

## Antagonista

RICARDO A. SARMIENTO<sup>1</sup>

El trombolítico es un tratamiento eficaz en el infarto agudo de miocardio: en casi 60.000 pacientes con IAM evaluados en estudios con asignación a placebo o fibrinolíticos, éstos han demostrado una reducción de la mortalidad del 18%. (1) A pesar del beneficio de los trombolíticos, hay evidencias de que no se administran a todos los pacientes con posibilidad de recibirlo. Esta ausencia de tratamiento es especialmente evidente en los pacientes de edad avanzada. (2, 3) ¿Esta ausencia de tratamiento representa una omisión inadvertida o los clínicos y los cardiólogos deciden no tratar a estos pacientes por sus características? ¿La edad es un predictor independiente del uso o no de los trombolíticos o la edad está asociada con otros factores (condición clínica, comorbilidad, hallazgos electrocardiográficos) que influyen en la decisión del uso de los trombolíticos?

Krumholz y colaboradores (4) evaluaron más de 3.000 pacientes mayores de 65 años del Cooperative Cardiovascular Project (CCP), hospitalizados por IAM en Alabama, Connecticut, Iowa y Wisconsin, con el objeto de determinar 1) el uso de trombolíticos en pacientes con edad avanzada e IAM y 2) determinar si la edad avanzada es un predictor independiente del no uso de trombolíticos.

Los autores observaron que el 56% de los pacientes con edad avanzada hospitalizados con IAM y elegibles para el uso de trombolíticos no lo recibieron.

La edad avanzada fue el predictor independiente más importante del no uso de trombolíticos en estos pacientes. Estos hallazgos son consistentes con otros estudios; por ejemplo, en el National Registry of Myocardial Infarction (NRFMI) (2) se comunicó que recibieron trombolíticos el 33% de los pacientes de entre 65 y 74 años, el 19% de aquellos entre 75 y 84 años y sólo el 7% de los mayores de 85 años.

¿La edad avanzada debería desanimar el uso de trombolíticos?

Thieman y colaboradores, (5) en un estudio retrospectivo sobre la base de datos del Health Care Financing Administration (HFCA) para su Cooperative Cardiovascular Project (CCP), demuestran que la terapia con trombolíticos no es beneficiosa y que realmente podría ser perjudicial en pacientes mayores de 75 años. El estudio incluyó 5.191 pacientes con IAM de entre 65 y 75 años y 2.673 pacientes de entre 76 y 86 años.

Recibieron trombolíticos el 74% de los pacientes de 65 a 75 años que ingresaron con cuatro horas de presentación y el 60% de los pacientes de 76 a 86 años. La mortalidad a los 30 días en los pacientes de 65 a 75 años tratados con trombolíticos fue del 6,8% *versus* el 9,8% en los pacientes no tratados y en los pacientes de entre 76 y 86 años fue del 18,0% *versus* el 15,4% en los no tratados (Tabla 1).

La mortalidad al año en los más jóvenes fue del 10,9% en los tratados con trombolíticos y del 17,7% en los no tratados ( $p < 0,001$ ) y en los pacientes de entre 76 y 86 años fue del 25,6% en los que recibieron trombolíticos *versus* el 31,4% en los que no lo recibieron.

En el seguimiento a treinta días, en los pacientes menores de 75 años el uso de trombolíticos se asoció con mayor supervivencia (OR 0,76 [ $p = 0,02$ ] IC 95% 0,61-0,95). En los pacientes mayores de 75 años, la terapia con trombolíticos se asoció con menor supervivencia (OR 1,29 [ $p = 0,01$ ] IC 95% 1,06-1,58).

Los hallazgos de estos autores sugieren que los pacientes mayores de 75 años con un IAM no se benefician con el uso de trombolíticos y que incluso este tratamiento podría ser perjudicial.

