

Moduladores cronobiológicos en la efectividad de la trombolisis prehospitalaria

MARÍA CRISTINA BARNETO VALERO¹, JOSE RAMÓN GARMENDIA LEIZA²,
JESÚS MARÍA ANDRÉS DE LLANO², ERVIGIO CORRAL TORRES³, JOSE MARÍA GARCÍA DE BUEN¹,
ARTURO ALFONSO BLAS DE BLAS¹

¹Departamento de Operaciones, SAMUR-Protección Civil, Madrid, España. ²Grupo de Investigación Reconocido de Cronobiología, Universidad de Valladolid, Valladolid, España. ³Subdirección General, SAMUR-Protección Civil, Madrid, España.

CORRESPONDENCIA:

María Cristina Barneto Valero
C/ Ronda de la Provincias, s/n
28011 Madrid, España
E-mail:
Crisbarneto@hotmail.com

FECHA DE RECEPCIÓN:

26-9-2012

FECHA DE ACEPTACIÓN:

29-10-2012

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

Objetivo: Investigar si la hora del día influye en la efectividad de la terapia trombolítica prehospitalaria en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST).

Método: Estudio observacional de cohortes retrospectivo con pacientes diagnosticados de IAMCEST a quienes se les realizó trombolisis precoz prehospitalaria. Se analizaron, como variables predictoras independientes de la efectividad de la terapia trombolítica, la hora del día de administración de la terapia trombolítica (variable principal), divididos en periodos horarios de 6 h y de 12 h, la edad, el sexo, la hora inicio del dolor torácico, tiempo de evolución del infarto, los factores de riesgo cardiovascular y el área de localización del infarto. Los datos se obtuvieron de la historia clínica y del seguimiento de preavisos hospitalarios a las 24 h.

Resultados: Se incluyó a 206 pacientes. Dos variables se muestran como predictores independientes de la efectividad de la trombolisis prehospitalaria: la hora del día de administración de la terapia trombolítica, en el rango de cronorriesgo cardiovascular de 6 a 12 h, con respecto al resto de franjas horarias (0-6 h, 12-18 h, 18-24 h) [$p = 0,005$ *odds ratio* (OR) = 2,46; intervalo de confianza (IC) del 95%, 1,30-4,64] y presentar cardiopatía isquémica previa ($p = 0,003$, OR = 5,30; IC del 95%, 1,74-16,15).

Conclusiones: Encontramos variaciones circadianas clínicamente significativas en la efectividad del tratamiento trombolítico prehospitalario administrado a los pacientes con IAMCEST, independientemente del agente trombolítico empleado, de manera que existe una tromborresistencia matinal (6-12 am) al tratamiento y una mayor efectividad de reperfusión coronaria cuando se administra en el resto de franjas horarias diurnas, especialmente en la de tarde (12-18 h). [Emergencias 2013;25:255-262]

Palabras clave: Infarto de miocardio. Trombolisis. Ritmo circadiano. Sistema de emergencias prehospitalario.

Introducción

Los ritmos biológicos constituyen una característica endógena de la mayoría de las especies, que están determinados por "relojes internos" situado en el núcleo supraquiasmático (NSQ), capaces de establecer patrones rítmicos sincronizados a condicionantes externos, igualmente cíclicos, que permiten así un proceso adaptativo del ser humano a su entorno^{1,3,5}.

Sin embargo, en la década de los 90 la clona-

ción de genes reveló que el reloj biológico tiene expresión en varios tipos de células, lo que sugiere que cada órgano pueda poseer un reloj interno altamente específico, llamado reloj periférico, cuya base de regulación es idéntica al del reloj central, como se muestra en muchos de los componentes del tejido cardiovascular y hemostático (cardiomiocitos, musculatura lisa vascular, endotelio vascular), que son capaces de mantener una persistencia circadiana, independientemente de las aportaciones del NSQ^{2,3,5,16}.

Se han demostrado variaciones circadianas en la función del endotelio intacto, como son la regulación de la hemostasia primaria, la coagulación de la sangre y fibrinólisis, además del control local del tono vasomotor, que median un mecanismo cardioprotector de superficie vascular no trombogénica, y contrarresta los potenciales efectos adversos derivados de los cambios hematológicos, tanto protrombóticos como fibrinolíticos^{1,4}.

Por tanto, la integridad de la función endotelial es uno de los mecanismos homeostáticos más importantes que influyen en el riesgo cardiovascular. Asocia la disfunción endotelial, que aparece fundamentalmente en las primeras horas de la mañana y en las fases tempranas de la enfermedad coronaria, con una disfunción vasomotora que conlleva un aumento de la actividad protrombótica y vasoconstrictora, todo ello en un contexto de sinergia con otros mecanismos disparadores, tanto endógenos (aumento matutino de los niveles plasmáticos de catecolaminas, cortisol, presión arterial, frecuencia cardíaca y resistencias vasculares) como exógenos (ciclo sueño-vigilia, bipedestación o inicio de la actividad). Estos factores contribuyen de forma determinante al patrón circadiano de vulnerabilidad cardíaca que incrementa el riesgo de padecer eventos cardiovasculares en las primeras horas de la mañana^{1,4,13,18,20}.

