
Expertos Invitados

MENINGIOMA, UN TUMOR HUMANO BENIGNO: CAMBIOS GENETICOS EN SU INICIACION Y PROGRESION



Columnista Experta de SIIC
Dra. Concha López Gines

Profesora Titular de Universidad. Campo de especialización: Biología Celular, Genética

Los meningiomas son tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) que constituyen aproximadamente el 20% de los tumores intracraneales. Están compuestos por células neoplásicas meningoeliales derivadas de la aracnoides, de comportamiento generalmente benigno. Se presentan en adultos, con su máxima incidencia en la década de los 60 y 70 años, son muy infrecuentes en niños. Son significativamente más frecuentes en mujeres que en hombres, en una proporción 2:1.^{1,2}

Clásicamente se diferenciaron muchos subtipos histológicos, los más frecuentes son las variantes sincitial, fibroblástica y transicional, pero la mayoría de ellas sin significación pronóstica. Una de las más importantes complicaciones en los meningiomas es su capacidad de recidivar, bien por resecciones incompletas o por agresividad biológica propia del tumor.^{1,3} La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera tres grados de agresividad: grado I o meningiomas benignos, grado II o meningiomas atípicos, y grado III o meningiomas anaplásicos.⁴ Criterios morfológicos como el pleomorfismo nuclear, la densidad celular, nucleolos prominentes, el número de mitosis, la aparición de necrosis y la capacidad de infiltración del tejido nervioso son criterios para definir estos grados. Los grados II y III presentarían mayor capacidad de recidivar y mayor posibilidad de metastatizar.

Estos tumores presentan el mejor crecimiento en cultivos de tejidos de todos los tumores del SNC, por lo que los datos citogenéticos son los más abundantes. La pérdida total o parcial del cromosoma 22 es el primer acontecimiento citogenético en el desarrollo de meningiomas, lo cual indica que algunos de sus genes deben estar implicados en la aparición de estos tumores. Sin embargo, aparecen otras alteraciones cromosómicas tanto numéricas como estructurales constituyendo un cariotipo complejo. Entre las anomalías numéricas más importantes cabe destacar las monosomías de los cromosomas 10, 14, 18 y gonosomas, y entre las estructurales las que afectan los cromosomas 6, 7, 10, 11, 13, 14, 15 y 18,⁵ así como de manera esencial el cromosoma 1 en la región 1p32-1p36.⁶⁻⁹ Todos estos cambios secundarios se asocian con la presencia de características histopatológicas atípicas y anaplásicas así como con comportamiento clínico de mayor agresividad en la evolución del tumor. Los estudios citogenéticos en meningiomas recidivantes no son muy abundantes pero la mayoría de los casos presentan un cariotipo con diferentes anomalías además de la monosomía 22.¹⁰⁻¹² Asimismo existe en la casuística revisada un pequeño número de meningiomas que junto con distintas alteraciones en su cariotipo conservan los dos cromosomas 22 (disomía 22).¹³⁻¹⁵ Las explicaciones que se dan a este hecho son de dos tipos: o bien que tras la pérdida del cromosoma 22 el otro se duplique quedando así este cromosoma en homocigosis y siendo por tanto compatible con la monosomía 22, o bien una explicación a nivel molecular, de manera que tendría lugar una microdelección o una mutación en uno o varios locus del cromosoma 22, esto no tendría expresión a nivel citogenético y se podrían observar los dos cromosomas 22.

Nuestra experiencia se basa en el estudio de 100 tumores intervenidos quirúrgicamente en el Hospital Clínico Universitario de Valencia. Para establecer el diagnóstico histopatológico de las

neoplasias y el grado morfológico de agresividad, se aplicaron los criterios establecidos por la OMS⁴ (figura 1A).

