

Capítulo 13

TRATAMIENTO DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Carlos D. Tajer, Víctor Mauro y Adrián Charask

INTRODUCCIÓN

Epidemiología y definiciones

El infarto agudo de miocardio (IAM) es una enfermedad de elevada incidencia y mortalidad aguda. De acuerdo a proyecciones recientes, podemos estimar un número de infartos hospitalizados anuales para el año 2.005 en Argentina de 42.000, correspondiendo el 75% a formas con elevación del segmento ST (1-2). La mortalidad aguda del infarto internado es del 9-11% (3) y debe estimarse un número similar de muertes en la etapa pre-hospitalaria. El tratamiento del infarto con elevación del segmento ST ha sido investigado en ensayos clínicos randomizados que han incluido centenares de miles de pacientes, lo que nos permite contar en la actualidad con una serie de recursos terapéuticos validados de gran impacto clínico.

El primer avance revolucionario fue la creación de las Unidades Coronarias a comienzos de la década del 60, que llevó a la internación precoz, con una gran eficacia en el tratamiento de las complicaciones, en particular la reducción de la muerte por arritmias. En la década del 70 los infartos se trataban de acuerdo a sus complicaciones, no existía ninguna estrategia válida de intervención precoz en la fase aguda, en la que el tratamiento se orientaba al alivio del dolor y al alta el paciente no recibía tratamientos farmacológicos y sólo recomendaciones higiénico dietéticas. Sobre el impulso conceptual de la comprensión del rol de la trombosis en la perpetuación de la isquemia en las primeras horas de evolución se sumó la revolucionaria introducción de los "ensayos de grandes dimensiones para responder preguntas sencillas" como principal herramienta de investigación. Contamos hoy con diferentes estrategias de reperfusión, antiplaquetarias, anticoagulantes, fármacos orientados a la prevención de las recurrencias y remodelación entre otras, con el agregado de que la eficacia de la mayoría de ellas está demostrada en términos de mortalidad durante la fase aguda y en los primeros años de evolución.

En el 2.007 se publicó la propuesta de una nueva Definición Universal de infarto (4) que discutimos con detalle en el capítulo de angina inestable.

Para los fines de la emergencia, los pacientes con dolor precordial prolongado (o equivalentes) y sospecha de IAM se tratan de acuerdo a los cambios electrocardiográficos, la persistencia de los síntomas y el tiempo de evolución. Este capítulo se concentrará en los pacientes con IAM y elevación del segmento ST, en particular en las primeras horas de evolución. En ese momento evolutivo los pacientes comparten una fisiopatología común, en la gran mayoría una oclusión total de un vaso mayor, y su principal riesgo son las arritmias ventriculares precoces en la fase prehospitalaria y el daño miocárdico extenso que se asocia a insuficiencia cardíaca en la evolución. Dos terceras partes de las muertes por IAM son atribuidas a falla de bomba relacionada con infartos extensos mientras que la segunda causa de muerte son las complicaciones mecánicas, en particular en pacientes añosos.

Desde el punto de vista práctico la conducta es guiada esencialmente por las horas de evolución (fase aguda que comprende las primeras 12 horas y luego la evolutiva), y las características electrocardiográficas. Esta delimitación en horas es tentativa, dado que con frecuencia el dolor referido ha tenido momentos de alivio e intensificación por lo que no es posible establecer el momento exacto del comienzo del infarto, y es conveniente considerar como "agudos" los pacientes que con más de 12 horas de evolución persisten con dolor y elevación del segmento ST.

En la **Tabla 1** describimos una clasificación sencilla del ECG del IAM que ha sido evaluada en forma prospectiva en una encuesta realizada por la Sociedad Argentina de Cardiología (5).

Tabla 1
<p>Clasificación al ingreso (de acuerdo a los cambios en la repolarización)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevación del segmento ST • Depresión del segmento ST <ul style="list-style-type: none"> • Cambios de la onda T • Sin cambios o normal • Bloqueo de rama izquierda
<p>Clasificación evolutiva (de acuerdo al desarrollo de nuevas ondas Q y la repolarización)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarto con Q • Infartos no-Q <ul style="list-style-type: none"> -Tipo T -Tipo depresión del ST (subendocárdico) -Sin cambios

Algunos conceptos prácticos que aclaran esta clasificación:

- 1) *Ingreso*: Las conductas terapéuticas son seleccionadas de acuerdo a los cambios de la repolarización:
 - a) Elevación persistente del segmento ST o bloqueo de rama izquierda: estrategias de reperfusión, fibrinolíticos o angioplastia.
 - b) Depresión del segmento ST: conducta escalonada: b1) dado que la depresión del segmento ST es una manifestación habitual de desbalance consumo/aporte en ausencia de oclusión aguda, debe explorarse la existencia de causas desencadenantes, como taquiarritmias, anemia, síndrome infeccioso o hipertensión arterial entre otras; b2) Si no existen causas secundarias de angina, el tratamiento se enfoca como una angina inestable grave (nitroglicerina, heparinas de bajo peso molecular, clopidogrel y angiografía precoz).
 - c) otros cambios electrocardiográficos: se discuten en el capítulo de angina inestable.
- 2) *En la evolución*, la mayoría de los infartos con onda Q provienen del grupo con elevación del segmento ST. Sin embargo, el 20% de los infartos con elevación del ST no desarrollan ondas Q y esta cifra se eleva al 30% si al ingreso no se observaban ya ondas Q. Este infarto sin onda Q, producto de una reperfusión espontánea, inducida o la protección del miocardio por algún otro mecanismo (colaterales, etc.) tiene una identidad diferente de la de aquellos con depresión del ST al ingreso o sin cambios (6). A su vez, el 10% de los infartos con depresión del segmento ST desarrollan ondas Q en su evolución. De tal manera que debemos considerar inadecuada la denominación de infartos Q o no Q en la etapa aguda al ingreso. Es preferible actuar de acuerdo a las alteraciones de la repolarización y esperar la evolución para la clasificación definitiva para determinar la extensión y tipo de daño miocárdico.
El ECG sigue constituyendo la herramienta que guía la conducta inicial en el IAM lo que resalta la necesidad de un entrenamiento en el análisis del ECG de los síndromes isquémicos agudos por parte de los médicos generales que asisten en los sistemas de atención primaria y emergencias.

Multiplicidad y superposición de tratamientos útiles

En las conclusiones del capítulo discutiremos con mayor detalle la complejidad de la selección de las conductas. Sin embargo quisiéramos que el lector aborde la lectura con la idea de que la evaluación de cada estrategia individual se asemeja más a la discusión de un ingrediente y sus cualidades en la preparación de un plato exquisito que la pieza de un rompecabezas único. Algunos ingredientes aún muy útiles individualmente quedarán afuera del modelo final, dependiendo de que otras estrategias se estén adoptando.

Esta complejidad es debida a la profusión de tratamientos útiles pero cuya superposición puede llevar a un efecto menos beneficioso o paradójicamente perjudicial. Un ejemplo fue observado en el ensayo ISIS-4 (7), en

el cual se evaluaron en forma factorial tres tratamientos potencialmente hipotensores: sulfato de magnesio intravenoso, nitratos en parche y captopril. Una de las principales complicaciones del sulfato de magnesio fue la inducción de un mayor número de episodios de hipotensión severa o shock, en particular cuando se asociaba con los otros tratamientos. Sobre la base de la evidencia individual, podríamos combinar nitroglicerina, β -bloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora en las primeras horas, pero sin un adecuado escalonamiento clínico la combinación podría ser peor que cada uno de sus aportes individuales. Asimismo tenemos evidencias recientes de la utilidad del clopidogrel y la heparina de bajo peso en forma independiente como coadyuvantes de la trombolisis pero no evaluados en conjunto. Su asociación podría eventualmente acentuar su riesgo hemorrágico y limitar el beneficio clínico.

Con este espíritu comenzaremos la discusión de los agentes individuales y las evidencias disponibles.

ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA

Aspirina

La evidencia proveniente del metaanálisis de ECR indica que, durante la fase aguda del infarto de miocardio, la aspirina (en dosis de 160 mg) administrada sin demora al ingreso reduce el riesgo de muerte, reinfarto y ACV. Casi la totalidad del beneficio observado fue aportado en un solo estudio y por lo tanto ese es el régimen recomendado.

Beneficios

La administración precoz de aspirina durante la fase aguda del infarto reduce en forma notable la mortalidad y, durante la evolución, la posibilidad de re-infarto y de ACV. En un metaanálisis –el Antiplatelet Trialists Collaboration (8)– se resumieron los resultados de los 15 estudios con aspirina en la fase aguda del infarto, aunque casi la totalidad de la información proviene del ensayo ISIS-2 (9). En resumen, el tratamiento con aspirina durante 1 mes evitó 13 reinfartos no fatales ($p < 0,0001$), 23 muertes de causa vascular ($p < 0,0001$) y 2 ACV no fatales ($p = 0,02$) cada 1.000 pacientes tratados respectivamente. Asimismo su empleo fue seguro ya que no se incrementaron las hemorragias graves (0,3 vs. 0,21%). Con la intención de lograr una absorción adecuada, se prefiere utilizar aspirinas sin protección entérica. En el estudio ISIS-2 utilizaron 161 mg de aspirina con protección entérica pero masticada. A diferencia de la trombolisis, el beneficio se mantiene aún en pacientes que la reciben luego de las 12 horas de evolución. No se ha evaluado en estudios de grandes dimensiones la vía intravenosa sobre eventos clínicos, pero en el estudio RAPT (10) una dosis de 250mg IV logró a la hora una total abolición de los niveles de tromboxano A₂. El objetivo primario del uso de la aspirina fue prevenir el re-infarto, evento en el cual se consideraba de importancia la agregación plaquetaria. Sin embargo, el hallazgo sorprendente de la reducción muy precoz de la mortalidad permitió jerarquizar el rol de la agregación durante la fase aguda y luego de la trombolisis.

