

De riesgos y beneficios

ARTURO CAGIDE^A

Unidad Coronaria. Hospital Italiano. Buenos Aires
^A Miembro Titular SAC

La participación de la coagulación y la trombosis plaquetaria en los síndromes coronarios agudos es hoy bien conocida. La trombólisis en el infarto de miocardio (IAM), la anticoagulación en la angina inestable y la aspirina en la cardiopatía isquémica en general, han demostrado alterar favorablemente el curso evolutivo de los síndromes coronarios.

Con estas intervenciones, la reducción de la mortalidad, de la progresión al infarto y de otras complicaciones, justifican con creces los riesgos hemorrágicos.

La investigación básica y clínica se ha dirigido, entonces, a la búsqueda de **drogas más potentes** en cuanto a su efecto trombolítico, anticoagulante y antiplaquetario. Es claro que este efecto va ligado indisolublemente a un aumento del riesgo de efectos colaterales. Algunas veces ese riesgo puede contrabalancear peligrosamente el beneficio.

UN SENDERO ESTRECHO

Ejemplo 1

Estudios recientes permiten conocer en el IAM la tasa de permeabilidad angiográfica a los 90 minutos, espontánea o secundaria al tratamiento con estreptoquinasa (SK) y con activador del plasminógeno (tPA). (1, 2) Estos datos pueden correlacionarse con

el efecto sobre la mortalidad y las complicaciones hemorrágicas. (3)

En la Figura 1 se relaciona la reducción de mortalidad en términos de riesgo relativo (RR), con la permeabilidad posreperusión, expresada como porcentaje de pacientes con flujo TIMI 3 (de acuerdo a la clasificación propuesta por el grupo TIMI. (4) A mayor permeabilidad "exitosa" (TIMI 3), mayor disminución de mortalidad. Al respecto surgen dos reflexiones: a) que la permeabilización lograda con potentes trombolíticos sistémicos es aún reducida y b) que es posible, mediante un simple cálculo matemático, especular sobre el efecto que podría lograr un porcentaje de reperusión del 70% o tal vez del 80%.

La Figura 2 asocia el TIMI 3 con la incidencia de accidentes cerebrovasculares expresada también como relación de riesgo de la incidencia basal. El porcentaje de ACV total (fatal y no fatal) y el no fatal se incrementa en forma directa al aumentar la tasa de permeabilización.

La Figura 3 relaciona el número de vidas salvadas sin ACV (partiendo de una mortalidad basal del 12%) con el número de ACV no fatales, ambos expresados por cada 100 pacientes tratados.

Conclusión: el fundamento de la reducción de mortalidad es la permeabilización precoz y exitosa

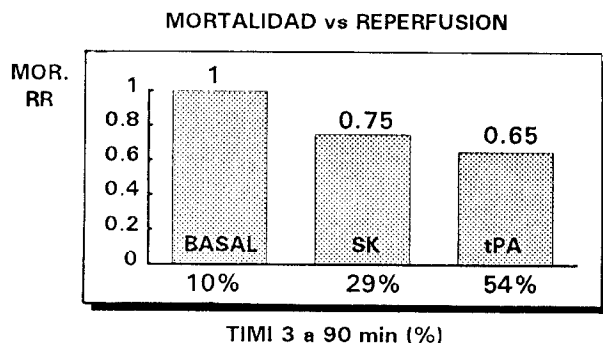


Fig. 1. Efecto sobre la mortalidad de la trombólisis sistémica en el IAM de 0-4 hs de evolución, según el % de TIMI 3 a los 90 minutos. El RR 1 corresponde a una mortalidad basal de 12%.

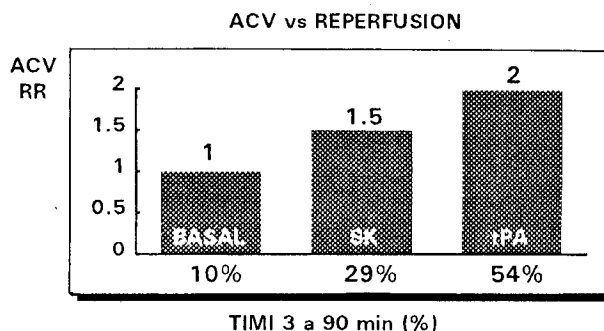


Fig. 2. Efecto del tratamiento trombolítico sobre el ACV. La relación de riesgo es similar para el ACV total (fatal + no fatal) y para el no fatal. La RR de 1 corresponde a una incidencia basal de ACV total de 0,8% y no fatal de 0,4%.

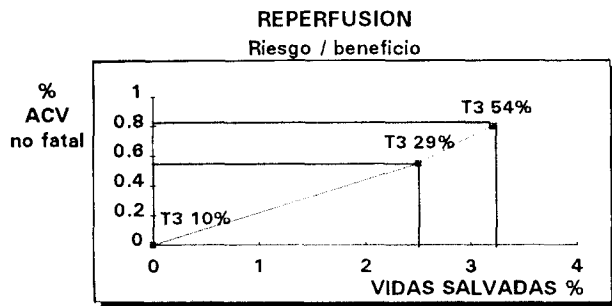


Fig. 3. Beneficio clínico neto de la trombólisis expresado por la relación entre vidas salvadas y ACV fatales por cada 100 pacientes tratados.