Aunque el descubrimiento de que la actividad fibrinolítica muestra una marcada variación circadiana fue enunciado por primera vez por Fearnley en 1957³⁴, estudios recientes han establecido que algunos de los componentes del sistema fibrinolítico, como el activador tisular del plasminógeno (tPA) y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), son los componentes individuales responsables de la marcada variación circadiana de la actividad fibrinolítica en el plasma, con niveles plasmáticos de PAI-1 más altos durante la mañana y más bajos durante la tarde las cuales están estrecha e inversamente relacionados con los de niveles de tPA en el plasma, además de la variabilidad circadiana de algunos de los componentes hemostáticos^{1-3,8,9,14,17,21-23,27,28,35}.

También se han reportado variaciones circadianas clínicamente significativas en la eficacia del tratamiento trombolítico administrado en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM)^{5,6}, este conocimiento, compatible con las variaciones circadianas en los niveles de tPA y el PAI-1, sugiere una potencial mejora de la trombolisis en las horas de la tarde-noche y una tromborresistencia al tratamiento trombolítico en las horas de

la mañana, que coincide con los niveles de PAI-1 en su pico más alto^{5,6,9,10,14,17,26}. Por tanto, se obtienen mejores tasas de reperfusión cuando se administra la terapia trombolítica entre el mediodía y la medianoche respecto a la administración entre medianoche y el mediodía^{6,9,10,36}.

En este estudio se pretende analizar, según los antecedentes descritos, si la hora del día a la que se administra la terapia trombolítica en el paciente con infarto de miocardio, en un servicio de emergencias médicas (SEM) prehospitalario, puede influir en su efectividad, entendida por su capacidad de reperfusión coronaria tras la obstrucción trombótica.

Método

Estudio observacional de cohortes retrospectivo realizado en el SEM prehospitalario de la ciudad de Madrid (SAMUR-Protección Civil –PC–), entre el 1 de mayo de 2005 y el 31 de diciembre de 2011. Incluyó los pacientes atendidos en la vía pública de Madrid por unidades de soporte vital avanzado (USVA), con diagnóstico de IAM con elevación del ST (IAMCEST). Los criterios diagnósticos son los definidos por la Organización Nacional de la Salud (OMS), avalados por el *American College of Cardiology*. Dichos paciente deben cumplir criterios de adecuación individualizados al procedimiento de reperfusión precoz de SAMUR-PC (IAMCEST \leq 2 horas de evolución desde el inicio de los síntomas y que se enmarquen en el seno de los criterios de inclusión y exclusión), avalados por el Colegio de Médicos de Madrid y las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología. Fueron excluidos de la muestra aquellos pacientes sobre los que no se pudo obtener datos sobre la efectividad de la trombolisis y/o realización de la angioplastia de rescate en los tiempos reglados, así como los casos en los que se descartó un IAMCEST en el centro hospitalario, tras la realización de pruebas complementarias.

El diagnóstico de IAMCEST se realiza *in situ* por 2 facultativos presentes en el lugar de la atención (médico de la unidad de soporte vital avanzado –USVA– y el jefe de guardia), y ambos tienen que coincidir en el diagnóstico clínico y electrocardiográfico de infarto. En caso de discrepancia diagnóstica o terapéutica, se procede al contacto telefónico con el cardiólogo de guardia de la unidad coronaria de referencia para la valoración de criterios clínicos y terapéuticos individualizados. El diagnóstico clínico y electrocardio-

gráfico se completa con la determinación sanguínea urgente de marcadores de daño miocárdico (troponinas I), mediante método iSTAT (Art: 714363-04G).

La terapia trombolítica prehospitalaria del paciente con IAMCEST consiste en la administración precoz de una dosis inicial de 30 mg de enoxaparina intravenosa seguida a los 15 minutos de una dosis subcutánea de 1 mg/kg (o ajustada a edad de paciente ≥ 75 años) y una dosis única de tecteplase ajustada al peso del paciente y administrada en 10 segundos, además de la farmacoterapia común a todos los pacientes con infarto.

La recogida de datos se realizó mediante la revisión de historias clínicas y el seguimiento del preaviso hospitalario del paciente a las 24 h, realizado por un único miembro del equipo investigador, sujeto a la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal vigente. Se garantizaron los criterios éticos-científicos que marca la comisión de investigación de SAMUR-PC.

Se dividió el día en periodos de 6 horas (0-6, 6-12, 12-18 y 18-24 h) según franjas horarias definidas por cronorriesgo cardiovascular basado en la bibliografía. Se consideró como variable principal la hora del día a la que se administra la terapia trombolítica. En un análisis adicional se dividió el día en dos periodos de 12 horas (0-12 y 12-24 h). Como variable dependiente, se consideró la efectividad de la trombolisis (que se define como efectiva cuando no se realiza angioplastia de rescate tras 90 minutos postterapia trombolítica prehospitalaria, valorada por el cardiólogo de guardia de la unidad coronaria de referencia).

Se recogieron variables independientes que podrían influir en la efectividad de la terapia trombolítica como edad (< 70 o ≥ 70 años, de acuerdo al criterio mayoritario observado en la bibliografía), sexo, hora de inicio de los síntomas de infarto (hora de comienzo de síntomas según verbaliza el paciente y/o sus acompañantes, registrado por el facultativo de la USVA en la historia clínica), tiempo de evolución de infarto (tiempo desde el comienzo de los síntomas de infarto hasta la administración de terapia trombolítica), factores de riesgo cardiovascular (cardiopatía isquémica previa –cualquier presentación clínica diagnosticada mediante anamnesis o electrocardiograma–, hipertensión arterial –HTA–, dislipemia, fumador, diabetes mellitus) y área de localización de infarto (definido por las alteraciones del segmento ST en derivaciones electrocardiográficas).

