

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Registro de Alteplasa en Síndromes Coronarios Agudos con elevación del ST (REALSICA)

Mario Iturbe Orbe,* Carlos Jerjes-Sánchez Díaz,** Anabel García-Sosa,*** Héctor García,*** Esteban Reyes Cerezo,*** Dolores Fernández,*** Ángel Garza Ruiz,*** Christian Assad,**** Francisco Castillo,*** Miguel González,*** Jerónimo García,*** Francisco Valadéz,*** Mario Chávez,*** Óscar Garza***

Resumen

Objetivo: El registro pretende establecer en un hospital de cardiología con programa de intervención coronaria percutánea (ICP) (24 horas al día los 365 días del año), la seguridad y efectividad de la alteplasa en 100 mg en 60 minutos y de 50 mg en 30 minutos para facilitar una ICP con las dosis actualmente recomendadas de heparina no fraccionada y enoxaparina. **Métodos y resultados:** REALSICA es un registro prospectivo que incluye 103 pacientes con diagnóstico final de infarto con elevación del ST en donde se utilizaron los criterios de calidad de Alpert. Setenta y dos recibieron 100 mg de alteplasa en 60 minutos y en 31 se realizó ICP facilitada con 50 mg de alteplasa en 30 minutos. Los pacientes fueron jóvenes con predominio del sexo masculino. En ambos grupos > 50% tuvieron un infarto extenso y 68% tuvieron una clase Killip & Kimball I. La mayoría recibió reperfusión > 3 horas después del inicio de los síntomas. El tratamiento hospitalario y en el seguimiento se apegó a las guías de la Sociedad Mexicana de Cardiología. Se observó reperfusión electrocardiográfica en el 59% y en el grupo con ICP facilitada flujo TIMI III en el 19%. No se observó ninguna hemorragia intracranal. La mortalidad cardiovascular global fue del

Summary

ALTEPLASE IN ACUTE CORONARY SYNDROMES

Objective: The registry intends to establish the safety and security of one-hour 100 mg alteplase infusion and 50 mg in 30 minutes to facilitate percutaneous coronary intervention (PCI) in a cardiology hospital with primary angioplasty program (24 hours 365 days a year) with current doses of unfractionated heparin and enoxaparin.

Methods and results: REALSICA II is a prospective registry that included 103 patients with final diagnosis of ST elevation myocardial infarction in which Alpert's quality criteria were used. Seventy two patients were under one-hour 100 mg alteplase infusion and thirty one under 30 minutes 50 mg alteplase infusion to facilitate PCI. Patients were young and predominantly males. In both groups > 50% had extensive ST elevation myocardial infarction and 68% were Killip & Kimball I. The majority received reperfusion > 3 hours after the onset of symptoms. In-hospital and follow-up treatment were compliant with Mexican Cardiology Society guidelines. ECG reperfusion was observed in 59% and TIMI III flow in 19% of PCI group. Any intracranial hemorrhage was observed. Global cardiovascular mortality was 11%. Patients under PCI had

* Jefe de Residentes de Cardiología.

** Jefe del Servicio de Urgencias.

*** Médico adscrito al Servicio de Urgencias.

**** Médico pasante en Servicio Social en Investigación.

Hospital de Cardiología UMAE 34, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia: Dr. Carlos Jerjes Sánchez Díaz. Santander Núm. 316, Colonia Bosques de San Ángel – Palmillas, San Pedro Garza García, NL, 66290. Teléfono: 83469192 Correo electrónico: jerjes@prodigy.net.mx; carlos.jerjes@udicem.org.mx

Recibido: 22 de enero de 2007

Aceptado: 14 de febrero de 2008

11%. El grupo con ICP facilitada tuvo menor incidencia de isquemia recurrente y reinfarto. **Conclusión:** El registro REALSICA demostró en infarto con elevación del ST no complicado la seguridad y efectividad de 100 mg de alteplasa en 60 minutos con las dosis actualmente recomendadas de heparina no fraccionada y enoxaparina. En pacientes complicados el régimen para facilitar la ICP se asoció con mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas y requiere posterior investigación.

Palabras clave: Infarto del miocardio con elevación del ST. Terapia fibrinolítica. Reperfusión farmacológica.
Key words: ST elevation myocardial infarction. Fibrinolytic therapy. Pharmacologic reperfusion.

Toda la evidencia actual establece a la reperfusión farmacológica o mecánica como el tratamiento estándar del infarto con elevación del ST. Ambas alternativas son excelentes cuando existe accesibilidad, se reducen tiempos de isquemia y se elige al paciente apropiado. En México el Registro Nacional de Síndromes Coronarios Agudos (RENASICA) establece a la terapia fibrinolítica (TF) como la reperfusión más accesible.^{1,2} Un avance importante de esta forma de reperfusión ha sido facilitar su administración e identificar nuevas estrategias antitrombóticas adjuntas seguras y efectivas.³ En nuestro medio al acelerar el régimen estándar de alteplasa (90 minutos)^{4,5} a 60 minutos se demostró efectividad y seguridad⁶ y en un estudio de fase II este régimen a los 90 minutos logró el mejor flujo TIMI 3 (81%) obtenido con un fibrinolítico.⁷ Considerando que la principal evidencia de éste y otros regímenes emana de estudios que no reflejan la práctica médica cotidiana³⁻¹⁰ y que con las nuevas estrategias antitrombóticas desconocemos la seguridad y efectividad de 100 mg de alteplasa en 60 minutos^{6,7,10} decidimos conducir un registro prospectivo para obtener datos actuales que permitan extender el conocimiento previo^{6,7} e identificar su impacto en una población menos seleccionada,^{6,7} así como, identificar si una ICP facilitada con 50 mg ofrece algún beneficio³ considerando que ambas estrategias de reperfusión podrían ser importantes cuando no exista accesibilidad a una sala de hemodinamia.