Comentarios

La aspirina es una medicación de gran eficacia durante la fase aguda del infarto o frente a la sospecha del mismo (no se requiere trazado electrocardiográfico para su indicación, dado que su beneficio se extiende a todo tipo de infarto e, inclusive, a la angina inestable). Debe ser administrada en dosis no menores de 160 mg, la utilizada en el ISIS-2. No contamos aún con herramientas clínicas que nos permitan evaluar la respuesta a la aspirina, de tal manera que su uso es a dosis fija. En pacientes crónicos se está evaluando la denominada “resistencia a la aspirina” y sus implicancias clínicas, pero el monitoreo de la actividad antiplaquetaria, aunque factible, aún no ha sido aplicado a las cardiopatías agudas.

Clopidogrel

El clopidogrel asociado a la aspirina se asocia a reducción de la mortalidad (efecto de pequeña magnitud: 5 cada 1.000 pacientes tratados) y de la incidencia de reinfarto e isquemia recurrente. Toda la información clínica proviene de un ensayo de muy grandes dimensiones desarrollado en China, en el cual la mayoría de los pacientes fue tratada con uroquinasa y de un estudio de menores dimensiones con puntos finales

angiográficos. La dosis utilizada en el mega-ensayo fue de 75 mg al ingreso y luego 75 mg por día durante la fase hospitalaria. Las recomendaciones actuales proponen su utilización en todos los pacientes con IAM dentro de las 24 hs de evolución, tratados con reperfusión farmacológica o no, por al menos 14 días. El ensayo fisiopatológico evaluó el uso de 300 mg al ingreso y luego 75 mg de mantenimiento, con ventajas en la permeabilidad angiográfica a las 48-92 hs., pero la seguridad y eficacia de esta dosis no ha sido estudiada en poblaciones amplias con infarto y trombolisis.

Estudio CLARITY TIMI-22 (11)

El estudio incluyó 3.491 pacientes con IAM candidatos a trombolisis y trató en forma randomizada doble ciego a 1.752 pacientes con clopidogrel (300 mg inicial y luego 75 mg día) y a 1.739 pacientes con placebo. El punto final principal fue un evento combinado angiográfico-clínico: vaso ocluido a las 48-92 horas (media 84 hs.), reinfarto o muerte previa al cateterismo. El resultado fue favorable al clopidogrel: 15% vs. 21,7%, a expensas del nivel de flujo TIMI-III (vaso responsable de infarto ocluido 11,7 vs. 18,4%) sin diferencias en la incidencia de infarto precoz 2,5 vs. 3,6%, RR 0,7 (IC 95% 0,47 a 1,04) ni muerte 2,6 vs. 2,2% RR 1,17 (IC 95% 0,75 a 1,82). Tomando en cuenta toda la evolución hospitalaria la incidencia de reinfarto se redujo: 4,1% con clopidogrel vs. 5,9% con placebo (RR 0,69), sin diferencias en la mortalidad cardiovascular (4,4 vs. 4,5%), y con tendencia a reducción en la necesidad de revascularización por isquemia recurrente (3,5 vs. 4,5%). A pesar del uso prácticamente universal de heparina intravenosa o de bajo peso molecular, la incidencia de hemorragia mayor fue de 1,9% vs. 1,7%, sin diferencias incluso durante el día del cateterismo. Este estudio permite hacer algunas inferencias fisiopatológicas que pueden extenderse quizá a la aspirina: El beneficio no puede atribuirse a un efecto lítico (como se ha postulado con los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa) sino por evitar la reoclusión. En efecto, en el CLARITY se observó que: 1) no hubo diferencias significativas comparando el clopidogrel con el placebo en la resolución temprana del ST asociado a cualquiera de los TL empleados (en el 65% de los casos fibrinoespecíficos) y 2) su mayor impacto clínico estuvo precisamente centrado en aquellos pacientes que tuvieron resolución parcial o completa del ST (>70%) luego de la administración de los TL. Asimismo, en el análisis multivariado, la administración del clopidogrel fue un predictor independiente de mayor permeabilidad tardía, no así el TL empleado (12).

En la editorial publicada en forma simultánea (13), el valor del estudio fue cuestionado en diferentes aspectos: a) la población elegida tenía baja mortalidad (4,5%) por haber seleccionado pacientes de bajo riesgo; b) complejas definiciones del reinfarto: cualquier aumento de la CK-MB o troponina, momento del evento < o > 18hs de la instauración del tratamiento, aumento de la CK-MB >3 veces en caso de angioplastia o >10 en los casos de cirugía, c) de acuerdo al criterio médico, a la mitad de los pacientes en cada grupo se les realizó una angioplastia luego de la CCG, efectuada más precozmente en el grupo placebo (mediana 2,9 vs. 3,2 días; p=0,003) y con peor evolución ¿sesgo de selección?, d) inadecuado uso de clopidogrel, habida cuenta que previamente a la angioplastia, el 77% de los pacientes del grupo activo recibió nueva carga de clopidogrel (300 mg) mientras que 1 de 4 pacientes en el grupo placebo no recibió dosis alguna previa a la angioplastia, e) las diferencias en evolución clínica surgieron luego del cateterismo (en esa etapa 57% de los pacientes fueron angioplastiados y 6% operados con cirugía de by pass coronario sin diferencias entre los dos grupos, y el 46% recibió en forma abierta clopidogrel en ambos grupos), f) el pretratamiento con clopidogrel favorece el resultado de la angioplastia y los autores no describen si la reducción de reinfarto fue peri-procedimiento; g) no tuvo impacto sobre la mortalidad cardiovascular. La mortalidad total, que tenía una tendencia negativa para el clopidogrel en los primeros días, (no se informa al mes en la publicación); h) la evaluación sólo tendría significado clínico si se aplica un esquema similar: trombolisis y angiografía con conducta "definitiva" a las 48 horas, que hoy en día no se asemeja a la práctica. Sin embargo, los resultados fueron respaldados por el estudio que discutimos a continuación.

Estudio COMMIT/CSS-2

Fue desarrollado íntegramente en China, incluyendo pacientes con elevación del segmento ST o bloqueo de rama izquierda con menos de 24 horas de evolución (demora promedio 10 hs); sólo el 34% de los pacientes arribó dentro de las 6 horas iniciales de evolución (14).

El 49,7% recibió trombolíticos, en su mayoría urokinasa. Se incluyeron 22.960 pacientes en el grupo clopidogrel (75 mg al ingreso y luego la misma dosis diaria durante la estadía hospitalaria o hasta alcanzar cuatro semanas -promedio 15 días) y 22.891 pacientes en el grupo placebo. Ambos grupos recibieron aspirina 162 mg diarios. El punto final principal, mortalidad intrahospitalaria, fue favorable al clopidogrel: redujo la mortalidad total en un 7% (7,5 vs. 8,1%; OR 0,93; $p=0,03$), RRA 0,6% (IC 95% 0,05 a 1,03), $p<0,03$, y el reinfarto en un 14% (2,1 vs. 2,4%; $p=0,02$) así como también la incidencia del punto final combinado muerte, infarto y ACV: 9,2 vs. 10,1% (OR 0,91; IC 95% 0,86 a 0,97), $p=0,002$, siendo significativo ya en las primeras 24hs de su administración. No hubo diferencias en la incidencia de ACV (0,9 vs. 1,1%) ni hemorragias mayores (0,58 vs. 0,55%). En los subgrupos analizados, el beneficio no se modificó de acuerdo al género o grupo etario. Se observó una tendencia a mayor beneficio con la mayor precocidad de internación y con el uso de trombolíticos (Tabla 2).

Eventos	Clopidogrel 22.960 p		Placebo 22.891 p		p	RRA	IC 95%
	N	%	N	%			
Muerte	1.728	7,53	1.846	8,06	0,032	0,54	0,05 a 1,03
Muerte/IAM/ACV	2.125	9,26	2.311	10,10	0,002	0,84	0,30 a 1,38
Reinfarto	482	2,10	553	2,42	0,023	0,32	0,04 a 0,59
ACV	216	0,94	249	1,09	0,116	0,15	-0,04 a 0,33
ACV isquémico	162	0,71	192	0,84	0,103	0,13	-0,03 a 0,29
ACV hemorrágico	55	0,24	55	0,24	0,987	0,00	-0,09 a 0,09
Hemorragia mayor	134	0,58	124	0,54	0,548	0,04	-0,18 a 0,10

Comentarios y resumen de ambos estudios

El CLARITY es un estudio fisiopatológico, dado que el componente principal del punto final combinado fue la permeabilidad angiográfica a las 48 horas, con una baja incidencia de mortalidad y reinfarto que hacían imposible encontrar diferencias. El grupo globalmente tuvo una baja mortalidad cardiovascular, de 4,5%, indicando que eran pacientes seleccionados de bajo riesgo (curiosamente en la publicación no se refirió la incidencia de muerte global, pero como la tendencia inicial fue negativa asumimos que también la global lo fue). La incidencia de reinfarto no puede considerarse un punto final duro, dado la vaguedad y confusión en las definiciones, en particular en el período peri angiografía-angioplastia. El editorial acompañante a su publicación resalta el hecho de que sus resultados en sí mismos no son lo suficientemente sólidos para justificar el uso del clopidogrel en forma rutinaria. El estudio CLARITY fue diseñado como una exploración fisiopatológica que acompañaría a los resultados del estudio COMMIT de grandes dimensiones.

