

Trombolisis en el infarto agudo del miocardio: De los estudios multicéntricos a la práctica clínica en Costa Rica

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en nuestro país, y el infarto agudo del miocardio (IAM) es su principal contribuyente. La mayoría de los de IAM son debido a la obstrucción súbita de una arteria coronaria por un trombo, formado tras la fisuración o ruptura de una placa aterosclerótica. Esto fue definido inequívocamente tras los estudios de DeWood y col publicados en 1980¹ después de más de una década de cuestionamientos acerca del rol patogénico de la trombosis coronaria en el IAM.

El primer trabajo de terapia trombolítica, mediante la activación del sistema fibrinolítico natural al convertir el plasminógeno en plasmina, con estreptoquinasa (SK) IV fue realizado en 1959. No fue, sin embargo, hasta los estudios conducidos durante el segundo quinquenio de la década de los años 80, liderados por el estudio GISSI 1, en que se demostró concluyentemente una reducción de la mortalidad (con análisis colectivo) de un 25% a 30-35 días y de 2.5 a 3.3% de reducción absoluta en los pacientes que se presentan dentro de las primeras 6 hs del IAM².

Los efectos benéficos de la reperfusión no están dados únicamente por una reducción del tamaño del IAM (menor expansión, formación de aneurismas y trombos, tensión parietal y una mejor función diastólica), con una menor incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva y shock cardiogénico, sino también por prevención de la ruptura cardíaca, preservación de la función electrofisiológica (arritmias y función simpática) y mejora del flujo colateral³. Dichos efectos potencialmente benéficos son inversamente proporcionales a la duración de la oclusión coronaria y es dicho aspecto en el que la asistencia precoz a los servicios de urgencias cobra una importancia capital⁴.

En el presente número del Acta Médica Costarricense los Drs. Esquivel, Bolaños y Romero nos ofrecen la estimulante perspectiva de que al 53% de los pacientes con IAM que acuden a los hospitales metropolitanos de San José reciben terapia trombolítica, siendo esto significativamente mayor al 22 al 35% observado en los Estados Unidos de Norteamérica, pero menor del 70% de uso de trombolíticos de los estudios GISSI 3 e ISIS 4, siendo compatible con el estimado del 51 a 62% de pacientes potencialmente elegibles para trombolisis⁵.

Sin embargo, es preocupante que el tiempo medio del inicio de los síntomas al ingreso al hospital fue de 8.2 horas,

significativamente mayor al rango medio de 2 a 6.5 horas reportado en la literatura⁶, esperándose un menor efecto benéfico de la trombolisis en nuestros pacientes y un incremento del 2% en la mortalidad precoz, en el mejor de los casos. Se ha demostrado beneficio en la sobrevida con la aplicación del trombolítico hasta 12 horas del inicio de los síntomas⁶, sobre todo en IAM de localización anterior. Sin embargo, es llamativo que a 10.2% de los pacientes en este estudio se les aplicó la SK a más de 12 hs de iniciados los síntomas, lo cual, basado en los estudios LATE⁷ y EMERAS⁸, se relaciona con un 1% de riesgo de accidente cerebrovascular sin beneficio en la mortalidad.

En nuestro medio, de acuerdo con el estudio de Esquivel et al⁵, 19.4% de los pacientes no recibieron la SK debido a edad avanzada. Sin embargo se ha definido que uno de los grupos que mayor beneficio obtienen de la terapia trombolítica es el de mayores de 75 años al reducirse la mortalidad precoz del 29 al 20%⁹, de 8 a 17 vidas salvadas por 100 pacientes tratados de acuerdo con diferentes estudios. Por tanto, la edad avanzada ya no es considerada como una contraindicación para la utilización de terapia trombolítica.

De acuerdo con los resultados del estudio TIMI IIIB¹⁰, la trombolisis no está indicada en los IAM "no Q". En el estudio de Esquivel et al el diagnóstico de IAM fue realizado por los médicos tratantes y no por los investigadores, y el electrocardiograma de ingreso no fue considerado como un criterio de inclusión. Debido a que del 30 al 42% de los IAM son "no Q" (correspondiendo al menos a 60 pacientes del presente estudio) esta podría ser en parte la explicación del 5% y del 11.8% de casos que no recibieron trombolisis por duda o por razón desconocida, respectivamente, que se documentaron en el estudio. En este punto cabe aclarar que se justificaría el uso de trombolíticos en infradesnivel del segmento ST si el electrocardiograma es sugestivo de lesión en cara posterior (asociado a ondas R altas en precordiales derechas)¹⁰.