La caracterización de la población de estudio se ha realizado con estadística descriptiva básica: las variables cualitativas se expresaron como porcentajes y números de casos y las variables cuantitativas como media \pm desviación estándar. La proximidad a la distribución normal de la población fue evaluada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó el test de la ji al cuadrado para analizar la relación entre las variables independientes y la efectividad de la trombolisis. El estudio multivariante se realizó mediante un modelo de regresión logística, al utilizar el modelo más adecuado y consistente resultante de la prospección realizada con las variables analizadas. La inclusión de las variables elegidas en este análisis multivariante se realizó según tuvieran significación estadística en el estudio univariante. Los resultados de las comparaciones se expresan mediante los valores *p* y *odds ratio* (OR), con su intervalo de confianza (IC) del 95% y se aceptó que había diferencias significativas cuando $p < 0,05$ o el IC del 95% de la OR excluyó el valor 1. Todos los test se realizaron con una aproximación bilateral. El paquete estadístico utilizado para el análisis de datos es el SPSS versión 17.0 para Windows.

Resultados

De los 227 pacientes que fueron diagnosticados de IAMCEST en los que se les realizó trombolisis prehospitalaria en SAMUR-PC durante el periodo de estudio, fueron excluidos 21 pacientes (13 por falta de datos concluyentes sobre la efectividad de la terapia trombolítica y/o realización de angioplastia de rescate en los tiempos reglados y 8 por quedar descartado el IAMCEST tras las pruebas complementarias intrahospitalarias). Con ello la población de estudio quedó constituida por 206 pacientes. Las características clínico-epidemiológicas de esta población se recogen en la Tabla 1.

El estudio univariante (Tabla 2) mostró que la efectividad de la trombolisis prehospitalaria se relaciona directamente con la hora del día en la que se administra la terapia trombolítica, tanto en el análisis principal, que compara la franja horaria de mayor cronorriesgo cardiovascular (6-12 h) respecto al resto de franjas horarias (0-6 h, 12-18 h, 18-24 h), como en el análisis adicional que compara la franja horaria antes del mediodía (0-12 h) y después del mediodía (12-24 h). La Figura 1 muestra que la franja horaria de 6-12 h es

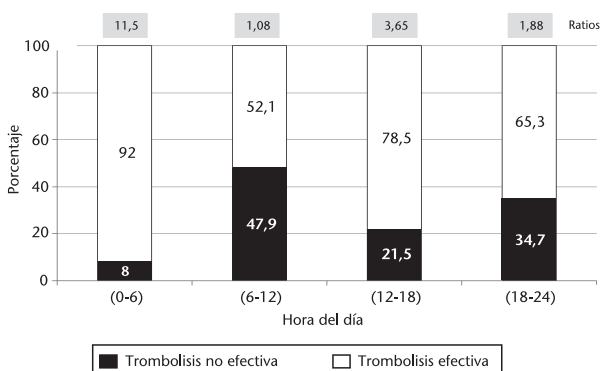
Tabla 1. Características clínico-epidemiológicas de la población de estudio

Variable	n = 206 N (%)
Sexo	
Hombre	180 (87,4)
Mujer	24 (11,5)
Edad (media ± DE)	57,57 ± 12,3
< 70 años	163 (79,9)
≥ 70 años	41 (20,1)
Hora administración terapia trombolítica (horas)	
0:01-6 h	12 (5,9)
6:01-12 h	57 (27,8)
12:01-18 h	84 (41)
18:01-24 h	52 (25,4)
Hora de inicio dolor torácico	
0:01-6 h	13 (6,3)
6:01-12 h	86 (42)
12:01-18 h	69 (33,7)
18:01-24 h	37 (18)
Tiempo evolución del infarto (media ± DE)	62,09 ± 21,5
0-30 min	11 (5,3)
31-60 min	101 (49)
61-90 min	71 (34,5)
91-120 min	23 (11,2)
Angioplastia de rescate	
Sí (trombolisis no efectiva)	65 (31,6)
No (trombolisis efectiva)	141 (68,4)
Factores de riesgo cardiovascular	
Cardiopatía isquémica previa	39 (19,1)
Hipertensión arterial	64 (31,4)
Diabetes mellitus	18 (8,8)
Dislipemia	49 (24)
Fumador	67 (32,8)
Área de localización del infarto	
Infarto anterior, anterolateral	76 (37,2)
Infarto inferior, inferoposterior, inferolateral	127 (62,8)

DE: desviación estándar.

la de una de menor ratio de efectividad de la terapia trombolítica comparada con el resto de franjas horarias del día³. En cuanto al resto de variables independientes, únicamente la cardiopatía isquémica previa como el factor de riesgo cardiovascular, se relaciona de forma independiente con la efectividad de la trombolisis prehospitalaria.