Diseño del REALSICA

Registro prospectivo del Servicio de Urgencias.

Objetivo: conocer la seguridad y efectividad de 100 mg de alteplasa en 60 minutos y de 50 mg en

low incidence of recurrent ischemia and reinfarction. **Conclusion:** REALSICA registry showed in non-complicated acute myocardial infarction ST elevation safety and security of one – hour 100 mg alteplase infusion with current recommended unfractionated heparin and enoxaparin doses in ST elevation myocardial infarction. In complicated patients the regimen to facilitate PCI was associated with increased hemorrhagic complications and requires further research.

(Arch Cardiol Mex 2008; 78: 255-264)

30 minutos para facilitar una intervención coronaria percutánea (ICP) con las dosis actualmente recomendadas de heparina no fraccionada (HNoF) y enoxaparina.^{3,8} **Inclusión:** toda sospecha de infarto por dolor torácico con perfil isquémico ≥ 20 minutos o equivalente, con elevación del ST > 0.1 mV en dos derivaciones subyacentes o bloqueo avanzado de la rama izquierda del haz de His (BARIHH). **Exclusión:** contraindicación absoluta para TF, uso de otro fibrinolítico y cuando se decidió ICP primaria. **Indicadores de seguridad:** hemorragia mayor y menor. **Indicadores de efectividad:** reperfusión electrocardiográfica, angiográfica y eventos cardiovasculares mayores adversos (ECMA) como isquemia recurrente, reinfarto, choque cardiogénico y mortalidad cardiovascular. **Estratificación ecocardiográfica:** como ha sido reportado previamente,¹¹ se realizó junto al enfermo un estudio cualitativo para analizar engrosamiento del endocardio, presencia o no de isquemia a distancia, fracción de expulsión, trastornos de movilidad y extensión del miocardio en riesgo. De acuerdo a los hallazgos se estableció un riesgo común o alto¹² y se decidió reperfusión farmacológica (puerta aguja < 30 minutos) o ICP facilitada lo cual fue decisión absoluta del médico tratante. **Tratamiento adyunto:** se utilizó la dosis ajustada al peso de HNoF: bolo 60 U/kg máximo de 4,000 U, seguido de 12 U/kg máximo de 1,000 U en infusión para 24 ó 48 horas hasta alcanzar TTPa 1.5 a 2.5 veces el valor normal en relación al testigo (50 - 70 segundos).³ Despues de 24 horas por decisión del médico tratante se cambió a enoxaparina 1 mg/kg/cada 12 horas. En > 75 años se utilizó 0.75 mg/kg/c 12 horas, en pacientes con peso > 100 kg una dosis máxima de 100 mg/kg/c 12 horas y en caso de disfunción renal (creatinina anormal)

0.50 mg/kg/c 12 horas.^{3,8} **Laboratorio de hemodinamia:** este procedimiento ha sido publicado previamente,¹³ en resumen, cuando se realizó una ICP facilitada se usó HNoF para alcanzar un tiempo de tromboplastina parcial activada 6 a 7 veces el valor normal en relación al testigo (250 a 300 segundos) y se decidió angioplastía cuando la arteria relacionada tuvo un flujo TIMI < 3 o TIMI 3 con lesión crítica. Se colocó malla endovascular por: a) cierre agudo, (TIMI 0 ó 1) b) disección tipo C o F y c) estenosis del diámetro residual > 30%. El tratamiento para estabilizar la placa fue decisión del médico tratante y en casos con malla endovascular se inició dosis de carga de 300 mg de clopidogrel, seguido de 75 mg/cada 24. El empleo de inhibidores IIb/IIIa quedó a decisión del cardiólogo que realizó la ICP.¹³

Calidad

Para garantizar la calidad de los datos se utilizaron seis de los 8 criterios de Alpert:¹⁴ a) se estandarizaron definiciones y todos los que participaron en la recolección de datos estuvieron familiarizados con ellas, b) aprobación por el Comité de Investigación del Hospital, c) se reportó toda la información obtenida, d) análisis estadístico por experto, e) reuniones de capacitación con los responsables de la base de datos y f) el investigador principal y el responsable del proyecto (MIO y CJSD) analizaron todas las discrepancias y eventos adversos serios. Se utilizó el consentimiento informado para reperfusión farmacológica y mecánica. No se utilizaron dos criterios de Alpert (cuidadosa selección del hospital y el envío y centralización de formas de reporte de casos convencionales o electrónicas) por no aplicar para un registro de un solo centro realizado con recursos propios. Para el registro se diseñó una hoja de recolección de datos en Word y Excel que incluyeron noventa y cinco variables. En una reunión semanal el investigador principal (MIO) analizaba el avance, problemas y discrepancias con el director del proyecto (CJSD).

Definiciones

Seguridad

Hemorragia mayor: clasificación TIMI: enfermedad vascular cerebral hemorrágica, hemorragia masiva con disminución ≥ 5 g/dL de hemoglobina, y hematocrito ≥ 15%, necesidad de transfundir concentrados globulares tomándose como 1 g/dL por cada paquete globular.^{4,5,13}

Hemorragia menor: clasificación TIMI: disminución de hemoglobina ≥ 3 g/dL pero ≤ 5 g/dL o bien disminución del hematocrito ≥ 9% y ≤ 15%.^{4,5,13}

Hipotensión secundaria a fibrinolítico: TA ≤ 90/60 mm Hg durante o al término de la TF atribuida a este procedimiento y sin otro motivo aparente.