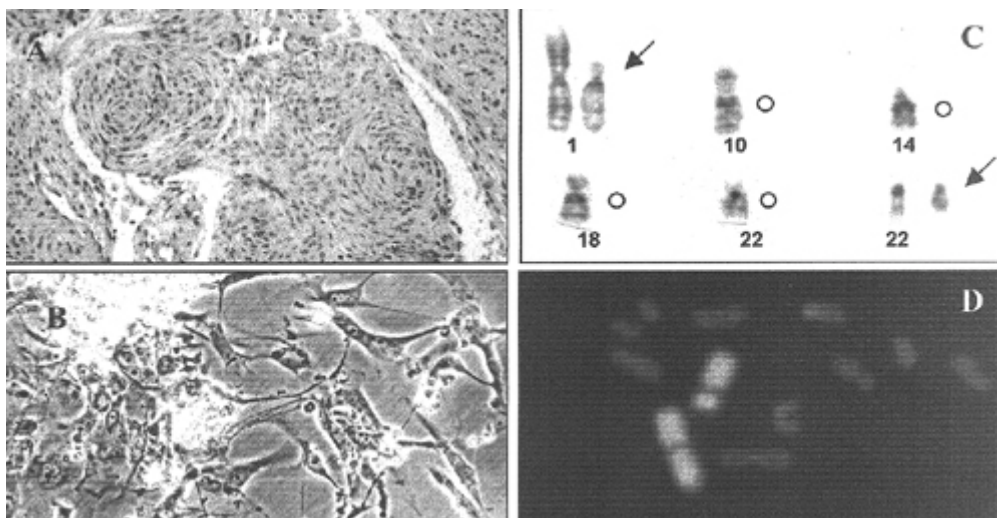


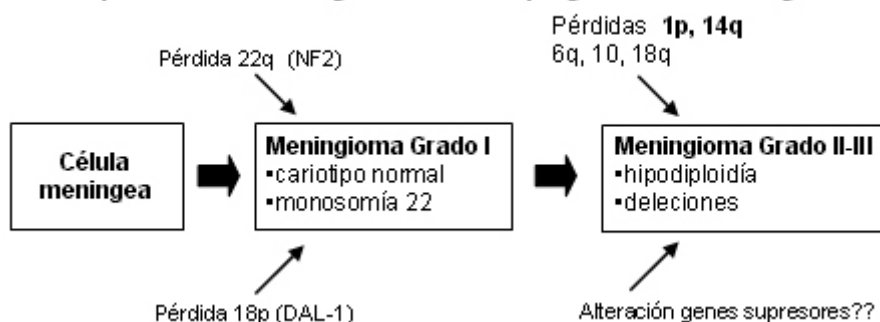
Figura 1. A) Meningioma benigno sincital (H.E. obj. 10x). B) Meningioma atípico. Células en cultivo a las 48 horas de la siembra: las células son bipolares con nucleolos prominentes (contraste de fases 20x). C) Anomalías cromosómicas más frecuentes: delección del cromosoma 1p, monosomía del cromosoma 10, monosomía 14, monosomía 18, monosomía 22 y monosomía parcial del cromosoma 22. D) Meningioma anaplásico. Técnicas de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) utilizando una sonda *painting* para el cromosoma 1, observándose un cromosoma 1 normal y un cromosoma 1 delecionado.

El estudio citogenético se realizó sobre cultivos celulares (figura 1B) y los cariotipos se establecieron según la *International System for Human Cytogenetic Nomenclature* (ISCN). Estudios complementarios se realizaron con técnicas inmunohistoquímicas y con las técnicas de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH).

De los 100 pacientes, 59 eran mujeres y 41, hombres. La mayor parte de ellos (75%) tenían entre 50 y 70 años. La localización más frecuente fue la región de la hoz (29%), seguida de la convexidad (26%). Encontramos 27 tumores correspondientes a tumores recidivantes, de los cuales 4 fueron de grado I (9%), 9 de grado II (32%) y 14 de grado III (100%).

Con respecto a los resultados citogenéticos, el 30% de los casos presentaron cariotipo normal y, de ellos, 68% correspondían a meningiomas de grado I. De los casos con alteraciones cromosómicas, 81% presentaban monosomía total o parcial del cromosoma 22 como única anomalía. De éstos 71% fueron meningiomas de grado I, 29% de grado II, y ningún caso de grado III. Cariotipos complejos se encontraron en 19% de los casos, de los cuales 13% fueron de grado I, 27% de grado II, y 60% de grado III (figura 1C). Todos estos datos demostrarían que la presencia de cariotipos complejos va en aumento con respecto al grado histológico de estos tumores, desde el 24% (grado I), al 44% (grado II), al 81% (grado III).

Esquema 1: Cambios genéticos en la progresión de meningiomas



Las anomalías numéricas más frecuentes, además de la monosomía 22, fueron las pérdidas de los cromosomas 10, 14 y 18, y los cromosomas más frecuentemente implicados en las distintas anomalías estructurales fueron: 1, 4, 7, 14 y 22; estas alteraciones fueron también estudiadas con las técnicas de FISH (figura 1D). De todas estas alteraciones se observa que la delección de la parte

distal de los brazos cortos del cromosoma 1 es la más implicada y parece estar asociada a la progresión de meningiomas. Sin embargo, tanto en la literatura como en nuestros resultados un pequeño grupo de tumores presentan pérdidas en 1p sin mostrar signos histopatológicos de anaplasia, lo que indica que en este grupo de meningiomas benignos la alteración del cromosoma 1 probablemente no es causa suficiente para su progresión.^{6,16-18} Otros cambios secundarios implicados en la progresión tumoral afectan frecuentemente los cromosomas 9p, 10q y 14q, especialmente este último, por lo general como pérdida del cromosoma entero.^{17,19,20} En nuestros casos, de los tumores de grado I con pérdidas en 1p, sólo uno presentó además pérdida del cromosoma 14; mientras que todos los meningiomas de grado II a III, excepto uno, presentaban simultáneamente pérdidas en 1p y alteraciones en el cromosoma 14.

Según los datos referidos en la bibliografía, al igual que en nuestros resultados se podrían distinguir en los meningiomas cuatro patrones citogenéticamente distintos: grupo 0, meningiomas que presentan cariotipo normal; grupo 1, tumores que presentan sólo la monosomía total o parcial del cromosoma 22 como única anomalía; grupo 2, tumores marcadamente hipodiploides con pérdidas adicionales de otras autosomas, además de la monosomía 22, y grupo 3, meningiomas con deleción de los brazos cortos del cromosoma 1, principalmente a nivel de la región 1p32-1p36, además de otras anomalías cromosómicas que incluyen o no la monosomía 22.²⁰ Estos patrones citogenéticos están directamente relacionados con los distintos grados histopatológicos del tumor, de manera que los grupos 0 y 1 de cariotipos se presentarían con mayor frecuencia en los meningiomas benignos de grado I; mientras que los grupos 2 y 3 aparecerían en meningiomas atípicos y anaplásicos.