¿Por qué los trombolíticos podrían ser potencialmente peligrosos en los pacientes mayores de 75 años? Se ha reconocido el riesgo de hemorragia cerebral con los trombolíticos y es mayor en estos pacientes y este riesgo es mayor en las mujeres; además, aunque no hay datos específicos, los trombolíticos podrían asociarse con mayor riesgo de ruptura cardíaca y mayor mortalidad por arritmia. (6)

Hay otras diferencias entre menores y mayores de 75 años que podrían explicar estos resultados. Estudios experimentales en animales han demostrado que los corazones de los animales de mayor edad son más susceptibles a la injuria de reperfusión y además tienen una recuperación menor de la contractilidad después de la isquemia y la hipoxia. (7)

Estos resultados parecen contradecir los del metaanálisis sobre estudios aleatorizados con fibrinolíticos (FTT). (1) En este metaanálisis sobre 58.600 pacientes, sólo 5.788 eran mayores de 75 años y la mortalidad a los 35 días en los que recibieron trombolíticos fue del 24,3% *versus* el 25,3% en los que no lo recibieron. La diferencia no fue significativa y el IC del 95% estaba entre -16% y +36%. Sin embargo, se observó una reducción absoluta de la

<sup>1</sup> Jefe de Hemodinamia Hospital Francés

Director de la Carrera Universitaria de Especialista en Cardiología. Hospital Argerich - UBA

Tabla 1  
Características y eventos en pacientes < 75 años y > 75 años

	Edad			
	65-75 años		76-86 años	
	No trombolíticos n = 1.330	Trombolíticos n = 3.861	No trombolíticos n = 1.066	Trombolíticos n = 1.607
Diabetes	31,2%	22,3%*	30,5%	19,0%*
Insuficiencia cardíaca	13,5%	4,4%*	18,4%	8,3%*
Duración síntomas < 6 h	87,1%	92,7%*	85,2%	92,5%*
Killip				
I	58,2%	68,9%*	50,8%	60,0%*
II	17,1%	18,5%	19,0%	23,5%
III	24,4%	11,6%*	29,5%	14,9%*
IAM anterior	58,9%	41,4%*	60,0%	51,8%*
Transfusión sangre	3,7%	4,3%	4,0%	7,0%*
Accidente cerebrovascular	0,8%	1,4%	1,5%	2,7%
Mortalidad a los 30 días	9,8%	6,8%	15,4%	18,0%
Mortalidad al 1 año	17,7%	10,9%*	31,4%	25,6%

\* p < 0,001

Los pacientes que recibieron trombolíticos fueron de menor riesgo, con mayor porcentaje de Killip I y II y menos infarto anterior. Sin embargo, a los 30 días en un análisis de riesgo proporcional, en los pacientes > 75 años la terapia con trombolíticos se asoció con menor sobrevida (OR 1,29 p = 0,01 [IC 95% 1,06-1,58]). Thiemann DR, et al. (4)

mortalidad, 10 vidas por mil, en los pacientes mayores de 75 años.

Cabe pues hacerse las siguientes preguntas: ¿Debe entonces intentarse la reperfusión de la arteria responsable del IAM en los pacientes mayores de 75 años? ¿Cuál es el método más apropiado para intentar la reperfusión?

A pesar de que los pacientes mayores de 75 años tienen un riesgo elevado de hemorragia con los trombolíticos, también tienen un riesgo de muerte muy elevado por el IAM, con una mortalidad hospitalaria que supera el 19% en los mayores de 70 años. (3, 5) La estimación costo-beneficio determinó que en las guías del American College of Cardiology (American Heart Association) el uso de los trombolíticos se recomienda como clase IIa, en pacientes seleccionados, mayores de 75 años con IAM, al reconocer que el beneficio de la terapia es reducido. (8)

No obstante que esta población en riesgo es grande y comprende casi un tercio de los pacientes con IAM, aún no se han realizado grandes estudios aleatorizados, enfocados en esta población, que evalúen el método más apropiado de reperfusión.

Berger y colaboradores (9) compararon los resultados de la terapia con trombolíticos con angioplastia coronaria en pacientes con IAM sobre la base de datos de 234.769 pacientes beneficiados con el Medicare. En este estudio observacional, los pacientes que recibieron trombolíticos o angioplastia coronaria tuvieron al año una mortalidad menor que aquellos que no recibieron una terapia de reperfusión. Sin embargo, sólo la angioplastia coronaria se asoció con mejor sobrevida a los treinta días.

Un estudio reciente (10), prospectivo, con asignación al azar, comparó la angioplastia primaria con el tratamiento con estreptoquinasa en 87 pacientes mayores de 75 años.

Los autores comunicaron que la mortalidad a los treinta días fue del 7% en los pacientes sometidos a angioplastia *versus* el 20% en la rama trombolíticos (p = 0,04) y la mortalidad al año fue del 11% *versus* el 29%, respectivamente (p = 0,03) (Tabla 2). La incidencia de muerte, infarto y accidente cerebrovascular en 20 meses de seguimiento fue del 20% para la angioplastia y del 44% para los trombolíticos (p = 0,01). Este estudio finalizó antes de que se llegara al número de pacientes estipulado al comienzo debido a las diferencias significativas observadas en el objetivo primario entre los dos tratamientos.

