

¿Deben indicarse trombolíticos a los ancianos mayores de 75 años con síndrome coronario agudo y supradesnivel del ST?

Agonista

JORGE TRONGÉ

El infarto agudo de miocardio tipo Q (IAMQ), denominado en la era globalizada síndrome coronario agudo con supradesnivel del segmento ST y con criterios diagnósticos discutidos, sigue constituyendo un desafío permanente por su alta morbimortalidad. Si bien desde la creación de las Unidades Coronarias en 1962 avanzamos mucho en su diagnóstico y tratamiento, en lo que más hemos aprendido es en su fisiopatología.

Desde que de Wood y colaboradores demostraron *in vivo* que el trombo coronario oclusivo es responsable de más del 80% de los IAMQ se ha avanzado más en el conocimiento de sus mecanismos de producción y consecuentemente en poder elaborar medidas terapéuticas con fundamentación fisiopatológica y la revascularización de la arteria culpable es la que ha adquirido un papel preponderante. En este amplio campo, dos terapéuticas son las más utilizadas: los trombolíticos y la angioplastia primaria, dos excelentes esquemas, cuya aplicación va a depender básicamente de la organización sanitaria y en particular del hospital en el que debe realizarse el tratamiento, con el principio fundamental de que los minutos perdidos se acompañan de miocitos muertos.

En los gerontes (pacientes mayores de 75 años) se halla en plena revisión este tipo de tratamiento, vinculado al hecho de que poseen características epidemiológicas, fisiopatológicas y evolutivas propias. (1)

¿Por qué son importantes los gerontes?

1. Porque al aumentar la expectativa de vida, existe un envejecimiento progresivo de la población mundial; en nuestro país, en el año 1895 los jóvenes representaban más del 40% de la población y los ancianos el 2,5%, mientras que en el año 2001 la relación era del 28,5% y del 9,5%, respectivamente; se estima que en el año 2030 los mayores de 65 años superarán los 6,5 millones y los de 80 años los 1,5 millones.

2. Porque existe mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares, que representan la segunda causa de enfermedades invalidantes y la principal causa de egresos hospitalarios y de consultas en Servicios de Emergencias en Hospitales Polivalentes de adultos; en nuestra experiencia, sobre 2.500 consultas, el 30% eran cardiovasculares y de éstas debieron internarse más del 50%.

3. Porque son el grupo etario de mayor mortalidad. En nuestro país, en 2001 (datos del INDEC) fa-

llecieron 285.941 personas, de las que 93.972 fueron por enfermedades cardiovasculares (32,8%) y de éstas 54.218 correspondieron a mayores de 75 años (57,69%).

4. La mortalidad por IAMQ también es mayor. En los Estados Unidos, el Registro Nacional de Infarto de Miocardio ha comunicado una mortalidad en los pacientes mayores de 65 años del 28% y para los menores, del 5%; (2) las cifras del Centro de Control de Enfermedades y el Centro Nacional de Prevención para Estadísticas de Salud indican una mortalidad del 17,6% para los mayores de 65 años y del 5% para los menores. La mortalidad al año de seguimiento fue del 12% para los pacientes de entre 65 y 75 años y del 17,5% para los mayores de 75 años. (3) En nuestra experiencia sobre 219 pacientes mayores de 75 años la mortalidad fue del 31%, mientras que en el grupo de 65 a 74 años fue del 15,5% y en los menores de 65 años, del 10%. (4)

En la presente controversia, nuestro objetivo es comentar si los criterios en la literatura a favor o en contra del uso de trombolíticos basados en mortalidad o sangrado son los únicos o si debemos sumarle otro criterio, como es la presencia de enfermedades comórbidas.

CRITERIOS PARA EL USO DE TROMBOLÍTICOS EN EL PACIENTE GERONTE

Numerosos estudios multicéntricos realizados en las décadas de los ochenta y los noventa han demostrado el beneficio con el uso de trombolíticos. Sin embargo, el número de pacientes mayores de 75 años incluidos en esos estudios era bajo, lo cual ocasionó que no contáramos con elementos aportados por la medicina basada en la evidencia para justificar o no su empleo y motivó su indicación clase IIa en las guías de tratamiento del AHA/ACC y de nuestra Sociedad.