Con respecto a la capacidad de los meningiomas para recidivar, se observa que en relación con las características histopatológicas, este hecho tiene lugar fundamentalmente en los meningiomas de grado II y III.^{1,2} Este hecho también se presenta en nuestros resultados, y si además lo relacionamos con los cariotipos que presentan estos casos, se observa que 80% de los meningiomas recidivantes presentaron cariotipos complejos.

A pesar del gran conocimiento de datos citogenéticos en estos tumores, su patogénesis molecular es muy poco conocida. Mutaciones en el gen supresor de tumor NF2 (gen de la neurofibromatosis tipo II), localizado en el cromosoma 22q12.2 representarían la alteración génica más frecuente en los meningiomas.

Esta alteración aparece con una frecuencia similar en los tres grados, por lo que se la consideraría un cambio en la iniciación del tumor.^{21,22} Recientemente otro gen –el DAL-1–, localizado en el cromosoma 18p11.3, que codifica una proteína del citoesqueleto del grupo 4.1, similar a la de NF2, se ha visto alterado también en los tres grados de meningiomas, lo que supondría un acontecimiento temprano en la tumorigénesis de estas neoplasias.²³

Dado que la pérdida en el cromosoma 1p es la segunda anomalía más frecuente en estos tumores y aparece asociada con mayor agresividad biológica, se ha sugerido que genes localizados en esta región tendrían un papel relevante en la progresión tumoral. Los dos genes mejor estudiados son el p73, que codifica una proteína similar a la p53, y el gen ALPL, que codifica las fosfatasas alcalinas. Con respecto al primero, se encontraron muy pocas mutaciones, los resultados no son significativos hasta el momento.²⁴ En el segundo gen se encontró pérdida de actividad de fosfatasa alcalina en meningiomas con pérdidas en 1p.²⁵ Realizamos un estudio de la actividad de esta enzima en todos nuestros casos donde aparecían distintas deleciones del cromosoma 1p, estudiadas con las técnicas convencionales de citogenética, con FISH o con ambas, y encontramos que en 91% de los meningiomas con deleciones en 1p hay pérdida de actividad de fosfatasas alcalinas. Por ello este gen ALPL localizado en 1p36.1-p34, podría tener un papel importante en la progresión de estos tumores, comportándose como un gen supresor de tumor.

Otros estudios moleculares sobre genes alterados en muchos de los tumores malignos, como el p53, genes del ciclo celular, genes oncogénicos como el KRAS, HRAS o amplificaciones en CDK4 y MDM2, no dan de momento resultados significativos.²²

Por todo ello concluimos que, según los datos genéticos estudiados, la presencia de monosomía 22 o de mutaciones en genes como el NF2 y el DAL-1 –o ambas características– serían acontecimientos genéticos relacionados con la iniciación del fenotipo tumoral y la aparición de meningiomas de grado I. Pérdidas cromosómicas en 1p, 14q fundamentalmente, junto con alteraciones de genes supresores localizados en estas regiones serían cambios genéticos relacionados con la progresión tumoral y la transformación de meningiomas de grado I a meningiomas de grado II-III. Igualmente estos cambios secundarios podrían representar un factor pronóstico de un subgrupo de pacientes, con alto riesgo de recidivar.

