



Revista Médica de la
Universidad de Costa Rica

<http://www.revistamedica.ucr.ac.cr>



Educación médica continua

FIBRINOLÍTICOS Y ANGIOPLASTÍA EN EL MANEJO INICIAL DEL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL ST.

Salas Segura, Donato

Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. Profesor de la Escuela de Tecnologías en Salud y del Departamento de Farmacología y Toxicología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica. San Pedro, San José, Costa Rica.

Correspondencia: Apdo. Postal 10706-1000 SJ, Costa Rica. Correo: dasscom@racsa.co.cr

Resumen:

El infarto con elevación del ST es el tercer componente de los síndromes coronarios agudos y el que se asocia a mayor morbilidad y mortalidad.

Su principal estrategia de manejo constituye en abrir la arteria culpable y reestablecer el flujo coronario. Este objetivo se puede lograr utilizando fibrinolíticos o angioplastia. Este artículo revisa algunos aspectos importantes de ambas modalidades terapéuticas.

Palabras clave: Angioplastía, infarto del miocardio, trombolítico

Abstract:

The ST-elevation myocardial infarction is the third component of acute coronary syndromes and is associated with increased morbidity and mortality. The main management strategy is to open the culprit artery and restore coronary blood flow. This objective can be achieved using thrombolytic or angioplasty. This article reviews some important aspects of both therapeutic modalities.

Key words: Angioplasty, myocardial infarction, thrombolytic

Recibido: 8 Agosto 2010. Aceptado: 9 Septiembre 2010. Publicado: 8 Octubre 2010.

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica en su presentación aguda ha sido clasificada en tres entidades clínicas de acuerdo a su gravedad y letalidad: Angor inestable, infarto agudo del miocardio sin elevación del ST e infarto agudo del miocardio con elevación del ST (STEMI por sus siglas en inglés). Las tres entidades se agrupan bajo el nombre de síndrome coronario agudo (SCA). Tanto la angina inestable y el infarto sin elevación del ST se manejan en forma similar y con especial énfasis en determinar el riesgo de muerte. En el STEMI, como en pocas enfermedades o condiciones clínicas, el abordaje y el manejo va orientado a lograr la más rápida apertura de la arteria culpable ya por medio farmacológicos o mecánicos (angioplastia) porque ello determinará el pronóstico vital y funcional del paciente, con disminución de los efectos adversos a corto y largo plazo como lo son las arritmias, el reinfarto o la insuficiencia cardíaca [1].

La formación de un trombo sobre una placa de ateroma en una arteria coronaria que obstruya el 100% del lumen del vaso se considera como la lesión fundamental en el infarto de miocardio. Este trombo puede ser disuelto por medio del uso de trombolíticos o la obstrucción ser liberada a través de la plastia primaria de la lesión. La angioplastia coronaria percutánea (PTCA por sus siglas en inglés) primaria es superior a la trombolisis farmacológica para lograr este resultado y se ha convertido en la estrategia preferida en los centros que la tienen disponible [2]. La angioplastia sin colocación de férulas endovasculares ("stents") tiene tan buenos

resultados como la angioplastia con la colocación de las férulas en el escenario agudo del infarto, pero no así a largo plazo, donde la ferulización es más ventajosa [2,3]. El presente artículo hará un revisión general de estas 2 estrategias fundamentales para restituir el flujo en la arteria obstruida. Algunos aspectos comunes al manejo de los síndromes coronarios agudos ya han sido revisado en otro momento (Revista Médica de la Universidad de Costa Rica Vol3, No.1, 2009) y tan solo nos limitaremos a mencionar las medidas generales (cuadro No. 1).

La probabilidad de muerte de un paciente con STEMI puede ser establecida utilizando la escala de TIMI desarrollada para este fin [4]. Sin embargo, esta clasificación resulta fútil para el manejo del paciente en el sentido de que no afecta la decisión terapéutica fundamental: Abrir la arteria culpable en el menor tiempo posible.

TERAPIA TROMBOLÍTICA.