El COMMIT demostró una reducción de la mortalidad "pequeña" en términos absolutos, que en los más de 45000 pacientes incluidos alcanza un nivel de significación limítrofe de $p=0,03$. Para establecer el aporte clínico que podría esperarse, podemos utilizar la reducción absoluta de riesgo con su intervalo de confianza: 5,4 muertes cada 1.000 pacientes tratados, IC 95% de 0,5 a 10 por mil (NNT 136). Si consideramos el punto final principal de muerte, infarto o ACV el efecto cuantitativo es algo mayor: 8,4 cada 1.000, con un IC 95% de 3 a 13 por mil. Surgen algunos interrogantes acerca del modo de empleo y seguridad de la droga al analizar la frecuencia de hemorragia grave en ambos estudios ya que fue tres veces mayor en el estudio CLARITY: 1,9 vs. COMMIT: 0,58%, teniendo en cuenta que la población del CLARITY era más joven: 1) en el CLARITY todos los pacientes recibieron TL mientras que en COMMIT la mitad, 2) en el CLARITY el 70% de los pacientes recibieron TL fibrinoespecíficos (asociados a HNF por 48hs) mientras que en el COMMIT sólo se utilizó en el 6%, 3) el CLARITY empleó una dosis de carga de clopidogrel (300 mg) mientras que en el COMMIT no, 4) en el CLARITY se efectuó ATC en el seguimiento al 50% de los pacientes mientras que en el COMMIT menos del 5% de la población fue angiografiada. 5)

en el COMMIT el diagnóstico de ACV hemorrágico o isquémico fue basado en la probabilidad clínica con una baja utilización de métodos complementarios (tomografía o resonancia) lo cual puede haber determinado un subdiagnóstico del evento. La ventaja del COMMIT respecto al CLARITY es clara en términos de validez externa, es decir, en la posibilidad de extender sus conclusiones a nuestra práctica cotidiana: la mortalidad general fue similar a la actual del infarto (8% en el grupo placebo), el trombolítico utilizado fue la uroquinasa (de perfil farmacológico similar a la estreptoquinasa) y la tasa de hemorragias fue muy baja. El beneficio fue homogéneo de acuerdo a sexo y edad, con una tendencia a mayor reducción en los pacientes ingresados con pocas horas de evolución (hasta 12 hs) y en los que recibieron trombolíticos. El sustento fisiopatológico lo aporta el CLARITY: logra menor tasa de oclusión del vaso responsable del infarto (contribución a la reperfusión inicial o prevención de la reclusión precoz) y mejora la perfusión tisular.

Como conclusión podríamos considerar que el clopidogrel se incorpora al arsenal terapéutico "basado en evidencias" ya que reduce la mortalidad del infarto, en particular en los pacientes que han recibido trombolisis, con un nulo incremento de la tasa de hemorragias. En la encuesta SAC 2005 efectuada en nuestro país a poco de la publicación del estudio, se observó una similar proporción de empleo (38%) en los pacientes tratados con TL o sin reperfusión. En el Consenso efectuado por la SAC (2.005) (15) esta droga es categorizada como clase I para el tratamiento del IAM <12 hs de evolución con o sin tratamiento de reperfusión asociado. Asimismo en las recomendaciones del AHA/ACC (16) el clopidogrel (75 mg/día, sin dosis de carga) ha sido categorizado como de indicación clase I-A en las primeras 24 hs del IAM asociado tanto al tratamiento trombolítico como cuando ninguna estrategia de reperfusión sea utilizada durante al menos 14 días.

Duración del tratamiento y dosis inicial

La duración del tratamiento fue muy breve, sólo durante la etapa hospitalaria por lo que este debería ser el período indicado; carecemos de datos superada esta etapa en este contexto particular. Diferentes investigaciones han demostrado que en los primeros meses el número de vasos que se ocluyen espontáneamente con o sin infarto es del 25-30%, lo que especulativamente motivaría a prolongar el tratamiento, pero no hay evidencias al respecto con el clopidogrel. Las recomendaciones del AHA/ACC consideran razonable (aunque sin evidencia consistente) continuarlo hasta el año (Clase IIA, evidencia C) basado sobre su utilidad en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST.

La dosis inicial fue de 75 mg en el COMMIT/CSS-2 y 300 mg en el CLARITY. En ambos estudios la incidencia de hemorragias no fue mayor en el grupo clopidogrel, pero el número de pacientes incluidos en el Clarity es reducido y en un contexto diferente del de la práctica clínica habitual. Conceptualmente, el efecto antiplaquetario es más precoz a mayor dosis, y en la fase aguda como coadyuvante de trombolisis sería deseable la mayor dosis. Sin embargo, no conocemos con certeza su margen de seguridad, y el beneficio del fármaco es sólo marginal y podría ser sensible a un pequeño cambio en la incidencia de complicaciones (por ejemplo, si aumentara sólo en 3 por mil la incidencia de ACV hemorrágico, neutralizaría casi por completo la ventaja de 5 por mil en mortalidad). Por el momento, en la práctica masiva, si se indica es nuestra opinión que debería preferirse por seguridad la dosis baja inicial. En los pacientes añosos (>75 años) los autores del consenso AHA/ACC no recomiendan la dosis de carga de 300 mg, a excepción de aquellos en que la estrategia de reperfusión elegida sea la ATC primaria. Dados los resultados positivos de la heparina de bajo peso molecular con un mucho mayor impacto sobre la mortalidad, la articulación de ambos tratamientos es algo compleja y su combinación puede aumentar el riesgo hemorrágico. Discutiremos el tema en la sección de heparinas.

NITROGLICERINA INTRAVENOSA, NITRATOS ORALES Y PARCHES

Nitroglicerina intravenosa

Frente a todo dolor precordial con elevación del segmento ST deben indicarse nitratos sublinguales o, ante su imposibilidad, nitroglicerina intravenosa para diferenciar el diagnóstico entre espasmo coronario y sospecha de IAM. El único estudio multicéntrico de grandes dimensiones que comparó nitroglicerina intravenosa por 24-48 horas con control no demostró beneficios sobre la morbimortalidad, pero el 40% de los

pacientes del grupo control fue tratado con nitroglicerina por motivos clínicos: persistencia de dolor y elevación del ST, insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial. Este cruzamiento dificultó la interpretación de los resultados. Conceptualmente puede afirmarse que el uso de nitroglicerina intravenosa debe restringirse a pacientes con motivos clínicos (40-50%) sin beneficio adicional de extenderlo a todos.

La nitroglicerina y los nitratos derivados ejercen múltiples efectos hemodinámicos sistémicos (vasodilatación arterial y venosa, disminución de la pre y poscarga) y a nivel del lecho coronario (vasodilatadores selectivos de las grandes arterias epicárdicas y colaterales a baja dosis, y también sobre el lecho distal a dosis más elevadas). Su extraordinario efecto para el control de las crisis anginosas ha llevado a su evaluación en la fase aguda del infarto. En la misma definición de IAM en muchos estudios con trombolíticos se contempla la presencia de un "dolor precordial prolongado con elevación del segmento ST que no ceda luego de la administración de nitratos sublinguales". El efecto sobre el IAM en curso es más controvertido y los grandes ECR han aportado datos sólidos en algún aspecto (muy escaso valor de los nitratos orales profilácticos o parches luego de las primeras horas de evolución) pero que han generado confusión en otros, como el valor de la nitroglicerina intravenosa durante la fase hiperaguda.

Beneficios

En un metaanálisis sobre 2.013 pacientes (17) previo a la era trombolítica, Yusuf y col. revisaron en forma conjunta los estudios randomizados con nitroglicerina o nitroprusiato de sodio. Los autores observaron una reducción significativa de la mortalidad del 18% en el grupo control al 12% en el grupo tratado RRR 33% (IC 95% 18 a 49%). Para la nitroglicerina la reducción fue del 45% frente al 23% con nitroprusiato. Los infartos incluidos en estos estudios eran de moderada o gran extensión, en muchos casos complicados con insuficiencia cardíaca, lo que se reflejó en la elevada mortalidad del grupo control. Estas observaciones, sumadas a la valoración clínica del cese del dolor y caída del segmento ST en un reducido grupo de pacientes (5-10%), la mejoría del dolor o del ST aún sin resolución en el 40-50% y la posibilidad de un fácil control de la presión arterial cuando está elevada, han llevado a un uso muy difundido de la nitroglicerina intravenosa. Sin embargo, en el estudio de mayores dimensiones en que fue evaluada en la era trombolítica, el GISSI-3 (18), el beneficio de la nitroglicerina fue escaso o nulo: la muerte ocurrió en 617/9.453 (6,5%) pacientes asignados a nitratos vs. 653/9.442 (6,9%) en el grupo control, diferencia no significativa. El diseño del estudio puede quizá aclarar este resultado: la indicación en el grupo nitratos era de nitroglicerina intravenosa durante las primeras 24 horas, continuando luego con parches de nitroglicerina, contra el no uso de nitroglicerina ni parches "salvo cuando el médico lo considerara necesario" (recordemos que el uso endovenoso era abierto, no doble ciego). De esta manera, el 40% de los pacientes asignados al grupo control recibió nitroglicerina intravenosa y, en el 90% de ellos, los médicos refirieron la presencia de angina, hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca como causa de su indicación. Puede concluirse que la utilización sistemática de nitroglicerina intravenosa en pacientes que no presentan angina, hipertensión ni signos de insuficiencia cardíaca no aporta beneficios respecto del control. Nada puede concluirse sobre el cruzamiento ("cross-over") no planificado del 40% de la población con criterios clásicos para su uso, salvo que es muy difícil estudiar un tema fuertemente arraigado en la comunidad médica con aparentes evidencias clínicas de beneficio.

