

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con los nuevos fármacos trombolíticos



Antònia Agustí y Josep M. Arnau

Fundació Institut Català de Farmacologia. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Pregunta

¿Cuáles son los datos de eficacia y seguridad de los nuevos fármacos trombolíticos en el tratamiento del infarto agudo de miocardio?

Respuesta

En los últimos 20 años la reperusión coronaria con fármacos trombolíticos ha constituido una de las estrategias que más ha contribuido a reducir la mortalidad intrahospitalaria y a mejorar el pronóstico a largo plazo de los pacientes con infarto agudo de miocardio¹⁻³. Los primeros fármacos trombolíticos disponibles fueron la estreptocinasa y la urocinasa. Posteriormente se comercializó la anistreplasa, un complejo acilado de estreptocinasa y plasminógeno humano, con la que se pretendía reducir la inmunogenicidad de la estreptocinasa y aumentar la selectividad sobre la fibrina, mejorando la eficacia fibrinolítica y reduciendo el riesgo de hemorragia. Sin embargo, en el ensayo clínico ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival)⁴ los resultados sobre la eficacia con estreptocinasa y anistreplasa fueron similares y el riesgo de hemorragia intracraneal ligeramente superior con esta última⁴. Después se comercializaron los denominados trombolíticos de segunda generación –alteplasa y prourocinasa–, que se obtienen por recombinación genética y presentan un efecto más selectivo sobre la fibrina. En el ensayo clínico GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries), el tratamiento con una infusión acelerada de alteplasa (100 mg en 90 min) redujo en un 1% la mortalidad en términos absolutos en comparación con la estreptocinasa, aunque aumentó ligeramente el riesgo de hemorragia intracraneal⁵. Actualmente, el interés se ha centrado en los denominados trombolíticos de tercera generación, que parecen presentar una selectividad todavía mayor sobre la fibrina y/o una semivida de eliminación más prolongada y pueden administrarse en uno o dos bolos en lugar de en una infusión de una hora o más. Entre los nuevos trombolíticos –reteplasa, tenecteplasa, lanoteplasa, saruplase o estafilocinasa– por ahora únicamente están comercializados los dos primeros, con unos precios similares al de la alteplasa. En el ensayo clínico inicial RAPID-2 (Retepase Angiographic Phase II International Dose-finding)⁶ el tratamiento con dos bolos de reteplasa mejoró la reperusión coronaria (TIMI grado 3 a los 90 min de la administración) en un porcentaje superior de pacientes que el tratamiento con la infusión acelerada de alteplasa (61% en comparación con el 45%; $p < 0,01$). Sin embargo, estos resultados angiográficos favora-

bles no se correspondieron con una mayor reducción de la mortalidad en los dos grandes ensayos clínicos INJECT⁷ y GUSTO-III⁸ (tabla 1). En el primero, los resultados fueron compatibles con la hipótesis inicial de por lo menos equivalencia entre el tratamiento con reteplasa y estreptocinasa⁷, y en el segundo no se confirmó la hipótesis inicial de superioridad de la reteplasa respecto a la alteplasa⁸. Por otro lado, en el ensayo GUSTO-III el tratamiento con reteplasa no incrementó el riesgo de hemorragia intracraneal ni el de hemorragia de otras localizaciones en comparación con el tratamiento con alteplasa (tabla 1). No obstante, en el estudio INJECT se observó un aumento de la frecuencia de las hemorragias intracraneales con reteplasa en comparación con la estreptocinasa, aunque no del resto de las hemorragias. En los estudios iniciales, con las dosis más altas de tenecteplasa (40 o 50 mg en un único bolo) no se observaron diferencias significativas en el grado de reperusión coronaria, en comparación con la infusión acelerada de alteplasa^{11,12}. A partir de estos estudios, se determinó que los mejores resultados angiográficos se obtenían adecuando la dosis al peso del paciente y se calculó que la mejor dosis era 0,53 mg por kilo. En el gran ensayo clínico ASSENT-2 no se observaron diferencias de mortalidad entre los pacientes tratados con tenecteplasa y los tratados con alteplasa; los resultados fueron compatibles con la hipótesis inicial de equivalencia⁹. No obstante, en el análisis por subgrupos la mortalidad de los pacientes con un infarto de más de 4 h de evolución fue menor en los tratados con tenecteplasa. Por otro lado, no se observaron diferencias en la frecuencia de hemorragias intracraneales entre los dos grupos de tratamiento, y el riesgo de hemorragias no cerebrales y la necesidad de transfusiones fueron menores en los tratados con tenecteplasa (tabla 1).

