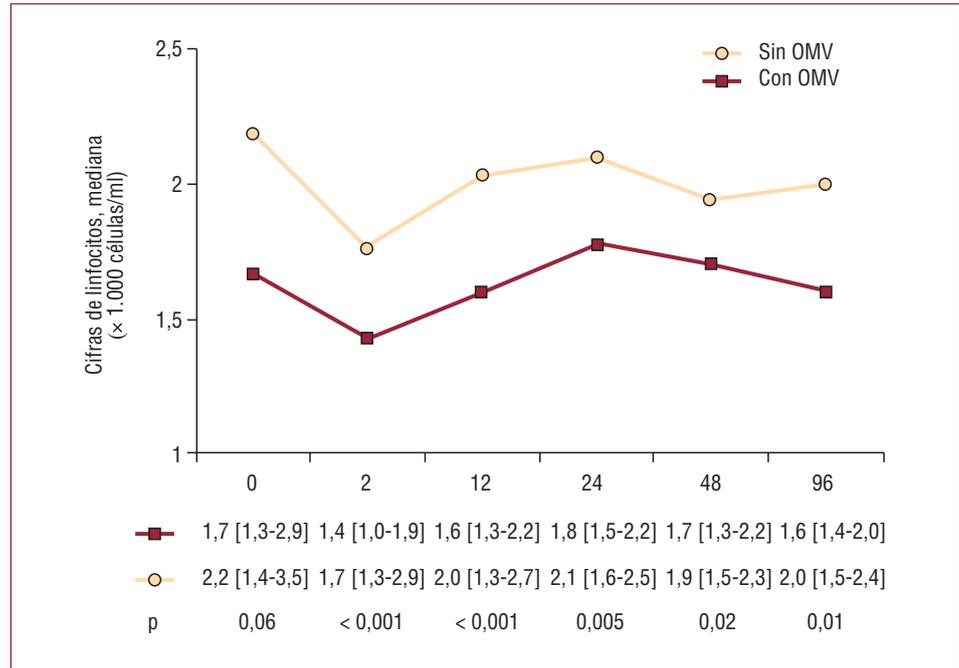
de reperusión (2.070 [1.337-3.285] frente a 1.635 [1.160-2.347] células/ml;  $p < 0,001$ ). Los pacientes con OMV mostraron menor cifra de linfocitos tras reperusión (1.660 [1.260-2.910] frente a 1.430 [950-1.880] células/ml;  $p < 0,001$ ), diferencias que persistieron durante las horas y días posteriores (fig. 2).

Una evolución opuesta se observó en cuanto a leucocitos y neutrófilos (fig. 3), de tal manera que la OMV se relacionó con mayor leucocitosis y neutrofilia. La cifra de monocitos aumentó progresivamente tras la reperusión, pero no se asoció a OMV (fig. 3).

Los pacientes con una cifra de linfocitos tras reperusión < 1.800 células/ml presentaron una mayor probabilidad de OMV (el 44 frente al 20%;  $p < 0,001$ ) respecto a aquellos con una cifra de linfocitos tras reperusión ≥ 1.800 células/ml (fig. 4).

Se detectó OMV en el 29% (36/124) de los pacientes tratados con trombolisis y en un 35% (31/88) de los tratados con angioplastia primaria ( $p = 0,3$ ). Una cifra de linfocitos tras reperusión < 1.800 células/ml se asoció con un mayor riesgo de OMV tanto en los pacientes tratados con agentes trombolíticos (el 42 frente al 17%;  $p = 0,003$ ) como en los reperfundidos mediante angioplastia primaria (el 47 frente al 23%;  $p = 0,02$ ).

Una cifra de linfocitos tras reperusión < 1.800 células/ml se relacionó con una mayor depresión de la fracción de eyección, índices de los volúmenes del ventrículo izquierdo más dilatados y tamaño del infarto y OMV más extensos tanto en la primera semana como al sexto mes (tabla 2).