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Russell D, Rubinstein L. Pathology of tumors of the nervous system. 5th ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1989.
2. Black P. Meningiomas. *Neurosurgery* 1993; 32:643-657.
3. Kepes J. Meningiomas: Biology, pathology and differential diagnosis. Masson Publishing, USA, 1982.
4. Kleihues P, Sobin LH. World Health Organization Classification of tumors. *Cancer* 2000; 88:2887.
5. Mitelman F, Johansson B, Mertens F. editors 2002. Mitelman database of chromosomae aberration in cancer. <http://cgap.nci.nih.gov/chromosome/Mitelman>.
6. Bostrom J, Muhlbauer A, Reifenger G. Deletion mapping of the short arm of chromosome 1 identifies a common region of deletion distal to DIS496 in human meningiomas. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997; 94:479-485.
7. Ishino S, Hashimoto N, Fushiki S y col. Loss of material from chromosome arm 1p during malignant progression of meningioma revealed by fluorescent in situ hybridization. *Cancer* 1998; 83:360-366.
8. Cerdá Nicolás M, López Ginés C, Pérez Bacete M y col. Histological and cytogenetic findings in benign, atypical and anaplastic human meningiomas: a study of 60 tumors. *Journal of Neuro-oncology* 2000; 00:1-10.
9. López Ginés C, Cerdá Nicolás M, Gil Benso R y col. Loss of 1p in recurrent meningiomas: a comparative study in successive recurrences by cytogenetics and fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 2001; 125:119-124.
10. López Ginés C, Cerdá Nicolás M, Barcia Salorio J y col. Cytogenetical findings of recurrent meningiomas. A study of 10 tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1995; 85:113-117.
11. Cai DX, Banerjee R, Scheithauer BW y col. Chromosome 1p and 14q FISH analysis in clinicopathologic subsets of meningioma: diagnostic and prognostic implications. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60:628-636.
12. Rey JA, Bello MJ, De Campos JM y col. Chromosomal involvement secondary to -22 in human meningiomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1988; 33:275-290.
13. Dumanski JP, Rouleau GA, Nordenskjold M y col. Molecular genetic analysis of chromosome 22 in 81 cases of meningioma. *Cancer Res* 1990; 50:5863-5867.
14. Bello MJ, Campos JM, Vaquero J y col. Chromosome 22 heterozygosity is retained in most hyperdiploid and pseudodiploid meningiomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1993; 66:117-119.
15. López Ginés C, Cerdá Nicolás M, Pérez Bacete M y col. Meningiomas con disomía 22: Estudio de 9 casos. *Med Clin (Barc)* 1998; 111:663-666.
16. Lekanne-Deprez RH, Riegman PH, Van Drunen E y col. Cytogenetic, molecular genetic and pathological analyses in 126 meningiomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54(2):224-235.
17. Simon M, Von Deimling A, Larson JJ y col. Allelic losses on chromosomes 14, 10 and 1 in atypical and malignant meningiomas: a genetic model of meningioma progression. *Cancer Res* 1995; 55:4696-4701.
18. Zang KD. Meningiomas: a cytogenetic model of a complex benign human tumor, including data on 394 karyotyped cases. *Cytogenet Cell Genet* 2001; 93:207-220.
19. Lamszus K, Kluwe L, Matschke J y col. Allelic losses at 1p, 9q, 10q, 14q, and 22q in the progression of aggressive meningiomas and undifferentiated meningeal sarcomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1999; 110:103-101.
20. Ketter R, Henn W, Niedermayer I y col. Predictive value of progression- associated chromosomal aberrations for the prognosis of meningiomas: a retrospective study of 198 cases. *J Neurosurgery* 2001; 95:601-607.
21. Kross J, De Greve K, Van Tilborg A y col. Nf2 status of meningiomas is associated with tumor localization and histology. *J Pathol* 2001; 194:367-372.
22. Lamszus K. Meningioma Pathology, Genetics and Biology. *J Neuropathol* 2004; 63:275-286.
23. Gutman D, Donahoe J, Perry A y col. Loss of DAL-1, a protein-related tumor suppressor, is an important early event in the pathogenesis of meningiomas. *Human Mol Genet* 2000; 10:1495-1500.
24. Lomas J, Bello MJ, Arjona D y col. Análisis of p73 gene in meningiomas with deletion at 1p. *Cancer Genet Cytogenet* 2001; 129:88-91.
25. Niedermayer I, Feiden W, Henn W y col. Loss of alkaline phosphatase activity in meningiomas: A rapid histochemical technique indicating progression-associated deletion of a putative tumor suppressor gene on the distal part of the short arm of chromosome 1. *J Neuropatol Exp Neurol* 1997; 56:879-886.

MAS RIESGOS, MENOS TRATAMIENTO: LA PARADOJA DE LOS PACIENTES ANCIANOS CON SINDROMES CORONARIOS AGUDOS



Columnista Experto de SIIC
Dr. Cosimo Angelo Greco

Director of Echo-Lab. Specialization field: Cardiology, Echocardiography

Los individuos añosos representan el 60% del total de los pacientes con enfermedad coronaria y constituyen la mayoría de los que tienen infarto agudo de miocardio (IAM). El riesgo de presentar eventos adversos aumenta con la edad.¹⁻⁷ Sin embargo, es frecuente que los ancianos no reciban los fármacos de mayor utilidad y rara vez son sometidos a procedimientos intervencionistas.⁸⁻¹⁴ Paradójicamente, a pesar de tener un riesgo más elevado de presentar eventos, la frecuencia con la que los ancianos reciben atención médica adecuada es menor que la que se observa en individuos más jóvenes debido a un abordaje menos agresivo de los médicos tratantes. En este artículo queremos analizar los motivos de este comportamiento y sugerir un método apropiado de manejo clínico.

Mayor riesgo

La mayoría de los pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA) son ancianos y presentan alto riesgo de sufrir eventos coronarios.¹⁻⁷ Con frecuencia consultan tardíamente al hospital, presentan IAM complicados y de gran extensión, enfermedad coronaria (EC) avanzada y comorbilidades que aumentan aun más la tasa de episodios. Los datos acerca de pacientes mayores de 65 años con IAM provenientes de Medicare muestran elevada incidencia de comorbilidad. La insuficiencia cardíaca es más frecuente a medida que aumenta la edad (29% entre los 65 y los 74 años de edad, 48% para los individuos mayores de 85 años). Las enfermedades respiratorias están presentes en el 10% de la población; la diabetes no complicada en el 14% de los casos observados.¹

De todos modos, la edad se mantiene como un factor de riesgo de mortalidad fuerte e independiente. Los pacientes mayores de 70 años presentan una mortalidad a corto plazo 3 a 5 veces mayor que los individuos más jóvenes.³ En el estudio *Grupo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocárdico 3* (GIS SI-3) la mortalidad a las 6 semanas fue de 6.4% para pacientes menores de 70 años y de 14% para los mayores de 70 años.⁵ La importancia de la edad en la evaluación del riesgo está confirmada por el estudio *GISSI-Prevenzione*, que demostró un aumento progresivo en la mortalidad a 4 años: de 2% en menores de 45 años a 27.2% en mayores de 75 años.⁷

Menos tratamiento

Infarto de miocardio con elevación persistente del ST (IMEST)

El objetivo primario del tratamiento de la oclusión coronaria aguda es la reperfusión epicárdica y miocárdica temprana, completa y sostenida.

