

Reperfusión farmacológica en el infarto agudo del miocardio

Carlos Martínez Sánchez*

Resumen

La terapia de reperfusión es primordial en el tratamiento del infarto agudo del miocardio, ésta se puede producir por métodos farmacológicos como por angioplastía directa. Sin duda la reperfusión farmacológica es la que se encuentra más accesible y con ésta se ha modificado la historia natural del infarto agudo del miocardio. Ésta deberá ser tan dinámica y multifactorial como la fisiopatología del infarto agudo del miocardio. Queda definido que reperfusión es restablecer el flujo sanguíneo después de haberse provocado una obstrucción y el objetivo aceptado actualmente como útil es que sea lo más cercano a lo normal tanto en los vasos epicárdicos como transmiocárdico.

Summary

REPERFUSION THERAPY

Reperfusion therapy is fundamental in the treatment of the acute myocardial infarct and can be accomplished either through pharmacological methods or through direct angioplasty. Undoubtedly, pharmacological reperfusion is the most available and it has modified the natural history of the acute myocardial infarct. Reperfusion therapy must be as dynamic and multifactorial as the physiopathology per se of the acute myocardial infarct. Reperfusion is defined as: to reestablish blood flow after an obstruction has been caused and to be useful it must be close to normal both in the epicardial and transmyocardial vessels.

Palabras clave: Reperfusión. Infarto agudo del miocardio. Tratamiento farmacológico.

Key words: Reperfusion. Acute myocardial infarction. Pharmacological treatment.

Introducción

En la última década la terapia de reperfusión es la piedra angular del tratamiento del infarto agudo del miocardio (IAM), ya que logró modificar la historia natural de este padecimiento.¹ Las maniobras de reperfusión farmacológicas, son y serán útiles ya que han logrado obtener el beneficio del objetivo principal de la reperfusión, que es disminuir la mortalidad y mejorar la función ventricular.

La reperfusión farmacológica tiene que ser tan dinámica y multifactorial como la misma fisiopatología del IAM, donde predomina la obstrucción trombótica de la arteria responsable del infarto (ARI) que consiste en múltiples elementos, que incluyen plaquetas, trombina y uniones de fibrina, en una interacción activa entre estos factores que favorecen la trombosis contra los que activan la trombólisis (endógena) con un equilibrio final para la trombosis.

Así queda definido que la reperfusión es restablecer el flujo sanguíneo después de haberse pro-

vocado una obstrucción. Ésta se puede lograr con maniobras farmacológicas, como por angioplastía primaria o bien recientemente con la combinación de ambas estrategias (*Fig. 1*).

Además requiere de combinación farmacológica la que actúa sobre los principales puntos en la producción de esta obstrucción vascular, con el objeto de mejorar el flujo vascular.

Reperfusión

La finalidad ideal de la terapia de reperfusión es obtener un flujo anterógrado completo de la ARI {flujo TIMI 3}, en el menor tiempo posible de haber iniciado los síntomas de IAM; lo que establece que la reperfusión debe ser expedita y efectiva. Actualmente los diferentes estudios con trombolíticos han demostrado que entre el 50 y 60% se logra este objetivo,² y que un 25% de éstos pueden tener reoclusión temprana o permeabilidad intermitente.³ Por lo que establecer nuevas estrategias de tratamiento de reperfusión es imperativo, ya sea al modificar velocidad de infu-

* Subjefe del Servicio de Urgencias y Unidad Coronaria. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH. Juan Badiano No. 1, 14080 México, D.F.)