**Fig. 2.** Evolución temporal del número de linfocitos dependiendo de que haya obstrucción microvascular o no. OMV: obstrucción microvascular.

**TABLA 2.** Datos de resonancia magnética cardiaca dependiendo del número de linfocitos tras la reperusión

	Linfocitos < 1.800 cél./ml	Linfocitos ≥ 1.800 cél./ml	p
Fracción de eyección (%)			
1 semana	47 ± 15	55 ± 12	< 0,001
6 meses	51 ± 14	57 ± 14	0,01
Volumen telediastólico (ml/m <sup>2</sup> )			
1 semana	84 ± 29	77 ± 21	0,05
6 meses	82 ± 26	71 ± 21	0,007
Volumen telesistólico (ml/m <sup>2</sup> )			
1 semana	45 ± 25	35 ± 17	0,001
6 meses	42 ± 23	32 ± 18	0,005
Tamaño del infarto (g)			
1 semana	28 ± 17	24 ± 15	0,08
6 meses	28 ± 15	23 ± 13	0,05
OMV (segmentos)			
1 semana	0 [0-3]	0 [0-0]	< 0,001
6 meses	0 [0-0]	0 [0-0]	0,02

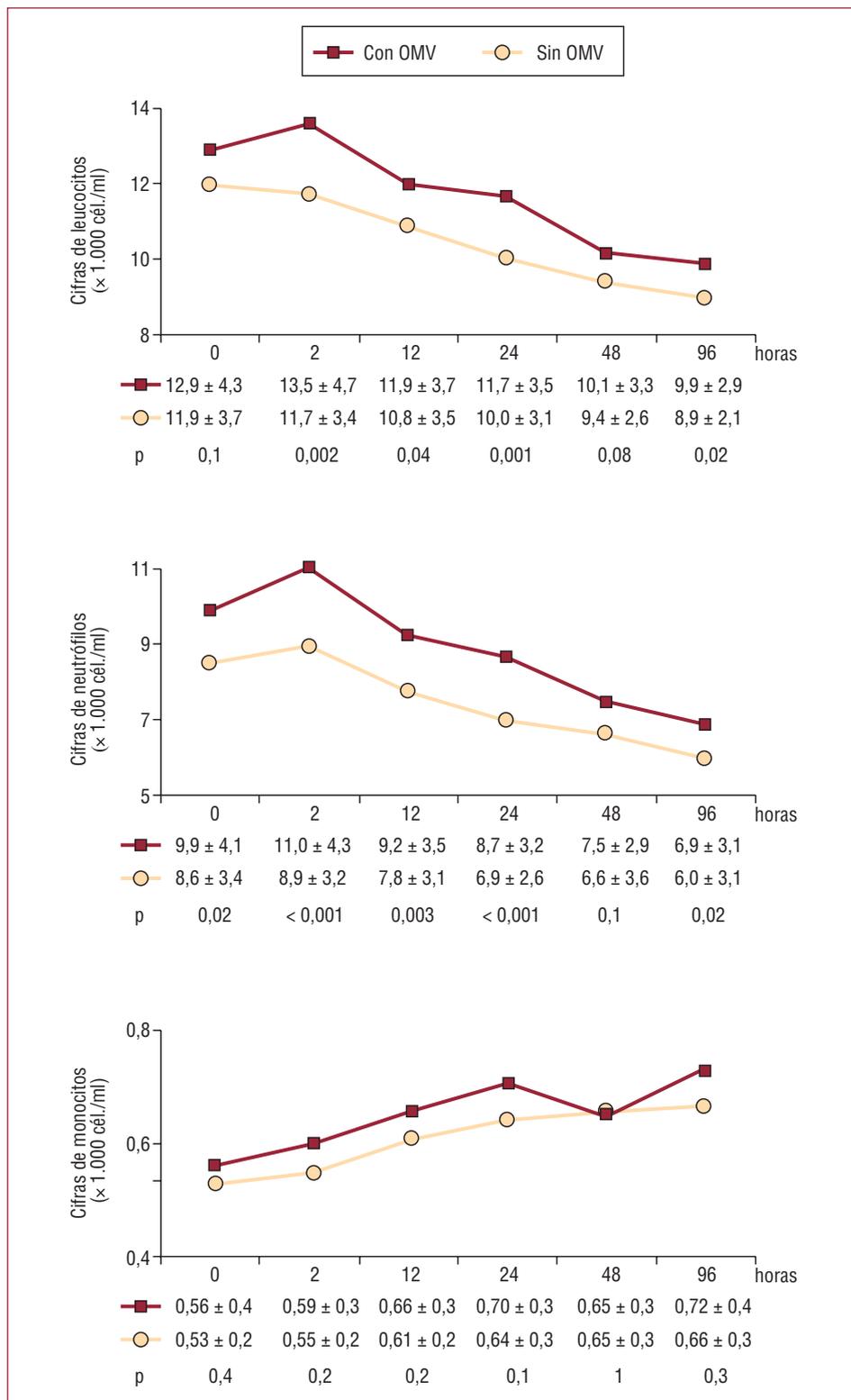
OMV: obstrucción microvascular.