Uso de la terapia trombolítica

La terapia fibrinolítica constituye la herramienta principal para lograr la reperfusión. El número de pacientes ancianos incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados de terapia fibrinolítica es bajo, a pesar de que los pacientes mayores de 75 años constituyen alrededor del 30% de los que presentan IAM.⁸⁻¹⁰ Aunque existen pruebas de que la edad en sí misma no es una contraindicación para la trombólisis, son muchos los pacientes que no acceden a dicho tratamiento.¹⁰⁻²⁶ Barakat y col. informaron menor utilización de la terapia trombolítica en pacientes mayores de 69 años, incluso luego de corregir los datos por edad, diabetes, IAM previo, IAM tipo Q, e insuficiencia ventricular izquierda, a los fines de confirmar que el tratamiento era verdaderamente menos agresivo en ancianos que en individuos más jóvenes.¹¹ Un estudio realizado en una población de Medicare de individuos mayores de 65 años con IAM mostró que sólo

el 35% de los pacientes sin contraindicación alguna para el tratamiento trombolítico lo recibía. Incluso dentro del subgrupo de pacientes considerados como candidatos ideales (aquellos que ingresaban al hospital dentro de las 6 horas del inicio de los síntomas, no presentaban contraindicaciones absolutas o relativas para el tratamiento fibrinolítico y no ingresaban en *shock* cardiogénico) también fue muy baja la proporción de pacientes tratados: sólo el 56.3% de ellos pudo beneficiarse con el tratamiento de reperfusión.²⁷

Las razones por las cuales se restringe el acceso al tratamiento de los ancianos con IAM son múltiples. Una de las principales es el temor del médico tratante a la hemorragia intracraneal (HIC), cuyo riesgo es directamente proporcional a la edad.^{16,17,28-30} El tratamiento combinado con bloqueantes plaquetarios GP IIb/IIIa y fibrinolíticos en dosis reducidas a la mitad no demostró ventajas reales en comparación con el tratamiento fibrinolítico solo.^{31,32} En el estudio *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded coronary arteries-V* (GUSTO-V),³¹ los pacientes mayores de 75 años que recibieron tratamiento combinado presentaron una incidencia mayor de HIC en comparación con los que recibieron monoterapia (1.1% vs. 2.1%, *odds ratio* [OR] 1.9). Brass y col.³⁰ lograron identificar algunos factores predictores independientes de riesgo de hemorragia cerebral: 75 años o más, sexo femenino, raza negra, accidente cerebrovascular (ACV) previo, presión arterial sistólica \geq 160 mm Hg, administración de activador tisular del plasminógeno (tPA) (*vs.*

otro agente trombolítico), la anticoagulación excesiva (RIN mayor o igual a 4) y peso corporal promedio \leq 65 kg en la mujer y \leq 80 kg en el hombre. Con un solo factor de riesgo la tasa de hemorragia intracraneal observada fue de 0.69%; con 5 o más factores ascendió a 4.11%. La posibilidad de identificar los pacientes ancianos con elevado riesgo de HIC puede ayudar a los médicos a optar por tratamientos de reperfusión distintos de la fibrinólisis, como la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria, asociada a menor incidencia de HIC.³³⁻³⁵ Algunos informes avalan los beneficios del tratamiento fibrinolítico en ancianos,³⁶⁻³⁸ mientras que otros no demuestran tales beneficios ni efectos deletéreos. Debido a las limitaciones que presentan los ensayos clínicos aleatorizados (escasez de datos disponibles) y los estudios observacionales (propensos a sesgos de selección no mensurables) cualquier opinión definitiva en cuanto al abordaje en los ancianos es discutible.

Utilización de procedimientos invasivos: intervención coronaria percutánea primaria

La ICP se utiliza actualmente y cada vez con mayor asiduidad como una alternativa a la fibrinólisis. Este enfoque está avalado por creciente información que indica que la ICP es la mejor opción terapéutica cuando la realiza un operador experimentado (más de 75 casos por año), en un centro con un gran número de pacientes (más de 200 casos por año) y con lapsos de tiempo transcurrido desde el ingreso al hospital hasta la insuflación del balón menores de 90 minutos.^{33,41,23} Un metaanálisis reciente que reúne datos provenientes de 23 ensayos clínicos demostró disminución a los 30 días en la mortalidad, el infarto recurrente y el ACV de 2, 4 y 1 de cada 100 pacientes tratados, respectivamente.⁴¹ Esto es especialmente cierto para los pacientes mayores de 70 años, para quienes concurren tardíamente al hospital (más de 4 horas desde el inicio de los síntomas) y para aquellos con alto riesgo de muerte (por ejemplo, IAM previo o diabetes).⁴² Sin embargo, la mayoría de los pacientes con IAM ingresan a hospitales de baja complejidad que carecen de unidades de cateterismo o de las instalaciones necesarias para realizar angioplastia. En este contexto la decisión clínica reside en iniciar la trombólisis temprana o trasladar al paciente a un centro especializado para ICP, con la demora que ello implica. Varios ensayos clínicos recientes compararon estas dos estrategias. Dalby y col. realizaron un metaanálisis de los estudios disponibles relacionados con el traslado de los pacientes.⁴³ Observaron una disminución altamente significativa del infarto recurrente no fatal (1.5% *versus* 5.1%) y del ACV (0.6% *versus* 1.9%) y una tendencia hacia menor mortalidad (7.8% *versus* 10%; $p = 0.086$) que favorece el traslado del paciente aun con demoras de 1 a 3 horas. El tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento es de gran importancia para los pacientes que reciben trombólisis, siendo menos relevante para obtener reperfusión epicárdica óptima con ICP.⁴⁴⁻⁴⁷ Debido a que el trombo se hace más resistente con el transcurso del tiempo, la eficacia del tratamiento trombolítico comienza a caer desde el comienzo de los síntomas. La ICP puede garantizar una elevada tasa de reperfusión, incluso horas después de la oclusión coronaria. Un análisis combinado de todos los estudios aleatorizados que comparan trombólisis y angioplastia primaria, realizado por Zijlstra y col., demostró que la mortalidad aumenta en forma lineal a medida que se demora el tratamiento trombolítico, mientras que es relativamente estable en los pacientes tratados con ICP.⁴⁵