A pesar de que la PTCA es la estrategia más efectiva para lograr la reperfusión coronaria su disponibilidad es muy limitada, especialmente si se toma en cuenta que los mejores resultados se obtienen en las primeras 3 horas de inicio de los síntomas y que la mayoría de centros médicos no cuenta con ella. Es por eso que los trombolíticos constituyen aún la piedra angular del manejo del STEMI.

Entre más temprano se logre la reperfusión mejor será el pronóstico del paciente, incluso si ésta ocurre dentro de la primera hora de inicio de los síntomas, la elevación del ST puede resolver sin la

aparición de ondas Q o la elevación de biomarcadores.

Los agentes trombolíticos tienen todos la misma meta: Generar plasmina que produzca una lisis rápida del coágulo.

Este objetivo se puede lograr en forma indirecta (estreptoquinasa) o directa (activador del plasminógeno tisular tPA, por sus siglas en inglés).

Cuadro No1. Terapia analgésica y anti-isquémica temprana en los SCA.

1. Administrar oxígeno para mantener una saturación de arterial > 92% o si hay insuficiencia respiratoria.
2. Aspirina, al arribo o desde antes, y se continuará indefinidamente. La dosis inicial es 165-325 mgs.
3. En pacientes que no puedan usar aspirina, se utilizará clopidogrel con una dosis de carga de 300 mgs y luego 75 mgs diarios.
4. Usar nitroglicerina endovenosa si hay isquemia persistente, insuficiencia cardiaca o hipertensión arterial. Si solo se dispone de nitroglicerina oral dar 0,4 mg c/ 5 minutos, máx. 3 dosis.
5. Dar un beta-bloqueador oral si no hay contraindicaciones (p.e, shock, insuficiencia cardiaca, o frecuencia < 60 latidos/min).
6. Si no es posible usar un beta-bloqueador, a veces es posible utilizar un calcio-antagonista no-dihidropiridínico tipo verapamil o diltiazem.
7. Dar un inhibidor de enzima convertasa (IECA) dentro de las primeras 24 horas del evento especialmente si hay insuficiencia cardiaca, o una fracción de eyección < 40%. No dar en pacientes hipotensos. Si no tolera el IECA, dar un inhibidor de receptor de aldosterona (ARA).
8. Se deberá dar protección gástrica si hay intolerancia a la aspirina o al clopidogrel.

ESTREPTOQUINASA

Fue el primer agente trombolítico desarrollado, originalmente obtenido del *Streptococcus dysgalactiae*, no tiene efecto directo sobre el plasminógeno sino que, por el contrario, forma un complejo 1:1 con él y, actúa como una enzima para convertir el plasminógeno en plasmina. Además, aumenta los niveles circulantes de la proteína C lo cual mejora la lisis del trombo. Es la menos efectiva de las terapias trombolíticas, pero también la más barata y la más ampliamente usada a nivel mundial. Es probable que las dos principales causas

de su menor eficacia se deban, por un lado, a que la población en que se utiliza tenga altos niveles de anticuerpos contra proteínas de estreptococos y por otro lado, a que muchas de las preparaciones disponibles en el mercado tienen una formulación con una potencia menor a la indicada (6).

La dosis estándar, independientemente de la edad, sexo o peso del paciente, es de 1,5 millones de unidades disueltas en 100 ml de solución salina que se pasa entre 30 a 60 minutos.

Cuadro No. 2 Escala (score) de riesgo TIMI para Infarto con elevación del ST.

La escala de TIMI está basada en datos de más de 15000 pacientes y consta de 8 predictores independientes para mortalidad.

- 1.-Edad: 65-74 años: 2 puntos.
Edad mayor de 75 años: 3 puntos.
2. Diabetes mellitus, hipertensión arterial o angina previas: 1 punto.
- 3.-Presión arterial sistólica: < 100 mmHg: 3 puntos.
- 4.-Frecuencia cardíaca: >100 latidos por minuto: 2 puntos.
- 5.-Clasificación de Killip II a IV: 2 puntos.
6. Peso corporal: < 67 kg: 1 punto.
7. Elevación del ST en cara anterior o Bloqueo de Rama Izquierda: 1 punto.
8. Retraso en el inicio del tratamiento > 4 horas: 1 punto.