Daños

El uso de nitroglicerina intravenosa en el IAM no está exento de riesgo y puede asociarse con hipotensión arterial y acentuación de los signos de isquemia. Esto se debe a que, cuando la dosis utilizada es elevada y se desarrolla hipotensión, predomina su efecto vasodilatador arterial que puede disminuir el aporte de flujo anterógrado y colateral; su acción vasodilatadora coronaria en el lecho arteriolar puede inducir redistribución de flujo hacia las zonas menos isquémicas, fenómeno denominado habitualmente "robo coronario". Se aconseja titular la nitroglicerina cada 5 ó 10', comenzando con 10 gammas/minuto e incrementando de a 10 gammas hasta alcanzar la resolución de los síntomas o caída de la presión arterial sistólica de un 10% (o normalización de la misma si estaba elevada). Dado que el efecto venodilatador y vasodilatador coronario proximal es selectivo,

cuando se comienza a detectar efecto vasodilatador arterial (caída de la presión) los efectos a nivel coronario y venoso ya son máximos.

Comentarios

No existen evidencias en grandes estudios con asignación aleatoria a favor, pero tampoco en contra, del uso de nitroglicerina intravenosa. Sí contamos con evidencias provenientes de pequeños ensayos controlados en cuanto a reducción de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca, y mejoría de los índices clínicos y electrocardiográficos de isquemia. La nitroglicerina puede recomendarse en el IAM en la medida en que el paciente persista con signos de isquemia (angor y/o elevación del segmento ST), hipertensión arterial y/o con signos de insuficiencia cardíaca, y mantenerse por 24 a 48 horas, o por períodos más prolongados ante la persistencia de dichas complicaciones.

Nitratos orales y parches de nitroglicerina

No existe indicación rutinaria para los nitratos orales y parches preventivos luego de la infusión de nitroglicerina o en forma aislada, dado que su evaluación en ECR no ha demostrado beneficios significativos sobre la morbimortalidad.

Beneficios

Dos ECR de grandes dimensiones exploraron el rol de los nitratos preventivos luego de las primeras horas de evolución del IAM: el GISSI-3 (18), en 18.895 pacientes, que evaluó la utilidad de los parches transdérmicos de nitroglicerina y el ISIS-4 (19), con mononitrato de isosorbide oral, en 54.824 pacientes. En forma conjunta, ocurrieron 2.530 muertes en 36.849 pacientes tratados (6,87%), valor muy similar al observado en el grupo control: 2.634/36.870 (7,14%), diferencia no significativa. Fue llamativo que el uso preventivo de nitratos no haya siquiera reducido la aparición de angina postinfarto 17,2 vs. 17,4%, ni de insuficiencia cardíaca 13,8 vs. 13,7%, respectivamente.

Comentarios

El resultado de los estudios con nitratos orales y parches fue sorprendentemente negativo, sin diferencias con el placebo en ninguno de los eventos clínicos donde su acción fisiopatológica podría haber actuado (angina, insuficiencia cardíaca, mortalidad). En base a estos resultados no existen evidencias para su utilización en el infarto en forma sistemática en general como tampoco en los pacientes que requirieron nitroglicerina intravenosa.

BETA-BLOQUEANTES

Intravenosos

La administración de β -bloqueantes intravenosos en la fase aguda del infarto de miocardio en la era previa a la trombolisis fue evaluada en estudios de grandes dimensiones en pacientes de bajo riesgo (4,3% de mortalidad en el grupo placebo). En ese contexto redujo la mortalidad y la incidencia de re-infarto; su mayor beneficio se concentró en el primer día de evolución. El único estudio de grandes dimensiones (45.000 pacientes) como coadyuvante de la trombolisis o concomitante al tratamiento actual del infarto incluyó también pacientes con diversos grados de insuficiencia cardíaca (7,8% de mortalidad en el grupo placebo). En ese contexto no demostró beneficios clínicos, con un agravamiento inicial de la insuficiencia cardíaca en pacientes con criterios de KILLIP 2 o más al ingreso o hipotensión arterial. El uso intravenoso, que nunca ha sido muy popular, ha quedado cuestionado con esta nueva información. Basado en un análisis de subgrupos más minucioso, dado su comportamiento diferenciado con una fuerte base fisiopatológica, puede esperarse un efecto beneficioso en pacientes sin insuficiencia cardíaca o hipotensión arterial al ingreso a unidad coronaria y perjudicial en su presencia. El adecuado criterio clínico cardiológico permitirá seleccionar la población con mayor beneficio.

Orales

Una parte de los ensayos de la era pre-trombolítica utilizó los β -bloqueantes en forma sistemática luego del tratamiento intravenoso. Aún en ausencia de tratamiento intravenoso la administración oral desde de las primeras del IAM reduce la morbimortalidad en aquellos pacientes sin contraindicaciones para su empleo (signos de insuficiencia cardíaca, bloqueo AV, asma). Si no fueron utilizados en la fase aguda del infarto por contraindicaciones, deberán reevaluarse por su utilidad en la prevención secundaria. En pacientes con evidencia de disfunción ventricular la administración de carvedilol demostró beneficios adicionales al empleo de IECA en reducir la mortalidad y el reinfarcto.

Era pretrombolítica (y criterios de inclusión restringidos)

Los β -bloqueantes han sido evaluados exhaustivamente en la era previa a la introducción de los trombolíticos, con la intención de reducir el tamaño del infarto y sus complicaciones. En un metaanálisis publicado en 1999 (20) fueron incluidos 34 estudios de intervención en fase aguda (29.260 p), 24 de los cuales tuvieron una dosis inicial endovenosa. No se observó diferencias en la mortalidad (3,9 vs. 4,3%; OR 0,96; IC 95% 0,85-1,1; NNT: 250p) aunque sí una menor incidencia de reinfarcto y de paro/fibrilación ventricular (OR 0,85; $p < 0,02$) respectivamente. Los dos estudios de mayores dimensiones fueron el ISIS-1 (21) –*First International Study of Infarct Survival*– con atenolol intravenoso seguido de tratamiento oral y el MIAMI –*Metoprolol in Acute Myocardial Infarction*– (22), con metoprolol administrado en forma similar. El mayor peso de la evidencia (71%) radicó en el ISIS-1 (16.027 p) en el que se observó una menor mortalidad (3,9 vs. 4,57%; OR 0,85; IC 95% 0,73-0,98; $p < 0,01$). La mayor parte de la reducción de la mortalidad se verificó el día 0-1 (1,5 vs. 2,2%; OR 0,7; $p < 0,003$), sin modificación posterior (≥ 2 días: 2,4% en cada grupo). La incidencia de shock cardiogénico (definido por la necesidad de usar inotrópicos fue mayor con atenolol (5 vs. 3,4%, OR 1,5; $p < 0,01$; NNT 63). Por otra parte en el estudio MIAMI no mostró diferencias significativas en la mortalidad: 4,9% (142/2.901) en el grupo placebo vs. 4,3% (123/2.877) en el grupo metoprolol (OR 0,88).

Analizando el beneficio clínico neto de acuerdo a los resultados del metaanálisis observamos que con la administración de β -bloqueantes en fase aguda del IAM se evitaron 4 muertes, 6 reinfartos y 4 paros/FV a expensas de 16 shock cardiogénicos más (no fatales) cada 1.000 pacientes tratados comparados con el placebo, fundamento que determinó su utilización hasta la actualidad previo al estudio COMMIT.

Selección de pacientes y técnica de administración de β -bloqueantes intravenosos

Se excluyeron los pacientes con hipotensión arterial o signos de hipoperfusión periférica, bradicardia o bloqueo auriculoventricular de primer grado, signos de hipertensión venocapilar moderada a severa (en ambos estudios se incluyeron pacientes con rales hasta un tercio de la base pulmonar sin otros hallazgos clínicos de insuficiencia cardíaca), además de las contraindicaciones clásicas (broncoespasmo, etc.). Los infartos con mayor riesgo fueron excluidos, lo que explica que la mortalidad del grupo control resultó mucho más baja que la global, que en esa época superaba el 10-12%. De acuerdo al régimen del estudio ISIS-1 se inyectó atenolol 5 mg a razón de 1mg/minuto y se continuó luego con la segunda ampolla ante la ausencia de complicaciones. Se administraron luego a las 12 horas dosis crecientes por vía oral para alcanzar 100 mg/día o la dosis necesaria para lograr el " β -bloqueo" clínico.

Era trombolítica (y criterios de indicación casi universales)

Estudio COMMIT/CSS-2: Metoprolol en el infarto (23)

Este es el único ensayo disponible de β -bloqueantes intravenosos en la era actual, efectuado casi veinte años después de los ensayos comentados anteriormente. Fue un estudio de grandes dimensiones: 22.928 pacientes con elevación del segmento ST o BRI en fase aguda (< 24 hs de evolución) que fueron tratados con metoprolol (15 mg IV en 15 minutos, luego 200 mg vía oral) vs. 22.912 con placebo. Se tomaron como criterios de exclusión para este tratamiento la presencia de shock, tensión sistólica menor de 100 mmHg, frecuencia menor de 50 latidos por minuto o bloqueo AV de segundo y tercer grado. La insuficiencia cardíaca "retrógada" no fue criterio de exclusión (KK II-III al ingreso: 25% en cada grupo). Cabe aclarar que el estudio tuvo un diseño factorial (ya lo hemos

comentado en el análisis de clopidogrel más arriba) de tal manera que aún en presencia de contraindicaciones para β -bloqueantes, los pacientes eran incluidos en el estudio general para el clopidogrel. La primera sorpresa del ensayo es que se excluyeron muy pocos pacientes para β -bloqueantes intravenosos: el 98,5% de los ingresados los recibió (o placebo). En ninguna serie observacional se supera el 50% de aplicación de β -bloqueantes. Los resultados sobre los puntos finales principales están descritos en la **Tabla 3**.