La superioridad ya descrita de la ICP sobre la fibrinólisis parece no ser evidente en un pequeño

subgrupo de pacientes que recibe tratamiento en las primeras 2 horas de iniciados los síntomas.^{48,49} Este hallazgo proviene del estudio *Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis In acute Myocardial infarction* (CAP TIM), en el cual el tiempo promedio transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta el inicio del tratamiento fibrinolítico prehospitalario fue de 130 minutos, mientras que el grupo sometido a ICP primaria demoró 60 minutos más. No hubo diferencias en el análisis a 30 días del índice primario compuesto de mortalidad, infarto recurrente no fatal y ACV no fatal (8.2% por fibrinólisis *versus* 6.2% por ICP primaria, $p = 0.29$), como tampoco en la mortalidad analizada como variable aislada (3.8% *versus* 4.8%; $p = 0.61$). Habitualmente sólo una minoría de pacientes acude al facultativo en ese período de tiempo. Este comportamiento se aplica especialmente a los ancianos. Los pacientes que consultan tardíamente (más de 3 horas desde el inicio de los síntomas) tienden a ser mayores en edad, presentan más comorbilidades y alto riesgo de HIC. El riesgo de muerte, reinfarcto y ACV luego de la trombólisis está triplicado en los pacientes mayores de 75 años respecto de aquellos sometidos a ICP.⁵⁰ Por lo tanto, estos pacientes deberían tratarse con ICP aun cuando se requiera su traslado a otro centro y esto demore de 1 a 3 horas.^{43,51} El retraso en la realización de la ICP podría obviarse si se considera la mayor tasa de reperfusión, la menor frecuencia de HIC y los mejores resultados.⁴⁵ La extensión del infarto se ve afectada significativamente por la duración de la oclusión coronaria. Es de esperar entonces que sea menor la extensión de miocardio rescatable y mayor la mortalidad si la reperfusión se realiza tardíamente, incluso cuando se realiza reperfusión mecánica óptima. Una reperfusión que demora se asociará más con la presencia de un trombo intracoronario más antiguo y organizado que una reperfusión realizada tempranamente. Este hecho puede conducir a mayor incidencia de embolias distales con menor flujo TIMI-3 posprocedimiento y escasa perfusión miocárdica.⁵² En los pacientes con reperfusión miocárdica exitosa (flujos TIMI-3 posprocedimiento y *blush* miocárdico grado 2 a 3) se observó un período de isquemia significativamente más breve. De hecho, De Luca y col. informaron recientemente que en los pacientes con IMEST cada minuto de demora en el inicio del tratamiento repercute en la mortalidad al año, tanto con la terapia fibrinolítica como con la angioplastia. El riesgo de muerte al año se incrementa 7.5% por cada 30 minutos de demora.⁵³ Aunque la ICP primaria puede garantizar un tasa más elevada de reperfusión que la trombólisis en los pacientes que consultan tardíamente, no logra evitar la necrosis miocárdica relacionada con la duración de la oclusión, principalmente en pacientes de alto riesgo como los ancianos.⁵⁴⁻⁵⁶ Por lo tanto se deben realizar todos los esfuerzos necesarios para reducir la duración total de la isquemia, no sólo para el tratamiento trombolítico sino también para la ICP primaria.

Angina inestable/ infarto de miocardio sin elevación del ST

Estos pacientes ancianos deben ser hospitalizados, controlados con electrocardiografía y tratados con aspirina, clopidogrel, heparina de bajo peso molecular y drogas antiisquémicas. Se debe agregar un inhibidor plaquetario tipo GP IIb/IIIa a los pacientes de alto riesgo y a quienes se someterán a ICP.^{57,58} Los ensayos clínicos aleatorizados realizados durante la primera mitad de los años '90 no lograron demostrar la ventaja de una estrategia invasiva sobre una conservadora debido a que en aquel entonces no existían aún dos importantes progresos: la eficacia demostrada de los inhibidores tipo GP IIb/IIIa y el uso de *stents* intracoronarios que logran disminuir la tasa de reestenosis.^{59,60} El estudio *Fragmin and Fast Revascularization during InStability In Coronary artery disease*