El puntaje máximo es de 14 puntos, sin embargo arriba de los 8 puntos la probabilidad de muerte en 30 días se eleva de 0.1 cuando el puntaje es 0, a 8,8 .

Cuadro No. 3. Características principales de los agentes trombolíticos.

	Estreptoquinasa	Activador plaminógeno tisular (tPA-Alteplasa)	Activador plasminógeno tisular recombinado (rtPA-Retepalasa)	Tenecteplasa
Unión a plasminógeno	No	Si	Si	Si
Duración de la infusión	60 minutos	90 minutos	Doble bolo de 10 unidades c/u, separados por 30 minutos	Un bolo rápido en 5 a 10 segundos
Vida media	23 minutos	< 5 minutos	13 a 16 minutos	20 minutos.
Uso de heparina concomitante	Probablemente sí.	Si	Si	Si
Dosis	1,5 millones de unidades	100 mgs	Kit de 20 unidades	Kit de 50 mg
Tasa de éxito	32%	45-54%	60%	45-54%

Tomado con modificaciones de la referencia 5.

La combinación de estreptoquinasa y heparina (fraccionada o no) se mantiene controversial por el desarrollo de complicaciones hemorrágicas versus la disminución de la mortalidad y de nuevos eventos. Una recomendación que puede ser útil para decidir el uso o no de heparina es medir el nivel de fibrinógeno sérico y decidir el uso de heparinas cuando su nivel sea mayor a 100 mg/dl.

Los dos principales efectos secundarios del uso de estreptoquinasa son las reacciones alérgicas e hipotensión, la complicación más temible es el sangrado, especialmente a nivel de sistema nervioso central.

En caso de sangrado asociado a estreptoquinasa el tratamiento incluye: suspender la infusión de la estreptoquinasa y la heparina adjunta, el uso de protamina para revertir el efecto de la heparina, la administración de plasma fresco congelado y ácido aminocaproico (Amicar®) a una dosis inicial de 4 o 5 gramos en 250 ml de

solución glucosada a pasar en una hora seguida por una infusión de 1 gramo por hora hasta por 8 horas o que se detenga el sangrado.

La estreptoquinasa puede ser repetida dentro de las primeras 72 horas luego de la dosis inicial, una vez más allá de este periodo de tiempo la respuesta será muy mala por el nivel de anticuerpos. Sin embargo, la utilización de angioplastia coronaria ha vuelto una curiosidad terapéutica repetir la dosis de estreptoquinasa.

Las contraindicaciones generales para el uso de la estreptoquinasa y los demás fibrinolíticos se describen en el cuadro 4.

tPA, rtPA y tenecteplasa

El tPA es sintetizado por las células endoteliales en forma natural y para los efectos terapéuticos se produce por técnicas de ADN recombinante. Tanto el rtPA y la tenecteplasa son variaciones mutantes del tPA.

Cuadro No. 4. ¿Cuáles son las contraindicaciones para el uso de fibrinolíticos?

Contraindicaciones absolutas.

1. Sangrado del sistema nervioso central en cualquier momento antes.
2. Infarto cerebral previo dentro de los últimos 12 meses.
3. Sangrado activo.

Contraindicaciones relativas.

1. Cifras de presión arterial no controladas.
2. Maniobras de resucitación cardiopulmonar prolongadas.
3. Embarazo.
4. Antecedente de cirugía mayor en las últimas 2 semanas.
5. Hipersensibilidad a la gentamicina (solo cuando se usa alteplasa).
6. Endocarditis infecciosa.
7. Trastornos de la hemostasia.

Ni la menstruación, ni la retinopatía diabética se consideran contraindicación para el uso de fibrinolíticos

Todos estos compuestos deben administrarse por vía parenteral arterial o venosa. Las dosis y los esquemas de administración varían de acuerdo al agente utilizado y de la indicación clínica (el tPa por ejemplo, puede usarse en enfermedad trombótica cerebral).

ANGIOPLASTÍA CORONARIA.