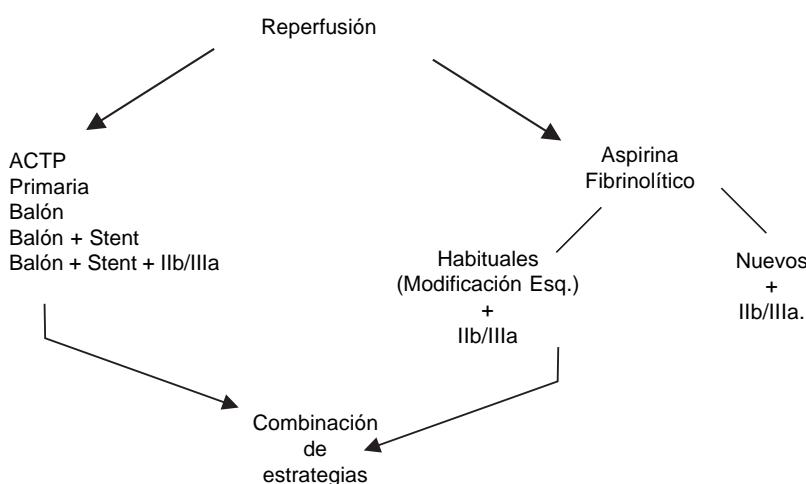


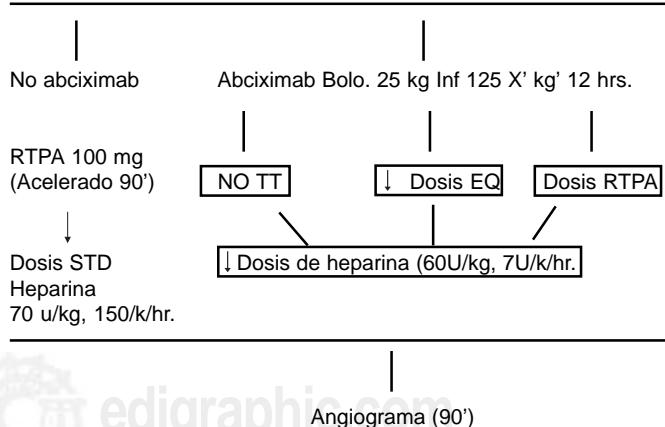
Fig. 1. Esquema actual de reperfusión.

sión de los trombolíticos actuales, combinación de estos con nuevos fármacos, o bien combinar procedimientos farmacológicos con intervencionistas; así como la utilización con esta misma perspectiva de nuevos agentes trombóticos por lo que el estudio de estas combinaciones está justificado. Por otro lado, es un hecho que pese a esta limitación que se tiene con la reperfusión farmacológica no hay duda que en términos generales se logra disminuir la mortalidad del 18 al 9% y que ésta puede ser menor del 4% cuando se aplica en las primeras 3 hrs. El conocimiento de esto es muy importante ya que la reperfusión farmacológica es la que se encuentra sin ninguna duda más disponible y por lo tanto es la que más rápi-

damente se puede utilizar.⁴ Un ejemplo de esto lo observamos en el estudio Gusto I como al modificar la velocidad de infusión disminuyó en 10 puntos porcentuales la mortalidad y estableció que cuando se logra flujo TIMI 3 en las primeras 3 hrs la mortalidad es del 4.3%.² Esto es impactante ya que abrió el camino para la modificación en las estrategias de reperfusión para disminuir los fenómenos de reoclusión o de permeabilidad intermitente ya que con estos fenómenos se pierde la reperfusión a nivel del miocito.⁵ Con este progreso en la modificación de esquemas y combinaciones con diferentes fármacos se reportan los resultados obtenidos en el estudio multicéntrico TIMI 14 que reunió a un total de 888 pacientes. En la Figura 2 se observa como se llevó a cabo el reclutamiento de estos enfermos y se observó que al disminuir la dosis de RTPA a la mitad, agregar como antiplaquetarios axicimab y aspirina, con dosis menor de heparina se obtuvo flujo epicardio TIMI 3 de la ARI en el 77% de los casos a los 90' estadísticamente superior a los otros esquemas (Esquema control 57%, abciximab sólo 34% y con estreptoquinasa 46%). El mejor flujo se obtuvo con 50 mg de alteplase (15 mg en bolo y 35 mg en la infusión para 30 min). Concluyeron que se puede incrementar tempranamente el flujo a TIMI 3 con la combinación de abciximab y la mitad de la dosis de RTPA, sin aumentar el riesgo de sangrado y también fue útil la disminución de la dosis de heparina. En relación con la estreptoquinasa no se observó mejoría y sí aumenta el riesgo de sangrado.⁶

Reclutamiento de los enfermos TIMI 14

ECG-ST ↑ < 12 hrs.



TT = Tratamiento trombolítico

EQ = Estreptoquinasa

RTPA = Activados del plasminógeno

Fig. 2. Reclutamiento de los enfermos TIMI 14.