Como se observa, no hubo reducción de la mortalidad total, con menor muerte arrítmica y mayor por insuficiencia cardíaca. El reinfarto fue significativamente menor con metoprolol. Si analizamos el efecto de la terapéutica sobre el punto final reinfarto y paro/FV observaremos una reducción significativa que ocurre luego de las primeras 24hs. El dato más llamativo de este estudio fue la mala tolerancia al metoprolol intravenoso en términos de insuficiencia cardíaca: se incrementó la incidencia de shock en forma global y para cada uno de los grupos de Killip: Killip 1: 3,5% vs. 2,8%, Killip 2: 7,9 vs. 6,5%, y Killip 3: 16,2 vs. 10,4%, todos estadísticamente significativos. La mortalidad tuvo un comportamiento diferenciado por Killip: reducción absoluta de 0,3 c/100 pacientes para el I y II e incremento absoluto de 3,6% para el Killip 3.

Tabla 3						
Eventos clínicos con metoprolol vs. placebo en el estudio COMMIT-CSS-2						
Eventos	Metoprolol 22.927p		Placebo 22.922p		RRA	IC 95%
	N	%	N	%		
Muerte total	1.776	7,75	1.798	7,84	0,1	-0,4 a 0,6
Muerte arrítmica	388	1,69	498	2,17	0,5	0,2 a 0,7
Muerte shock	496	2,16	384	1,68	-0,5	-0,2 a -0,7
Reinfarto	467	2,04	568	2,48	0,44	0,2 a 0,7
Shock	1.141	5	888	3,9	-1,1	-0,7 a -1,5
Muerte por score de riesgo						
score shock bajo	654	4,10	719	4,50	0,40	-0,05 a 0,8
score shock medio	569	12,10	598	12,60	0,50	-0,8 a 1,8
score shock alto	553	25,90	481	23,39	-2,51	5,1 a 0,1

Comentarios

Los resultados de este ensayo van en contraposición con los estudios de la era pre-trombolítica. Hasta el COMMIT-CSS2 existía una única experiencia con la administración intravenosa de β -bloqueantes asociados con trombolíticos, una rama pequeña del estudio TIMI-2 B (24). En 1.434 pacientes se observó una reducción de la tasa de re-infarto durante la etapa hospitalaria (3,9 vs. 6,1; $p=0,06$), pero no se detectaron efectos sobre la mortalidad. Hasta este momento se consideraba lógica la asociación con trombolíticos sobre la base de la coherencia de los resultados en todos los estudios y a la observación de su efecto selectivo durante el primer día y sobre la rotura cardíaca externa. Este beneficio precoz tiene mayor relevancia dado que los trombolíticos se asocian con un incremento del riesgo de esta complicación durante los días 0-1 especialmente si son utilizados tardíamente (>12 hs).

Es difícil explicar la falta de beneficio del estudio COMMIT-CSS2 desde una eventual interacción reperfusión/ β -bloqueantes. No existe un motivo biológico plausible para atribuir desventajas o neutralización del beneficio del uso de β -bloqueantes por el hecho de ser asociados al tratamiento trombolítico, mientras que en otros aspectos el ensayo tuvo resultados similares a las cifras históricas: se mantuvo el beneficio en términos de reinfarto y reducción de la muerte arrítmica. Lo sorprendente de este ensayo, que quizá explique el resultado, es que casi toda la población randomizada recibió β -bloqueantes intravenosos, 98,5% mientras que el 90,5% pudo completar la dosis. En ninguna serie previa podía superarse el 50-60%. Esto se debió a que en este estudio recibieron

β -bloqueantes intravenosos pacientes muy complicados, que por definición fueron excluidos en los ensayos anteriores: basta comparar la mortalidad del grupo placebo del metaanálisis pre-trombolítico de β -bloqueantes, 4,3% (en la era de una mortalidad global del infarto de 10-12%), contra la de este estudio en el grupo placebo: 7,8%, casi el doble 20 años más tarde.

De acuerdo al análisis de los autores, el efecto fue claramente perjudicial en términos de mortalidad para los pacientes con Killip III (edema de pulmón; 31 muertes/1.000 pacientes tratados), y con tendencia beneficiosa en el Killip I y II (0,3%, no distante del 0,5% del beneficio absoluto en los ensayos previos). El mayor daño evidente fue el aumento de la incidencia de shock, notable en los días 0-1 (3,3 vs. 2,3%, OR 1,45), justamente el período en que mayor beneficio ejercían los β -bloqueantes en los ensayos previos, neutralizando el efecto beneficioso sobre el reinfarto/paro cardíaco-FV observado en el estudio especialmente luego de las primeras 24 hs. El dato faltante es cuantos pacientes que recibieron β -bloqueantes intravenosos estaban inicialmente hipotensos (<100 de sistólica). En cualquier serie de infarto, por ejemplo el ISIS-II, más del 5% de los pacientes tienen hipotensión, y aquí se excluyeron sólo el 1,5% (esto lleva a pensar que muchos pacientes hipotensos recibieron erróneamente la medicación). La combinación de un criterio de inclusión muy cuestionable, como administrar β -bloqueantes intravenosos a un paciente en edema de pulmón en fase inicial de un infarto o con hipotensión arterial, sumada a esta indicación prevista pero seguramente no cumplida, puede explicar la aparente sorpresa del resultado de este ensayo y permitir una interpretación fisiopatológica y clínica adecuada. Expresado en otros términos: en los pacientes con Killip I y II, la administración IV de metoprolol redujo la muerte en términos absolutos en 0,3%, y probablemente si se excluyen los pacientes con hipotensión inicial el beneficio sea mayor, similar a los ensayos de la era pretrombolítica. Inclusive si analizamos una población con bajo riesgo de desarrollar shock: edad <65a, hombres, KK-I al ingreso, <6hs de evolución, infarto pequeño (<3 derivaciones comprometidas), TA>120 mmhg, no diabéticos y que en el estudio COMMIT representó 1/3 de la población total, el beneficio sería similar al del ISIS-1, mostrándolo ya desde el primer día del tratamiento. Si bien puede cuestionarse este análisis por tratarse de un "subgrupo" consiste solamente en aplicar los criterios clásicos de selección para β -bloqueantes en fase aguda: ausencia de insuficiencia cardíaca, signos de hipoperfusión o hipotensión arterial, aspectos fácilmente reconocibles para el médico asistencial en Unidad Coronaria.

Conclusiones

Considerando la baja popularidad de la aplicación de β -bloqueantes intravenosos en fase aguda del infarto, los resultados negativos del estudio COMMIT/CSS-2 rama metoprolol probablemente lleven a su abandono definitivo. Sin embargo, basado en las evidencias del ensayo, parece surgir que de respetarse las indicaciones clásicas restringiendo su aplicación a pacientes (sin las contraindicaciones conocidas) con taquicardia sinusal o hipertensión arterial, ausencia de signos de hipoperfusión o insuficiencia cardíaca puede mantenerse la misma magnitud del beneficio observado en la era pre-trombolítica: 0,5% de reducción absoluta de muerte (de la misma magnitud que el esperable con clopidogrel). Existe en este sentido un problema que diferencia a los β -bloqueantes de otras indicaciones en Unidad Coronaria: la aspirina, el clopidogrel o la misma estreptoquinasa no requieren una formación clínico-cardiológica específica. La decisión del uso de β -bloqueantes requiere un análisis adecuado del electrocardiograma, examen físico e interpretación del estado de perfusión, insuficiencia cardíaca, así como el control progresivo durante su administración de la aparición de rales, hipotensión, etc.: esto implica la presencia de un especialista entrenado para su correcta aplicación, lo que no siempre está disponible aún en el escenario de los ensayos clínicos. Las recomendaciones actuales del AHA/ACC proponen un nivel de evidencia II-A para su indicación endovenosa dentro de las primeras horas del IAM en este subgrupo de pacientes mientras que su administración oral (clase I-B) en todos una vez estabilizado el cuadro clínico dentro de las primeras 24 hs.

Uso actual y racionalidad. ¿Se usan los β -bloqueantes en el infarto?

La aplicación real de los β -bloqueantes intravenosos es muy variable en diferentes países e instituciones, relacionándose cifras que oscilan entre un 7 y 48% de la población con IAM de acuerdo a los registros efectuados en

un mismo período. En nuestro país contamos con las encuestas de la Sociedad Argentina de Cardiología. El uso global de β -bloqueantes fue de 28,6% en 1.987 mientras que en la actualidad de acuerdo a la encuesta SAC 2.005 es del 79%, empleo similar al de EEUU o Europa. Por vía intravenosa en fase aguda lo recibieron el 7,6% en 1.996, sin registrarse su empleo en el 2005 (25).

Del análisis surge que su empleo fue mayor en unidades coronarias que en unidades polivalentes, y por cardiólogos que por internistas, tanto en la fase aguda del infarto como en el manejo post-infarto y de la coronariopatía crónica. El uso de β -bloqueantes por vía oral se ha extendido en los últimos años a pacientes con mayor grado de disfunción ventricular, en particular por la publicación del estudio CAPRICORN (26), que coincide con el extraordinario beneficio clínico de los β -bloqueantes en todo el espectro de la cardiopatía isquémica, en particular en pacientes con función ventricular deprimida. En este contexto drogas alternativas como los bloqueantes cálcicos han implicado un mayor riesgo o efectos neutros en el mejor de los casos.

El intento de extensión de los β -bloqueantes intravenosos a pacientes con insuficiencia cardíaca aguda fracasó en el estudio COMMIT, con efectos netamente perjudiciales en ese grupo. La recomendación lógica de los autores por ahora es demorar el comienzo de los β -bloqueantes para esta subpoblación hasta una vez estabilizada la situación hemodinámica luego de las primeras horas de evolución.

El tema de β -bloqueantes orales se discute en detalle en el capítulo de prevención secundaria. Sería lamentable que los resultados poco entusiastas de los β -bloqueantes intravenosos lleven a una disminución del uso oral de β -bloqueantes luego las primeras horas de evolución del infarto.