En cambio, en el ensayo clínico principal con lanoteplasa (InTIME-II)¹⁰ tampoco se observaron diferencias significativas de mortalidad entre los pacientes tratados con el fármaco y los tratados con la infusión acelerada de alteplasa, pero el riesgo de hemorragias intracraneales fue claramente superior en el grupo tratado con lanoteplasa (tabla 1). Como consecuencia de estos resultados, se ha detenido la investigación para la comercialización de lanoteplasa. Algunas de las razones propuestas para explicar estos resultados tan desfavorables son la menor sensibilidad sobre la fibrina de la lanoteplasa en comparación con la de la alteplasa o la de la tenecteplasa, y que la dosis utilizada de lanoteplasa en el ensayo fue demasiado elevada.

Otros fármacos trombolíticos de tercera generación como la estafilocinasa se hallan en investigación, pero todavía no se dispone de los resultados de grandes ensayos clínicos con datos de reducción de la mortalidad¹. Mencione aparte merece la saruplase, que inicialmente se investigó para administrar en una infusión¹³ y en la actualidad se está evaluando para ser administrada en bolo único¹⁴, pero para esta nueva forma de administración tampoco se dispone de resultados de reducción de mortalidad procedentes de grandes ensayos clínicos comparativos con otros trombolíticos.

Correspondencia: Dra. A. Agustí.
Fundació Institut Català de Farmacologia.
Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Vall d'Hebron.
Pg. de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

Recibido el 7-2-2002; aceptado para su publicación el 9-5-2002.

TABLA 1

Principales ensayos clínicos con los nuevos fármacos trombolíticos en el infarto agudo de miocardio

Ensayo	Tratamientos	N.º de pacientes	Variable principal	Resultados de eficacia	Toxicidad
INJECT ⁷	Reteplasa (2 bolos de 10 MU) o estreptocinasa (1,5 MU en una h)*	6.010	Mortalidad total a los 35 días	Sin diferencias en la variable principal (9,02 frente al 9,53%; diferencia -0,51%; IC del 95%, -1,98 a 0,96)	Aumento de riesgo de hemorragia intracraneal con reteplasa (0,77 frente al 0,37%). Sin diferencias de hemorragias no cerebrales (15,0 frente al 15,3%)
GUSTO-III ⁸	Reteplasa (2 bolos de 10 MU) o alteplasa (100 mg en 90 min)*	15.059	Mortalidad total a los 30 días	Sin diferencias en la variable principal (7,47 frente al 7,24%; diferencia 0,23%; IC del 95%, -0,66 a 1,11)	Sin diferencias de hemorragia intracraneal u otra hemorragia mayor (0,91 frente al 0,87%) (0,95 frente al 1,20%)
ASSENT-2 ⁹	Tenecteplasa (1 bolo de 30 a 50 mg según peso) o alteplasa (100 mg en 90 min)*	16.949	Mortalidad total a los 30 días	Sin diferencias en la variable principal (6,18 frente al 6,15%; RR = 1,0; IC del 90%, 0,91-1,1)	Sin diferencias de hemorragia intracraneal (0,93 frente al 0,94%). Menos hemorragias no cerebrales con tenecteplasa (26,43 frente al 28,95%; p = 0,0003)
InTIME-II ¹⁰	Lanoteplasa (1 bolo de 150 KU/kg) o alteplasa (100 mg en 90 min)*	15.078	Mortalidad total a los 30 días	Sin diferencias en la variable principal (6,61 frente al 6,75%; RR = 1,02; IC del 95%, 0,67-1,14)	Aumento de riesgo de hemorragia intracraneal con lanoteplasa (1,12 frente al 0,64%; p = 0,004)

INJECT: International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics; GUSTO-III: The Global Use of Strategies to open Occluded Coronary Arteries; ASSENT-2: Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic; InTIME-II: Intravenous NPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early. MU: millones de unidades; KU: miles de unidades; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

*En el ensayo INJECT se aleatorizó a uno u otro tratamiento a pacientes con menos de 12 h de evolución del infarto; en los otros tres ensayos se aleatorizó a los pacientes con menos de 6 h de evolución.

Por otro lado, en un metaanálisis reciente que incluye los ensayos clínicos de los nuevos trombolíticos se ha observado un incremento del riesgo de hemorragia intracraneal de aproximadamente un 25% (riesgo relativo [RR] = 1,25; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,03-1,50) con la administración en bolos de los trombolíticos, en comparación con la administración en infusión¹⁵. Ello supone un exceso de dos hemorragias intracraneales por cada 1.000 tratamientos en bolos¹⁵. Dado este aumento del riesgo de hemorragia intracraneal con los trombolíticos administrados en bolos y que no suponen una reducción adicional de la mortalidad, sino que la única ventaja que presentan es la facilidad de administración, los autores del metaanálisis cuestionan que se deba sustituir de forma sistemática los fármacos administrados en infusión ya existentes¹⁵.