En el momento actual, que existe interés de introducir al mercado costarricense un nuevo agente trombolítico, el t-PA (alteplase), sobre todo para su utilización en el campo promisorio de la intervención en el accidente cerebrovascular (AVC) trombótico agudo, conviene plantearse su relación costo/beneficio con respecto a la SK en el IAM. Ha sido demostrado que la t-PA en regimen acelerado (15 mg bolus, 50 mg en 30 min-0.75 mg/kg- y 35 mg en 60 min-0.5 mg/kg-) permite una mayor tasa de

apertura de la arteria relacionada al infarto (85% a los 90 min y 73% de flujo TIMI 2 y 3)¹¹, traduciéndose en un 1% de incremento en sobrevida. Sin embargo, se acompaña de un incremento del 0.2-0.3% del riesgo de AVC, similar al observado con el régimen convencional de t-PA en los estudios GISSI 2 e ISIS 3, de la necesidad de utilización coadyuvante de heparina IV y de un incremento significativo en costos (\$32000 en E.U. por año de vida salvada)¹².

Con la evidencia actual, apoyada por el interesante estudio de Esquivel et al, es más importante centrar nuestros esfuerzos e inversión en instruir a la población, sobre todo a los grupos de mayor riesgo de sufrir un IAM, en acudir lo más temprano posible a los servicios de urgencias ante síntomas sugestivos de IAM, pues con cada hora de retraso la mortalidad aumenta un 1% dentro de las primeras 6 horas. El hecho de recibir un trombolítico es más importante que cuál de ellos recibir. Aún cuando se prevé que la SK continuará siendo el trombolítico más utilizado en nuestro medio, podría justificarse la utilización de t-PA en régimen acelerado en pacientes menores de 75 años con infartos anteriores o extensos de otras localizaciones con menos de 4 horas del inicio de los síntomas y en aquellos en que previamente se hubiese utilizado la SK, mismos grupos en que se justificaría la angioplastia primaria -basado en el estudio PAMI¹³, como ya se ha utilizado en casos seleccionados de nuestro país¹⁴.

Sin dejar de subrayar la necesidad de mejorar las medidas de prevención primaria y secundaria para reducir la incidencia de esta epidemia de fines de siglo XX como es la enfermedad coronaria, veo con gran expectativa la introducción de nuevos trombolíticos como el r-PA (reteplasa) con una administración más sencilla y una reperfusión más completa (83% de flujo TIMI 2 y 3 a los 90 min)¹¹ y el TNK, que no se asoció con hemorragias cerebrales en el estudio TIMI 10¹⁵, así como la definición del papel que podrían tener los anticuerpos monoclonales al receptor IIb/IIIa en el IAM muy precoz¹⁶.

Allan Lanzoni Rodríguez

Servicio de Cardiología
Hospital R. A. Calderón Guardia,
San José, Costa Rica

Referencias

1. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897-902
2. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82
3. Califf RM, Topol ES, Gersh BJ. From myocardial salvage to patient salvage in acute myocardial infarction: the role of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1382-8
4. ISIS 2 collaborative group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS 2. *Lancet* 1988;2:349-60
5. Rogers WJ, Bowbly LT, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Lambrew CT et al. Treatment of myocardial infarction in the United States (1990 to 1993). Observations from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 1994;90:2103-14
6. ISIS 3 collaborative group. ISIS 3: a randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992;339:753-70
7. LATE study group. Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hs after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:759-66
8. EMERAS collaborative group. Randomized trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:767-72
9. The TIMI III B investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI III B trial. *Circulation* 1994;89:1545-56
10. Anderson HV, Willerson JT. Thrombolysis in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:703-9
11. Bode C, Smalling RW, Berg G, Burnett C, Lorsch G, Kalbfleisch JM et al. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:891-8
12. Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, Naylor CD, Lee KL, Armstrong PW et al. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:1418-24
13. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:673-9
14. López-Ruiz W. Angioplastia en infarto agudo al miocardio. *Acta Med Cost* 1996;38(supl 1):16
15. Cannon CP, McCabe CH, Gibson M, Ghali M, Sequeira R, McKendall GR et al. TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the TIMI 10 A dose-ranging trial. *Circulation* 1997;95:351-6
16. Van de Werf F. Implications of the GUSTO trial for thrombolytic therapy. *Drugs* 1996;52:307-12