II (FRISC II) demostró por primera vez la superioridad de una estrategia invasiva. El análisis de subgrupos de los datos provenientes de dicho estudio reveló que los pacientes mayores de 65 años presentaban una disminución de mayor magnitud en los criterios de valoración primarios (OR: 0.63 *vs.* 0.93). Lo mismo se observó en individuos de sexo masculino, pacientes con angina de mayor duración y de reposo, y en aquellos con nivel disminuido del segmento-ST.^{61,62} Es indispensable estratificar el riesgo tempranamente para identificar los pacientes con riesgo moderado y alto que requerirán estrategia invasiva temprana.^{58,63-66} La importancia de lo antedicho radica en que en estos pacientes quedó demostrada la superioridad de la estrategia invasiva. El estudio TACTIS-TIMI 18⁶⁵ refuerza este hallazgo; de hecho, el criterio de valoración primario fue más frecuente en los sujetos mayores de 65 años, pero la reducción del riesgo relativo fue mayor en los pacientes más añosos (21.2% *vs.* 16.3%), en los que presentaban desviaciones del segmento ST y troponina T > 0.01 ng/ml. La estratificación de los pacientes según el puntaje de riesgo TIMI mostró una ventaja significativa a favor de la implementación de una estrategia invasiva en los pacientes de riesgo intermedio y alto y en los pacientes con niveles elevados de troponina T. En los pacientes de bajo riesgo y en aquellos con valores no elevados de troponina ambas estrategias dieron

resultados similares.^{63,65} Los investigadores del *Intracoronary Stenting with Antithrombotic Regimen Cooling-off (ISAR-COOL)*, un estudio reciente, concluyeron que la intervención inmediata (dentro de las 6 horas) asociada con tratamiento antiplaquetario intensivo sería preferible a diferir la intervención con el fin de realizar un prolongado tratamiento antitrombótico previo.⁶⁶ Por lo tanto, en pacientes con síndromes coronarios inestables la duración del tratamiento antitrombótico previo debe reducirse al tiempo mínimo requerido para planificar la realización del cateterismo. Por lo tanto, los riesgos y beneficios potenciales de la intervención en los ancianos con angina inestable/IMSET pueden ser mayores.

Conclusiones

La paradoja de una conducta menos agresiva en los pacientes añosos de alto riesgo es de frecuente observación. Son menores los recursos diagnósticos y terapéuticos que se destinan a estos pacientes a pesar de los beneficios que producen en cuanto a la mejoría en las tasas de supervivencia y a la mejoría sintomática. La mejor atención para un paciente anciano con IAM consiste en la hospitalización en una unidad coronaria de cuidados intensivos y en el uso más amplio de drogas de utilidad ya demostrada (aspirina, clopidogrel, betabloqueantes, heparina, inhibidores de la GP IIb/IIIa). El tratamiento trombolítico, cuando no se encuentra contraindicado, debe ser tenido en cuenta en los subgrupos de pacientes con riesgos más bajos de hemorragia y en aquellos que llegan al hospital dentro de las dos horas de comienzo de los síntomas, porque permite disminuir la mortalidad con una relación riesgo-beneficio favorable. La ICP primaria debería realizarse en los pacientes mayores de 75 años con IAM extenso, clases de Killip avanzada o *shock* cardiogénico y debiera considerarse en todos los pacientes que arriban al hospital pasadas las tres horas del inicio de los síntomas y en aquellos que tienen contraindicada la trombólisis o que presentan alto riesgo de hemorragia.

En los pacientes con angina inestable/IMSEST, la estratificación temprana del riesgo sirve de guía para elegir la mejor estrategia, promoviendo un abordaje invasivo en los pacientes de riesgo moderado y alto. La toma de decisiones basada en los riesgos no debe conducirnos a separar la edad del estado clínico del individuo, tanto sea para negarle el acceso a una estrategia agresiva como para querer implementarla a toda costa. El enfoque que se recomienda es evaluar cada caso por separado, porque dos pacientes añosos son muy diferentes entre sí, mucho más de lo que pueden serlo dos pacientes de 40 años cuyas historias podrían ser las mismas.

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Udvarhelyi IS, Gatsonis C, Epstein AM, et al. Acute myocardial infarction in the Medicare population. Process of care and clinical outcomes. *JAMA* 1992; 268: 2530- 2536.
2. Imazio M, Bobbio M, Bergerone S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of juvenile myocardial infarction in Italy: the GISSI experience. *G Ital Cardiol* 1998; 28:505-512.
3. Maggioni AP, Maseri A, Fresco C, et al. On behalf of the Investigators of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2): Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarctions treated with thrombolysis. *N Engl J Med* 1993;329:1442-1448.
4. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. For the GUSTO-1 investigators. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an international trial of 41.021 patients. *Circulation* 1995;91:165-168.
5. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico: GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-1122.
6. ISIS-4 collaborative group: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
7. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, et al. on behalf of GISSI-Prevenzione Investigators. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations. GISSI-Prevenzione mortality risk chart. *Eur Heart J* 2001 ; 22: 2085-2103
8. McLaughlin TJ, Soumerai SB, Willison DJ, et al. Adherence to National guidelines for Drug treatment of suspected acute myocardial infarction. Evidence for undertreatment in women and the elderly. *Arch Intern Med* 1996; 156:799-805
9. European Secondary Prevention Study Group. Translation of clinical trials into practice: a European population-based study of the use of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet* 1996 ;347 :1203-1207.
10. Krumholz HM, Murillo JE, Chen J, et al. Thrombolytic therapy for eligible elderly patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 1997;277:1683-1688.
11. Barakat K, Wilkinson P, Deaner A, et al. How should age affect management of acute myocardial infarction? A prospective