Este estudio, aunque pequeño, mostró un beneficio absoluto a favor de la angioplastia primaria a los treinta días del 13% y relativo del 35%, el cual persistió a lo largo de los 20 meses de seguimiento.

Tabla 2  
Trombólisis *versus* angioplastia en pacientes > 75 años\*

	Angioplastia n = 46	p	Estreptoquinasa n = 41
Mortalidad hospitalaria	7%	0,07	20%
Accidente cerebrovascular	2%	0,34	7%
Reinfarto	2%	0,01	15%
Muerte en 20 meses de seguimiento	15%	0,04	32%

\* De Boer MJ, et al. (10)

Estos hallazgos son coincidentes con el análisis de subgrupos de tres estudios aleatorizados de angioplastia *versus* trombolíticos en el IAM, los cuales sugieren un especial beneficio para la angioplastia en pacientes ancianos (11).

En el estudio GUSTO IIb, (12), 1.138 pacientes se asignaron a angioplastia primaria o a una infusión acelerada de activador tisular del plasminógeno; de ellos, 314 pacientes eran mayores de 70 años (79 a tPA y 82 a angioplastia). La incidencia de muerte o reinfarto entre los pacientes de 70 a 79 años fue del 10,1% para la angioplastia y del 18,1% para el trombolítico; la mortalidad a los 30 días fue del 5% para la angioplastia y del 14,3% para los trombolíticos. En los pacientes mayores de 80 años no se observaron diferencias en mortalidad entre ambos tratamientos, 27,3% para la angioplastia primaria y 26,7% para el tPA, pero debemos considerar que este subgrupo de pacientes era muy pequeño.

Debemos tener en cuenta que en el estudio de Boer y colaboradores (10) la demora en la angioplastia de puerta a balón fue de 60 minutos, en el estudio GUSTO IIb (12) fue de 1,9 hora y en estudios observacionales la demora es aún mayor. (13) Las evidencias han demostrado que a mayor demora menor sobrevida. Berger y colaboradores (14) observaron en el estudio GUSTO IIb una mortalidad a los 30 días del 1,0% para los pacientes con un tiempo de asignación a balón de 60 minutos, del 3,7% para un intervalo de 61 a 75 minutos, del 4% para un intervalo de 76 a 90 minutos y del 6,4% para un intervalo mayor de 90 minutos. Usando un intervalo puerta-balón menor de los 60 minutos como referencia, en un análisis del National Registry of Myocardial Infarction (NRM), Cannon y colaboradores (15) encontraron un *odds ratio* multivariado para mortalidad intrahospitalaria de 1,15 para un intervalo puerta-balón de 61 a 120 minutos, de 1,41 para 121 a 150 minutos y de 1,62 para 151 a 180 minutos.

Aun considerando una mortalidad con la angioplastia primaria del 8% en pacientes mayores de 75 años tratados dentro de los 60 minutos, con un *odds ratio* de 1,6, según lo observado por Cannon y colaboradores, con una demora de entre 150 y 180 minutos después del arribo al hospital, habría igualmente un beneficio neto con la angioplastia primaria en comparación con una mortalidad de los trombolíticos del 18%. Por supuesto, esta demora no debe ser aceptable en pacientes más jóvenes con IAM.

Debemos tener en cuenta además que no todos los hospitales están en condiciones de realizar una angioplastia primaria, por lo que cabe considerar en qué medida los pacientes que ingresan en estos hospitales deben ser tratados con trombolíticos o derivados como emergencia o un centro con capacidad de realizar una angioplastia primaria. La estrategia de transportar a los pacientes con IAM a un centro con facilidades para realizar una angioplastia primaria se evaluó con diferencias a favor de la angioplastia en los estudios DANAMI 2 y PRAGUE 2; (16, 17) debemos considerar

que en el estudio DANAMI 2 el intervalo medio entre la asignación del paciente en el primer hospital y su transferencia a la sala de cateterismo en el otro hospital fue 67 minutos, en tanto que en el estudio PRAGUE 2 fue de 97 minutos. En contraste, los datos del National Registry of Myocardial Infarction (15) revelan una media puerta-balón de 185 minutos para los pacientes transferidos a hospitales con capacidad de realizar una angioplastia primaria.