Terapia adjunta

La terapia adjunta antitrombínica y antiplaquetaria, es importante ya que en el proceso de obstrucción vascular del IAM la trombina además de que promueven el depósito de trombo nuevo, es uno de los más potentes estímulos para la activación de la plaqueta. Como respuesta a dicho estímulo, las plaquetas expresan su superficie a los receptores IIb/IIIa. De tal forma que los trombos ricos en plaquetas no sólo son más resistentes a la trombólisis, sino que hay activación plaquetaria adicional después de iniciada la trombólisis exógena satisfactoria lo que puede favorecer el fenómeno de reoclusión.

Considerando lo anteriormente mencionado, el mecanismo probable de facilitar la trombólisis cuando se asocia un bloqueador IIb/IIIa combinado con el RTPA, es que se deba a los múltiples efectos de estos fármacos en la formación y es-

tructura del coágulo, previniendo la agregación plaquetaria, disminuyendo la masa del trombo y la generación de un trombo nuevo. Existe en éstos efecto inhibidor sobre el factor inhibidor del plasencígeno tisular (PAI-1), disminuyéndola así con lo que se facilita el efecto lítico. Además de cambiar la estructura del coágulo al bloquear la unión del factor XIII a las plaquetas altera la unión con la fibrina obteniéndose como resultado retracción del coágulo plaquetario, detiene su crecimiento y aumenta su porosidad con lo que se facilita la penetración del trombolítico. De ahí que una sola acción farmacológica sería insuficiente y así con esta combinación se mantenga por un período mayor el efecto trombolítico eficaz.

Terapia antitrombínica

Ésta se logra por dos mecanismos con bloqueadores directos de trombina como es la hirudina, en el momento actual no hay consenso de la utilización de estos fármacos asociados al trombolítico en el IAM.⁷ El otro mecanismo es el bloqueo de la trombina indirecto, lo que se logra con la heparina, la no fraccionada actuando sobre la antitrombina III y la fraccionada (HBPM) que su efecto predomina es sobre el factor Xa. La mayoría de los estudios multicéntricos describen la experiencia con la HNF;^{1,2} sin embargo por los efectos benéficos reportados con HBPM en la angina inestable⁸ se han diseñado diferentes estudios de estos HBPM como terapia adjunta del IAM, se plantea en el futuro el combinarlos con los bloqueadores IIb/IIIa, pero aún está por determinarse con precisión la dosis de HBPM.

Por lo que su utilización en angina inestable está aceptada, mientras que en el IAM la información está en proceso. De tal modo que la combinación de estos 2 nuevos fármacos (HBPM y bloqueadores IIb/IIIa) con trombolíticos es motivo de estudios actuales,⁹ principalmente la asociación de dosis modificada de trombolíticos y bloqueadores IIb/IIIa y realizar con ACTP posterior al manejo farmacológico, han demostrado ser favorables en la disminución de la suma de eventos finales (muerte, angina o revascularización) a los 30 días, así como mejoría en el porcentaje de flujo TIMI III.⁹

En relación a HBPM están en proceso estudios como el TIMI 23, comparando reperfusión estándar con TNK y HMF con HBPM y por otro lado, "reperfusión combinada" Abciximab con dosis modificada de TNK y un grupo con HNF vs HBPM. Hasta el momento existen approxima-

Tabla I.

HBPM	Stramberg y cols.	SQ+HMF vs HBPM
1996	Gmck y cols.	SQ+HMF vs HBPM
1996	Elmkowsik	SQ+Fraxiparina
1998	Fátima	RTPA+Fraxiparina
1999	Biocmc II	SQ+Daltoparina
2000	Hart-2	RTPA+Enoxaparine vs RTPA+HNF.

SQ = Estreptoquinasa, HNF = Heparina no fraccionada; HBPM = Heparina de bajo peso molecular, RTPA = Alteplase.

damente 700 pacientes estudiados combinando diferentes trombolíticos con HBPM (*Tabla I*). Destacar el estudio HART-2 en donde existe la tendencia a mejorar el flujo y disminución de angina post-IAM, pero aún la información no es concluyente.

