

Infarto de miocardio en el anciano

Carlos A. Bertolasi y Víctor Mauro

Desarrollo e Investigación Cardiológica. Buenos Aires. Argentina.

En las 2 últimas décadas han ocurrido interesantes avances en el tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM), sobre todo a partir del trabajo de De Wood et al¹, quienes observaron que un trombo oclusivo coronario era el responsable del síndrome en un elevado porcentaje de casos. El advenimiento de los fármacos trombolíticos ha logrado limitar el tamaño del IAM, reducir la prevalencia de insuficiencia cardíaca y disminuir la mortalidad. En efecto, el Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group² efectuó un metaanálisis sobre más de 55.000 pacientes ingresados con diagnóstico de IAM, observando una reducción significativa de la mortalidad al mes, en aquellos con IAM transmural en los que el fármaco era administrado dentro de las 12 h del inicio del dolor.

Los pacientes mayores de 75 años constituyen un subgrupo particular, cada vez más creciente dada la mayor expectativa de vida; en diferentes registros epidemiológicos las tres cuartas partes de la mortalidad del IAM se concentran en esta población³. En el estudio FTT la mortalidad global en los pacientes menores de 55 años fue del 4%, mientras que en los mayores de 75 años fue del 24,8%. Esto plantea la interesante expectativa de intentar hallar la causa de tan elevado riesgo.

Obviamente, la primera explicación se vincula con factores propios de la edad. Resulta lógico que si poseen antecedentes de patología coronaria, éstos sean más antiguos, con mayor prevalencia de necrosis previa y lesiones coronarias más difusas.

También la comorbilidad es más frecuente y tanto la enfermedad cerebrovascular como los procesos pulmonares, la insuficiencia renal, la hipertensión y la diabetes, entre otros factores, justifican parte del riesgo más elevado. Sin embargo, parece útil recordar otros mecanismos fisiopatológicos que expliquen cómo ante una lesión similar, la capacidad de respuesta del anciano puede ser menor.

En las arterias sólo recordaremos la disfunción endotelial, los trastornos en la microcirculación (rarefacción), el aumento de la resistencia precapilar y la dis-

minución de la capacidad de desarrollar circulación colateral como claros limitantes del flujo residual, en el área de riesgo, y el de la perfusión, en el área remota.

En el miocardio, la posible pérdida del precondicionamiento isquémico, la acelerada caída en la reserva de fosfatos de alta energía (menor tolerancia a la isquemia), la sobrecarga de calcio y la miomalacia senil (que favorece la rotura miocárdica) también son factores a considerar.

Por último, en el aspecto clínico de su presentación, la mayor incidencia de isquemia silente entorpece el diagnóstico a tiempo. También es más frecuente que se presente como infarto subendocárdico (con descenso del segmento ST) con una correlación anatómica de lesiones graves y difusas, con gran repercusión hemodinámica⁴.

Por lo mencionado anteriormente, toda información que permita un mayor conocimiento de este problema de importancia creciente debe ser bienvenida, ya que nos permitirá caracterizar a esta población y adoptar la mejor estrategia médica. En este sentido, el estudio PRIAMHO^{5,6} se convierte en una experiencia de significativo valor.

En este registro el 42% de los 5.242 pacientes ingresados con IAM en 24 hospitales españoles recibieron tratamiento trombolítico. Los mayores de 75 años representaron el 20% del total, de los cuales sólo una tercera parte recibió el fármaco; además, se observó una mayor demora en su administración en relación a los de menos de 55 años (mediana, 200 frente a 158 min; $p < 0,0001$), respectivamente. Es de destacar que la edad fue un predictor independiente de la falta de indicación de los trombolíticos: ya entre los mayores de 75 años fue un 40% menor en relación a los de menos de 55 años. Similares hallazgos fueron observados en el Segundo Registro Nacional de Infarto en los EE.UU.⁷, en el cual sólo un 30% de los pacientes con criterios estrictos de indicación recibieron trombolíticos, siendo la edad también una variable predictora de «no indicación» (*odds ratio* [OR] 0,40; IC del 95%, 0,36-0,42).

Al analizar la información de estos registros, surgen varios interrogantes acerca de la menor utilización y el beneficio de la terapéutica trombolítica en los ancianos: *a)* los resultados obtenidos son subestimados debido al azar; *b)* esta población presenta una elevada prevalencia de insuficiencia cardíaca al ingreso, por lo

Correspondencia: Dr. C.A. Bertolasi.
Desarrollo e Investigación Cardiológica.
Avda. del Libertador, 2476, piso 8.º.
1425 Buenos Aires. Argentina.