El estudio FTT (5) analizó 9 estudios con asignación al azar a través de un metaanálisis con 58.000 pacientes, de los cuales 5.754 eran mayores de 75 años, en el que pese a una mortalidad elevada (24,3% en el grupo tratado *versus* 25,3% en el grupo control) los gerontes presentan una reducción absoluta del riesgo de muerte del 1%, con 10 vidas salvadas por cada 1.000 tratados sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa. Una limitación de este análisis es la in-

clusión de pacientes ancianos ingresados luego de las 12 horas del inicio de los síntomas o que no tenían evidencia de elevación del segmento ST o bloqueo de rama izquierdo agudo. En un análisis reciente del FTT, (6) en el cual se incluyeron gerontes con inicio de los síntomas de menos de 12 horas, supradesnivel del ST y/o bloqueo agudo de rama izquierda, se mostró beneficio en todos los grupos etarios (Tabla 1).

En contraste con este nuevo análisis del FTT, (5) tres estudios observacionales han sugerido que el uso de trombolíticos en este grupo etario puede estar asociado con resultados adversos. Thiemann y colaboradores (7) publicaron un estudio retrospectivo sobre la base de datos del Cooperative Cardiovascular Project en el que compararon la utilidad del uso de fibrinolíticos en más de 5.000 pacientes de entre 65 y 75 años y hallaron una reducción del riesgo relativo de muerte a los treinta días del 12%; cuando esta comparación se realizó en 2.773 pacientes de entre 76 y 85 años, se observó un incremento del 38% en el riesgo relativo de muerte a los treinta días. Berger y colaboradores (8) encontraron que la mortalidad a los 30 días fue mayor en los pacientes gerontes que recibieron trombolíticos, sin alcanzar significación estadística; sin embargo, la mortalidad al año fue menor. Soumerai y colaboradores, (9) en 37 hospitales de Minnesota, en los pacientes de entre 80 y 90 años hallaron una mortalidad 40% mayor en los trombolizados.

El advenimiento de la terapia fibrinolítica expuso a los pacientes a riesgos relacionados con esta intervención farmacológica; entre los gerontes, una de las complicaciones más temidas es el accidente cerebrovascular (ACV), en especial el hemorrágico.

Cuando se analiza el metaanálisis del FTT (5) observamos que los pacientes tratados presentan una incidencia mayor de ACV, la cual se incrementa con la edad; sin embargo, el exceso absoluto en mayores de 75 años es menor del 1%.

En la Tabla 2 (10) podemos observar que la edad es sólo uno de una serie de factores asociados con el sangrado intracerebral, entre los cuales se encuentra el tipo de trombolítico utilizado. El estudio GUSTO I (11) reveló que la probabilidad de desarrollar ACV hemorrágico era mayor para los pacientes tratados con tPA que para los sometidos a régimen de estreptoquinasa + heparina endovenosa. El análisis de subgrupos etarios mostró que la incidencia de accidente cerebrovascular en los menores de 65 años era del 2,7%

con tPA *versus* el 3,2% en los tratados con estreptoquinasa, la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico fue del 0,22% *versus* el 0,25% con un *odds ratio* de 0,89 (IC del 95% 0,43-1,84), mientras que en los mayores 75 años la incidencia fue del 4,19% con tPA *versus* el 3,24% con estreptoquinasa, con una incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico del 2,14% y el 1,24%, respectivamente; *odds ratio* de 1,74 (IC del 95% 0,89-3,41).

El único estudio aleatorizado diseñado para evaluar el beneficio y el riesgo del uso de trombolíticos en la población geronte se detuvo prematuramente debido a la baja tasa de reclutamiento. (12)

En el año 1996 comenzamos a trabajar con pacientes de este grupo etario y observamos la diferente evolución del geronte portador de un IAMQ tratado con trombolíticos de acuerdo con la presencia de diferentes enfermedades asociadas y sacamos como primera conclusión que existían dos grupos de enfermos: aquellos con predominio único de su patología coronaria (los denominamos enfermos / sanos) y otro que además de su infarto presentaban patologías asociadas de otros órganos y que la evolución intrahospitalaria era diferente (pacientes enfermos / enfermos). A *posteriori* realizamos una comunicación preliminar en el Congreso Argentino de Cardiología de 1998, (13) aplicando el índice de comorbilidad creado por Charlson y colaboradores. (14) Sobre la base de estos primeros resultados y de lo expuesto en un trabajo publicado en la Revista Argentina de Cardiología (4) podemos obtener la siguiente información:

1. En el paciente geronte es mayor la incidencia de enfermedades comórbidas que *per se* determinan evolución biológica.

2. Contar con un índice numérico que apoye el criterio médico y sea un criterio duro para determinar la inclusión o no de un paciente en este tratamiento; 3) la experiencia de la literatura actual es coincidente con estos criterios; un ejemplo es el reciente estudio PREDICT presentado por Jacobs y colaboradores (15) en el que utilizan un simple puntaje de riesgo para estratificar el pronóstico de los pacientes con síndromes coronarios agudos y los factores comórbidos son un ítem importante (los autores utilizaron el puntaje de comorbilidad de Charlson y colaboradores) y se concluye que el PREDICT es un poderoso predictor de mortalidad tanto en el corto plazo (admisión a 30 días) como en el largo plazo (admisión a seis años).

Tabla 1
Análisis revisado del estudio FTT (5)

Edad (años)	N	Mortalidad, control	Mortalidad, trombólisis	Reducción relativa del riesgo	Vidas salvadas / 1.000 pacientes
< 55	10.047	5,4%	3,8%	29,6%	16
55-64	12.252	10,7%	8,1%	24,3%	26
65-74	10.053	19,0%	15,0%	21,1%	40
> 75	3.322	29,4%	26,0%	11,6%	34

Tabla 2
Factores de riesgo para ACV hemorrágico. Cooperative Cardiovascular Project (10)

Factor	Odds ratio	Valor p
Edad > 75 (versus 65-74)	1,57	0,0001
Raza negra	1,63	0,0096
Sexo femenino	1,39	0,0007
Historia de ACV	1,48	0,0099
PAS > 160 mm Hg	1,82	0,0001
Peso < 65 kg (mujer) o < 80 kg (hombre)	1,47	0,0001
RIN > 4 o tiempo protrombina > 24	2,15	0,0257
tPA versus otro trombolítico	1,57	0,0003

De los resultados expuestos podemos concluir que el índice aplicado permite diferenciar grupos de diferente pronóstico intrahospitalario. En aquellos pacientes que ingresan con un infarto agudo de miocardio, cuya comorbilidad es baja (nuestros "enfermos-sanos"), el uso de fibrinolíticos muestra una mortalidad aceptable, 17,5% versus 39,5%. Diferente es la evolución de los pacientes con comorbilidad elevada (los "enfermos-enfermos"), en los cuales pareciera que el uso de trombolíticos no cambia su mal pronóstico, con una mortalidad con trombolíticos del 45,5% versus el 36,4% sin trombolíticos.

Ayanian y Braunwald (16) en un editorial referido al estudio de Thiemman y colaboradores concluyen que "dada la ausencia de estudios aleatorizados que expliquen esta cuestión, los médicos que deban enfrentarse a esta situación deben reconocer que la edad *per se* no es causa de los efectos beneficiosos o perjudiciales de los trombolíticos, sino que son los factores fisiopatológicos subyacentes y los estados comórbidos los que van a influir sus efectos".

Además, si consideramos los últimos conceptos de la OMS sobre expectativa de vida sin enfermedad invalidante (Disability Adjusted Life Expectancy DALE), creemos que para una selección correcta del tratamiento del anciano con infarto agudo de miocardio es fundamental cumplir con esta premisa.

En este grupo, la evidencia acumulada se inclina al uso de trombolíticos, específicamente la estreptoquinasa, en los pacientes mayores de 75 años, como lo especifica el reciente Consenso de Enfermedades Cardiovasculares en el Geronte de la Sociedad Argentina de Cardiología en indicación clase I nivel de evidencia B. (17)

CONCLUSIONES

Hemos planteado algunos desafíos de la terapia trombolítica en el geronte con IAMQ, destacando que su mortalidad es reducida cuando se aplican criterios preestablecidos y es el grupo que más beneficio potencial presenta ante el tratamiento. Históricamente fue una población excluida de los estudios aleatorizados y la evidencia y la experiencia avalan su uso en clase I,

(Consenso de Enfermedades Cardiovasculares del Geronte de la SAC). (17)

¿Cuál es el trombolítico para usar en los gerontes?