Eficacia

Reperfusión

Electrocardiográfica: disminución del ST > 50% en la derivación más significativa en un electrocardiograma tomado 90 minutos después de la TF (grupo alteplasa 100 mg en 60 minutos) en relación al electrocardiograma de base.

Angiográfica: flujo TIMI 3 al finalizar la reperfusión mecánica (grupo ICP facilitada).¹³

Apertura de la arteria relacionada con el infarto: en el grupo de ICP facilitada un flujo TIMI 3 al realizar la angiografía coronaria diagnóstica durante el infarto agudo y para el grupo alteplasa en 60 minutos durante los primeros 30 días.¹³

Eventos cardiovasculares mayores adversos

Isquemia recurrente: nuevo episodio de dolor torácico con perfil isquémico, (tratamiento con dos medicamentos antiisquémicos por lo menos) > 5 minutos de duración, con cambios electrocardiográficos del ST reversibles y sin necrosis miocárdica.¹³

Reinfarto: dos o más de los siguientes criterios. 1) dolor con perfil isquémico ≥ 20 minutos, 2) nueva elevación del ST (> 0.1 mV) en dos derivaciones subyacentes o presencia de nueva onda Q, 3) nueva elevación de la CK - MB ≥ 50% del límite superior normal alto, o ≥ 50% del valor basal.¹³

Choque cardiogénico: 1) TA sistólica < 90 mm Hg sin el apoyo de sustancias vasoactivas o de 100 mm Hg con el uso de vasopresores, 2) manifestaciones clínicas y/o radiográficas de hipertensión venocapilar pulmonar, 3) signos de hipoperfusión vascular periférica, 4) acidosis metabólica, 5) índice cardíaco < 2.2 L/min/m², 6) presión capilar pulmonar > de 18 mm Hg, y 7) una diferencia arteriovenosa de oxígeno > 5.5 mL/dL.¹³

Muerte cardiovascular: secundaria al evento isquémico agudo coronario índice o a un nuevo evento hospitalario o en el seguimiento.

Seguimiento

Hospitalización y 30 días después del alta mediante revisión del expediente o consulta médica.

Disfunción ventricular: clase Killip y Kimbal > II

Leucocitosis: $\geq 10,000$ células/mm³

Hiperfibrinogenemia sugestiva de inflamación:

> 350 mg/dL

Disfunción renal: creatinina sérica > 1.5 mg/dL

Ánalisis estadístico

Se compararon los dos grupos para identificar diferencias entre los pacientes llevados a reperfusión farmacológica o ICP facilitada. Para analizar características clínicas a través de variables no paramétricas se utilizarán pruebas de chi-cuadrada y para variables paramétricas, t Student. Se consideró como estadísticamente significativa una $p < 0.05$. Los datos se expresan en porcentajes, media y desviación estándar.

Resultados

De marzo de 2002 a marzo de 2005, 103 pacientes con infarto y elevación del ST fueron llevados a TF con alteplasa. Setenta y dos recibieron 100 mg en 60 minutos y en 31 se realizó ICP facilitada con 50 mg de alteplasa en 30 minutos. En la *Tabla I* se observan las características demográficas. En ambos grupos los pacientes fueron relativamente jóvenes y con predominio del sexo masculino. Los principales factores de riesgo cardiovascular fueron tabaquismo, hipertensión y diabetes. En los dos grupos $> 50\%$ tuvieron un infarto extenso, la principal localización fue anterior y la mayoría ingresó sin datos clínicos de disfunción ventricular. En un grupo no se demostró en el seguimiento elevación enzimática aunque angiográficamente se confirmó enfermedad coronaria aterosclerosa por lo que podrían considerarse como infartos interrumpidos. Un grupo reducido con disfunción ventricular grave recibió TF como único tratamiento de reperfusión por falta de accesibilidad al laboratorio de hemodinamia. Independientemente de la estrategia de reperfusión $> 70\%$ tuvieron tiempos de isquemia > 3 horas y los tiempos más prolongados se observaron en lo que se realizó ICP facilitada. En la *Tabla I* se observa el porcentaje de reperfusión electrocardiográfica y angiográfica, así como trastornos de conducción y grado de necrosis. Pacientes con BARIHH fueron llevados a ICP primaria por lo que ninguno recibió TF o ICP facilitada. En todos los pacien-

tes se demostró un estado de inflamación a través de marcadores indirectos. En ambos grupos el tratamiento antitrombótico y antiisquémico hospitalario y extra-hospitalario estuvo apegado a las recientes recomendaciones lo que necesariamente influyó en una mejor evolución hospitalaria y en el seguimiento. En los que se realizó ICP facilitada se utilizó con mayor frecuencia inhibidores IIb/IIIa y clopidogrel (*Tabla I*).

En el seguimiento la angiografía coronaria se realizó en el grupo llevado a TF en el 49% (35/72 pacientes). El número de vasos afectados se observan en la *Tabla II*. La descendente anterior fue la arteria responsable más frecuente y en ambos grupos se observó un porcentaje alto de estenosis crítica. En el grupo llevado a TF se demostró permeabilidad epicárdica en el 66% y en los que se realizó ICP facilitada en el 19%. Las características de estos pacientes con y sin flujo TIMI 3 se observan en la *Tabla III*. Aunque los dos grupos fueron homogéneos, en los que no se logró flujo TIMI 3 se observó una tendencia para mayor edad, grado de disfunción ventricular ($p .06$) e inflamación, (leucocitosis, $p .06$) con menor incidencia de tabaquismo. La única diferencia estadísticamente significativa en los que tuvieron flujo TIMI 3 fue un mayor tiempo de isquemia ($p 0.0002$). En relación con ECMA tampoco se demostró ninguna diferencia, pero en los que falló la reperfusión angiográfica existió mayor tendencia para reinfarto y mortalidad cardiovascular.