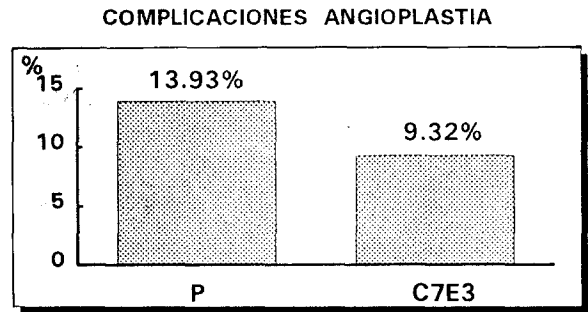


Fig. 4. Beneficio del C7 E3 expresado por reducción de complicaciones graves (muerte + infarto + cirugía de urgencia) posangioplastia. P: grupo placebo.

(5 de TIMI 3 a 90 minutos) pero también el sustrato de la mayor tasa de ACV.

Ejemplo 2

La aspirina es un antiagregante plaquetario muy efectivo desde el punto de vista clínico. Pero otros fármacos que actúan sobre la vía final de la agregación plaquetaria (como es el receptor de superficie IIb/IIIa) pueden inducir un bloqueo integral. Este mecanismo podría resultar en una mayor efectividad clínica.

Un estudio reciente evalúa el efecto de un anticuerpo monoclonal (C7 E3) para el receptor IIb/IIIa en las angioplastias complejas (angina inestable con trombo y lesiones de difícil abordaje). (5)

La Figura 4 resume el resultado global del estudio. El "beneficio" es la reducción de complicaciones graves secundarias a la angioplastia (muerte, infarto agudo no mortal, cirugía). Estas complicaciones, debidas a trombosis plaquetaria, son reducidas significativamente con el C7 E3 administrado en bolo, seguido de una infusión continua por 12 horas.

La Figura 5 compara las complicaciones de la droga en estudio (C7 E3), entendiendo por tales las hemorragias mayores (hemorragia cerebral o

retroperitoneal, hematemesis y caída de 15 puntos en el hematocrito).

La Figura 6 resume el resultado final del estudio sumando ambos efectos (complicaciones de la angioplastia y del tratamiento con C7 E3).

Conclusión: El mecanismo plaquetario participa de las complicaciones de la angioplastia compleja y puede ser interferido exitosamente mediante el anticuerpo monoclonal. Pero el riesgo de hemorragia se eleva también significativamente.

Ejemplo 3

El estudio GUSTO II, actualmente en curso, pretende incluir 12.000 pacientes con síndrome coronario agudo (infarto de miocardio y angina inestable, con supra e infradesnivel del ST) para demostrar la superioridad de la hirudina en relación a la heparina. La hirudina es una antitrombina "directa" que no requiere la antitrombina III. Su mayor efectividad se fundamenta en que inhibe la trombina fijada al trombo.

Este estudio fue transitoriamente interrumpido por una elevada tasa de ACV hemorrágicos. El proyecto fue reiniciado luego de disminuir la dosis de hirudina. (6)

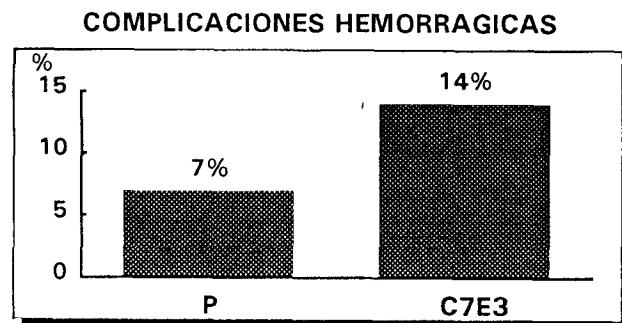


Fig. 5. Complicaciones del C7 E3 (hemorragias graves). P: grupo placebo.

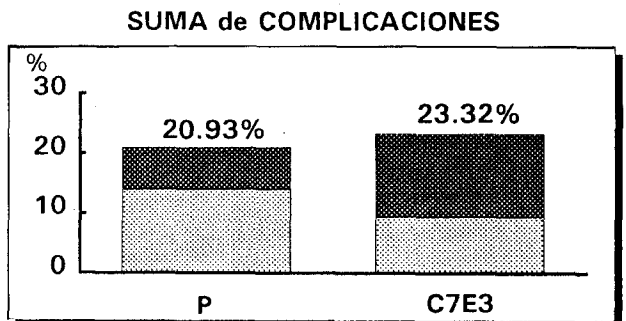


Fig. 6. Complicaciones y hemorragias.

POR OTROS CAMINOS

La búsqueda de nuevas alternativas farmacológicas en los síndromes isquémicos agudos es un objetivo irrenunciable, tanto en investigación básica como clínica. Seguramente el resultado final, medido por mayor beneficio con riesgo reducido, será exitoso. Mientras tanto "otras medidas" no deberían ser postergadas a la espera de "nuevas drogas".

Es necesario tratar precozmente con trombolíticos a la mayoría de los pacientes con IAM.

En la angina inestable, el registro CONAREC II demostró que la heparina endovenosa en infusión continua se empleaba en sólo el 20% de los casos. (6) Finalmente con 14% de muerte, IAM no fatal o cirugía de urgencia (grupo placebo del estudio comentado) la angioplastia compleja puede no ser la mejor estrategia terapéutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Granger C, Magnus Ohman E y col. Pooled analysis of angiographic patency rates from thrombolytic therapy trials. *Circulation* 1992; 86 (suppl I): I 269.
2. The GUSTO Angiographic Investigators: the effects of tissue plasminogen activator, streptokinase or both on coronary-artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-1622.
3. Fibrinolytic Therapy 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: 311-322.
4. The TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI). Trial phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312: 932-936.
5. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-961.
6. Personal communication.