Infarto agudo del miocardio: el factor tiempo

Dr. Ronald Kauffmann Q.

Timing is crucial in acute myocardial infarction

Thrombolytic agents and primary angioplasty (ACP) are two well defined methods for the treatment of patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). The use of both methods consecutively, called facilitated angioplasty, is a third alternative, that offers few advantages and is restricted to a small group of patients. The experience abroad demonstrated that ACP offers a higher reduction in mortality than thrombolysis. This is also the case in a national report published in this issue, showing that hospital mortality of patients treated with thrombolysis and ACP was 10.5% and 5.6%, respectively ($p < 0.01$). The figures for long term mortality were 20.4% and 9.7%, respectively ($p < 0.01$). The crucial factor to improve the treatment results in myocardial infarction is to reduce the time of total ischemia, from the onset of symptoms to the start of reperfusion therapy. Nowadays, the therapeutic challenges, besides improving percutaneous and pharmacological interventions, are to achieve an early consultation and to reduce institutional timing (Rev Méd Chile 2008; 136: 1095-7).

(Key words: Angioplasty; Myocardial infarction; Thrombolytic therapy)

Unidad de Cuidados Coronarios, Clínica Las Condes. Santiago de Chile.

Enfrentados a un paciente con el diagnóstico de infarto agudo del miocardio (IAM) con supradesnivel del segmento ST, la acción más importante, después del alivio del dolor y de corregir las anormalidades agudas (hemodinámicas o arrítmicas), es la reperusión de la arteria culpable ocluida. Cuando esta acción es exitosa se ha comprobado una disminución del tamaño del infarto, una menor disfunción ventricular izquierda y, lo más importante, una reducción significativa de la morbimortalidad¹.

LOS MÉTODOS DE REPERFUSIÓN

Existen dos formas bien establecidas de reperusión en el IAM: farmacológica, mediante el uso de agentes trombolíticos, y mecánica, mediante la angioplastia coronaria percutánea (ACP)^{2,3}. Una tercera alternativa es la asociación de ambas

estrategias en forma consecutiva, denominada "angioplastia facilitada".

En este número de la *Revista*, Greig D et al⁴, a partir de la base de datos del Registro Nacional del Infarto en Chile (Grupo GEMI)², seleccionaron a un grupo de pacientes tratados en 3 Centros de la Región Metropolitana y evaluaron en ellos los resultados de la reperusión con trombolíticos y con ACP tomando como punto final, único, la mortalidad tanto intrahospitalaria como alejada.

Trombolíticos. Los beneficios de la terapia trombolítica quedaron sólidamente demostrados en los trabajos iniciales con estreptokinasa, en la década 1980-89, en los estudios GISSI 1 e ISIS 2^{5,6}. Este último estudio reflejó el tremendo impacto sobre la mortalidad a la quinta semana de evolución de un IAM. En los pacientes tratados en las primeras 6 h la mortalidad se redujo desde 13,2% en el grupo placebo a 7,2% en el grupo que recibió aspirina y

estreptoquinasa. En los años siguientes aparecieron estudios comparando otros agentes farmacológicos, como el activador tisular del plasminógeno (alteplase, reteplase, tecneplase). Estos agentes han demostrado ser más efectivos que la estreptoquinasa pero su mayor costo ha impedido un uso generalizado en nuestro país; en el trabajo de Greig D et al sólo 10% de los pacientes recibieron un agente diferente a estreptoquinasa⁴.

Angioplastia coronaria. La comparación entre ACP y trombolíticos en el IAM ha sido claramente favorable para la estrategia invasiva. En un metaanálisis de 23 ensayos randomizados con 3.872 pacientes sometidos a ACP y 3.867 pacientes a terapia fibrinolítica, la mortalidad evaluada entre 4 a 6 semanas fue 7% y 9%, respectivamente. Además, se comprobó una reducción del infarto no fatal y accidente cerebrovascular en el grupo sometido a ACP⁷. En nuestro país estos resultados también se han confirmado. En el trabajo publicado en esta *Revista*, la mortalidad intrahospitalaria en pacientes tratados con trombolíticos fue de 10,5% y en aquellos con ACP de 5,6% ($p = 0,001$). En cuanto a la mortalidad alejada fue 20,4% vs 9,7% ($p < 0,001$), respectivamente. Hubo mejores resultados con ACP en hombres y en aquellos con mayor riesgo, evaluados según la escala de TIMI (riesgo TIMI ≥ 3 , 19,7% vs 10,3%, $p = 0,008$ para la mortalidad intrahospitalaria⁴).