En conclusión y en respuesta a la pregunta de si deben indicarse trombolíticos a los ancianos mayores de 75 años con síndrome coronario agudo y supradesnivel del ST, considero que no si el hospital tiene la posibilidad de realizar angioplastia primaria; ésta representa el mejor método de reperfusión para estos pacientes.

No tenemos datos de estudios aleatorizados en pacientes mayores de 75 años que comparen trombolíticos con angioplastia primaria en pacientes transferidos desde hospitales de menor complejidad a otros con capacidad de realizar una angioplastia primaria. El sentido común parece indicar que en áreas urbanas, donde se pueda realizar una transferencia rápida, ésta puede evitar los riesgos de la trombólisis. Si no es posible la transferencia, a pesar de los temores sobre la seguridad y eficacia de la terapia con fibrinolíticos en los pacientes mayores de 75 años, debe considerarse esta terapéutica en pacientes con IAM anterior o bloqueo de rama izquierda dentro de las cuatro horas de comenzados y sostenidos los síntomas y sin shock cardiogénico. (18)

Para los pacientes ancianos que se presenten con un IAM de cara inferior o lateral o con más de cuatro horas de evolución, en los cuales el beneficio de los trombolíticos es significativamente menor, debe evaluarse la transferencia a otro hospital para realizar angioplastia primaria. Los pacientes con shock cardiogénico también deben transferirse inmediatamente a un centro con posibilidades de realizar una angioplastia primaria.

Debemos esperar estudios multicéntricos, con asignación al azar, en pacientes mayores de 75 años, que comparen el tratamiento trombolítico con la angioplastia primaria, dentro de hospitales con capacidad de realizar angioplastia y con transferencia de pacientes desde hospitales de menor complejidad.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. 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 randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-22 (review).
2. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, Rubison M, Chandra N, Rogers WJ. Recent age-related trends in the use of thrombolytic therapy in patients who have had acute myocardial infarction. *National Registry of Myocardial Infarction. Ann Intern Med* 1996;124:283-91.
3. Mauro V, Charask A, Gitelman P, Salzberg S, Bruno C, Prieto N y col. Estudio comparativo de la evolución del infarto de miocardio en

- los últimos 14 años en la Argentina. Conductas terapéuticas. *Rev Argent Cardiol* 2001;69:591-601.
4. Krumholz HM, Murillo JE, Chen J, Vaccarino V, Radford MJ, Ellerbeck EF, et al. Thrombolytic therapy for eligible elderly patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 1997;277:1683-8.
  5. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, Gerstenblith G, Oetgen WJ, Powe NR. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation* 2000;101:2239-46.
  6. Maggioni AP, Maseri A, Fresco C, Franzosi MG, Mauri F, Santoro E, et al. Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarctions treated with thrombolysis. The Investigators of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2). *N Engl J Med* 1993;329:1442-8.
  7. Capasso JM, Palackal T, Olivetti G, Anversa P. Severe myocardial dysfunction induced by ventricular remodeling in aging rat hearts. *Am J Physiol* 1990;259:H1086-96.
  8. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1328-428.
  9. Berger AK, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Thrombolytic therapy in older patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:366-74.
  10. de Boer MJ, Ottervanger JP, van't Hof AW, Hoorntje JC, Suryapranata H, Zijlstra F; Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1723-8.
  11. O'Neill WW, de Boer MJ, Gibbons RJ, Holmes DR, Timmis GC, Sachs D, et al. Lessons from the Pooled Outcome of the PAMI, ZWOLLE and Mayo Clinic Randomized Trials of Primary Angioplasty Versus Thrombolytic Therapy of Acute Myocardial Infarction. *J Invasive Cardiol* 1998;10:4A-10A.
  12. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIB) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:1621-8.
  13. Canto JG, Every NR, Magid DJ, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1573-80.
  14. Berger PB, Ellis SG, Holmes DR Jr, Granger CB, Criger DA, Betriu A, et al. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the global use of strategies to open occluded arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIB) trial. *Circulation* 1999;100:14-20.
  15. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shultz DA, Levy D, French WJ, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000;283:2941-7.
  16. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P; DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-42.
  17. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, et al; 'PRAGUE' Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial - PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94-104.
  18. Consenso de enfermedades cardiovasculares en el geronte. *Rev Argent Cardiol* 2003;71:20-6.