Nuevos trombolíticos

Mejoran la lesión del trombo y se pueden aplicar en bolos, por ser más fibrino-específicos y resistentes al PAI-1. En resumen las características del trombolítico ideal:

- Vida media intermedia
- Fibriono específicas y resistencia al inhibidor del plasminógeno tisular
- Que se administren en bolos
- Combinación con otros fármacos
- De bajo costo

Se han reportado resultados de ASSENT-2. En el que no existió diferencia en mortalidad compranando el teneteplase con el alteplase, con tendencia en mejorar la permeabilidad, resultados similares se reportan en el IM-TIME II al comparar lanoteplase con alteplase. Los resultados comparativos en los estudios actuales no han mejorado la sobrevida pero se plantea como una buena posibilidad futura la consecuencia de estos nuevos trombolíticos con los bloqueadores IIb/IIIa y con HBPM. Las características de los nuevos trombolíticos se resumen en las *Tablas II y III*.

Estrategia actual de reperfusión

El mecanismo de acción diferente de los trombolíticos (estreptoquinasa y de la RTPA), hace que la estrategia farmacológica de reperfusión sea diferente, teniendo en cuenta que el activador plasminógeno reperfunde más rápidamente, pero por su característica de ser fibrinoespecífico se

Tabla II. Comparación de los nuevos trombolíticos y el alteplase (TPA)

Características	TPA	n-PA	Rscu-PA	SAK	Tnk-DA
Peso Molecular (Daltons)	37,000	53,500	46,500	16,500	70,000
Vida Media (Minutos)	15'	23'	9'	6'	20'
Fibrinoespecificidad	++	+++	±	++	++++
Activación Plasminógeno	Directo	Directo	Directo	Indirecto	Directo

Tabla III.

Características	t-PA	n-PA	Rscu-PA	SAK	Tnk-T-DA
Dosis	2 X 10 MU Bolo en 30'	120 U/kg Bolo	80 mg en 60' 20-30 mg en 30' 0.5 mg/kg en Bolo		
Antigenicidad	-	-	-	-	-
Hipotensión	-	-	-	-	-
Permeabilidad a los 90'	++++	++++	++++	+++	+++ (+?)
EVC	++	?	++	?	+0++
Hemorrágico					
Mortalidad	++	?	+ (+)	?	?
Costo	+++	+++(?)	++(?)	++(?)	+++ (?)
Combinación con heparina*	+	+	+	+	+

Alteplase (T-PA), Reteplase (rPA), Lanoteplase (nPA), TNK Teneplase, Saruplase (uroquinasa recombinada) RSCU-PA, Stafiloquinase (SAK).

reocluye más pronto y además no bloquea la acción del PAI-1 por lo que se produce un efecto trombótico simultáneo al proceso lítico de ahí que la terapia antitrombínica con heparina y antiagregantes plaquetarios es indispensable y no así con la estreptoquinasa ya que al no ser fibrinoespecífico produce mayor efecto lítico, si bien más lento, la tasa de reoclusión temprana es menor. En la actualidad se justifica modificar los esquemas, favoreciendo su utilización en bolos (para reperfundir más rápido), y las asociaciones con otros fármacos que modifiquen el PAI-1 plaquetario, como es el caso de los bloqueadores, de los receptores IIb/IIIa o bien está en progreso la uti-

lización de nuevos trombolíticos, que en términos generales no han mejorado la sobrevida cuando se comparan con el esquema acelerado de RTPA (Assent 2) por lo que están en proceso estudios para demostrar el beneficio de los nuevos trombolíticos en combinación con HBPM y dosis modificada de HNF asociado a bloqueadores IIb/IIIa son seguros. En la actualidad no existe consenso sobre la dosis efectiva de las diferentes heparinas.

Una hipótesis actual de esta asociación farmacológica es buscar no sólo la mejoría en la obtención de flujo de ARI-EPIcardica TIMI III, sino mejorar al flujo del miocito o reperfusión transmiocárdica (TIMI con reperfusión miocárdica) (TMP), con lo que se observa mejor sobrevida y disminución en la disfunción ventricular.¹⁰