La ACP es preferible a la trombolisis cuando se realiza en centros con experiencia en cardiología intervencional, idealmente con respaldo quirúrgico, y cuando se consideran los pacientes con alto riesgo de hemorragia, con edad ≥ 75 años y en aquellos con signos clínicos de infarto extenso (taquicardia, congestión pulmonar, hipotensión) o en shock cardiogénico⁸.

En los orígenes de la experiencia de ACP en IAM se consideró que, debido a la alta carga trombótica de la lesión tratada, el implante de un *stent* estaba contraindicado, sin embargo, el uso apropiado de un régimen antiplaquetario con la asociación de aspirina, clopidogrel y en algunos casos seleccionados la adición de los inhibidores de receptores IIb/IIIa de las plaquetas han reducido el riesgo de trombosis *intra**stent* y potenciado las ventajas de la ACP⁹. Actualmente la controversia está en la utilización del *stent* recubierto con drogas versus el *stent* estándar no medicado. En un metaanálisis de 8 ensayos randomizados con 2.786

pacientes con IAM sometidos a ACP y uso de *stent* con y sin drogas, seguidos durante 1 a 2 años, se demostró, como era esperable, una reducción del riesgo de reintervenciones en los pacientes con *stent* con drogas (relación de riesgo 0,38 con intervalos de confianza de 95% entre 0,29 a 0,50, $p < 0,001$) con similar incidencia de trombosis del *stent*, mortalidad e infarto recurrente¹⁰. También hay que considerar que la selección de un *stent* con drogas es una alternativa de mayor costo y que el paciente debe tener adherencia a la terapia y a los controles para que el beneficio sea real.

Angioplastia facilitada. Una tercera alternativa es la utilización del trombolítico y de la ACP en forma consecutiva. Se utiliza el trombolítico en dosis parcial o plena antes de la angioplastia ya planificada, con el objetivo de mejorar los resultados al encontrar una arteria ya abierta al momento del procedimiento percutáneo. Este método fue analizado en un metaanálisis que incluyó seis ensayos con 2.953 pacientes. Se observó que se consigue una reperfusión precoz, evaluada como una mayor frecuencia de flujo coronario normal (flujo TIMI 3), pero esto se asoció a aumento de la mortalidad, de infarto no fatal, necesidad de revascularización urgente del vaso tratado, accidente cerebrovascular y un aumento no significativo de sangrados mayores. Por estas complicaciones los autores no recomiendan esta estrategia¹¹. Las guías de "2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines" sugieren un uso selectivo de la angioplastia facilitada, siempre que sea con una dosis parcial de fibrinolítico, en un subgrupo de pacientes con IAM extenso o con inestabilidad eléctrica o hemodinámica, también en aquellos casos con bajo riesgo de hemorragia, que se presentan a hospitales sin facilidad de ACP y con la posibilidad de un traslado retardado¹.

El factor tiempo. Independientemente de cual sea el método elegido, la estrategia primordial es disminuir el tiempo de isquemia total, es decir el lapso entre el comienzo del dolor y el inicio de la terapia de reperfusión. A mayor precocidad de la terapia, mayor beneficio, como lo demuestra un metaanálisis del "Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group" con una reducción absoluta de 3% en la mortalidad del IAM evaluado a las 5 semanas para aquellos tratados con fibrinolíticos en las primeras 6 h de iniciados los síntomas, 2% para aquellos entre 7 y 12 h