Complicaciones hemorrágicas. Aunque no existió diferencia en relación con la incidencia de hemorragia mayor (*Tabla IV*), fue más frecuente en el grupo con ICP facilitada. En el grupo alteplasa en 60 minutos la única hemorragia mayor fue secundaria a una punción vascular (marcapaso temporal). En el grupo con ICP facilitada las principales causas fueron hemorragia de tubo digestivo (1 caso), punción vascular (introductores arteriales y venosos, balón de contrapulsación, marcapaso) (2 pacientes) y todas asociadas con inhibidores IIb/IIIa. Se identificaron siete hemorragias menores, cinco en el grupo con TF (3 gastrointestinal, 2 por punción e inhibidores IIb/IIIa) y dos en el grupo ICP (punción vascular e inhibidores IIb/IIIa).

Mortalidad. En los 103 pacientes la mortalidad por causa cardiovascular fue del 11% (*Tabla IV*). En el grupo de alteplasa en 60 minu-

Tabla I. Características demográficas en pacientes con SCA y elevación ST.

Variable	Todos (No 103) %	Alteplasa 100 mg/60 min (No 72) %	ICP facilitada (No 31) %	p
Edad (años)	60 ± 10	60 ± 10	59 ± 11	NS
> 75 años	8	7	9	NS
Sexo masculino	75	77	73	NS
Sexo femenino	25	26	22	NS
Antecedentes				
Tabaquismo	62	62	61	NS
Hipertensión	51	55	42	NS
Diabetes	47	47	45	NS
Dislipidemia	32	38	16	0.04
Características del infarto	93	92	100	NS
Agudo				
Extenso	61	58	67	NS
Anterior	50	45	61	NS
Inferior sin VD	43	44	38	NS
Inferior con VD	26	26	25	NS
Clase Killip & Kimball				
I	68	70	61	NS
II	23	22	25	NS
III	2	3	0	NS
IV	7	4	13	NS
Tiempo entre inicio de síntomas y tratamiento				
Horas	4.6 ± 4.4	4.6 ± 4.4	6.5 ± 4.8	0.05
< 3 h de isquemia	26	32	13	NS
3 - 6 h de isquemia	42	40	45	NS
> 6 h de isquemia	32	28	41	NS
Criterios de reperfusión				
Regresión ST > 50%	—	59	—	—
Reperfusión angiográfica	—	—	90	—
Trastornos de conducción				
BAVC	14	10	25	NS
BARIHH	0	0	0	—
Enzimas cardíacas				
CK-MB	259 ± 303	243 ± 330	297 ± 223	NS
CK total	1,797 ± 1,790	1,673 ± 1,918	2,138 ± 1,400	NS
Marcadores indirectos de inflamación				
Fibrinógeno mg/dL	429 ± 171	439 ± 136	408 ± 132	NS
Leucocitos cel/mm ³	10,825 ± 3,571	10,814 ± 3,473	10,850 ± 3,849	NS
Tratamiento hospitalario y en el seguimiento				
Alteplasa	100	100	100	—
HNF	100	100	100	—
HNF bolo 4,000 UI	100	100	100	—
HNF infusión	100	100	100	—
ASA	100	100	100	—
Nitratos	89	87	93	NS
IECA	83	85	81	NS
Enoxaparina	82	82	84	NS
Pravastatina	81	82	81	NS
Metoprolol	78	75	84	NS
Clopidogrel	69	60	90	0.004
Inhibidores IIb/IIIa	33	15	74	< 0.001

VD: ventrículo derecho; BAVC: bloqueo atrio-ventricular completo; BARIHH: bloqueo avanzado de rama izquierda del haz de His

Tabla II. Características angiográficas.

Variable	Todos * (No 66) %	Alteplasa 100 mg/60 min ** (No 35) %	ICP facilitada (No 31) %	p
Enfermedad coronaria	94	94	96	NS
Número de vasos	1.9 ± 0.85	2 ± 0.83	1.8 ± 0.87	NS
Enfermedad de:				
1 vaso	34	25	45	NS
2 vasos	27	31	22	NS
3 vasos	33	37	29	NS
Arteria relacionada al infarto:				
Descendente anterior	65	57	74	NS
Coronaria derecha	20	23	16	NS
Circunfleja	15	20	10	NS
Estenosis crítica	88	91	83	NS
Flujo TIMI				
TIMI 0	30	17	45	0.02
TIMI 1	12	6	19	NS
TIMI 2	13	11	16	NS
TIMI 3	44	66	19	0.004

* Todos los pacientes llevados a coronariografía en los primeros 30 días.

** Alteplasa 100 mg/60 min llevados a angiografía en los primeros 30 días.

tos fue del 7% (3 choque cardiogénico y 2 reinfarto) y para la ICP facilitada del 19% (3 por choque cardiogénico, 1 hemorragia mayor y 2 complicaciones durante una ICP). La mayor incidencia de isquemia recurrente y reinfarto se observó en el grupo con TF. La mortalidad global fue del 13% que incluyó causas no-cardiovasculares como sepsis y complicaciones durante revascularización quirúrgica o mecánica.