Del análisis de riesgo/beneficio, la estreptoquinasa es el trombolítico de elección. Con respecto a la pregunta sobre el mejor método de reperfusión (angioplastia o trombolítico), depende del medio en el que desarrollamos nuestra práctica médica.

¿Existen contraindicaciones para el uso de trombolíticos?

A las ya conocidas de los consensos y guías terapéuticas, creemos que el análisis de la presencia de comorbilidades es vital en este grupo etario. El geronte constituye un grupo heterogéneo, con diferente pronóstico de acuerdo con su estado biológico, el cual se encuentra expresado por la presencia de factores comórbidos; un desafío para el futuro es la estratificación y pronóstico de acuerdo con su presencia.

El manejo crítico de la patología coronaria en el anciano es una ciencia paradójicamente en "pañales", por lo que seguramente serán los médicos del presente los que desarrollarán una nueva manera de tratar un grupo etario en crecimiento.

Por último, si bien una controversia es una discusión entre dos o más personas, creemos que en el tema abordado es más una aplicación correcta de lo que podemos hacer hoy en nuestro país, considerando que la medicina basada en la realidad es la que permitirá lo mejor para nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Schygiel P, Ahuad A, Sokn FJ. Infarto agudo de miocardio. En: Trongé JE, Ahuad Guerrero A, Sokn FJ, Trongé MP. Emergencias cardiovasculares en el geronte. Buenos Aires: Ed Cesarini Hnos. 2002. Cap 4.
- 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.
- Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, Cooper LS, Conwill DE, Clegg L, et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. N Engl J Med 1998;339:861-7.
- Schygiel P, Ahuad Guerrero A, Sokn FJ, Trongé J. Infarto agudo de miocardio. Influencia de la comorbilidad en los gerontes. Rev Argent Cardiol 2001;69:160-7.
- 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).
- White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. Lancet 2000;356:2028-30.
- 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.
- Berger AK, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Thrombolytic therapy in older patients. J Am Coll Cardiol 2000;36:366-74.
- Soumerai SB, McLaughlin TJ, Ross-Degnan D, Christiansen CL, Gurwitz JH. Effectiveness of thrombolytic therapy for acute

- myocardial infarction in the elderly: cause for concern in the old-old. *Arch Intern Med* 2002;162:561-8.
10. Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, Gurwitz JH, Radford MJ, Krumholz HM. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Stroke* 2000;31:1802-11.
 11. White HD, Barbash GI, Califf RM, Simes RJ, Granger CB, Weaver WD, et al. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy. Results from the GUSTO-I trial. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded coronary arteries trial. *Circulation* 1996;94:1826-33.
 12. Feit F, Breed J, Anderson JF, Attubato MJ, Davidson R, Sherrid MV, et al. A randomized, placebo-controlled, trial of tissue plasminogen activator in elderly patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 82 (suppl):III-666 (abstract 2647).
 13. Schygiel P, Altamirano R, Basara M, Ahuad Guerrero A, Torre H, Trongé J. Infarto Agudo de Miocardio tipo Q en pacientes mayores de 75 años. Criterios de riesgo para el uso de fibrinolíticos. *Rev Argent Cardiol* 1998;66(Supl IV):283 (abstract).
 14. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
 15. Jacobs DR Jr, Kroenke C, Crow R, Deshpande M, Gu DF, Gatewood L, et al. PREDICT: A simple risk score for clinical severity and long-term prognosis after hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina: the Minnesota heart survey. *Circulation* 1999;100:599-607.
 16. Ayanian JZ, Braunwald E. Thrombolytic therapy for patients with myocardial infarction who are older than 5 years. Do the risks outweigh the benefits? *Circulation* 2000;101:2224-6.
 17. Consenso de Enfermedades Cardiovasculares en el Geronte. *Rev Argent Cardiol* 2003;71 (Supl 2).