

Trombólisis 1993

ARTURO CAGIDE, CESAR A. BELZITI

Instituto del Corazón, Hospital Italiano, Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 7/93. Aceptado: 8/93

Dirección para separatas: Gascón 450, Buenos Aires, Argentina

EL PROBLEMA

La trombólisis en el infarto agudo de miocardio (IAM) ya no es un tema de discusión excluyente en mesas redondas y conferencias; asimismo, el análisis minucioso de los ensayos clínicos controlados quedó superado por otras cuestiones. Seguramente el estudio GUSTO reabrirá la polémica acerca de la superioridad de una de las dos estrategias farmacológicas evaluadas. Sin embargo, a nuestro criterio el tema no sólo no se ha agotado sino que se mantiene en permanente actualidad, no por la necesidad de hallar nuevas drogas o una combinación de éstas o de definir el papel de la angioplastia primaria o de rescate. La vigencia del problema se ilustra en una cifra: sólo entre el 10 al 15% de los IAM reciben tratamiento trombolítico en la República Argentina. Este valor se eleva al 30% cuando se analizan relevamientos multicéntricos nacionales que, como es lógico, incluyen poblaciones seleccionadas. En el estudio CONAREC I+II, concluido hace poco tiempo, el 35% fue medicado con trombolíticos, cifra reducida tratándose de hospitales con residencias médicas en cardiología. Esta tasa de utilización se encuentra muy por debajo de la correspondiente a algunos países de Europa que alcanzan el 55% (aunque es muy probable que también se trate de grupos seleccionados). Resulta sorprendente que en los Estados Unidos los porcentajes sean similares a los de nuestro país.

EL PLANTEO

Nuestro análisis se halla fundamentado en información bibliográfica, relevamientos multicéntricos previos y en el estudio CONAREC I+II.¹ Como adelantáramos, sólo el 30-35% es medicado con estreptoquinasa (SK).

La figura 1 es un resumen aproximado de los criterios de exclusión y la selección final para el empleo de fibrinolíticos, lo que podríamos denominar "estrategia actual".

1) El 20% queda excluido por tratarse de

IAM con infradesnivel del segmento ST.

2) En el 6% existe una contraindicación firme por riesgo hemorrágico.

3) El 8% tiene hipotensión arterial grave (presión sistólica inferior a 80 mmHg), por lo que no es medicado o al menos no completa la infusión.

4) Cerca de un tercio del total (más de la mitad de los pacientes restantes) ingresa a unidad coronaria con más de 6 horas de evolución. Un reducido porcentaje de ellos (menos del 20%) es tratado por persistencia del dolor y supradesnivel del segmento ST.

5) El tercio restante con menos de 6 horas, supradesnivel del segmento ST y dolor, recibe tratamiento fibrinolítico (un pequeño número dentro de esa ventana de tiempo en ausencia de dolor y ST también es excluido).

El tiempo medio síntomas/SK en el grupo tratado es de 4 horas.

De este modo se medica alrededor del 35% de los casos. Si consideramos una mortalidad global del 13% y una reducción del riesgo del 30%, la trombólisis "salva" 4 de cada 100 pacientes tratados con menos de 6 horas. Si agregamos el tratamiento tardío y expresamos el efecto sobre la población total, la estrategia actual evita 13 muertes por cada 1.000 pacientes con IAM.

LA SOLUCION

¿Cómo puede optimizarse o expandirse el empleo de trombolíticos? La figura 2 resume las posibles medidas a implementar.

a) Optimización

Se puede obtener un efecto mayor en el grupo que en la actualidad recibe SK si se acorta en 1 hora (de 3 a 4 horas) el tiempo de comienzo de los síntomas/administración de trombolíticos. La reducción del riesgo se eleva de 0,30 a 0,40 y el número de pacientes salvados por cada 1.000 IAM de 12 a 15.

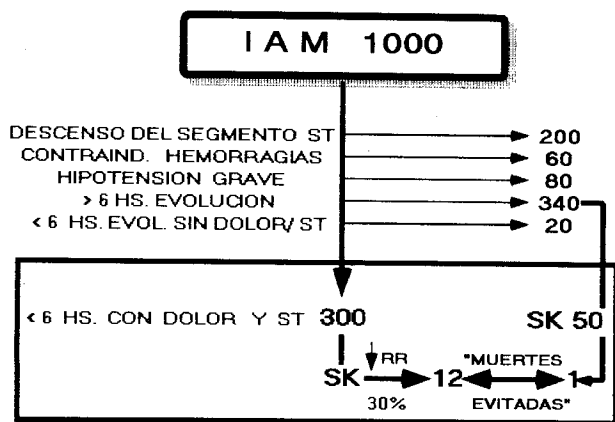


Figura 1

El estudio CONAREC II comprobó que el retraso hospitalario (arribo guardia-inicio SK) era de 90 minutos. En el estudio GUSTO² ese tiempo fue de 70 minutos. Una comunicación reciente confirmó que la administración de SK en la sala de emergencia acortaba de manera significativa la ventana de tiempo.³ La aceleración de las diferentes etapas que componen la fase hospitalaria del retraso (diagnóstico precoz, traslado rápido a unidad coronaria y, mejor aún, tratamiento en la guardia) seguramente podría acortar entre 45 a 60 minutos el tiempo al inicio de la infusión generando el beneficio ya consignado.

b) Expansión

Un conjunto de medidas podría "recuperar" pacientes para el tratamiento trombolítico.