Otras complicaciones. En 11 pacientes se observó hipotensión no cardiogénica por hipovolemia y/o medicamentos (nitratos, diuréticos, analgésicos, etcétera). En éstos un ecocardiograma junto al paciente demostró disfunción ventricular regional, datos de hipovolemia y por transferencias prolongadas o inaccesibilidad al laboratorio de hemodinamia se realizó TF sin complicaciones. En un solo caso se observó hipotensión y alergia secundaria a alteplasa. El paciente recibió la dosis completa, la infusión

Tabla III. Características del grupo con ICP facilitada y su relación con el flujo TIMI.

Variable	Todos (No 31) %	Flujo TIMI 3 (No 6) %	Sin flujo TIMI 3 (No 25) %	p
Edad (años)	59 ± 11	52 ± 7	61 ± 11.4	NS
Sexo masculino	73	83	76	NS
Sexo femenino	22	17	24	NS
Tabaquismo	61	83	—	NS
Hipertensión	42	50	40	NS
Dislipidemia	16	33	12	NS
Infarto anterior	61	50	64	NS
Infarto inferior sin VD	38	50	36	NS
Infarto inferior con VD	25	0	23	NS
Killip & Kimball I	61	100	13	NS
Killip & Kimball II	25	0	23	NS
Killip & Kimball III	0	0	0	—
Killip & Kimball IV	13	0	16	NS
Tiempo de inicio				
Síntomas y Tx (h)	6.5 ± 4.8	8 ± 9	6.1 ± 3.3	0.0002
< 3 h de isquemia	13	7	7	NS
3-6 h de isquemia	45	19	25	NS
> 6 h de isquemia	41	19	22	NS
BAVC	25	0	23	NS
BARIHH	0	0	0	—
CK-MB	297 ± 223	232 ± 176	315 ± 234	NS
CK total	2,138 ± 1,400	1,398 ± 1,554	2,372 ± 1,416	NS
Fibrinógeno	408 ± 132	423 ± 107	404 ± 139	NS
Leucocitos/uL	10,850 ± 3,849	9,266 ± 2,314	11,230 ± 4,077	NS
IIb/IIIa	74	83	72	NS
Eventos cardiovasculares mayores adversos				
Isquemia recurrente	10	17	8	NS
Infarto recurrente	3	0	4	NS
Mortalidad cardiovascular	19	0	24	NS
Suma de ECMA	29	17	32	NS

Tx: tratamiento; h: horas; ECMA: eventos cardiovasculares mayores adversos.

Tabla IV. Eventos adversos.

Variable	Todos (No 103) %	Alteplasa 100 mg/60 min (No 72) %	ICP facilitada (No 31) %	p
Complicaciones hemorrágicas				
Hemorragia mayor				
Hemorragia mayor	4	1	10	NS
Hemorragia intracraneal	0	0	0	—
Hemorragia menor	7	7	6	NS
Eventos cardiovasculares mayores adversos				
Mortalidad CV	11	7	19	NS
Isquemia recurrente	15	18	10	NS
Reinfarto	5	7	3	NS
Mortalidad global	13	11	19	NS
Total ECMA	27	25	29	NS
Otros				
Hipotensión				
Secundaria TF	4	6	0	—
Alergia	1	1	0	NS

CV: cardiovascular; ECMA: eventos cardiovasculares mayores adversos; TF: terapia fibrinolítica

no se suspendió y los síntomas se resolvieron con medidas conservadoras.

Discusión

El registro REALSICA demuestra en una población menos seleccionada en comparación a los estudios previos^{6, 7} que en pacientes con infarto no complicado alteplasa en 60 minutos con las dosis actualmente recomendadas de HNoF y enoxaparina como tratamiento adjunto fue segura y efectiva por un índice bajo de complicaciones hemorrágicas y mortalidad cardiovascular (*Tabla IV*).^{6,7} En un grupo de mayor riesgo el régimen en 30 minutos para facilitar una ICP se asoció a mayores complicaciones hemorrágicas y fue menos efectivo. En nuestro medio éste podría ser el primer registro prospectivo en infarto con elevación del ST que evalúa dos estrategias de reperfusión alternas en un hospital con facilidades para realizar ICP primaria durante 24 horas del día los 365 días del año.

El pronóstico de un infarto con elevación del ST depende de la calidad y rapidez de reperfusión en la arteria culpable para limitar la extensión y conservar función ventricular. En términos de reperfusión la calidad de la ICP supera a la TF, pero la reperfusión farmacológica es superior en rapidez y accesibilidad.¹⁵ Por otra parte, la ICP facilitada al reunir las ventajas de ambas estrategias podría reducir el tiempo de is-

quemia y mejorar la evolución cuando el traslado a hemodinamia es > 60 minutos.¹⁶ En nuestro medio datos del RENASICA demuestran que la mayoría sólo recibe tratamiento médico, que la ICP en cualquier modalidad tiene accesibilidad limitada y que la TF a pesar de estar subutilizada (50%¹ y 37%²) es la principal estrategia de reperfusión.^{1,2} También establecen tiempos inaceptables entre el inicio de los síntomas y cualquier forma de reperfusión.^{1,2}