Conclusión

La era de la reperfusión farmacológica en el tratamiento del IAM empezó con la estreptoquinasa, el siguiente progreso fue la introducción del alteplase, en dosis estándar y posteriormente la dosis acelerada. En el estudio ISIS-2 se demostró la importancia de la asociación con la terapia antiplaquetaria con aspirina ya que se mejora la sobrevida. Con el estudio GUSTO I. Además de modificar la dosis, se determina la importancia de obtener un flujo completo (TIMI III), ya que se mejora aún más la sobrevida, se demuestra también claramente lo indispensable de la terapia antitrombínica con heparina cuando se utiliza alteplase y no así con estreptoquinasa. Recientemente en el estudio TIMI 14 se demuestra mejoría en la obtención de flujo normal al reducir la dosis de alteplase y usarla en bolo asociada a abciximab. Paralelamente se obtiene experiencia con los nuevos trombolíticos, la mayoría de ellos son:

El hallazgo angiográfico del estudio TIMI 14, sugiere fuertemente que el abciximab en combinación con dosis reducida de trombolítico representa un avance futuro en su tratamiento.



Referencias

1. ISIS-2. (Second international study of infarct survival). Collaborative group. *Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin. Both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction.* Lancet 1990; 336: 65-71.
2. The Gusto investigators. *An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction.* N Engl J Med 1993; 329: 673-682.
3. WHITE HD, VAN DE WERF FJJ: *New frontiers: Thrombolysis for acute myocardial infarction.* Circulation 1998; 97:1632-1646.
4. C MARTÍNEZ SÁNCHEZ, C MARTÍNEZ L, ALBERTO LASES, H GONZÁLEZ P, E CHUQUIURE V, U JUÁREZ HERRERA, E LUPI: *Análisis del tiempo de reperfusión entre angioplastía primaria y trombólisis. Éxito vs tiempo.* Arch Inst Cardiol Mex 1999; 69: 438-444.
5. MUKHERJEE D, MOLITERO D: *Achieving tissue-level perfusion in the setting of acute myocardial infarction.* Am J Cardiol 2000; 85: 39C-46C.
6. ELLIOT M, ANTMAN MD; ROBERT P, GIUGLINO, MD, SM; C MICHAEL GIBSON, MS, MD; CAROLYN H, MCCABE, BS; PATRICK COUSSEMENT, MD; NEAL S KLEIMAN, MD; ALEC VAHANIAN, MD; AA JENNIFER ADGEY, MD; IAN MENOWN, MD; HANS-JURGEN RUPPRECHT, MD; R VAN DER WIEKEN, MD; JOHN DUCAS, MD; JOEL SCHERER, MD; KEAVEN ANDERSON, PhD; FRANS VAN DE WERF, MD, PhD: *Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis or reperfuses the myocardium in myocardial infarction (TIMI) 14 trial.* Circulation 1999; 2720-2732.
7. THOMAS J RYAN, JEFFREY L ANDERSON, ELLIOT M ANTMAN, BLAINE A BRANIFF, NEIL H BROOKS, ROBERT M CALIFE, L DAVID HILLIS, LOREN F HIRATZKA, ELLIOT RAPAPORT, BARBARA J RIEGEL, RICHARD O RUSSELL, EARLE SMITH III, W DOUGLAS WEAVER: *Guías para el tratamiento de los pacientes con infarto del miocardio.* Grupo de trabajo. American College of Cardiology/American heart Association. JACC 1996; 28: 1328-428.
8. COHEN M, DEMERS C, GURFINKEL EP, TURPIE AG, FROMELL GJ, GOODMAN S, LANGER A, CALIFF RM, FOX KA, PREMEREUR J, BIGONZI F: *Essence Group. Primary end point analysis from essence trial: Enoxaparin vs unfractionated heparin in unstable angina and non-Q wave infarction.* Circulation 1996; 94 (Suppl I): 554.
9. HERRMANN HC: *Triple therapy for acute myocardial infarction: Combining fibrinolysis, platelet IIb/IIIa inhibition, and percutaneous coronary intervention.* Am J Cardiol 2000; 85: 10C-16C.
10. C MICHAEL GIBSON, MS, MD; CHRISTOPHER P, CANNON, MD; SABINA A, MURPHY, MPH; KATHRYN A, RYAN, BS; REBECCA MESLEY, BS; SUSAN J MARBLE, RN, MS; CAROLYN H, MCCABE, BS; FRANS VAN DE WERF, MD, PhD; EUGENE BRAUNWALD, MD: *Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs.* Circulation 2000; 101: 125-130.