(Rev Esp Cardiol 2000; 53: 1428-1431)

que más frecuentemente es derivada a un procedimiento de revascularización, o *c*) existe por parte del médico tratante una subutilización del recurso por temor (presencia de comorbilidad, accidente cerebrovascular y disfunción ventricular, entre otras) o inadecuado conocimiento del beneficio del trombolítico en esta población.

En relación con el primer punto, no podemos descartar esa posibilidad por tratarse de estudios no controlados en los cuales las características basales de la población no son homogéneas, por lo que un prejuicio en la selección o un subregistro de los episodios ciertamente afectan los resultados. En el presente subanálisis del estudio PRIAMHO acerca del uso de trombolíticos en pacientes de edad avanzada, la edad entre aquellos que no recibieron el fármaco era mayor (80,5 frente a 79,4 años; $p < 0,0001$), además de la existencia de una mayor prevalencia de diabéticos, mujeres, retraso desde el inicio de los síntomas a la admisión y menor frecuencia de tabaquismo e insuficiencia cardíaca al ingreso.

De tal forma, los pacientes que recibieron el fibrinolítico constituyeron un subgrupo de menor riesgo; además, presentaron en la fase hospitalaria y en el seguimiento una menor frecuencia de complicaciones (insuficiencia cardíaca, fibrilación ventricular, trastornos agudos de la conducción intraventricular y menor mortalidad). Krumholz et al⁸ también observaron en un registro de 753 pacientes con IAM transmural que sólo el 30% de los pacientes de más de 75 años fueron tratados con fármacos trombolíticos, siendo la edad, la evolución mayor de 6 h, la presencia de bloqueo completo de rama izquierda, los antecedentes de cirugía coronaria, la presencia de ondas Q y las alteraciones del sensorio las principales causas de exclusión.

Con respecto a la incidencia de insuficiencia cardíaca en estos pacientes como variable de alto riesgo de muerte, la presencia al ingreso de Killip III-IV fue otro predictor independiente de la falta de administración de los trombolíticos en este subanálisis del estudio PRIAMHO (OR, 0,79; IC del 95%, 0,64-0,97). Similares resultados se observaron en el Segundo Registro Nacional de los EE.UU., correlacionándose ello con una elevada mortalidad. Si este subgrupo de pacientes fue sometido a una mayor frecuencia de procedimientos de revascularización, el estudio PRIAMHO no lo pudo aclarar, ya que estuvo basado en la evolución en la unidad coronaria y no se registró la utilización de la angioplastia primaria, técnica por otra parte no recomendada en las guías de tratamiento del IAM en España en el momento de este registro (año 1995).

En este sentido, la mayoría de los estudios realizados con fármacos trombolíticos excluyeron de su diseño a los pacientes con Killip III-IV al ingreso. En forma indirecta, en el FTT se puede observar el efecto de los fármacos trombolíticos aplicados a pacientes con taquicardia o hipotensión, aunque debe tenerse en

cuenta al analizar los resultados que la sola presencia de estos signos no siempre expresa insuficiencia cardíaca, ya que estados hiperadrenérgicos, fenómenos vagales, diaforesis copiosa, entre otros mecanismos, pueden sesgar la comparación. Así planteado, los pacientes con hipotensión al ingreso (sistólica < 100 mmHg) o taquicardia (frecuencia cardíaca > 100 lat/min) y que recibieron trombolíticos evidenciaron una significativa reducción de la mortalidad en términos absolutos (62 ± 18 y 33 ± 10 vidas salvadas cada 1.000 pacientes tratados, respectivamente), por lo que a la luz de la evidencia estos pacientes deberían tener una clara indicación de tratamiento.