Durante el primer año de seguimiento detectamos 4 muertes de origen cardiaco, 6 reinfaros y 10 reingresos por insuficiencia cardiaca. Los pacientes con eventos (n = 20) presentaron tendencia a menor cifra de linfocitos tras reperusión (1.385 [882-2.032] frente a 1.670 [1.192-2.390] células/ml; p = 0,1).

### Análisis multivariable

En el análisis multivariable, que incluyó las variables asociadas a OMV en el análisis univariable con p < 0,2 (frecuencia cardiaca, clase Killip > 1,

infarto anterior, *blush* miocárdico, porcentaje de resolución del segmento ST, troponina I, número de leucocitos, neutrófilos y monocitos), una cifra de linfocitos tras reperusión < 1.800 células/ml incrementó de manera independiente el riesgo de OMV (OR = 3,2 [1,6-6,3]; p < 0,001) (tabla 3). Se realizó un segundo estudio multivariable en el que se testó no sólo las variables con p < 0,2 en el análisis univariable, sino todas las variables expuestas en la tabla 1 por su potencial influencia en el proceso de OMV; esta aproximación no modificó los resultados mostrados en la tabla 3.

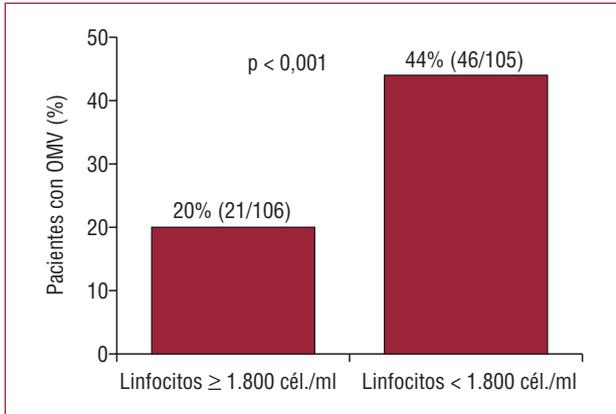


**Fig. 3.** Evolución temporal del número de leucocitos, neutrófilos y monocitos dependiendo de que haya obstrucción microvascular o no. OMV: obstrucción microvascular.

## DISCUSIÓN

La observación más importante de este estudio es que en el IAMCEST la linfopenia tras el tratamiento de reperusión se asocia de manera independiente con la existencia de OMV.

En concordancia con estudios previos, observamos que la falta de restauración de flujo microvascular tiene efectos deletéreos en cuanto a disfunción sistólica y mayores tamaño de infarto y volúmenes ventriculares<sup>1,14</sup>.



**Fig. 4.** Porcentaje de pacientes con obstrucción microvascular dependiendo de la cifra de linfocitos tras la reperusión. OMV: obstrucción microvascular.