BLOQUEANTES CÁLCICOS

La evidencia proveniente de ECR demuestra que los bloqueantes cálcicos administrados durante la fase aguda del infarto no reducen la mortalidad. El metaanálisis de 24 ECR muestra una tendencia a incrementar la mortalidad un 4%, por lo que no existe indicación para su uso rutinario en el IAM. Los bloqueantes cálcicos reducen la presión arterial y son potentes vasodilatadores coronarios. El verapamilo y el diltiazem son a su vez depresores miocárdicos y reducen el consumo de oxígeno. En los modelos experimentales, la administración durante las primeras horas del infarto redujo el tamaño del infarto, lo que sumado a su acción vasodilatadora coronaria fundamentó su evaluación en ECR.

Beneficios

La nifedipina fue evaluada en la fase aguda del infarto cuando el espasmo coronario era considerado un factor crítico para desencadenar y perpetuar la isquemia en las primeras horas de evolución. La nifedipina no resultó superior al placebo sino que, por el contrario, tomados en forma conjunta a través del metaanálisis, existió una tendencia hacia mayor mortalidad con su empleo (27, 28). Dado que la nifedipina es un potente vasodilatador y puede disminuir la presión arterial en la fase aguda y comprometer la perfusión coronaria, se propuso ensayar la utilidad del verapamilo y diltiazem, que ejercen un efecto menor sobre la presión arterial y no incrementan la frecuencia cardíaca. El verapamilo fue evaluado en un ECR publicado en 1984 que lo comparó con placebo en 1.436 pacientes admitidos con IAM (29). Los pacientes asignados a tratamiento activo recibieron al ingreso verapamilo endovenoso, que fue continuado por vía oral en los 6 meses subsiguientes. Al cabo de los seis meses de seguimiento no se detectó beneficio con el verapamilo en términos de mortalidad 12,8% con verapamilo y 13,9% con placebo, ni re-infarto. 7% vs. 8,3% respectivamente. Tampoco con diltiazem se obtuvo beneficio con el tratamiento durante la fase aguda. En los ensayos de prevención secundaria post-infarto, discutidos en el capítulo correspondiente, existió una tendencia beneficiosa en términos de evitar re-infartos y muerte con verapamilo y diltiazem cuando el tratamiento se restringió a pacientes sin insuficiencia cardíaca (30).

Daños

Dos metaanálisis desarrollados por Yusuf y col. demostraron un aumento no significativo de la mortalidad con

el empleo de bloqueantes cálcicos en el IAM. Tomados en conjunto, el incremento observado en los 24 ensayos fue del 4%. Un análisis por subgrupos del ECR MDPIT –Multicenter Diltiazem Post Infarction Trial– encontró que, en los pacientes con insuficiencia cardíaca, el diltiazem se asociaba con un incremento del riesgo de muerte o re-infarto del 41% (RR 1,41; IC 95% 1,01 a 1,96) (31).

Comentarios

Los bloqueantes cálcicos no pueden ser recomendados en forma rutinaria durante la fase aguda del infarto debido a su falta de utilidad y eventuales perjuicios sobre la morbimortalidad. Superadas las primeras horas y enfocando el tema desde la perspectiva de la prevención secundaria, el verapamilo y el diltiazem pueden ser alternativas a los β -bloqueantes cuando estos están contraindicados. En la encuesta de la SAC de 1.987 más de la mitad de los pacientes con infarto recibían bloqueantes cálcicos, conducta que había surgido de la observación de su capacidad de prevenir re-infarto en estudios con IAM no-Q. Aún en ese contexto no se demostró reducción de la mortalidad. La aplicación de la información posterior llevó a un uso actual no superior al 15%. Quizá el mayor sustento para la utilización de bloqueantes cálcicos es el prejuicio de que los β -bloqueantes son perjudiciales en pacientes con función sistólica deteriorada e insuficiencia cardíaca, mientras que los bloqueantes cálcicos son menos depresores miocárdicos. La evidencia ha demostrado exactamente lo contrario: los β -bloqueantes reducen la mortalidad de los pacientes con daño ventricular e insuficiencia cardíaca mientras que los bloqueantes cálcicos se han asociado a un incremento de la mortalidad como el relatado en el MDPIT o en el mejor de los casos han tenido un efecto neutro.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

Indicación en infartos con signos de insuficiencia cardíaca congestiva (selectiva)

El metaanálisis de ECR de grandes dimensiones muestra que, en los infartos de miocardio complicados con insuficiencia cardíaca, los IECA redujeron la mortalidad en forma amplia y significativa, comenzando su empleo en los primeros días o semanas de evolución. Sobre la base de un ensayo clínico de grandes dimensiones, no hay evidencia de que el empleo combinado de un inhibidor de la angiotensina y de la enzima convertidora proporcione un beneficio adicional al uso de uno u otro. En virtud de la mayor experiencia, sugerimos la indicación de un inhibidor de la enzima convertidora como droga de primera elección, pudiendo ser utilizado un inhibidor de la angiotensina (el único evaluado es el valsartán) en los casos de presentar efectos adversos con los primeros.

La utilidad de los IECA en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica está bien establecida e incorporada a la práctica cotidiana. Su valor en la fase aguda y tardía del infarto de miocardio ha sido evaluado en diversos estudios con un total de 100.000 pacientes incluidos en ECR de grandes dimensiones, por lo que discutiremos en conjunto el tema sobre la base del metaanálisis publicado (32).

Mortalidad de los estudios con inhibidores de la enzima convertidora

Los estudios con IECA post IAM pueden dividirse en dos grupos (Tabla 4):

- A) **Estudios selectivos:** los IECA se indican en pacientes seleccionados por signos o síntomas de deterioro de la función sistólica; los pacientes son randomizados algunos días después del IAM y seguidos por varios meses. La excepción a la regla la constituyó el SMILE, que fue un estudio selectivo porque incluyó pacientes con disfunción ventricular, evaluada por ECG, que tenían un IAM anterior extenso y que no fueron trombolizados, pero que inició la asignación aleatoria dentro las 24 horas y finalizó a las 4 semanas.
- B) **Estudios no selectivos:** Todos los pacientes con IAM comienzan con IECA dentro de las primeras 24 horas de evolución, salvo contraindicaciones, con un seguimiento de 4 a 6 semanas.

Tabla 4								
Estudios con inhibidores de la enzima convertidora en el infarto de miocardio.								
Estudios	Pacientes (N)	Droga	Inicio	Seguimiento	Muerte		RRR %	p
					Placebo (%)	IECA (%)		
Estudios no selectivos de comienzo precoz								
CONSENSUS II (33)	6.090	Enalapril	15 h	6 meses	10,2	11	-7	0,26
GISSI-3 (34)	19.394	Lisinopril	<24 h	42 días	7,1	6,3	11	0,03
ISIS-4 (35)	58.050	Captopril	<24 h	35 días	7,69	7,19	7	0,02
CCS-1 (36)	13.634	Captopril	<36 h	28 días	9,59	9,05	5,6	NS
Estudios selectivos y de comienzo tardío								
SAVE (37)	2.231	Captopril	11 d	42 meses	25	20	19	0,019
AIRE (38)	2.006	Ramipril	5 d	15 meses	23	17	27	0,002
TRACE (39)	6.676	Trandolapril	3-7 d	26 meses	42	35	22	0,001
Estudio selectivo pero comienza a las 24 horas								
SMILE (40)	1.556	Zofenopril	<24 h	42 días 12 meses	6,5 14,1	4,9 10	25 29	NS 0,01

Estudios selectivos

Beneficios

Los pacientes fueron seleccionados por presentar signos o síntomas de insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda. Los tres estudios redujeron la mortalidad. El estudio SAVE ingresó pacientes en la etapa tardía post-infarto, con fracción de eyección $\leq 40\%$ y confirmó una reducción del 19% de la mortalidad; las curvas de supervivencia tuvieron una separación que fue evidente a partir del año. Los estudios AIRE y TRACE utilizaron criterios de inclusión que se ajustan más a la práctica diaria. El AIRE incluyó pacientes internados post-infarto con insuficiencia cardíaca clínica (presencia de tercer ruido, de rales y/o signos radiológicos de hipertensión venocapilar), excluyendo insuficiencia cardíaca severa. El TRACE utilizó como criterio de inclusión un score ecocardiográfico que correlaciona con una fracción de eyección $< 35\%$, técnica disponible de rutina en la mayoría de las áreas de cuidados intensivos. Estos estudios han concluido definitivamente que los pacientes con disfunción ventricular que reciben IECA tienen un marcado beneficio temprano y que se mantiene a largo plazo (Tabla 4). El estudio AIRE mostró que, por cada 1.000 pacientes tratados, se evitaron 21 muertes a las 4 semanas y 40 al año; en el TRACE se comunicaron beneficios similares.

Comparación y asociación de drogas

Inhibidores de los receptores de angiotensina II

Captopril, Valsartán o ambos en los infartos con insuficiencia cardíaca

Beneficios

El estudio VALIANT comparó los efectos aditivos al tratamiento convencional de una droga bloqueante de los receptores de la angiotensina (Valsartán) versus una bloqueante de la enzima convertidora (Captopril) así como la asociación de ambas versus sólo captopril, en pacientes con infarto de miocardio y signos de insuficiencia cardíaca (clínica, radiológica, disfunción sistólica ventricular izquierda - FEV $< 35\%$ por ecocardiografía o angiografía y $< 40\%$ por estudio radioisotópico) (41). Fueron incluidos un total de 14808p, entre los 0,5 a 10 días de evolución (mediana 4,9 días), con una relación 1: 1: 1 en cada grupo. El punto final primario fue mortalidad de cualquier causa y el secundario uno combinado compuesto por muerte de causa cardiovascular, reinfarcto u hospitalización por insuficiencia cardíaca. La mediana de seguimiento fue de 24,7 meses. La población incluida tuvo una edad promedio de 65 años, FEV promedio 35%, el 73% presentaba un Killip y Kimball de evolución > 1 ,

60% infarto de localización anterior, 66% tipo Q, empleo de alguna estrategia de reperfusión en el 50% de los casos, uso de β -bloqueantes 70%, aspirina 91% y diuréticos ahorradores de potasio 10%.