En el modelo multivariante (Tabla 3), la hora del día a la que se administra la terapia trombolítica,

**Figura 1.** Distribución proporcional y ratios de efectividad de la trombolisis por franjas horarias.**Tabla 2.** Análisis univariante del efecto de las diferentes variables independientes en la efectividad de la trombolisis prehospitalaria en el paciente con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST)

Variable	Trombolisis efectiva N (%)	Trombolisis no efectiva N (%)	p
Sexo			0,476
Hombre	120 (85,1)	60 (92,3)	
Mujer	19 (13,5)	5 (7,7)	
Edad			0,322
< 70 años	108 (77,7)	55 (84,6)	
≥ 70 años	31 (22,3)	10 (15,4)	
Hora administración terapia trombolítica			0,005
0:01-6 h	11 (7,8)	1 (1,5)	
6:01-12 h	30 (21,3)	27 (41,5)	
12:01-18 h	66 (46,8)	18 (27,7)	
18:01-24 h	34 (24,1)	18 (27,7)	
Hora administración terapia trombolítica			0,030
0:01-12 h	41 (29,1)	28 (43,8)	
12:01-24 h	100 (70,9)	36 (56,2)	
Hora de inicio dolor torácico			0,124
0:01-6 h	11 (7,8)	2 (3,1)	
6:01-12 h	57 (40,4)	29 (45,3)	
12:01-18 h	48 (34,0)	21 (32,8)	
18:01-24 h	25 (17,7)	12 (18,8)	
Tiempo evolución del infarto			0,248
0-30 min	6 (4,3)	5 (7,7)	
31-60 min	71 (50,4)	30 (46,2)	
61-90 min	45 (31,9)	26 (40,0)	
91-120 min	19 (13,5)	4 (6,2)	
Cardiopatía isquémica previa			0,003
Sí	35 (25,0)	4 (6,2)	
No	105 (75,0)	61 (93,8)	
Hipertensión arterial			0,652
Sí	45 (32,4)	19 (29,2)	
No	94 (67,6)	46 (70,8)	
Dislipemia			0,829
Sí	34 (24,5)	15 (23,1)	
No	105 (74,5)	50 (76,9)	
Fumador			0,397
Sí	43 (30,9)	24 (36,9)	
No	96 (69,1)	41 (63,1)	
Diabetes mellitus			0,697
Sí	13 (9,4)	5 (7,7)	
No	126 (89,4)	60 (92,3)	
Área de localización del infarto			0,468
Infarto anterolateral	23 (16,3)	7 (10,8)	0,291
Infarto anterior	30 (21,3)	16 (24,6)	0,925
Infarto inferolateral	12 (8,5)	10 (15,4)	0,618
Infarto inferoposterior	33 (23,4)	15 (23,1)	0,525
Infarto inferior	40 (28,4)	17 (26,2)	0,545

tica, en el rango de cronorriesgo cardiovascular (6-12 h) respecto al resto de franjas horarias, y padecer cardiopatía isquémica previa son las únicas variables predictoras independientes de no efectividad de la trombolisis prehospitalaria en la regresión logística. Así, administrar la terapia trombolítica en la franja horaria de 6-12 h respecto a la de 12-18 h, y padecer cardiopatía isquémica previa aumenta 3,7 y 5,3 veces más el riesgo de trombolisis no efectiva, respectivamente. El modelo multivariante clasifica correctamente al

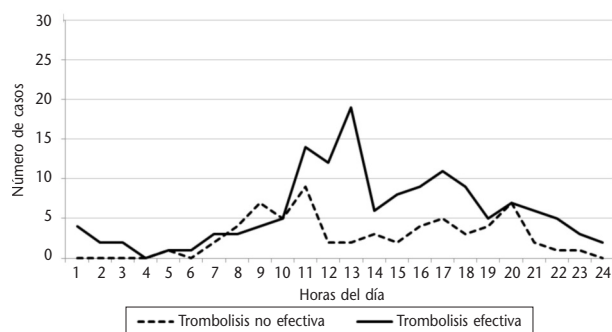


Figura 2. Distribución horaria según la efectividad de la terapia trombolítica.

84,3% de la trombolisis efectiva y queda validado por el test de Hosmer y Leveshow ($p = 0,805$).

Discusión

En primer lugar, es necesario destacar que en este estudio se recoge una perspectiva visionaria de la importancia de la cronofarmacología en el tratamiento del paciente con cardiopatía isquémica, en un medio con especial idiosincrasia, como son los SEM prehospitalarios, a diferencia de mayoría de estudios publicados que fueron realizados en servicios de urgencias hospitalarios y/o unidades de cuidados críticos^{6,7,9,17,23}. Por tanto, resulta dificultosa la comparación de resultados, al no existir estudios previos equiparables en cuanto a semejanzas por tipo de centro asistencial.

En los últimos años se han publicado numerosos estudios^{11,24,27} que muestran una variabilidad temporal en los episodios de infarto de miocardio, al reproducir durante el diapasrones circadianos endógenos con una acentuación matinal de alteraciones fisiológicas que interactúan sinérgicamente sobre la placa de ateroma vulnerable, que podrían explicar el patrón circadiano de vulnerabilidad cardiaca, al incrementar el riesgo de padecer un infar-

to de miocardio entre las 6 y las 12 horas del día. Barneto *et al.*¹¹, en un estudio previo mostraron que los pacientes atendidos con IAM por el SEM prehospitalario SAMUR-PC muestran un ritmo circadiano en la hora de inicio de los síntomas, con un pico máximo de incidencia a las 10:39 h y un valle a las 4:28 h que establece un patrón bimodal, uno matinal predominante y otro vespertino de menor amplitud.

