

Trombólisis

Estado del arte

Gilberto Estrada

De acuerdo con los conceptos de De Wood en los cuales se encuentra oclusión completa de la arteria coronaria en los infartos transmurales y evidencia de trombosis intracoronaria, se empieza a discutir la utilidad de las sustancias trombolíticas, especialmente la STK, para tratar de lisar el trombo que está ocasionando la oclusión aguda, el infarto y la consecuente alteración de la función ventricular izquierda.

Por lo tanto es la presencia de *trombo* intracoronario la causa del IAM en más del 90% de los casos.

En Colombia el IAM es la primera causa de mortalidad después de la muerte violenta; es la razón por la cual debemos tener un nuevo enfoque en el manejo de la entidad.

El manejo del infarto agudo del miocardio a principio de siglo era un tratamiento pasivo en el cual se adoptaba una conducta expectante, observando cómo se deterioraba paulatinamente el paciente, con una mortalidad mayor al 30%. Posteriormente, con el advenimiento de las unidades de cuidado coronario, la monitoria de los pacientes y el uso de los marcapasos transitorios y desfibriladores, en los años 60 se redujo la mortalidad en un 50%. En los 70 empieza la utilización de los agentes trombolíticos, disminuyéndose la mortalidad del 13% al 5%, datos comprobados con los estudios publicados en los 80.

La historia de los agentes trombolíticos comienza en el año de 1958 con el Dr. Sol Sherry. En 1974 el Dr. Pedro J. Sarmiento comienza a utilizar en Colombia la Streptokinasa (STK) en el tratamiento del IAM.

Posteriormente han venido apareciendo diferentes informes, entre otros, en 1979 el estudio cooperativo europeo con el uso de STK, posteriormente el estudio

multicéntrico alemán. En 1981 los Drs. Ganz, Mason y De Maria publican sus primeros resultados a corto y mediano plazo, establecen un protocolo para la administración de la STK, cambiando la técnica de aplicación original intracoronaria, para hacer su utilización más fácil y difundir el uso de la STK.

La enfermedad coronaria tiene cuatro formas básicas de presentación: angina estable, angina inestable, infarto agudo del miocardio y muerte súbita.

Estas pueden evolucionar en forma escalonada; si no se tratan en forma adecuada pueden progresar a infarto agudo que a su vez si no recibe un manejo intervencionista puede llevar al paciente a la muerte o compromiso severo de la función ventricular izquierda con deterioro importante de la calidad de vida.

Los eventos hemodinámicos que se suceden después de la oclusión arterial coronaria son: disminución en la velocidad de la contractilidad ventricular, disminución en la distensibilidad, cambios en el segmento ST; posteriormente disquinesia regional con alteración importante de la función ventricular izquierda, se inicia la aparición de los síntomas de compromiso de la función ventricular y manifestaciones isquémicas de la conducción y del ritmo y si la oclusión coronaria persiste se presentarán todas las manifestaciones clínicas, electrocardiográficas y hemodinámicas de necrosis.

La evolución del infarto agudo del miocardio puede dividirse en cuatro etapas: la primera se presenta entre los 20 y 60 minutos iniciales y es aún un estado reversible de daño miocárdico; si esta situación no se resuelve comienzan a presentarse pequeñas zonas de infartos regionales que se suceden dentro de los 60 minutos a las 5 horas de comienzo de los síntomas; aún en esta etapa se puede tratar el infarto agudo y recuperar cantidades considerables de músculo cardíaco. Posteriormente, se

Dr. Gilberto Estrada: Director científico, Clínica Shaio, Bogotá.

inician los mecanismos de compensación ante la persistencia de la oclusión coronaria como son la absorción del tejido necrótico y reemplazo por fibrosis; esta se completa hacia el final de la segunda semana; finalmente se presenta la etapa de cicatrización que termina hacia el sexto mes después del infarto agudo.

Más del 60% de la mortalidad por IAM se presenta durante la fase pre-hospitalaria y durante la primera hora después del inicio de los síntomas.