La menor utilización del tratamiento trombolítico por parte del médico en los pacientes de edad avanzada probablemente refleje la realidad. En primer lugar, entre un 7 y un 10% de los IAM en estos casos se presentan con depresión del segmento ST², habiéndose demostrado falta de beneficio (o aun perjuicio) con su administración. Por otro lado, su empleo está asociado a una mayor tasa de accidentes cerebrovasculares en el anciano en comparación con los sujetos más jóvenes (2 frente al 0,3% en los pacientes de menos de 55 años), ocurriendo mayoritariamente en las primeras 24 h y asociándose a una elevada tasa de incapacidad física permanente y de mortalidad (50%)². Se ha descrito también una mayor frecuencia de muerte súbita relacionada probablemente con rotura cardíaca por transformación hemorrágica del infarto, aunque probablemente la inadecuada dosis de los trombolíticos empleados o el efecto variable de la anticoagulación asociada con heparina ejerza un papel importante en la génesis de estas complicaciones⁹. En este sentido, Thiemann et al¹⁰ analizaron retrospectivamente una serie de 7.864 pacientes ingresados con IAM con edades entre 65 y 86 años, observando un aumento de la mortalidad a 30 días en el grupo que recibió trombolíticos y que tenían más de 75 años, incluso después de ajustar por variables clínicas clásicas (OR, 1,38; IC del 95%, 1,12-1,71; $p = 0,003$). Es de destacar que el análisis fue retrospectivo y que además el 72% de ellos recibieron t-PA, fármaco que presenta mayores complicaciones hemorrágicas que la estreptocinasa. Berger et al¹¹ efectuaron un análisis retrospectivo de una población de pacientes de más de 65 años ingresados con IAM, comparando la evolución entre aquellos que no recibieron un tratamiento de reperfusión y los que fueron tratados con trombolíticos o angioplastia primaria. En el análisis multivariado, no hubo diferencias en la supervivencia al mes entre los no tratados y los que recibieron trombolíticos (OR, 1,05; IC del 95%, 0,93-1,19), aunque sí se observó beneficio de los trombolíticos en el seguimiento al año (OR, 0,85 IC del 95%, 0,77-0,94). El «riesgo temprano» en las primeras 24 h del uso de fibrinolíticos (mayor frecuencia de accidente cerebrovascular, rotura miocárdica o arritmias graves, entre otras) frente a lograr reperfundir la arteria

responsable del IAM, limitar el tamaño del infarto o prevenir el remodelado inadecuado y la insuficiencia cardíaca en el seguimiento a largo plazo son factores que pueden explicar estos resultados en apariencia contradictorios.

Nuevamente, tanto los sesgos de inclusión en un estudio retrospectivo como las variables no analizadas que pueden afectar su resultado deben ser tenidos en cuenta al extraer las conclusiones.

¿Trombolíticos o angioplastia primaria?

La escasa evidencia disponible acerca del beneficio de la utilización de los fármacos trombolíticos en esta población surge en su mayor parte del subanálisis retrospectivo de los grandes ensayos o de registros poblacionales. Así, de los 9 estudios, aleatorizados y prospectivos incluidos en el metaanálisis del FTT², sólo tres (GISSI, ISIS-2 e ISIS-3) incluyeron a pacientes mayores de 70 años, representando sólo el 9,7% del total. En éste se observó que los pacientes de más de 75 años tuvieron una reducción no significativa de la mortalidad con respecto a los no tratados (24,3 frente a 25,3%), aunque en virtud de la elevada prevalencia del riesgo en esta población el beneficio absoluto (10 vidas salvadas por cada 1.000 pacientes tratados) es importante y similar a los de menos de 55 años (3,4 frente al 4,6%; $p < 0,05$ o 12 vidas salvadas por cada 1.000 pacientes tratados) y en quienes nadie dudaría de indicar tratamiento trombolítico. Como ya hemos señalado, si además el IAM se acompaña de insuficiencia cardíaca, la cual en la población de pacientes de edad avanzada tiene una elevada prevalencia al ingreso (20-30%), el beneficio de su administración sería mayor². La selección del fármaco a administrar tal vez sea el tema más cuestionable habida cuenta de que si bien el t-PA demostró lograr una mayor tasa de flujo TIMI-3 en el vaso responsable y, por ende, una menor mortalidad en el seguimiento al mes, se asoció a un 40% de mayor incidencia de accidente cerebrovascular¹². Si analizamos el beneficio neto clínico entre ambos fármacos en la población total del estudio GUSTO-I, observamos una leve superioridad de t-PA (7 vidas salvadas por cada 1.000 pacientes tratados), no expresando un impacto epidemiológico significativo.