y 1% (NS) entre 13 y 18 h¹². Es necesario recalcar que también debe considerarse la terapia de reperfusión para aquellos pacientes que consultan después de las primeras 12 h desde el inicio del cuadro, pero que continúan con síntomas o con elevación persistente del segmento ST. Para la trombolisis se ha definido como tiempo ideal, desde que el paciente consulta hasta la aplicación del fármaco ("puerta-aguja") de 30 min y para la ACP la meta es un tiempo "puerta-balón" de 90 min. Cuando aumenta el tiempo "puerta-balón" las ventajas de la ACP en relación a la trombolisis disminuyen. En el trabajo de Greig et al que comentamos, el tiempo "puerta-aguja" fue 41±45 min versus "puerta-balón" 59±38 min⁴. Sin embargo, los tiempos que se han definido como metas mínimas, son difíciles de alcanzar. Por ejemplo, en un registro que contó con la participación de 1.000 hospitales en Estados Unidos de Norteamérica, sólo 46% de un total de 68.000 pacientes recibieron el trombolítico antes de 30 min¹³.

Para cumplir estos objetivos se requiere que las instituciones de salud definan cuál de las dos estrategias es apropiada para la realidad de cada hospital. De esta manera, las unidades de rescate deben trasladar al paciente con IAM a los centros donde tengan la posibilidad de recibir el mayor beneficio. Una vez que el paciente ingresa, las instituciones deben disponer de un equipo de profesionales organizados para la aplicación precoz de los protocolos establecidos de manejo del IAM.

Finalmente, hay que comentar que en la actualidad existe un gran desarrollo de nuevos fármacos anticoagulantes, coadyuvantes de la terapia trombolítica como angioplástica. Asimismo existen dispositivos para la extracción de trombos coronarios o filtros para disminuir la embolización distal durante la angioplastia; pero los resultados de esta terapia nunca van a ser tan impresionantes como lo que se puede lograr con una educación para la consulta precoz del paciente con IAM o las estrategias para mejorar el factor tiempo.

REFERENCIAS

1. ANTMAN EM, HAND M, ARMSTRONG PW, BATES ER, GREEN LA, HALASYAMANI LK ET AL. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 210-47.
2. PRIETO JC, CORBALÁN R, CHÁVEZ E, LANAS F, CUMSILLE F, NAZZAL C. Infarto agudo del miocardio en hospitales chilenos: resultados finales del estudio GEMI. *Rev Méd Chile* 1999; 127: 763-74.
3. DUSAILLANT G, MARCHANT E, DONOSO H, ANINAT M, OPazo M, PUMARINO R ET AL. Práctica contemporánea de la angioplastia coronaria en Chile. Informe final del registro nacional de angioplastia coronaria (RE-NAC) 2001-2003. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 913-22.
4. GREIG D, CORBALÁN R, CASTRO P, CAMPOS P, LAMICH R, YOVANINIZ P. Impacto de la trombolisis y de la angioplastia primaria en pacientes con infarto agudo del miocardio tratados en centros hospitalarios terciarios. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 1098-106.
5. GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA STREPTOCHINASI NELL'INFARTO MIOCARDICO (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
6. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-2 Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
7. KEELEY EC, BOURA JA, GRINES CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
8. THUNE JJ, HOEFSTEN DE, LINDHOLM MG, MORTENSEN LS, ANDERSEN HR, NIELSEN TT, KOBER L. Simple risk stratification at admission to identify patients with reduced mortality from primary angioplasty. *Circulation* 2005; 112: 2017-21.
9. KAUFFMANN R. Utilidad de los bloqueadores de los receptores plaquetarios IIb/IIIa en síndromes coronarios agudos. *Rev Chil Cardiol* 2002; 21: 37-44.
10. KASTRATI A, DIBRA A, SPAULDING CH, LAARMAN GJ, MENICHELLI M, VALGIMIGLI M ET AL. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2706-13.
11. KEELEY EC, BOURA JA, GRINES CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomized trials. *Lancet* 2006; 367: 579-88.
12. FIBRINOLYTIC THERAPY TRIALISTS' (FTT) COLLABORATIVE GROUP. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
13. McNAMARA RL, HERRIN J, BRADLEY EH, PORTNAY EL, CURTIS JP, WANG Y ET AL. Hospital improvement in time to reperfusion in patients with acute myocardial infarction, 1999 to 2002. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 45-51.