No hubo diferencias entre los 3 esquemas de tratamiento sobre los puntos finales analizados, siendo similar la mortalidad de cualquier causa (oscilando entre 19,3 a 19,9%) así como para el evento combinado secundario (muerte cardiovascular, infarto o internación por insuficiencia cardíaca) que fue del 31%. La primera conclusión del estudio es que, ni el Valsartán ni la asociación Captopril-Valsartán, fueron superiores al uso aislado de Captopril.

En el protocolo se había establecido que en caso de ausencia de beneficio, se efectuaría un análisis de no inferioridad del valsartán. En forma prospectiva se estableció como límite de no inferioridad un riesgo relativo de 1,13 (es decir que se aceptaría la no inferioridad siempre que el intervalo de confianza del riesgo relativo no cruzara 1,13). El resultado final mostró un RR de 1 (IC 97,5% de una cola 1,11), lo que permitió aceptar la no-inferioridad/equivalencia: en el peor de los casos el valsartán no es más de un 11% peor que el captopril en términos de mortalidad (en el CD del libro puede leerse un artículo extenso sobre estudios de equivalencia-no inferioridad que toma como ejemplo este ensayo).

Daños

La discontinuación definitiva por cualquier evento adverso fue mayor para el captopril (7,7 vs. 5,8%, $p < 0,05$). La causa de suspensión más importante para el Valsartán fue la hipotensión (1,4 vs. 0,8%, $p < 0,05$). Con Captopril fue mayor la incidencia de tos (2,5 vs. 0,6), rash (0,8 vs. 0,3%) y alteraciones del gusto (0,4 vs. 0,2) ($p < 0,05$ para todas las diferencias).

Comentarios

Este estudio demostró en forma clara que no existe beneficio con el agregado de valsartán sobre el tratamiento con captopril en la prevención secundaria post-infarto. La demostración de no inferioridad apoya el cambio de un inhibidor de la enzima convertidora a un antagonista AT II cuando el primero no es bien tolerado, pero no debería ser tomado como definitivo en el sentido de que cualquiera de las dos drogas es indiferente. No podemos descartar que el valsartán sea un 10% peor en términos de riesgo. La validez de las conclusiones de ensayos de no inferioridad no releva de la importancia de demostrar beneficios contra placebo, información con la cual se cuenta con los IECA y no con los antagonistas AT II, salvo cuando la segunda droga tiene ventajas adicionales claras en otros aspectos clínicos relevantes, lo que no ocurre en este caso.

Indicación en las primeras horas (no selectiva)

El metaanálisis de los cuatro estudios que evaluaron los IECA en forma no selectiva, es decir a todos los pacientes con infarto, ha mostrado una reducción significativa aunque pequeña de la mortalidad. El beneficio se concentra en pacientes con taquicardia sinusal, signos de insuficiencia cardíaca e infartos de cara anterior.

Existen dos posturas de indicación: a) a todos los pacientes, suspendiendo luego de 7 a 10 días si el ecocardiograma muestra buena función sistólica, o b) solamente a pacientes con signos de insuficiencia cardíaca o infartos extensos por clínica.

Estudios no selectivos de comienzo temprano

Beneficios

Reducción de la mortalidad

Los ensayos clínicos GISSI-3 e ISIS-4, con 19.394 y 58.050 pacientes respectivamente, demostraron disminuir la mortalidad de 7,5 al 7% (5 vidas cada 1.000 pacientes tratados). Si bien se trató de una reducción estadísticamente significativa, fue de mucha menor relevancia clínica que cuando se trata a los pacientes seleccionados por disfunción ventricular.

Dado que el beneficio es estrecho y existe una hipótesis sólida sobre el mecanismo de acción de los IECA concentrado en la prevención de expansión y remodelación cuando existen infartos extensos, se reanalizó la información buscando subgrupos de identificación sencilla que pudieran facilitar la decisión de tratar.

Análisis de subgrupos

Insuficiencia cardíaca

En los pacientes sin falla de bomba (Killip y Kimball A) se evitaron 3 muertes por cada 1.000 tratados, pero el beneficio se incrementó en pacientes con falla de bomba –desde leve hasta alcanzar el edema de pulmón–: 16 muertes evitadas en el ISIS-4 y 30 en el GISSI-3 por cada 1.000 pacientes tratados (Figura 1).

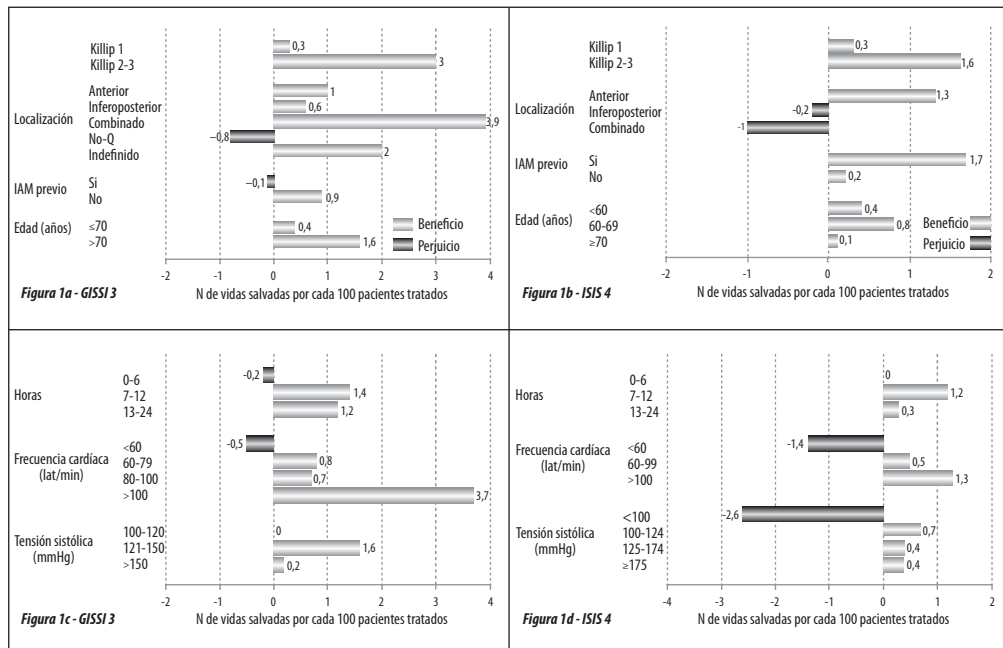


Figura 1. Efectos de los inhibidores de la enzima convertidora sobre la mortalidad en diferentes subgrupos. Estudios GISSI 3 (lisinopril) e ISIS 4 (captopril). 1a (GISSI 3) y 1b (ISIS 4): efecto de acuerdo al Killip de ingreso, localización del infarto, infarto previo y edad. Se observa que el número de vidas salvadas es 5 a 10 veces mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca (Killip >1) y es más notable en los infartos anteriores, sin relación clara con infarto previo o edad. 1c (GISSI 3) y 1d (ISIS 4): efecto de acuerdo a horas de evolución, frecuencia cardíaca y tensión arterial sistólica. El número de vidas salvadas cada 100 pacientes no se relaciona con su utilización precoz, es mayor en pacientes con frecuencia cardíaca elevada y presión arterial normal, y puede no ser útil o incluso perjudicial si la tensión sistólica es menor de 100 mmHg.

Insuficiencia cardíaca subclínica

En los infartos extensos y en aquellos pacientes que ingresaban con taquicardia sinusal –ambos signos sugestivos de insuficiencia cardíaca– el beneficio fue también importante. Pero debemos recordar que, a pesar de que los pacientes con Killip A tienen sólo un beneficio del 0,3%, su elevada prevalencia (70%) hace que ese pequeño impacto tenga relevancia clínica. En este sentido, en el GISSI-3 se evitaron 21 muertes en el total de pacientes que se encontraban en Killip A, versus 41 muertes en el resto de los pacientes con IAM (Killip y Kimball B y C). De este modo, un tercio de las muertes evitadas provenían del grupo sin insuficiencia cardíaca.

Indicación temprana

Un tercio de la mortalidad global se redujo durante el primer día de tratamiento. Este efecto fue inesperado y no considerado en los diseños del AIRE ni del TRACE. La explicación puede atribuirse a una prevención de la expansión precoz. El eventual efecto anti-isquémico de los IECA no fue evidente: no se redujo la incidencia de angina post-infarto, como así tampoco el re-infarto precoz.

Daños

El mayor riesgo con el uso de IECA en la fase aguda del infarto es la hipotensión arterial. El estudio CONSENSUS II utilizó enalapril intravenoso, continuando con enalapril oral. Los autores lo suspendieron antes de tiempo por no encontrar beneficio clínico, con incremento leve de la mortalidad en el grupo tratado, especialmente en el subgrupo de pacientes hipotensos (presión sistólica <90 mmHg). Los ensayos GISSI-3 e ISIS-4 excluyeron pacientes hipotensos. Aún así, en el ISIS-4 en un grupo pequeño de pacientes que ingresó con presión arterial <100 mmHg se incrementó la mortalidad. La incidencia de hipotensión con los IECA fue del 10%, frente al 5% en el grupo placebo. La mortalidad fue mucho mayor cuando la hipotensión era espontánea, pero la hipotensión inducida por los IECA también se asoció con mayor mortalidad. El uso de los IECA debe ser evitado en pacientes hipotensos (presión arterial \leq 100 mmHg) o con signos de hipoperfusión sistémica.