Ante la evidencia clínica de IAM la forma adecuada de tratamiento es la terapia trombolítica. El tratamiento intervencionista del IAM está encaminado a lograr la reperfusión del vaso ocluido. Estamos realizando un manejo intervencionista del IAM desde mayo de 1982 con los siguientes criterios de inclusión:

Edad menor de 75 años.

Duración máxima del dolor de seis horas.

Cambios electrocardiográficos consistentes con IAM en por lo menos dos derivaciones.

Se excluyen los pacientes con las siguientes contraindicaciones:

1. Para la aplicación de STK y de anticoagulación sistémica como son pacientes con diátesis hemorrágica.

2. Enfermedad sistémica grave (cáncer terminal, sepsis, insuficiencia renal o hepática).

3. Embarazo.

4. Hipertensión arterial no controlada a pesar del tratamiento, con presión sistólica mayor de 220 mmHg y diastólica de 120 mmHg.

5. Accidente cerebro-vascular en los 10 días anteriores al evento o cirugía mayor.

El tratamiento intervencionista puede ser: farmacológico, mecánico, combinado o quirúrgico.

Las sustancias trombolíticas que actualmente se encuentran en el mercado son: estreptoquinasa, activador tisular de plasminógeno, uroquinasa. Sus características farmacológicas, farmacodinámicas, efectos colaterales, etc., se pueden consultar ampliamente en los libros de texto.

Los agentes trombolíticos en la actualidad se aplican por vía intravenosa, ya que encontramos que los índices de reperfusión y morbilidad son similares con la forma intracoronaria; además se disminuyen las probables complicaciones al no practicar punción percutánea arterial. La experiencia mayor es con STK en más de 900 pacientes. Hemos aplicado rt-PA en un pequeño número de pacientes como parte de un estudio multicéntrico, sin tener resultados definitivos en el país todavía, pero sí en el resto del mundo con amplios éxitos. Empezamos a utilizar la uroquinasa recientemente.

La forma mecánica consiste en la recanalización por medio de guía y balón de angioplastia. Indicamos esta forma de tratamiento en aquellos pacientes que tienen contraindicación para el uso de agentes trombolíticos.

La forma combinada es la asociación de agentes trombolíticos con angioplastia, bien sea combinada en forma inmediata o en la mayoría de los pacientes para tratar la lesión residual después de la trombólisis IV y en forma electiva.

Estamos reservando la cirugía en el IAM para pacientes que presentan las complicaciones más frecuentes, como son la ruptura del septum interventricular, disfunción del músculo papilar con insuficiencia mitral o ruptura de la pared ventricular.

Los signos de reperfusión después de la aplicación de STK son la rápida desaparición del dolor precordial, hipotensión momentánea, arritmias, cambios en el electrocardiograma, aparición de ondas "q" tempranas, descenso rápido del segmento ST, y la evolución enzimática, la cual está caracterizada por el rápido ascenso de la CPK y CPK-MB. Los índices de reperfusión varían muy poco en los diferentes estudios.

En nuestra institución tenemos índices de reperfusión del 87.8% con STK IV y de 84.6% con STK IC. Todos los estudios con agentes trombolíticos como son el WWS (Western Washington Study), el estudio alemán (Dutch Trial), el GISSI, el TIMI I, el TIMI II-A, el GISSI II, demuestran cómo los índices de reperfusión son mejores en la medida en que la aplicación de estos agentes es más temprana, y la gran incidencia sobre la disminución de la mortalidad intrahospitalaria, y la mejoría de la función ventricular.

Cuando se iniciaron los primeros estudios clínicos con el uso de trombolíticos, nos planteábamos cuatro interrogantes: ¿Los trombolíticos disminuyen la mortalidad hospitalaria? ¿Preservan la función ventricular izquierda? ¿Va a mejorar la mortalidad a largo plazo? y, ¿Se modificarían los costos ante la utilización o no de los trombolíticos? Estos interrogantes han sido aclarados en la actualidad.