### Obstrucción microvascular y subtipos leucocitarios

La mayoría de los estudios realizados hasta el momento que han analizado las implicaciones de las células inflamatorias en el proceso de OMV tras infarto se han centrado en los leucocitos considerados en su totalidad y en una única medición al ingreso del paciente<sup>2,17</sup>. Sin embargo, el número total de leucocitos no es más que una integración de todos sus distintos subtipos. Además, en la fase aguda del IAMCEST se producen cambios muy importantes en el curso de los distintos subtipos leucocitarios<sup>11</sup> que no pueden ser reflejados si únicamente disponemos de una medición.

En los pacientes con IAMCEST, la neutrofilia basal predice un tamaño de infarto mayor, una perfusión coronaria alterada y un mayor riesgo de muerte<sup>3,17</sup>. En este sentido, en el presente estudio detectamos que un aumento del número de neutrófilos después de la terapia de reperusión se asociaba claramente a un mayor riesgo de OMV.

Mariani et al<sup>4</sup>, en un grupo de 238 pacientes con infarto, observaron que la monocitosis se relacionaba con una peor restauración de la función sistólica a los 6 meses. En este estudio observamos un incremento progresivo en el número de monocitos, pero sin encontrar una asociación significativa entre estas células y la perfusión microvascular. Estos resultados indican que el papel de los monocitos está más en relación con el proceso de reparación una vez la fase aguda se ha completado.

Si bien la relación entre los leucocitos en general y de los neutrófilos en particular con un mayor riesgo de OMV y un peor pronóstico está bien establecida, es importante resaltar que distintas medidas farmacológicas dirigidas a inhibir la cascada proinflamatoria mediada por estas células han

**TABLA 3.** Predictores independientes de obstrucción microvascular en la primera semana tras el infarto

	OR (IC del 95%)	p
Clase Killip > 1	3,2 (1,6-6,3)	< 0,001
Infarto anterior	3,4 (1,7-6,8)	< 0,001
Linfocitos tras la reperusión < 1.800 cél./ml	3,2 (1,6-6,3)	< 0,001

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

fallado en ensayos en humanos<sup>5</sup>. Esto indica que estas células son más un marcador que un agente causal, aunque también cabría considerar que la rápida elevación, especialmente de los neutrófilos, tras el inicio del infarto hace imposible frenar de manera efectiva sus efectos en el contexto del infarto espontáneo en humanos. Queda por último la posibilidad de que el objetivo terapéutico elegido no sea el más adecuado. En este sentido, la estrecha relación entre la linfocitopenia y la OMV detectada en este estudio podría abrir una puerta para una mejor comprensión de la fisiopatología de la OMV y explorar nuevas dianas terapéuticas.

### Linfocitos y obstrucción microvascular

La linfocitopenia aguda ocurre en pacientes con IAMCEST<sup>11</sup>, pero sus implicaciones pronósticas y fisiopatológicas no han sido bien definidas. Recientemente, Dragu et al<sup>10</sup> y Núñez et al<sup>11</sup> han observado en pacientes con infarto agudo de miocardio que un bajo número basal de linfocitos se asocia a un mayor riesgo de mortalidad durante los meses siguientes.

Aunque se realizan determinaciones sistemáticas y secuenciales del hemograma después de un IAMCEST, se presta poca atención al curso de los linfocitos, ya sea para evaluar el éxito de la reperusión o para estratificar el riesgo. Más aún, estudios previos como el de Mariani et al<sup>4</sup> se centraron en la cifra pico de los subtipos leucocitarios; dado que en el caso de los linfocitos la evolución es contraria (hacia la linfocitopenia) a la de las demás células, ello podría explicar la falta de correlación entre linfocitos y microcirculación en ese trabajo.

Éste es el primer estudio que demuestra que un descenso severo de la cifra de linfocitos tras la reperusión predice de manera independiente el fallo en la reperusión microvascular incluso una vez ajustado por un exhaustivo conjunto de variables. Teniendo en cuenta la amplia disponibilidad y el bajo coste de este índice, nuestros datos indican que, desde un punto de vista de práctica clínica, el curso de los linfocitos puede tenerse en consideración como una herramienta más para valorar el éxito de las terapias de reperusión.