Sin embargo, otros autores han puesto en duda la pertinencia de analizar conjuntamente fármacos trombolíticos, dosis y resultados tan diversos como los obtenidos con tenecteplasa en el ensayo ASSENT-2 o con reteplasa en el ensayo GUSTO-III con los obtenidos con lanoteplasa en el ensayo InTIME-2¹⁶. También se ha indicado que la administración en bolo puede reducir los errores de dosificación con los trombolíticos², acelerar el tratamiento e incrementar la proporción de pacientes con infarto que reciben tratamiento con estos fármacos¹⁵. Por último, cabe señalar que precisamente con los nuevos trombolíticos (tenecteplasa y reteplasa) se está investigando si se puede mejorar los resultados obtenidos mediante la combinación con heparinas de bajo peso molecular o con antagonistas de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa de las plaquetas; los resultados de esta investigación pueden proporcionar mayor información sobre la relación beneficio/riesgo del tratamiento con los nuevos trombolíticos^{17,18}.

Conclusión

Los resultados disponibles hasta ahora con los nuevos fármacos trombolíticos (tenecteplasa o reteplasa) en el tratamiento del infarto agudo de miocardio indican que su eficacia es similar a la de los fármacos ya comercializados como la alteplasa, y que la principal ventaja que presentan es su administración en bolo. En la práctica, esta forma de administración simplifica el tratamiento y podría facilitar o accele-

rar la administración del trombolítico y reducir los errores de dosificación que se pueden producir durante una infusión. Sin embargo, a partir de los resultados de un metaanálisis se ha planteado un debate sobre si el tratamiento trombolítico en bolos incrementa el riesgo de hemorragia intracraneal en comparación con la infusión. La incertidumbre se debe a que en el metaanálisis se han analizado distintos trombolíticos, para alguno de los cuales se ha interrumpido el desarrollo por problemas de riesgo hemorrágico, y que en los dos grandes ensayos clínicos con tenecteplasa o reteplasa no se ha observado un aumento de riesgo de hemorragia intracraneal en comparación con la infusión acelerada de alteplasa.

Dado que los costes son similares, la decisión de utilizar estos nuevos trombolíticos en lugar, por ejemplo, de la alteplasa depende de la valoración que se haga localmente sobre si la simplificación del tratamiento puede ampliar la población a la que se administra trombolíticos en los servicios de urgencias o unidades coronarias, o reducir el riesgo de errores de dosificación de las infusiones. Para definir con más precisión la relevancia de la administración en bolos y la incertidumbre sobre el riesgo de hemorragia intracraneal, es necesario realizar estudios de su efectividad en la práctica clínica real y valorar los resultados de los ensayos clínicos que están investigando estos fármacos en combinación con heparinas de bajo peso molecular y antagonistas de los receptores IIb/IIIa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- White HD, Van de Werf FJJ. Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1632-46.
- Armstrong PW, Granger C, Van de Werf F. Bolus fibrinolysis. Risk, benefit and opportunities. *Circulation* 2001;103:1171-3.
- Martínez Sande JL, González-Juanatey JR, García-Acuna JM, Amaro Cendón A, Fernández Vázquez F, Fernández López JA, et al. Influencia de la hipertensión arterial sistémica en la supervivencia a medio plazo de los pacientes con infarto agudo de miocardio que han recibido tratamiento fibrinolítico. *Med Clin (Barc)* 1997;109:532-7.
- ISIS-3 Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992;333:753-70.
- The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.

6. Bode C, Smalling RW, Berg G, Burnett C, Lorch G, Kalbfleisch JM, et al. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and frontloaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:891-8.
7. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. *Lancet* 1995;346:329-36.
8. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;337:1118-23.
9. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;354:716-22.
10. The InTIME-II Investigators. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early. InTIME-II, a double-blind comparison of single-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:2005-13.
11. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Adgey AAJ, Schweiger MJ, Sequeira RF, et al, for the TIMI 10B Investigators. Weight-adjusted dosing of TNK-tissue plasminogen activator and its relation to angiographic outcomes in the Thrombolysis In Myocardial Infarction 10B trial. *Am J Cardiol* 1999;84:976-80.
12. Van de Werf F, Cannon CP, Luyten A, Houbracken K, McCabe CH, Berlioli S, et al. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. *Am Heart J* 1999;137:786-91.
13. Tebbe U, Michels R, Adgey J, Boland J, Caspi A, Charbonnier B, et al, for the Comparison trial of Saruplase and Streptokinase (COMASS) Investigators. Randomized, double-blind study comparing saruplase with streptokinase therapy in acute myocardial infarction: The COMPASS equivalence trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:487-93.
14. Bar FW, Hopkins G, Dickhoet S. The bolus versus infusion in rescuepase (saruplase) development (BIRD) study in 2410 patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:I-505 [abstract].
15. Mehta SR, Eikelboom JW, Yusuf S. Risk of intracranial haemorrhage with bolus versus infusion thrombolytic therapy: a meta-analysis. *Lancet* 2000;356:449-54.
16. Collen D, Sobel B. Intracranial haemorrhage with bolus thrombolytic agents. *Lancet* 2000;356:1848.
17. The GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;357:1905-2014.
18. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358:605-13.