- cohort study. *Lancet* 1999;353:955-959.
12. Hawkins CM, Richardson DW, Vokonas PS, Effect of propranolol in older myocardial infarction patients. The beta-blocker heart attack trial experience. *Circulation* 1983 ; 67 :194-197.
 13. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, et al. Adverse outcomes of underuse of β -blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA* 1997; 277:115-121.
 14. Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, et al. National use and effectiveness of beta-blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction: national Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1998; 280:623-9.
 15. European Secondary Prevention Study Group. Translation of clinical trials into practice: a European population-based study of the use of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet* 1996; 347: 1203-7
 16. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-322
 17. White HD, Barbash GI, Califf RM, et al. For the GUSTO-1 Investigators. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy. *Circulation* 1996;94:1826-1833
 18. Baigent C, Collins R. ISIS-2: 4-year mortality follow up of 17.187 patients after fibrinolytic and antiplatelet therapy in suspected acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88 (suppl): 1-291.
 19. Reperfusion Therapy Consensus Group. Selection of reperfusion therapy for individual patients with evolving myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997; 18: 1371- 81
 20. Krumholz HM, Pasternak RC, Weinsein MC, et al. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with streptokinase in elderly patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1992;327:7-13.
 21. Ramanathan K, Ellis CJ, White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. Pharmacoeconomic considerations. *Drugs and Aging* 1996; 8: 237-44.
 22. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28:1328-1428.
 23. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 update: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:890-911.
 24. Hannaford PC, Kay CR, Ferry S. Ageism as an explanation for sexism in thrombolysis. *BMJ* 1994;309:573
 25. Ellerbeck EF, Jencks, Radford MJ, et al. Treatment of Medicare patients with acute myocardial infarction: report on a four-state pilot of the Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1995;273:1509-1514
 26. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, et al., for the GRACE Investigators. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet* 2002; 359:373-377.
 27. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, et al. Recent age-related trends in the use of thrombolytic therapy on patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1996; 124:283-291.
 28. Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E, et al for the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico II (GISSI-2), and the International Study Group. The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. *N Engl J Med* 1992;327:1-6.
 29. Simoons ML, Maggioni AP, Knatterud G, et al. Individual risk assessment for intracranial haemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet* 1993; 342:1523- 1528.
 30. Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, et al. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction. Results from the cooperative cardiovascular project. *Stroke* 2000; 31:1802-1811.
 31. 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: 1905-14.
 32. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, et al. Acute Myocardial Infarction. *Lancet* 2003; 361: 847-858
 33. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997; 278:2093-8.
 34. Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ, et al. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NORMI-2). *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1240-1245.
 35. Berger AK, Schulman KA, Gersh BJ, et al. Primary coronary angioplasty vs thrombolysis for the management of acute myocardial infarction in elderly patients. *JAMA* 1999; 282:341-8.
 36. Berger AK, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Thrombolytic therapy in older patients. *J Am Coll Cardiol*; 2000; 36: 366-74.
 37. HD White. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000; 356: 2028-30.
 38. Stenestrand U, Walentin L. for the Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). Fibrinolytic therapy in patients 75 olders and older with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2003; 163:965-971
 39. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, et al. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation* 2000; 101:2239-2246.
 40. Ayanian JZ, Braunwald E. Thrombolytic therapy for patients with myocardial infarction who are older than 75 years. Do the risks outweigh the benefits? Editorial. *Circulation* 2000; 101:2224-2226.
 41. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361:13-20
 42. Grines C, Patel A, Zijlstra F. et al. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six month follow- up and analysis of individual patient data from randomised trials. *Am Heart J* 2003; 145: 47-57.

43. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat PH, et al. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003; 108:1809-1814
44. Milavetz JJ, Giebel DW, Christian TF, et al. Time to therapy and salvage in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1246-1251.
45. Zijlstra F, Patel A, Jones M, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with early (4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23:550-557.
46. Schomig A, Ndrepepa G, Mehilli J et al. Therapy-dependent influence of time- to-treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation* 2003; 108:1084-1088.
47. Giugliano RP, Braunwald E. Selecting the best reperfusion strategy in ST- Elevation Myocardial Infarction. It's all a matter of time. *Circulation* 2003; 108: 2828-2830
48. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348:771-775
49. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomised clinical trial. *Circulation* 2003; 108: 2851-2856
50. De Boer MJ, Ottervanger JP, van't Hof AW, et al. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction : a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1723-1728.
51. Weaver WD. All Hospitals are not equal for treatment of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 1768-1771
52. Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 1112-1117.
53. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, et al. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction. Every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109: 1223-1225.
54. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, et al. Relation of time to treatment and mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1248-1252.
55. Brodie BR, Stuckey TD, Muncy DB, et al. Importance of time-to-reperfusion in patients with acute myocardial infarction with and without cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2003; 145: 708-715
56. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 991-997.
57. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: summary article. A report of the ACC/AHA task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2002 available at: <http://www.circulationaha.org>.
58. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. the Task Force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-1840.
59. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al for the Veterans Affairs Non-Q- Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785-92.
60. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomized clinical trials. *Lancet* 2002; 359:189-198
61. Fragmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:708-715.
62. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, et al. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 9-16.
63. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-42.
64. Boden WE, McKay RG. Optimal treatment of acute coronary syndromes – an evolving strategy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1939-1942.
65. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. for the TACTICS- Thrombolysis In Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344:1879-87.
66. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pre-treatment ("Cooling-Off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:1593-1599.