1) Es factible que la cuarta parte de los enfermos con infradesnivel del segmento ST tenga un IAM transmural en el territorio de la coronaria derecha o circunfleja con imagen especular

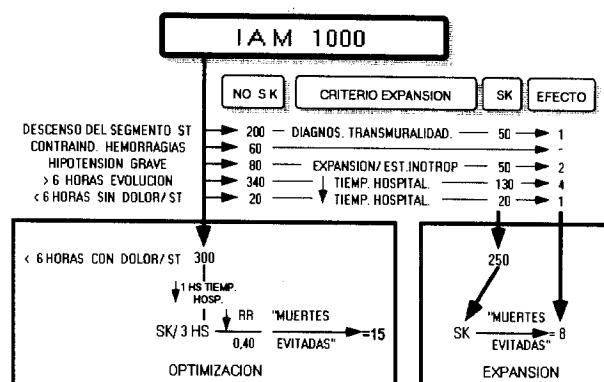


Figura 2

anterolateral. Una mejor aproximación diagnóstica electrocardiográfica permitiría detectar este subgrupo.

2) Más de la mitad de los pacientes con hipotensión arterial grave puede recibir SK luego de una expansión adecuada con volumen y/o apoyo inotrópico. El grupo restante incluye enfermos con genuino shock cardiogénico, cuya condición hemodinámica difícilmente pueda recuperarse.

3) En el estudio CONAREC II se comprobó también que el acortamiento del tiempo hospitalario permitía que pacientes con más de 6 horas de evolución ingresaran en la ventana de tiempo terapéutica. Por supuesto que el impacto mayor en este sentido se logra en el tiempo prehospitalario. Con diferentes medidas, como menor tiempo al primer contacto con el sistema de salud (médico de cabecera, sistema de emergencia), traslado directo sin intermediación al centro para iniciar la terapéutica, etc., tal vez un tercio de los "pacientes tardíos" pueda recuperarse, con lo que se "salvarían" 4 enfermos por cada 1.000 IAM.

	Nº TOTAL	TRATADOS	MORTALIDAD ESPERADA	MORTALIDAD POSTERIOR A ESTRATEGIA	MUERTES EVITADAS	DIFERENCIA
SK "ESTRATEGIA ACTUAL" (35%)	1000	350	130	117	13	DR = 1%
SK "OPTIMIZACION/EXPANSION (55%)	1000	550	130	107	23	↓RR= 8,6%

DR: diferencia de riesgo
 ↓RR:disminución riesgo relativo

Figura 3

	NºTOTAL	TRATADOS	MORTALIDAD ESPERADA	MORTALIDAD POSTERIOR A ESTRATEGIA	MUERTES EVITADAS	DIFERENCIA
SK "ESTRATEGIA ACTUAL" (35%)	1000	350	130	117	13	DR = 0,5%
r-TPA CON "ESTRATEGIA ACTUAL" (35%)	1000	350	130	112	18	↓RR= 4,3%

DR: diferencia de riesgo
 ↓RR:disminución riesgo relativo

Figura 4

4) Por último, un número reducido de sujetos con menos de 6 horas pero sin dolor podría recibir SK si además de acortar los tiempos se adopta lo que podríamos denominar una **predisposición a tratar**.

En conjunto, a través de estas medidas un 25% adicional de enfermos recibiría trombolíticos, lo que implicaría salvar 8 pacientes más por cada 1.000 IAM.

EL RESULTADO

La figura 3 destaca que la optimización de la indicación (ya reciben SK) y su expansión (podrían recibir) configuran una **"nueva estrategia"** que eleva en forma significativa la eficacia global del tratamiento. Si es medicado el 55%, el número de pacientes "salvados" por cada 1.000

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR NO FATAL

SK	35%	1*
SK	55%	1,6
r-tPA	35%	1,6
r-tPA	55%	2,4

* Incidencia basal de accidente cerebrovascular no fatal ("moderado-grave" por cada 100 tratados: SK 0,27 y r-tPA + heparina 0,42.

(ESTUDIO GUSTO)

RR: riesgo relativo

Figura 5

IAM aumenta de 13 a 23, lo cual representa una diferencia absoluta de riesgo (DR) del 1%; reducción del riesgo relativo (RR) de 8,6% (de 11,7% a 10,7%).