En cuanto a las características clínico-epidemiológicas obtenidas en nuestra población de estudio hay que hacer una serie de consideraciones. El perfil demográfico (edad y sexo) de los pacientes que tras un infarto de miocardio reciben terapia trombolítica es muy similar al que describen la mayoría de estudios^{6,7,9,14,17,26,36} (mayor incidencia de infarto en hombres de mediana edad^{24,27,36} que cumplen los criterios de inclusión y exclusión para el tratamiento trombolítico). La localización inferior del IAM es la de mayor frecuencia de presentación en nuestra población, al igual que en la mayoría de referencias bibliográficas consultadas^{6,9,14,17,26}, a excepción de la de Kono *et al.*⁷ donde la localización anterior es la más frecuente.

Tanto el estudio de Kono *et al.*⁷ como el estudio TIMI³⁶ y el de Reisin *et al.*¹⁷, muestran una distribución de factores de riesgo cardiovascular muy similar a la obtenida en nuestra serie de datos: el tabaquismo y la HTA fueron los factores más prevalentes, aunque en porcentajes ligeramente inferiores a nuestra serie. La diabetes mellitus es el factor de riesgo cardiovascular menos frecuente, al igual que en nuestra población. No recogen la cardiopatía previa como factor de riesgo, por lo que no es posible su comparación.

Desde el punto de vista metodológico, en este estudio hay que destacar varios aspectos que difieren en diseño con otros de objetivos similares y de especial importancia para justificar la comparación de resultados. En la mayoría de estudios^{6,7,9,26}, se define la variable trombolisis efectiva en base a criterios angiográficos coronarios por la capacidad del agente trombolítico para permeabilizar la arteria coronaria obstruida a los 90 minutos postratamiento. Así, se establece el flujo TIMI 3 como fibrinólisis efectiva y flujo TIMI 0, 1 ó 2 como tromborresistente a la terapia trombolítica. Nuestro estudio, al ser realizado en un SEM prehospitalario y por tanto no poder disponer *in situ* de criterios angiográficos para evaluar la efectividad del tratamiento trombolítico administrado, se utilizan criterios clínicos (cese dolor torácico) y electrocardiográficos (descenso del segmento ST, al menos en un 50%) fundamentalmente, además de valores plasmáticos de enzimas cardíacas, para la con-

Tabla 3. Modelo multivariante del efecto de las diferentes variables independientes en predecir el fracaso de la trombolisis prehospitalaria en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST)

Variables	p	OR (IC 95%)
Hora administración terapia trombolítica*		
0-6 h	0,068	0,134 (0,01-1,16)
12-18 h	0,001	0,271 (0,12-0,58)
18-24 h	0,162	0,565 (0,25-1,25)
Cardiopatía isquémica previa**	0,003	5,306 (1,74-16,15)

IC: Intervalo de confianza. *La categoría de referencia es rango horario 6-12 h. **La categoría de referencia es la ausencia de cardiopatías isquémicas.

veniencia de aplicar angioplastia de rescate tras 90 minutos postratamiento, en caso de trombolisis no efectiva, todo ello evaluado por el cardiólogo de guardia de la unidad coronaria en la cual se transfiere al paciente. Únicamente, Reisin *et al.*¹⁷ evalúa la efectividad de la terapia trombolítica en base a la normalización de segmento ST como criterio único de reperfusión coronaria tras 90 minutos postratamiento. Por otro lado, estudios previos, con objetivos similares^{5,6,7,9,10,14,15,17,21,29,32} utilizan diferentes agentes trombolíticos: el tPA, la estreptoquinasa y la uroquinasa, pero no hay ningún estudio previo que utilice tenecteplase. El grupo de estudio TIMI^{9,10,36} mostró especial interés en el tenecteplase como fármaco trombolítico (debido a su resistencia 80 veces superior a PAI-1), capaz de suprimir la tromborresistencia matinal que el resto de agentes trombolíticos no habían sido capaces de contrarrestar.

En el análisis de las variables principales, hemos evaluado la efectividad de la terapia trombolítica segmentando las franjas horarias diurnas en cuatro grupo de 6 horas, para poder estudiar la tromborresistencia de la franja horaria de 6-12 h respecto al resto de franjas horarias del día y corroborar, al igual que en el estudio Barneto *et al.*, realizado en el mismo SEM prehospitalario, que la franja horaria de 6-12 h no sólo supone un periodo de mayor cronriesgo de padecer IAM, si no también un periodo de tromborresistencia al tratamiento trombolítico en el paciente con IAM-CEST. Sin embargo, en la mayoría de estudios^{6,7,9,14,23,36} se segmenta las horas del día en meridianos, desde la medianoche al mediodía y desde el mediodía hasta la medianoche, para evaluar la efectividad de la terapia trombolítica, y por ello también se hizo este análisis en nuestro estudio.

En nuestra serie de datos, ninguna de las variables demográficas (edad y sexo) se relaciona de forma independiente con la efectividad de la fibrinólisis, al igual que otros estudios^{6,7,9,17,23} que no han podido establecer esta relación, a pesar que algunos autores como Fearnley³⁴ o Buckell³⁵, en la década de los 50, apuntaban a que el aumento diurno de la actividad fibrinolítica pudiera quedar mitigada por la edad³⁵, con una correlación positiva entre los niveles de PAI-1 y la edad¹⁴. Goldhammer *et al.*²⁶ referencian marcadas diferencias cuando se compara la edad media de los pacientes con trombolisis fallidas ($71,62 \pm 6,58$) respecto a los de trombolisis exitosa ($60,52 \pm 11,9$), a favor de los pacientes más jóvenes. No encontró diferencias en las tasas de éxito de la trombolisis entre hombres y mujeres.