En relación con el primer interrogante, en nuestro primer grupo de pacientes estudiados entre 1982 y 1985, la mortalidad hospitalaria se redujo de 13.7% a 4.5%; en el período del 86 al 88 la mortalidad de los pacientes con tratamiento médico fue de 11.9% contra 5.8% con STK IV y 5.3% con STK IC, en los pacientes que recibieron terapia trombolítica.

El estudio multicéntrico alemán investiga la utilización del APSAC (Activador del complejo streptokinasa-plasminógeno) demostrando que hay una diferencia significativa en la mortalidad hospitalaria a favor de la terapia trombolítica (5.6% con APSAC contra 12.6% del grupo placebo).

El Dr. Gorlin y Cols, mencionan que el éxito de la terapia trombolítica es mejorar la supervivencia y la función ventricular izquierda y al comparar los resultados del GISSI y del WWS concluyen que el máximo beneficio se obtiene dependiendo del tiempo de reperfusión al evitar las posibilidades de reoclusión.

El estudio de AIMS destaca la disminución de la mortalidad a mediano plazo (30 días), reduciéndola en 47,5% comparada con los del grupo de tratamiento médico.

El estudio alemán presenta en sus resultados disminución en un 51% del tamaño del infarto con terapia trombolítica cuando es aplicada en la primera hora y del 13% cuando se realiza en la segunda hora, con disminución del 45% de la mortalidad.

El segundo interrogante era si se preservaba la función ventricular izquierda.

Es así como el WWS concluye que la Fracción de Eyección (FE) después de la terapia trombolítica (FE $51 \pm 15\%$) es mucho mejor que la de los pacientes del grupo control (FE $47\% \pm 15\%$). El estudio australiano de O'Rourke obtiene resultados con una FE en los pacientes con terapia trombolítica mejor significativamente que en los que no recibieron este tipo de tratamiento (FE $61 \pm 13\%$ con rt-PA y $52 \pm 13\%$ en los del grupo placebo).

En nuestra institución los resultados iniciales de mejoría de la FE inmediatamente después de la STK IC muestran un marcado aumento en este grupo de pacientes comparados con los que no reperfundieron. El seguimiento a largo plazo demuestra que estos cambios persisten en el tiempo con tendencia a mejorar la FE. El estudio alemán indica cómo la reperfusión del vaso ocluido después de los 200 min de iniciada la terapia trombolítica conlleva una preservación muy importante de la función ventricular izquierda.

En cuanto al tercer interrogante podemos demostrar que la mortalidad a largo plazo se modifica de acuerdo con:

El estudio del GISSI concluye que la mortalidad a un año es de 17.2% en los pacientes sometidos a STK y de 19% en los pacientes del grupo placebo.

El estudio Cooperativo Europeo realizado con rt-PA demuestra una mejoría marcada de la función ventricular izquierda con reducción de la mortalidad a 14 días en un 51% y de 36% a 3 meses, mientras que en el subgrupo de menos de tres horas de iniciación de los síntomas y aplicación de STK, la mortalidad a los 14 días disminuye en 82% y en 59% a tres meses; se insiste nuevamente que entre más temprano se realice la terapia trombolítica mejores van a ser los resultados.

El estudio del Dr. Mathey muestra cómo la sobrevida de 4 años es del 81% en los pacientes reperfundidos y que continuaron en tratamiento médico (comparada con un 61% en pacientes en los que la arteria no fue reperfundida), acompañándose de mejoría significativa de la función ventricular izquierda.

El WWS informa una sobrevida a 1 año del 83% con STK y del 73% en el grupo placebo.

El último interrogante era la relación de costos de atención entre las dos formas de terapia. La hospitaliza-

ción con tratamiento trombolítico es de 5 días mientras que con terapia convencional es de 15 días; la mortalidad general es de 1.4% para tratamiento trombolítico y de 8% para tratamiento convencional y el índice de complicaciones es del 4,5% para manejo con STK y del 18% para terapia convencional.