LA PRUEBA

Para tener una idea más aproximada del efecto logrado por la "nueva estrategia" deberíamos compararla con otras posibles medidas.

El estudio GUSTO, recientemente finalizado, comprobó que la asociación rt-PA + heparina endovenosa era superior a la SK: reducción del RR 12,5%, DR 0,9% (SK 7,2%, rt-PA 6,3%). Veamos ahora cuál es la diferencia si la mortalidad esperada es del 13% y la tasa de utilización para ambas drogas del 35% (fig. 4). La DR es de 0,5% y la reducción del RR 4,3% a favor del rt-PA (de 11,7% a 11,2%). De este modo resulta significativamente inferior a la diferencia generada por la optimización-expansión en el empleo de SK.

Una droga con mayor potencia como el rt-PA empleada con el criterio de la "nueva estrategia" debería constituir la solución óptima. Aunque factible, es menester considerar dos as-

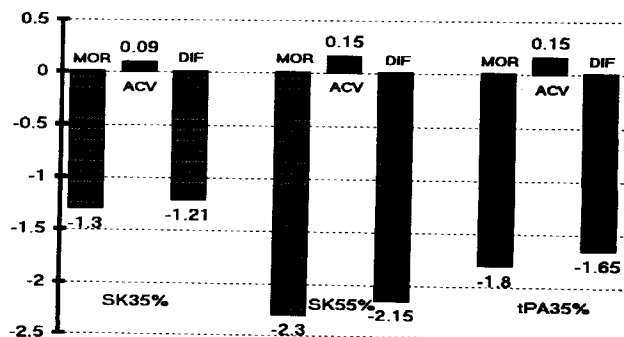


Figura 6

pectos. El primero se relaciona con el costo económico, fundamental cuando se pretende expandir en forma masiva una terapéutica. El segundo se refiere a las complicaciones.

La figura 5 ilustra el aumento relativo del accidente cerebrovascular no fatal (invalidante en grado moderado a grave) con SK en el 55% de los casos, rt-PA en el 35% y rt-PA en el 55%, todo ello en relación con la estrategia actual, es decir, SK en el 35%. No hay diferencias entre SK en el 55% y rt-PA en el 35%, pero el riesgo aumenta de manera significativa si el rt-PA se expande al 55% de los IAM. Sin embargo, lo que permite en realidad comparar las diferentes estrategias es lo que podríamos denominar **beneficio clínico neto**, es decir la diferencia entre beneficio y complicaciones (número de vidas salvadas menos número de accidente cerebrovascular no fatal pero invalidante).

La figura 6 resume esta ecuación por cada 100 IAM y con relación al placebo de SK 35%, SK 55% y rt-PA 35%, según el resultado del estudio GUSTO.

El beneficio neto del rt-PA 35% puede ser menor que el consignado en ese estudio, ya que la mitad de los enfermos asignados a SK/heparina subcutánea recibieron heparina endovenosa, lo cual eleva la tasa de accidente cerebrovascular hemorrágico. Más aún, el efecto nulo de la heparina subcutánea en cuanto a reducción de mortalidad implica para la SK un aumento innecesario de riesgo de accidente cerebrovascular. En consecuencia, el beneficio neto de rt-PA 35%

puede ser significativamente menor que el ilustrado en la figura 6.

Asimismo, el análisis no pretende descartar la posibilidad de que la estrategia rt-PA 55% sea superior a todas las demás. Simplemente relativiza su posible ventaja en relación con la optimización-expansión en el empleo de SK.

CONCLUSION

El porcentaje de pacientes que reciben fibrinolíticos constituye en alguna medida un índice de excelencia de la terapéutica actual del IAM. La optimización-expansión de su empleo reduce de manera marcada la mortalidad. Lamentablemente no hemos derivado lo suficiente nuestra atención hacia este problema.

El primer paso es aceptar que nuestra responsabilidad al respecto se inicia mucho antes que el paciente haya ingresado a la unidad coronaria. Ocurre que en el escenario de nuestra realidad, el beneficio clínico (y económico) lo justifica plenamente.

BIBLIOGRAFIA

1. Douglas W for the National Registry of Myocardial Infarction Investigators: Factors influencing the time to hospital administration of thrombolytic therapy: results from a large national registry. *Circulation* 1992; 16 (Suppl I): I-730.
2. Kline E, Smith D et al: In-hospital treatment delays in patients treated with thrombolytic therapy: a report of the GUSTO time to treatment substudy. *Circulation* 1992; 16 (Suppl I): I-702.
3. Pérez de la Hoz R, Kevorkian R, Rosario A, Fairman E, Soifer E, Sito F, Izaguirre A, Belziti C, Cagide A: Estudio CONAREC (en prensa).