Revisiones bibliográficas^{3,5-7,17,23} concluyen variaciones circadianas clínicamente significativas en la efectividad del tratamiento trombolítico administrado a los pacientes con IAMCEST, independientemente del agente trombolítico empleado, con una resistencia a la trombolisis durante las horas de la mañana (0-12 am) y un resultado satisfactorio de permeabilidad coronaria en las horas de la tarde (12-24 pm). En nuestra serie de casos, se muestra un marcado patrón circadiano de eficacia trombolítica, y el periodo matinal de 6-12 es un periodo de tromborresistencia al tratamiento y mayor riesgo de fibrinólisis no efectiva, respecto al periodo de 12-18 h. Igualmente eran esperables, desde el punto de vista conceptual, diferencias significativas respecto a la franja horaria de 0-6 h, con un marcado patrón circadiano de eficacia trombolítica. Estas diferencias no pudieron concluirse, probablemente por el insuficiente tamaño de la muestra de pacientes que padecieron IAM-CEST en esta franja horaria.

La fibrinólisis exitosa ha sido considerablemente mayor de 12-24 (70,95%) de 0-12 (29,1%, $p = 0,030$) basada en criterios clínicos y electrocardiográficos, fundamentalmente. Kurnink *et al.*⁶ describen la misma tendencia exitosa, en el subgrupo de pacientes que reciben el tPA dentro de las primeras 2 h del inicio de los síntomas, [basada en criterios angiográficos de permeabilidad coronaria (TIMI 2 o 3)], aunque no significativa (65% de 0-12 h) vs (81% de 12-24 h, $p = 0,055$). Reisin *et al.*¹⁷ basado exclusivamente en criterios electrocardiográficos para evaluar la efectividad de la fibrinólisis, muestra proporciones similares a nuestros resultados, a pesar de segmentar en franjas horarias diferentes, con un beneficio claramente exitoso de administrar la fibrinólisis entre las 10-22 h (68%) vs 22-10 h (32%, $p = 0,004$).

Esta resistencia transitoria a la trombolisis durante la mañana, coincidente con el periodo de máxima incidencia de IAM, queda ampliamente justificada por fenómenos circadianos fisiopatológicos como el aumento de los niveles plasmáticos de PAI-1^{1-3,8,9,14,17,21-23,28,35}, que incrementan en más del doble los tiempo de lisis de los coágulos de la sangre³⁴, aumento de agregación y adhesión plaquetaria y viscosidad de la sangre^{1,3,6,7,13,24}, así como altas concentraciones de marcadores de generación de trombina y factores de coagulación^{3,5,8,12,17,19,31}, respecto al resto de horas del día. Ello parece contribuir a un estado de hipercoagulabilidad relativa de la sangre por la mañana, que favorece la formación de trombos y asocia una mayor incidencia de eventos trombóticos y un estado de hipocoagulabilidad durante la tarde-noche.

Según se concluye en nuestro estudio, y a pesar de los buenos presagios que se manifestaron en el estudio TIMI³⁶ respecto al tenecteplase, éste no es capaz de suprimir la tromborresistencia matinal, al igual que ocurría con otros agentes trombolíticos (tPA o estreptoquinasa), que no disponen de ningún otro estudio similar realizado con tenecteplase, para poder contrastar nuestros resultados.

En numerosos estudios referenciados^{5-7,9,17,23}, la permeabilidad coronaria es más exitosa cuanto más precozmente se administra el tratamiento trombolítico desde el inicio de los síntomas de IAM (clínicamente significativa en un periodo ≤ 2 horas). En nuestra serie de casos, la resistencia matinal a la trombolisis fue independiente del tiempo de evolución del IAM, a diferencia de los resultados de la mayoría de estudios, que pueden quedar justificados por que la terapia trombolítica en nuestro servicio de emergencias sólo se aplica, con criterios muy restrictivos de tiempos, exclusivamente a pacientes con un tiempo máximo de evolución de infarto de 2 horas tras el comienzo de los síntomas, lo cual controla este factor confusor.

Al analizar los factores de riesgo cardiovascular, numerosos estudios han reportado que individuos con antecedentes de enfermedad coronaria tienen niveles elevados de actividad PAI-1 en comparación con los sanos (estudios evidencian en más del doble) al incrementar el riesgo de trombosis coronaria^{7,9,14} y que la actividad PAI-1 aumenta durante y después del IAM, sobre todo en la mañana^{7,8,14,15,20, 21,24,25,28,30,32,33}, en parte debido a la estimulación de síntesis endotelial de PAI-1 por la activación plaquetaria. Ello puede justificar el patrón circadiano de una mayor frecuencia de aparición de IAM en la mañana y mayor eficacia de la terapia trombolítica por la tarde^{7,15}. En nuestra serie de casos, la cardiopatía isquémica previa es el único factor de riesgo que se relaciona de forma independiente con la efectividad de la terapia trombolítica: aumenta el riesgo de fibrinólisis no efectiva. Ello está en contra de lo que cabría esperar. Así pues, la dosis de tenecteplase, a pesar de su resistencia 80 veces más superior a PAI-1, no es suficiente para contrarrestar la alta inducción de síntesis de PAI-1 en el área de oclusión trombótica^{9,36}. Respecto al resto de factores de riesgo cardiovascular, ninguno de ellos se relaciona con la efectividad de la fibrinólisis, y con ligeras discrepancias respecto a las conclusiones de Kono *et al.*⁷, que describe un pico de resistencia a la trombolisis por la tarde, probablemente justificable por el gran número de fumadores en su población de