Alteplasa 100 mg en 60 minutos

Seguridad

El índice de complicaciones hemorrágicas no fue diferente a lo reportado en pacientes con similares características (< 75 años) en quienes se utilizó la dosis de carga o reducida de aspirina y la dosis estándar de HNoF.^{6,7,17} La ausencia de hemorragia intracraneal y la baja incidencia de otras hemorragias mayores pueden atribuirse a que la mayoría de los pacientes eran de riesgo bajo (< 75 años), a la tendencia para no invadir a los pacientes y a la dosis reducida de HNoF en las primeras 24 horas que es el lapso crítico para complicaciones hemorrágicas. La dosis ajustada al peso de HNoF históricamente ha demostrado menor incidencia de este tipo de complicaciones y sus principales ventajas son una vida media corta, depuración hepática, prueba accesible para conocer su actividad (TTPa) y un antídoto efectivo.^{3,18} Además, en ese lapso es posible estratificar la función renal para iniciar la dosis estándar o reducida de enoxaparina con lo que es posible reducir la incidencia de complicaciones hemorrágicas.³ Recientemente en pacientes llevados a TF una estrategia similar con la dosis estándar de HNoF por 48 horas seguida de enoxaparina demostró una seguridad y efectividad similar.¹⁹ Por otra parte los resultados enfatizan la necesidad de evitar –hasta donde es posible– accesos vasculares e inhibidores IIb/IIIa y confirman evidencias y recomendaciones previas.^{2,3,18} La mínima incidencia de efectos secundarios atribuidos a alteplasa incrementa su perfil de seguridad y lo extiende a subgrupos con hipotensión no –cardiogénica en donde el uso de estreptoquinasa sería una decisión difícil, sin embargo, para tomar esta decisión es imprescindible junto al paciente una estratificación ecocardiográfica.¹¹

Efectividad

El REALSICA reproduce resultados de estudios controlados previos con este mismo régimen^{6,7,17}

y extiende su uso a un espectro clínico más amplio. A pesar de los tiempos de isquemia y el grado de disfunción ventricular la mortalidad cardiovascular fue menor (7%) a la reportada por el RENASICA^{1,2} y un poco mayor a la del ASSENT – 3.³ Esta mortalidad y la incidencia de ECMA hospitalarios y en el seguimiento se puede atribuir al índice de reperfusión subendocárdica (59%) y al tratamiento antitrombótico (*Tabla I*) en donde una heparina de bajo peso molecular, enoxaparina por su mayor vida media, efecto sostenido, mayor acción sobre factor Xa, menor interacción plaquetaria, antigenicidad, efecto de rebote y facilidad de aplicación pudo inducir una prevención secundaria más sostenida y efectiva.^{3,9,10,18} Además, el sinergismo entre las dosis de carga y estándar de aspirina con la dosis estándar de clopidogrel (60%) pudo mejorar la reperfusión electrocardiográfica y reducir incidencia de retrombosis tanto en el evento índice^{20,21} como en el seguimiento.²² Otro elemento a considerar es la ausencia de pacientes con trastornos avanzados de conducción de la rama derecha o izquierda²³ que posiblemente fueron llevados a ICP primaria o considerados síndromes coronarios agudos sin elevación del ST. Además, el apego terapéutico hospitalario y en el seguimiento acorde con las recomendaciones de las guías mexicanas,¹⁸ – más completo que en el RENASICA^{1,2} influyó necesariamente en la evolución.

En presencia de un primer evento complicado con edema agudo pulmonar mejoró la evolución, pero no se observó ningún beneficio cuando existieron tiempos de isquemia largos y choque cardiogénico como ha sido reportado con estreptoquinasa.^{4,5} Esto puede atribuirse a que los fibrinolíticos específicos requieren perfusión sistémica y coronaria para inducir lisis a diferencia de la estreptoquinasa, la cual induce lisis sistémica lo que podría explicar el beneficio marginal observado en pacientes con grave disfunción ventricular.³⁻⁵

En los que se realizó una estratificación angiográfica (*Tabla II*) se demostró que el infarto fue expresión de una enfermedad coronaria compleja y crítica y que el alto índice de permeabilidad coronaria podría atribuirse a la fibrinólisis (exógena y endógena) y al uso de clopidogrel.^{20,21}

ICP facilitada con 50 mg de alteplasa en 30 minutos

Aunque en teoría siempre ha sido atractivo el principio de combinar la reperfusión farmacoló-

gica con la mecánica, la evidencia demuestra que con esta asociación sólo se obtiene un mejor flujo TIMI 3.^{3,9,13,17,23} sin ningún beneficio en términos de mortalidad.³ Este procedimiento se realizó en pacientes de mayor riesgo (*Tabla III*) al no poder realizar una ICP primaria en un tiempo óptimo para lograr una reperfusión más rápida y reducir el tiempo de isquemia. Además, si finalmente este procedimiento era inaccesible existía la posibilidad razonable de completar el régimen fibrinolítico. La necesidad de estrategias alternas de reperfusión a pesar de contar con un programa de ICP primaria (24 horas del día, 365 días del año) emerge de la complejidad de este proceso, ya que a pesar de contar con personal experto y estrategias dinámicas para mantener y mejorar la calidad pueden observarse inconsistencias derivadas del equipo multidisciplinario que limitan el acceso (urgencias, UCIC, hemodinamia, residentes, enfermería, técnicos, transporte, recursos, etcétera).²⁴

Seguridad

Los pacientes con infarto de menor riesgo tuvieron un índice de complicaciones hemorrágicas acorde con la literatura, sin embargo, en pacientes críticos la incidencia fue mayor. No obstante, es importante mencionar que en este grupo la evidencia es limitada, ya que generalmente son excluidos de los grandes estudios multicéntricos.^{9,13,25,26} En éstos las complicaciones hemorrágicas se asociaron con múltiples accesos vasculares y uso de inhibidores IIb/IIIa. Este abordaje inherente a los procesos mecánicos de revascularización, más una estrategia antitrombótica intensa y un estado crítico parecen constituir el modelo ideal para complicaciones hemorrágicas. Considerando que no se ingresaron pacientes de riesgo alto para hemorragia intracraneal (> 75 años) si esta estrategia es segura en este grupo permanece como una interrogante abierta.