La PTCA ha demostrado ser mejor que la fibrinolisis en el tratamiento de los pacientes con STEMI [11, 12]. Aún existe controversia alrededor del momento oportuno para iniciar una terapia o la otra en los pacientes con menos de 3 horas de

Cuadro No. 5. ¿Cuál es el fibrinolítico de elección?

El estudio GUSTO-1 [9] demostró una reducción de la mortalidad de 14% cuando se usó tPA y de solo un 1% cuando se usó estreptoquinasa. Sin embargo, el precio de esta disminución de la mortalidad fue la aparición de dos hemorragias cerebrales extras por cada 1000 pacientes. Por eso, si la reducción del número de eventos cerebrales es importante (como en los ancianos) la estreptoquinasa podría ser la primera opción.

El estudio GUSTO-III demostró que el tPA y rtPA son igualmente efectivos. El estudio ASSENT-2 [10] estableció que la tenecteplasa es equivalente al tPA, pero asociada con menos eventos hemorrágicos. Estos hallazgos y su facilidad de aplicación, han vuelto a la tenecteplasa en el fibrinolítico más usado en los Estados Unidos.

Cuadro No. 6. ¿Cuáles son los criterios de una reperfusión exitosa con fibrinolíticos?

Con el paso de los años los criterios de reperfusión exitosa que aún se mantienen son:

1. Alivio del dolor.
2. Disminución de la elevación del ST > 70% a los 90 minutos del inicio de la terapia.
3. Pico temprano en los niveles de la enzima CPK-MB (a las 12 horas). Este es un criterio que se usa muy poco en clínica por el tiempo que hay que esperar.
4. La presencia de arritmias de reperfusión.

No es necesaria la presencia de los 4 criterios para el diagnóstico de reperfusión. En la actualidad el alivio del dolor y la disminución del ST se consideran los 2 criterios más importantes para establecer reperfusión exitosa.

En pacientes que se presentan a los servicios de emergencias dentro de las primeras 12 horas de inicio de los síntomas del STEMI la mortalidad se reduce gracias al uso de los fibrinolíticos en combinación con antiplaquetarios y otras terapias antitrombóticas [7,8].

síntomas [13] y en cuanto tiempo debe una terapia retrasar el inicio de la otra [14]. En todo caso, si es posible llevar al paciente al laboratorio de hemodinamia en menos de 60 minutos, no es necesario el inicio de fibrinolíticos [3].

Las guías actuales de la Asociación Americana del Corazón y del Colegio Americano de Cardiología [3], recomiendan que el tiempo que debe transcurrir entre la llegada del paciente y el inicio de la terapia fibrinolítica ha de ser de menos de 30

establece que la PTCA primaria debe ser la prioridad en todo caso siempre y cuando se disponga de los recursos necesarios.

Todo paciente que sea llevado a angiografía coronaria con plastía y

Cuadro No. 7. ¿Qué son una angioplastia de rescate y una angioplastia facilitada?

La angioplastia de rescate es aquella que se lleva a cabo cuando falla la fibrinólisis. El estudio REACT [15] demostró que la angioplastia de rescate puede bajar la mortalidad, el desarrollo de infarto cerebral e insuficiencia cardiaca en un 50% a los 6 meses del infarto.

La angioplastia facilitada consistía en dar una dosis menor de fibrinolítico para efectuar seguidamente una angioplastia. Ya ha quedado demostrado que esta estrategia no solo fue inútil sino que también se asociaba a mayores complicaciones [16].

Cuadro No. 8. ¿Cuándo se debe realizar la angiografía coronaria luego de una trombólisis exitosa?

La guías europeas actuales de angioplastia [16] recomiendan que se realice en forma rutinaria angiografía coronaria y angioplastia si fuese necesario, a todos los pacientes con STEMI aun después de una trombólisis exitosa. Sin embargo, no está claro cuando debe ser el momento de esta intervención [21], ya que aún faltan estudios que ayuden a determinarlo con certeza.

Cuadro No. 9. ¿A qué se refiere cuando se habla de flujo TIMI?