Desde un punto de vista práctico, la información para valorar el éxito de las distintas terapias de reperusión es de más interés poco después de instaurar el tratamiento, y es en ese momento cuando encontramos diferencias más significativas entre los pacientes con y sin OMV con respecto a datos del ECG, troponina I y subtipos leucocitarios. Por este motivo y para simplificar el análisis, sólo incluimos en el análisis multivariable las primeras mediciones disponibles del paciente después de la terapia de reperusión (a las 2 h de la trombolisis o de la angioplastia primaria).

Aparte de su aplicación clínica, pensamos que la relación entre una respuesta inmunosupresora (detectable por la tendencia a la linfocitopenia) tras un IAMCEST y el mayor riesgo de daño microvascular merece unas breves consideraciones de base fisiopatológica.

### Consideraciones fisiopatológicas

Se ha señalado que en distintas enfermedades graves como la sepsis<sup>6</sup> o el IAMCEST<sup>7,18</sup> el proceso inflamatorio tiene un papel crucial y que la causa última de una mala evolución clínica parece estar ligada a una pérdida aguda de la regulación del sistema inmunitario. En este sentido, después de una corta respuesta neutrofílica, en los casos con peor pronóstico tiene lugar una linfocitopenia marcada y duradera<sup>6,10,11</sup>.

La fisiopatología de la pérdida aguda del control del sistema inmunitario que tiene lugar en el IAMCEST todavía no está aclarado. En este proceso podrían tener un papel relevante una reducida población linfocitaria conocida como células T reguladoras<sup>7,8,18-21</sup>, cuya función principal es inhibir una respuesta inflamatoria excesiva e inadecuada ante una amplia variedad de estímulos. De esta manera, siguiendo un modelo de «pirámide invertida»<sup>19</sup>, la pérdida de control del sistema inmunitario por estas células situadas en la parte más profunda de esta hipotética pirámide causaría una respuesta inflamatoria desmesurada de todas las capas superiores de la cascada inflamatoria.

Uno de los mecanismos que utilizan las células T reguladoras para inhibir respuestas inmunitarias inadecuadas es la inducción de apoptosis en las células T efectoras proinflamatorias (T *helper* 1), quizá como una respuesta autoprotectora para defender el organismo de una «tormenta» de citocinas inflamatorias<sup>18,20</sup>. Ésta puede ser una de las causas relacionadas con la linfocitopenia severa observada en pacientes con IAMCEST. Sin embargo, la falta de regulación del sistema inmunitario puede causar no sólo una pérdida de linfocitos T *helper* 1 proinflamatorios, sino también de linfocitos T *helper* 2 antiinflamatorios, con lo que empeoraría aún más

los efectos nocivos de la cascada inflamatoria<sup>6-8,18-21</sup>. El daño microvascular y miocárdico y los eventos clínicos podrían ser el resultado final de esta respuesta inmunitaria descontrolada.

De forma contraria a la rapidez con que se instaura la necrosis miocárdica, la OMV es un proceso más lento que puede tardar varios días en establecerse<sup>1,16</sup> y, por lo tanto, podría ofrecer una ventana terapéutica más amplia. Esto, junto a la relación encontrada entre el daño microvascular y una severa y persistente linfocitopenia tras la reperusión (reflejo de un descontrol agudo del sistema inmunitario), puede ser de ayuda para inspirar nuevas vías de investigación que nos permitan entender mejor la fisiopatología del infarto agudo de miocardio y, sobre esta base, explorar nuevas terapias farmacológicas.

### Limitaciones

Nuestro grupo de estudio no es lo suficientemente amplio como para analizar las implicaciones clínicas de la linfocitopenia en el IAMCEST. Se requiere un análisis profundo de todas las subpoblaciones linfocitarias y sus productos para conocer mejor la relación entre la respuesta inmunitaria y la OMV.