Efectividad

En estos términos el éxito angiográfico fue muy reducido (19%). El grupo con mejor evolución clínica y angiográfica tuvo características que sugieren una menor disfunción endotelial (menor edad), inflamación, (leucocitos) y disfunción ventricular pero mayor tabaquismo (*Tabla III*). Estas características son similares a lo reportado con otras estrategias antitrombóticas asociadas a éxito angiográfico.^{9,13,25,26} No exis-

te una clara explicación para establecer por qué existió mayor tiempo de isquemia y mejor flujo TIMI, pero la participación de la lisis endógena no puede ser excluida. En los que no se logró reperfusión epicárdica (*Tabla III*) el riesgo fue alto y la incidencia de EMCA fue mayor. Si una estrategia antiplaquetaria más intensa pudiera haber mejorado la evolución angiográfica y clínica, y si esto hubiera incrementado la incidencia de complicaciones hemorrágicas es otra interrogante abierta.^{9,13,25,26} La mortalidad cardiovascular también fue dependiente de tiempos de isquemia prolongados y estadios avanzados de disfunción ventricular lo cual constituye un reto a vencer para cualquier estrategia de reperfusión.

Limitaciones

Por el programa de ICP primaria y la evaluación ecocardiográfica junto al paciente existe un sesgo natural para llevar a TF pacientes con infartos menos extensos, con menor riesgo para complicaciones hemorrágicas y menor comorbilidad. Por lo tanto estas estrategias de reperfusión deben utilizarse con precaución en población general. Por el tamaño de la muestra las diferencias de p no-significativas necesitarían confirmarse con un mayor número de pacientes. Además, la evolución de la enfermedad coronaria no puede limitarse a 30 días, por lo que se requieren seguimientos largos que permitan conocer el impacto real de estas estrategias de reperfusión.

Consideraciones

Independientemente de la estrategia el objetivo moderno de la reperfusión es reducir tiempo de

isquemia, lograr flujo óptimo y sostenido en la macro y microcirculación y evitar complicaciones hemorrágicas, elementos que integran lo que nosotros llamamos "*la triada dorada de la reperfusión*". Si cualquiera de estos elementos falla podemos considerar que la reperfusión mecánica, farmacológica o combinada fracasó. Por otra parte, si en los diferentes sistemas y niveles de atención no se establecen estrategias que impacten en la comunidad para reducir el tiempo de isquemia y mejorar la atención del infarto con elevación del ST, ninguna estrategia de reperfusión va a modificar su evolución. En nuestro medio por evidencias previas⁶ y los resultados del REALSICA, podemos considerar a la infusión de 100 mg de alteplasa en 60 minutos como un régimen fibrinolítico alterno y accesible en nuestro medio. Además, los resultados extienden nuestro conocimiento sobre el perfil clínico, evolución, áreas de oportunidad y estrategias de reperfusión alternas en un hospital con programa de ICP primaria de 24 horas. También confirman la necesidad de reducir tiempos de isquemia^{1,2} para que la reperfusión en la práctica médica cotidiana de México pueda modificar el curso del infarto con elevación del ST.

Conclusión

El registro REALSICA demostró en infarto con elevación del ST no complicado la seguridad y efectividad de 100 mg de alteplasa en 60 minutos con las dosis actualmente recomendadas de heparina no fraccionada y enoxaparina. En pacientes más complicados el régimen para facilitar la ICP se asoció con mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas y requiere posterior investigación.

Referencias

1. Por el Grupo Cooperativo RENASICA. *El Registro Nacional de los Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos. (RENASICA)* Sociedad Mexicana de Cardiología. Arch Cardiol Mex 2002; 72: S45-S64.
2. GARCIA A, JERJES-SÁNCHEZ C, MARTINEZ BP, AZPIRI-LOPEZ JR, AUTREY CA, MARTINEZ SC, ET AL, por los Investigadores del Registro Nacional de Síndromes Coronarios Agudos II: *Renasica II. Un registro Mexicano de síndromes coronarios agudos*. Arch Cardiol Mex 2005; 75(Supl 2): S6-S19.
3. JERJES-SÁNCHEZ C, DEL ÁNGEL SE, GARCÍA SA, REYES CE, GARZA RA: *Estrategias para mejorar la reperfusión con terapia fibrinolítica en infarto con elevación del ST*. Arch Cardiol Mex 2003; 73: 46-58
4. JERJES-SÁNCHEZ C, GARZA-RUIZ A, GUTIÉRREZ-FAJARDO: *Trombólisis farmacológica en el infarto agudo del miocardio: lecciones aprendidas después del ISIS-2 y GUSTO I. (Parte I)*. Arch Inst Cardiol Mex 1999; 69: 478-487.
5. JERJES-SÁNCHEZ C, GARZA-RUIZ A, GUTIÉRREZ-FAJARDO: *Trombólisis farmacológica en el infarto agudo del miocardio: lecciones aprendidas después del ISIS-2 y GUSTO I. (Parte II)*. Arch Inst Cardiol Mex 1999; 69: 570-579.
6. MARTÍNEZ SC, DOMÍNGUEZ JL, AGUIRRE SJ, CARRILLO J, CHUQUIURE VE, FRANCO J, ET AL: *Tratamiento*