estudio, que no encontramos en nuestra serie de casos. Reisin *et al.*¹⁷, describen que ninguno de los factores de riesgo cardiovascular se relaciona con la efectividad de la fibrinólisis. Walters *et al.*¹, concluye que los pacientes diabéticos mantienen el ritmo circadiano en los niveles de PAI-1 y tPA, aunque con un estado de hiperagregabilidad plaquetaria sostenida durante el día, que puede atenuar la protección relativa de los eventos trombóticos durante la tarde y la noche.

En conclusión, la variación circadiana en la resistencia a la trombolisis es un factor de especial interés en los pacientes con IAMCEST, con importantes implicaciones terapéuticas. Los eventos cardiovasculares presentan una ritmicidad circadiana, con una incidencia máxima en las horas de la mañana, coincidente con el momento de máxima resistencia a la terapia trombolítica. Por tanto, la atención del paciente con IAMCEST requiere un tratamiento individualizado precoz, al elegir entre las diferentes opciones terapéuticas disponibles (angioplastia vs trombolisis) en función de la hora del día y riesgo hemorrágico del paciente, y ajustar las dosis de agentes líticos al patrón circadiano de eficacia.

Bibliografía

- Walters J, Skene D, Hampton SM, Ferns GA. Biological rhythms, endothelial health and cardiovascular disease. *Med Sci Monit.* 2003;9:RA1-8.
- Ohdo S. Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: chronopharmacological findings on antitumor drugs. *J Pharmacol Sci.* 2007;103:155-8.
- Montagnana M, Salvagno GL, Lippi G. Circadian variation within hemostasis: an underrecognized link between biology and disease? *Semin Thromb Hemost.* 2009;35:23-33.
- Sagripanti A, Carpi A. Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium. *Biomed Pharmacother.* 2000;54:107-11.
- Haus E. Chronobiology of hemostasis and inferences for the chronotherapy of coagulation disorders and thrombosis prevention. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59:966-84.
- Kurnik PB. Circadian variation in the efficacy of tissue-type plasminogen activator. *Circulation.* 1995;91:1341-6.
- Kono T, Morita H, Nishina T, Fujita M, Hirota Y, Kawamura K, et al. Circadian variations of onset of acute myocardial infarction and efficacy of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:774-8.
- Chrusciel P, Goch A, Banach M, Mikhailidis DP, Rysz J, Goch JH. Circadian changes in the hemostatic system in healthy men and patients with cardiovascular diseases. *Med Sci Monit.* 2009;15:RA203-208.
- Kurnik PB. Practical implications of circadian variations in thrombolytic and antithrombotic activities. *Cardiol Clin.* 1996;14:251-62.
- Braunwald E. Morning resistance to thrombolytic therapy. *Circulation.* 1995;91:1604-6.
- Barneto Valero MC, Garmendia Leiza JR, Ardura Fernández J, Casaseca de la Higuera JP, Andrés de Llano JM, Corral Torres E. Relation between myocardial infarction and circadian rhythm in patients attended in a prehospital emergency service. *Med Clin (Barc).* 2012;139:515-21.
- Kapiotis S, Jilma B, Quehenberger P, Ruzicka K, Handler S, Speiser W. Morning hypercoagulability and hypofibrinolysis. Diurnal variations in circulating activated factor VII, prothrombin fragment F1+2, and plasmin-plasmin inhibitor complex. *Circulation.* 1997;96:19-21.
- Guo YF, Stein PK. Circadian rhythm in the cardiovascular system: chronocardiology. *Am Heart J.* 2003;145:779-86.
- Angleton P, Chandler WL, Schnmer G. Diurnal variation of tissue-