Por otra parte, no parece existir hasta el momento evidencia cierta que haya demostrado que la angioplastia primaria sea una alternativa mejor que los trombolíticos en cuanto a mejorar la supervivencia en este grupo de pacientes¹³. Como señalamos al principio, aspectos fisiopatológicos relacionados con el miocardio, tales como una menor tolerancia a la isquemia, un mayor grado de aturdimiento miocárdico o el remodelado ventricular, así como de la placa, en la que se demostró una mayor frecuencia de reoclusión después de la administración de los trombolíticos¹⁴ o daño por reperfusión en la microvasculatura¹⁵ pueden explicar

estos hallazgos. Ello induce a pensar que una apertura más eficiente mediante la angioplastia primaria puede reducir estos fenómenos indeseables. Análisis de registros retrospectivos o estudios aleatorizados que involucraron a un escaso número de pacientes demuestran sólo un modesto beneficio de la angioplastia en la supervivencia en el seguimiento al año, con una menor tasa de accidente cerebrovascular¹⁶.

Implicaciones clínicas

La edad representa una variable independiente de mayor riesgo de muerte en los pacientes con IAM, por lo que debería aplicarse una selección de la estrategia de reperfusión más adecuada para cada caso individual. A menos de existir contraindicaciones específicas, los fibrinolíticos se convierten en un recurso terapéutico útil, debiendo tenerse en cuenta una incidencia más elevada de complicaciones hemorrágicas y accidente cerebrovascular, quizá reservando la indicación de la angioplastia primaria para centros donde un equipo experimentado y sin retraso pueda efectuar el procedimiento, sobre todo en aquellos pacientes complicados con insuficiencia cardíaca o shock.

El análisis pormenorizado de registros, como el PRIAMHO, es seguramente útil siempre que recordemos, como los autores bien señalan, las limitaciones en la comparación de poblaciones no homogéneas. Hecha esta salvedad, el PRIAMHO es un aportación de enorme utilidad para el conocimiento de las particulares características demográficas y clínicas de una población y para optimizar, con miras al futuro, los recursos humanos y técnicos a fin de lograr una atención más adecuada y con mejores resultados en este subgrupo de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Wood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902
2. Fibrinolytic Therapy Trialist (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected myocardial infarction: collaborative overview early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322.
3. White HD, Barbash GI, Califf RM, Simes RJ, Granger CB, Weaver WD et al. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy: results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1996; 94: 1826-1833.
4. Barrero C. Grados de necrosis miocárdica. En: Bertolasi C, editor. *Cardiología* 2000. Tomo 3. Ed. Panamericana, 1999; 2254.
5. Bosch X, Sambola A, Arós F, López-Bescós L, Mancisidor X, Illa J et al. Utilización de la trombólisis en los pacientes con infarto agudo de miocardio en España: observaciones del estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 490-501.

6. Pabón Osuna P, Arós Borau F, San José Garagarza JM, Bermejo García, J, López Bescós L, Montón Rodríguez AJ. Trombólisis en el anciano con infarto agudo de miocardio. El estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1443-1452.
7. Barron H, Bowlby L, Breen T, Rogers WJ, Canto JG, Zhang Y et al. Use of reperfusion therapy for acute myocardial infarction in the United States. *Circulation* 1998; 97: 1150-1156.
8. Krumholz H, Murillo JE, Chen J, Vaccarino V, Radford MJ, Ellerbeck EF et al. Thrombolytic therapy for eligible elderly patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 1997; 277: 1683-1688.
9. Maggione AP, Maseri A, Fresco C, Franzosi MG, Mauri F, Santoro E et al, for the Investigators of the Group Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico (GISSI 2). Age related increase in mortality among patients with first myocardial infarction treated with thrombolysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1442-1448.
10. Thiemann DR, Coresh J, Schulman S, Gerstenblith G, Oetgen WJ, Powe NR. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation* 2000; 101: 2239-2246.
11. Berger A, Radford M, Wang Y, Krumholz H. Thrombolytic therapy in older patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 366-374.
12. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-1622.
13. Holmes DR Jr, White HD, Pieper KS, Ellis SG, Califf RM, Topol EJ. Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 412-419.
14. Lesnefsky EJ, Lundergan CF, Hodgson JM, Nair R, Reiner JS, Greenhouse SW et al. Increased left ventricular dysfunction in elderly patients despite successful thrombolysis: the GUSTO-I angiographic experience. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 331-337.
15. Ayanian JZ, Braunwald E. Thrombolytic therapy for patients with myocardial infarction who are older than 75 years. Do the risk outweigh the benefits? [editorial]. *Circulation* 2000; 101: 2224-2226.
16. Berger AK, Schulman KA, Gersh BJ, Pirzada S, Breall JA, Johnson AE et al. Primary coronary angioplasty vs thrombolysis for the management of acute myocardial infarction in elderly patients. *JAMA* 1999; 282: 341-348.