- to del infarto agudo al miocardio con rt-PA en 60 minutos. Estudio Cooperativo.* Arch Inst Cardiol Mex 1997; 67: 126-131.
7. GULBA DC, TANSWELL P, DECHEND R, SOSADA M, WEIS A, WAIGAND J, ET AL: *Sixty-minute alteplase protocol: a new accelerated recombinant tissue-type plasminogen activator regimen for thrombolysis in acute myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1611-1617.
 8. Assessment of the safety and efficacy of a new treatment strategy with percutaneous coronary intervention investigators. *Primary versus tenecteplase – facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST- segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT – 4 PCI): randomized trial.* Lancet 2006; 367: 569-578.
 9. SIMMONS ML, KRZEMIŃSKA-PAKULA M, ALONSO A, GOODMAN SG, KALI A, LOSS U, ET AL, for the AMI-SK investigators: *Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction.* Eur Heart J 2002; 23: 1282-1290.
 10. ANTMAN EM, MORROW DA, McCABE CH, MURHPPY SA, RUDA M, SADOWSKI Z, ET AL, for the ExTRACT – TIMI 25 Investigators: *Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST – elevation myocardial infarction.* N Engl J Med 2006; 354: 1-12.
 11. JERJES-SÁNCHEZ C, GARZA-RUIZ A, GUTIÉRREZ-FAJARDO P, VILLARREAL CG: *Nuevas estrategias para la estratificación y tratamiento de los síndromes isquémicos coronarios agudos. Una propuesta.* Arch Inst Cardiol Mex 1999; 69: 163-175.
 12. JERJES-SÁNCHEZ C, COMPARÁN A, CANSECO-ÁVILA LM, GARZA-RUIZ A, GARCÍA-SOSA A, REYES-CEREZO E: *Marcadores en la estratificación de los síndromes coronarios agudos.* Arch Cardiol Mex 2006; 76: S2, 241-248.
 13. COMPARÁN A, PALACIOS JM, JERJES-SÁNCHEZ C: *Leucocitos y su asociación con eventos cardiovasculares adversos en infarto con elevación del ST sometidos a intervención coronaria percutánea.* Arch Cardiol Mex 2005; 75(Supl 3): S61-S68.
 14. ALPERT JS: *Are data from clinical registries of any value?* Eur Heart J 2000; 21: 1399-1401.
 15. BERTRAND ME, MCFADDEN EP: *Late is perhaps not....too late for primary PCI in acute myocardial infarction.* Eur Heart J 2002; 23: 550-557.
 16. NALLAMOTHU BK, BATES ER: *Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything?* Am J Cardiol 2003; 92: 824-826.
 17. MARTÍNEZ-RÍOS M, ROSAS M, GONZÁLEZ H, PEÑA-DUQUE MA, MARTÍNEZ-SÁNCHEZ C, GASPAR J, ET AL, for the SASTRE Investigators: *Comparison of reperfusion regimens with or without tirofiban in ST elevation acute myocardial infarction.* Am J Cardiol 2004; 93: 280-287.
 18. GARCÍA A, JERJES-SÁNCHEZ C, MARTÍNEZ SC, LLAMAS EG, CARDONA E, BARRAGÁN R, ET AL, por el Grupo de Trabajo de la Sociedad Mexicana de Cardiología y la Asociación de Cardiólogos de México: *Guías clínicas para el manejo del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.* Arch Cardiol Mex 2006; 76(S3): 1-113.
 19. FOUSSAS SG, ZAIRIS MN, LYRAS AG, PATSOURAKOS NG, TSIRIMPS VG, KATSAROS K, ET AL: *Early prognostic usefulness of C-reactive protein added to the thrombolysis in myocardial infarction risk score in acute coronary syndromes.* Am J Cardiol 2005; 96: 533-537.
 20. SABATINE MS, CANNON CP, GIBSON CM, LOPEZ-SENDON JL, MONTALESCO G, THEROUX P, ET AL: *Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST- segment elevation.* N Engl J Med 2005; 352: 1179-1189.
 21. SCIRICA BN, SABATINE MC, MORROW DA, GIBSON MC, MURPHY SA, WIVIOTT SD, ET AL: *The role of clopidogrel in early and sustained arterial patency after fibrinolysis for ST segment elevation myocardial infarction. The ECG CLARITY – TIMI 28 study.* J Am Coll Cardiol 2006; 48: 37-42.
 22. ZEYMER U, GITT AK, JÜNGER C, HEER T, WIENBERGER H, KOETH O, ET AL: *Effect of clopidogrel on 1-year mortality in hospital survivors of acute ST – segment elevation myocardial infarction in clinical practice.* Eur Heart J 2006; 27: 2661-2666.
 23. WONG CK, STEWART RAH, GAO W, FRENCH JK, RAFFEL C, WHITE HD, for the hirulog and early reperfusion or Occlusion (HERO – 2) trial investigators: *Prognostic differences between different types of bundle branch block during early phase of acute myocardial infarction: insights from the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO – 2) trial.* Eur Heart J 2006; 27: 21-28.
 24. AVERSANO T, AVERSANO LT, PASSAMANI E, KNATTERUD GL, TERRIN ML, WILLIAMS DO, ET AL, for the Atlantic Cardiovascular Patient Outcomes Research Team: *Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: A randomized controlled trial.* JAMA 2002; 287: 1943-1951.
 25. ZEYMER U, ZAHL R, SCHIELE R, JANSEN W, GIRTH E, GITT A, ET AL: *Early eptifibatide improves TIMI 3 patency before primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results of the randomized integrilin in acute myocardial infarction (INTAMI) pilot trial.* Eur Heart J 2005; 27: 1971-1977.
 26. THIELE H, ENGELMANN L, ELSNER K, KAPPL MJ, STORCH WH, RAHIMI K, ET AL, for the Leipzig Pre-hospital Fibrinolysis Group: *Comparison of pre-hospital combination -fibrinolysis plus conventional care with pre-hospital combination-fibrinolysis plus facilitated percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction.* Eur Heart J 2005; 26: 1956-1963.