- type plasminogen activator and its rapid inhibitor (PAI-1). *Circulation*. 1989;79:101-6.
- 15 Masuda T, Ogawa H, Miyao Y, Yu Q, Misumi I, Sakamoto T, et al. Circadian variation in fibrinolytic activity in patients with variant angina. *Br Heart J*. 1994;71:156-61.
 - 16 Bertolucci C, Pinotti M, Colognesi I, Foà A, Bernardi F, Portaluppi F. Circadian rhythms in mouse blood coagulation. *J Biol Rhythms*. 2005;20:219-24.
 - 17 Goldhammer E, Kharash L, Abinader EG. Circadian fluctuations in the success and efficacy of streptokinase thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Harefuah*. 1999;136:434-7.
 - 18 Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. A systematic review of the prothrombotic effects of an acute change in posture: a possible mechanism underlying the morning excess in cardiovascular events? *Chest*. 2007;132:1337-47.
 - 19 Andrews NP, Gralnick HR, Merryman P, Vail M, Quyyumi AA. Mechanisms underlying the morning increase in platelet aggregation: a flow cytometry study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1789-95.
 - 20 Otto ME, Svatikova A, Barretto RB, Santos S, Hoffmann M, Khandheria B, et al. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation*. 2004;109:2507-10.
 - 21 Huber K, Rosc D, Resch I, Schuster E, Glogar DH, Kaindl F, et al. Circadian fluctuations of plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma of patients with unstable coronary artery disease and acute myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 1988;60:372-6.
 - 22 Kluff C, Jie AF, Rijken DC, Verheijen JH. Daytime fluctuations in blood of tissue-type plasminogen activator (t-PA) and its fast-acting inhibitor (PAI-1). *Thromb Haemost*. 1988;59:329-32.
 - 23 Garmendia-Leiza J, López-Messa JB, Andrés-de-Llano JM, Alberola-López C, Ardura-Fernández J. Differential circadian rhythms in myocardial infarction according to its extent by electrocardiogram. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:641-6.
 - 24 Sakata K, Hoshino T, Yoshida H, Ono N, Ohtani S, Yokoyama S, et al. Circadian fluctuations of tissue plasminogen activator antigen and plasminogen activator inhibitor 1 antigens in vasospastic angina. *Am Heart J*. 1992;124:854-60.
 - 25 Thøgersen AM, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, Weinehall L, Huhtasaari F, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation*. 1998;98:2241-7.
 - 26 Kharash LM, Goldkammer EI, Abinader EG. The clinical aspects of thrombolytic therapy with streptokinase in myocardial infarct. *Ter Arkh*. 1996;68:53-7.
 - 27 López Messa JB, Garmendia Leiza JR, Aguilar García MD, Andrés de Llano JM, Alberola López C, Ardura Fernández J; Grupo de Estudio ARIAM. Cardiovascular risk factors in the circadian rhythm of acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:850-8.
 - 28 Chen ZY. A study on the circadian variation of tissue-type plasminogen activator and its rapid inhibitor inpatients with coronary heart disease. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 1993;21:163-4.
 - 29 Reisin LH, Pancheva N, Berman M, Khalameizer V, Jafari J, Yosefy C, et al. Circadian variation of the efficacy of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction-isn't the time ripe for cardiovascular chronotherapy? *Angiology*. 2004;55:257-63.
 - 30 Osmancik P, Kvasnicka J, Widimsky P, Tarnok A. Diurnal variation of soluble E-selectin, and intercellular adhesion molecule-1 in patients with and without coronary artery disease. *Cardiology*. 2004;102:194-9.
 - 31 Fujimura A, Ohashi K, Ebihara A. Daily variations in platelet aggregation and adhesion in healthy subjects. *Life Sci*. 1992;50:1043-7.
 - 32 Fujita M, Araie E, Yamanishi K, Miwa K, Kida M, Nakajima H. Circadian variation in the success rate of intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1993;71:1369-71.
 - 33 Munkvad S. Fibrinolysis in patients with acute ischaemic heart disease. With particular reference to systemic effects of tissue-type plasminogen activator treatment on fibrinolysis, coagulation and complement pathways. *Dan Med Bull*. 1993;40:383-408.
 - 34 Fearnley GR, Balmforth G, Fearnley E. Evidence of a diurnal fibrinolytic rhythm; with a simple method of measuring natural fibrinolysis. *Clin Sci (Lond)*. 1957;16:645-50.
 - 35 Andreotti F, Kluff C. Circadian variation of fibrinolytic activity in blood. *Chronobiol Int*. 1991;8:336-51.
 - 36 Toller GH, Muller JE, Stone PH, Forman S, Solomon RE, Knatterud GL, et al. Modifiers of timing and possible triggers of acute myocardial infarction in the Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase II (TIMI II) Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1049-55.

Circadian modulation of effectiveness in prehospital thrombolysis

Barneto Valero MC, Jose Ramón Garmendia Leiza JR, Andrés De Llano JM, Corral Torres E, García De Buen JM, Alfonso Blas De Blas A

Objective: To study whether time of day influences the effectiveness of prehospital thrombolysis in patients who have had acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI).

Methods: Observational study of retrospective cohorts. We included patients diagnosed with STEMI who received early application of prehospital thrombolytic therapy. The main variable studied as an independent predictor of effectiveness was the time of day the thrombolytic agent was administered; this variable was studied in 6-hour periods and 12-hour periods. Additional independent variables were patient age and sex, onset of chest pain, duration of pain from onset until administration of the thrombolytic agent, cardiovascular risk factors, and location of infarction. Data were extracted from patient records and ambulance pre-alert calls in the next 24 hours.

Results: Two hundred six patients were studied. The 2 independent variables that predicted the effectiveness of prehospital thrombolysis were administration of the thrombolytic agent at a time of day within the period of greatest cardiovascular risk (6 AM to 12 noon) in comparison with the other time frames (12 midnight to 6 AM, 12 noon to 6 PM and 6 PM to midnight) (odds ratio [OR], 2.46; 95% CI, 1.30-4.64; $P=.005$) and history of ischemic heart disease (OR, 5.30; 95% CI, 1.74-16.15; $P=.003$).

Conclusions: We found that circadian rhythm had a clinically significant effect on the effectiveness of prehospital thrombolysis in STEMI patients. The effect was present regardless of which thrombolytic agent was used. The greatest resistance to therapy was observed in the morning hours between 6 AM and 12 noon. The response was greater in the remaining time frames and greatest in the hours between noon and 6 PM. [*Emergencias* 2013;25:255-262]

Key words: Myocardial infarction. Thrombolysis. Circadian rhythm. Prehospital emergency health services.