Desde el punto de vista angiográfico, las arterias coronarias pueden tener flujos variables en relación con la gravedad de la obstrucción que las aqueja.

Flujo TIMI 0 = Sin flujo anterógrado.

Flujo TIMI 1= Flujo anterógrado proximal (flujo mínimo).

Flujo TIMI 2= Flujo proximal y distal lentos (flujo parcial).

Flujo TIMI 3 =Flujo proximal y distal rápidos (flujo normal)

minutos (el así llamado tiempo “puerta-aguja”) y establece que el tiempo adecuado para llevar al paciente desde su llegada al laboratorio es de 60 a 90 minutos (tiempo “puerta-balón”), con lo cual

colocación de férulas endovasculares (“stents”) deberá recibir un inhibidor de receptor de glicoproteína IIb/IIIa para prevenir la oclusión aguda de la férula. Sin embargo, salvo esta condición, los

inhibidores del receptor de glicoproteína IIb/IIIa (epifibatide, tirofiban, abciximab) no han demostrado ser útiles en el STEMI [17, 18].

OTRAS MEDIDAS COMPLEMENTARIAS.

Debemos recordar que todos los pacientes con un infarto se benefician no solo de la aspirina sino también de tomar tienopiridinas como el clopidogrel o el prasugrel, especialmente si hubo colocación de "stents" [19, 20]. Sin embargo, aún no está del todo claro el valor del prasugrel en el paciente trombolizado, pero sin angioplastia, por lo que aquí se podría preferir al clopidogrel.

De la misma forma, la anticoagulación del paciente debe realizarse con heparina, por un mínimo de 48 horas con heparina no fraccionada y si se requiere un periodo mayor, con heparinas no fraccionadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grines C, Browne K, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993;328(10):673-9.
2. Keeley Ellen C, Boura Judith A, Grines Cindy L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative
3. review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
4. Kushner FG, Hand M, Smith SC, King SB, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 Focused Update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with
- ST-elevation myocardial infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on percutaneous coronary intervention (Updating the 2005 Guidelines and 2007 focused update) *Circulation* 2009; 120:2271-2306.
5. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000 Oct 24; 102(17): 2031-7.
6. Fox K, White H, Opie J, Gersh BJ, Opie LH. Antithrombotic agents: Platelet inhibitors, anticoagulants, and fibrinolytics. En: Opie L, Bernard JG editores. *Drugs for the heart*. 7th edition, Saunders-Elsevier. Philadelphia, 2009.
7. Hermentin P, Cuesta-Linker T, Weisse J, Schmidt KH, Knorst M, Scheld M, et al. Comparative analysis of the activity and content of different streptokinase preparations. *Eur Heart J* 2005; 26:933-940. Edmond JJ, Juergens CP, French JK. The pharmaco-invasive approach to STEMI: whom should fibrinolytic-treated patients go to the "cath lab"? *Heart* 2009; 95: 358-361.
8. Wong CK, Gao WZ, Raffael OC. Initial Q waves accompanying ST segment-elevation at presentation of acute myocardial infarction and 30-day mortality in patients given streptokinase therapy: analysis from HERO2. *Lancet* 2006; 367:2061-2067.
9. Gusto Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329:673-682.

10. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-load alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blinded randomised trial. *Lancet* 1999; 354:716-722.
11. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361:13-20.
12. Boersma E. The Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis (PCAT)-2 Trialist Collaborative Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006; 27:779-788.
13. Nallamothu BK, Bradley EH, Krumholz HM. Time to treatment in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2007; 357:1631-1638.
14. Boden WE, Eagle K, Granger CB. Reperfusion strategies in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a comprehensive review of contemporary management options. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:917-29.
15. Gershlick A, Stephens-Lloyd A, Hughes S, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005; 353:2758-68.
16. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:804-47.
17. EISEMBERG MJ, JAMAL S. Glycoprotein IIb/IIIa inhibition in the setting of acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1-6.
18. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 362-326.
19. Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J*. 2006; 152:627-35.
20. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357:2001-15.
21. Cantor WJ, Fitchet D, Borgundvaag B, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 360: 2705-2018.