### CONCLUSIONES

En el IAMCEST tratado con terapias de reperusión, la existencia de una linfocitopenia severa se asocia con un mayor riesgo de OMV. Desde un punto de vista clínico, el análisis de la evolución de las cifras de linfocitos representa un índice sencillo y asequible para evaluar el éxito de la reperusión microvascular. Desde el punto de vista fisiopatológico, nuestros datos animan a realizar más estudios para aclarar el papel del sistema inmunitario en el proceso del daño microvascular tras el infarto, lo cual puede conducir en el futuro a avanzar en nuevas líneas de tratamiento.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Hombach V, Grebe O, Merkle N, Waldenmaier S, Höher M, Kochs M, et al. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2005;26:549-57.
2. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. *Circulation*. 2000;102:2329-34.
3. Frangiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2002;53:31-47.

4. Mariani M, Fetiveau R, Rossetti E, Poli A, Poletti F, Vandoni P. Significance of total and differential leucocyte count in patients with acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *Eur Heart J*. 2006;27:2511-5.
5. Faxon DP, Gibbons RJ, Chronos NA, Gurbel PA, Sheehan F; HALT-MI Investigators. The effect of blockade of the CD11/CD18 integrin receptor on infarct size in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty: the results of the HALT-MI study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1199-204.
6. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003;348:138-50.
7. Caliguri G, Nicoletti A. Lymphocytes responses in acute coronary syndromes: lack of regulation spawns deviant behaviour. *Eur Heart J*. 2006;27:2485-6.
8. Goronzy JJ, Weyand CM. Immunosuppression in atherosclerosis. *Circulation*. 2006;114:1901-4.
9. Ducloux D, Challier B, Saas P, Tiiberghien P, Chalopin JM. CD4 cell lymphopenia and atherosclerosis in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:767-72.
10. Dragu R, Zuckerman R, Suleiman M, Suleiman M, Mutlak D, Agmon Y, et al. Predictive value of white blood cell subtypes for long-term outcome following myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2008;196:405-12.
11. Nunez J, Nunez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;101:747-52.
12. Bodí V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Losada A, Núñez J, Pellicer M, et al. Usefulness of a comprehensive cardiovascular magnetic resonance imaging assessment for predicting recovery of left ventricular wall thickening in the setting of myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1747-52.
13. Bodí V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Núñez J, Mainar L, Pellicer M, et al. Evolution of 5 cardiovascular magnetic resonance-derived viability indexes after reperfused myocardial infarction. *Am Heart J*. 2007;153:649-55.
14. Bodí V, Sanchis J, Núñez J, López-Lereu MP, Mainar L, Bosch MJ, et al. Perusión miocárdica alterada tras un infarto en pacientes con flujo TIMI 3 mantenido. ¿Sólo un fenómeno agudo? *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:486-92.
15. Henriques JP, Zijlstra F, Van't Hof AW, De Boer MJ, Dambrink JH, Gosselink M, et al. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation*. 2003;107:2115-9.
16. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation*. 2002;105:539-42.
17. Núñez J, Núñez E, Sanchis J, Bodí V, Llácer A. Prognostic value of leukocytosis in acute coronary syndromes: the cinderella of the inflammatory markers. *Curr Med Chem*. 2006;13:2113-8.
18. Steppich BA, Moog P, Matissek C, Wisniewski N, Kühle J, Joghetaei N, et al. Cytokine profiles and T cell function in acute coronary syndromes. *Atherosclerosis*. 2007;190:443-51.
19. Bodí V, Sanchis J, Núñez J, Mainar L, Miñana G, Benet I, et al. Uncontrolled immune response in acute myocardial infarction. Unravelling the thread. *Am Heart J*. 2008;156:1065-73.
20. Beissert S, Schwarz A, Schwarz T. Regulatory T cells. *J Invest Dermatol*. 2006;126:15-24.
21. Blum A, Yeganeh S. The role of T-lymphocyte subpopulations in acute myocardial infarction. *Eur J Intern Med*. 2003;14:407-10.