Después de haber analizado estos cuatro aspectos en relación con el uso de la terapia con agentes trombolíticos hemos obtenido conclusiones positivas. El Dr. Tiefembrun indica que un mejor éxito del tratamiento, depende de una intensa educación al público para que el tiempo entre la iniciación de los síntomas y la aplicación de estos fármacos se reduzca, con mejoría muy importante de todos los parámetros anteriormente analizados. Todos los hospitales deben disponer de estos fármacos para que puedan ser usados en forma rápida y racional por los servicios de urgencias en todos los hospitales.

El Dr. Kennedy recomienda que los cardiólogos estén más involucrados en los sistemas de emergencia de la comunidad. Los servicios de emergencias deben tener protocolos claros para el manejo de los pacientes con dolor torácico.

Todo paciente menor de 75 años, con clínica, cambios electrocardiográficos, dolor no menor de seis horas y sin contraindicaciones, debe recibir terapia trombolítica. Nosotros consideramos que la terapia trombolítica es una forma segura para el manejo de los pacientes que cursan un infarto agudo del miocardio.

Hoy en día hay estudios claros de los beneficios obtenidos con este tipo de terapéutica e inclusive se preconiza su uso en hospitales generales de las áreas rurales.

El Dr. Braunwald concluye que la formación de un trombo intracoronario es la forma de presentación en la mayoría de los infartos agudos del miocardio y que los esfuerzos que se realicen están encaminados a salvar la mayor cantidad de miocardio a riesgo; por lo tanto la terapia trombolítica con la consecuente reperfusión de la arteria ocluida disminuye el área infartada y mejora la función ventricular izquierda.

BIBLIOGRAFIA

1. Braunwald E. The Path to Myocardial Salvage by Thrombolytic Therapy. *Circulation* 1987; **76** (Supl 2): 112-117.
2. De Wood M, et al. Coronary Arteriographic findings soon after Non-Q-wave Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1986; **315**:417-423.
3. De Wood M, et al. Prevalence of Total Coronary Occlusion During the early hours of Transmural Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1980; **303**:897-901.
4. Gorlin R. Balancing the Benefits, Risks and Unknowns of Thrombolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction. *J Am Cardiol* 1988; **11** (6): 1349-1354.
5. Julian, et al. *Thrombolysis in Cardiovascular Disease*. Marcel Dekker Inc, 1989.
6. Mathey DG, et al. Improved Survival up to four years after Early Coronary Thrombolysis. *Am J Cardiol* 1988; **8**: 524-529.

7. **O'Rourke M, et al.** Limitation of Myocardial infarction by early infusion of Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator. *Circulation* 1988;6:1311-1315.
 8. **Ritchie JL.** Ventricular Function and Infarct Size: The Western Washington Intravenous Streptokinase in Myocardial infarction Trial. *J Am Coll Cardiol* 1988; **11** (4): 689-697.
 9. **Simoons ML, et al.** Early Trombolysis in Acute Myocardial Infarction limitation infarct size and improved survival. *J Am Coll Cardiol* 1986; **7**: 717-728.
 10. **Timi II-A Investigators.** Comparison of Immediate Invasive, Delayed Invasive, and Conservative Strategies after Tissue type Plasminogen Activator results of the Trombolysis in IAM (TIMI) Phase II a Trial. *Circulation* 1990, **81**:1457-1476.
 11. **Topol E.** *Textbook of Interventional Cardiology* Saunders, 1990.
 12. **Van de Werf F.** Lessons from the European Cooperative Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator (rt-PA) versus Plasminogen trial. *J Am Coll Cardiol* 1988; **12** (SuplA): 14-19.
 13. **Warren SE, et al.** Time of Left Ventricular Dilatation after Miocardial Infarction: Influence on Infarct-Related Artery and Success of Intra-coronary Thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1988; **11** (1): 12-19.
-