Metaanálisis de los cuatro estudios no selectivos

Con un total de 98.946 pacientes analizados, la mortalidad a 30 días fue 7,1% y 7,6% para los grupos IECA y control, respectivamente. Esto equivale a una reducción proporcional de la mortalidad del $7\pm 2\%$ (IC 95% 2 a 11%; $p < 0,004$) y aproximadamente a salvar 5 vidas por cada 1.000 pacientes tratados, con mayor beneficio durante la primer semana. Los subgrupos más beneficiados fueron: Killip B o C, IAM de localización anterior y/o la frecuencia cardíaca \geq 100 latidos por minuto. Los IECA también redujeron la incidencia de insuficiencia cardíaca, de 15,2% a 14,6%; $p=0,01$.

El uso de los IECA también se asoció con efectos no deseados: incrementó la incidencia de hipotensión arterial (17,6% vs. 9,3%; $p < 0,01$) y de insuficiencia renal (1,3 frente a 0,6%; $p < 0,01$). La hipotensión con repercusión clínica se asoció con una presión arterial de ingreso <100 mmHg, mientras que la disfunción renal se concentró en pacientes mayores de 75 años. El metaanálisis publicado termina con un análisis intentando clasificar a los pacientes por grupos de riesgo, con una evidencia escasa de la utilidad de esa estratificación, lo que parece en evidente contradicción con lo comentado anteriormente y lo que se observa en la **Figura 1**. Para clasificar riesgo efectuaron un modelo multivariado incluyendo edad, sexo, presión sistólica, frecuencia cardíaca, infarto previo, Killip al ingreso y localización del infarto. Quizá el error fue incluir la presión sistólica, dado que si bien la hipotensión es un marcador de riesgo también señala un grupo de escaso beneficio con IECA que debe ser excluido del tratamiento. Es lógico pensar que con el resto de los parámetros, o concentrándose en parámetros de falla cardíaca o IAM extenso (localización anterior, infarto previo, Killip >A y/o frecuencia cardíaca elevada) el modelo detectaría pacientes de riesgo y con mayor beneficio con IECA, fácilmente identificables.

Experiencia en la Argentina

Encuestas de la Sociedad Argentina de Cardiología, 1.991, 1.996, 2.000 Y 2.005 (42). En 1991 el uso de IECA en el contexto del IAM fue del 18,3%. En 1996, ya conocidos los resultados de los estudios multicéntricos GISSI-3 e ISIS-4, la indicación se incrementó al 45,7% (OR 3,78; IC 95% 2,78-5; $p < 0,001$) mientras que en la actualidad esa tendencia se reafirmó (67,8%). Los motivos de indicación más frecuentes fueron inicialmente infartos extensos, insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial; el 85% de los pacientes recibió tratamiento dentro de los tres primeros días del ingreso. Estos datos mostraron la tendencia a incorporar a la práctica clínica los resultados de los ensayos controlados que demostraron un claro beneficio en reducir la mortalidad - medicina basada en la evidencia. Sin embargo, luego de este primer análisis optimista, observamos un aspecto muy llamativo en las cifras de mortalidad: los pacientes tratados con IECA en 1996 tuvieron una mortalidad del 1,5%, muy por debajo de la observada en los estudios multicéntricos y la esperada si se hubiera seleccionado por criterios de insuficiencia cardíaca (6-7%) (43). Por ejemplo, solamente 1 de cada cinco pacientes con Killip clase B o C recibió IECA durante el primer día. Reafirmando esta tendencia se observó en la encuesta del 2005 un aumento de su utilización en pacientes con KK-A (73%) mientras que en KK-B fue de 61%. Surge como impresión que se selecciona todavía pacientes de muy bajo riesgo, restando su beneficio potencial a quienes más lo requieren.

Comentarios

Guía general para el uso de inhibidores de la IECA en el IAM

- 1) Todos los pacientes con infartos extensos, signos clínicos de insuficiencia cardíaca, congestión pulmonar en la radiografía o deterioro de la función sistólica por ecocardiograma deben comenzar a recibir IECA y continuar el tratamiento en forma crónica.
- 2) La indicación de IECA debe comenzar luego de estabilizada la respuesta al tratamiento precoz del IAM con las intervenciones habituales, o ante la aparición de insuficiencia cardíaca. No existe evidencia de un mayor beneficio al adelantar el tratamiento a las primeras horas de evolución.
- 3) En ausencia de insuficiencia cardíaca o daño ventricular extenso, una vez descartados los criterios de exclusión, deberá evaluarse individualmente el riesgo eventual de hipotensión frente al escaso beneficio en estos pacientes y suspender la medicación a los 30 a 42 días.
- 4) No existen evidencias de que los IECA evaluados tengan acciones diferentes sobre el infarto de miocardio, por lo tanto se asume que los resultados son manifestación de un efecto de clase farmacológica. La dosis de cada uno deberá ajustarse en forma individual y tomando como parámetro las utilizadas en los estudios.

Se consideran una indicación absoluta durante el primer día en pacientes de alto riesgo (síntomas o signos de insuficiencia cardíaca, infarto extenso, taquicardia sinusal etc.). En los pacientes de bajo riesgo existen dos opiniones diferentes. Una es la recomendada por el "grupo GISSI" y por el "grupo de Oxford" (44), que es la de tratar inicialmente a todos los pacientes y suspender luego de 7 días si se confirma que el infarto no es extenso. La otra estrategia proviene de grupos más "selectivos" (45), que recomiendan no tratar por los eventuales riesgos de hipotensión y el escaso beneficio observado (3 vidas salvadas por cada 1.000). La evidencia en los pacientes con insuficiencia cardíaca es muy fuerte, de tal manera que en cualquier momento en que ésta se haga presente debe indicarse algún IECA. El beneficio es claro desde el primer día de evolución.

Las guías norteamericanas 2.007 han tendido a una mayor indicación de inhibidores de la ECA:

- Clase I (A) para pacientes con disfunción sistólica (<40% Fr. Eyección), hipertensión, diabetes o nefropatía crónica.
- Clase I (B) en pacientes que no tengan bajo riesgo (función sistólica normal, factores de riesgo controlados).
- Clase IIa (B) en pacientes de bajo riesgo. Es decir que con niveles de acuerdo I a IIa prácticamente todo paciente posinfarto debería recibir inhibidores de la ECA.

Recomiendan antagonistas de los receptores de angiotensina

- Clase I (A) Sólo ante intolerancia de inhibidores de la ECA y coexistencia de disfunción sistólica.
- Clase I (B) Extienden esta indicación al resto de los pacientes en casos de intolerancia.
- Clase IIb (B) Con dudas en pacientes con disfunción sistólica asociados a los inhibidores de la ECA.

INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES MINERALOCORTICOIDES

En pacientes con insuficiencia cardíaca clínica posinfarto tratados con inhibidores de la enzima convertidora, β -bloqueantes y diuréticos, el inhibidor eplerenone demostró reducir la mortalidad total y cardiovascular, a expensas de una reducción en el riesgo de muerte súbita.

Dos estudios evaluaron la utilidad de estas drogas (espironolactona-eplerenone) en la fase aguda/subaguda del IAM. El EPHEsus (46) randomizó 6.632p con IAM, disfunción ventricular (FEV <40%) e insuficiencia cardíaca clínica (rales pulmonares, 3º ruido, congestión pulmonar en la Rx de tórax) a recibir placebo o eplerenone (un antagonista selectivo de la aldosterona) comenzando su administración entre el 3 a 14 día posinfarto durante un seguimiento promedio de 16 meses. El 87% recibió IECA, 75% β -bloqueantes y 60% diuréticos. La eplerenone redujo el punto final primario: 1) mortalidad total (RR 0,85; IC 95% 0,75 a 0,96; p=0,008), y 2) mortalidad de causa cardiovascular u hospitalización por evento cardíaco (incluía insuficiencia cardíaca, infarto recurrente, ACV o arritmia ventricular) (RR 0,87; IC 95% 0,8 a 0,95; p=0,002).

En relación a los puntos secundarios redujo la mortalidad de causa cardiovascular (RR 0,83; IC 95% 0,7 a 0,94; p=0,005), la muerte súbita de causa cardíaca (RR 0,79; IC 95% 0,65 a 0,97; p=0,03) y las internaciones por insufi-

ciencia cardíaca (RR 0,85; IC 95% 0,74 a 0,99; $p=0,03$). Si bien incrementó la incidencia de hiperpotasemia grave, especialmente en aquellos pacientes con disfunción renal (clearance <50 ml/min) ninguna muerte fue atribuida a este efecto.

El otro estudio publicado (fisiopatológico) incluyó 150 pacientes en la fase aguda de un primer IAM anterior, todos reperfundidos mediante angioplastia, sin evidencias de falla de bomba y tratados con IECA. Fue demostrado que el agregado de estas drogas (200 mg de canreonato IV continuando con espironolactona 25 mg/día durante 1 mes) mejoró la fracción de eyección VI y redujo los volúmenes ventriculares. La conclusión de los autores fue que la espironolactona redujo la captación transcárdica de aldosterona la cual se comporta como un potente estimulador de la síntesis de colágeno cardíaco impidiendo así el remodelado inadecuado ventricular (47).

Comentarios

La reducción de la mortalidad de causa cardíaca estuvo relacionada a la reducción de la muerte súbita, pero no por insuficiencia cardíaca o nuevo infarto. Sin embargo redujo el número de internaciones por insuficiencia cardíaca. Varios mecanismos pueden estar involucrados en estos efectos tales como evitar el remodelado ventricular inadecuado, reducir la síntesis aumentada de colágeno cicatrizal, limitar la inflamación vascular coronaria, inhibir la actividad simpática entre otras. Es de destacar que su efecto fue aditivo al uso de IECA y β -bloqueantes. El NNT para salvar una vida al año fue de 50 mientras que el NNT para prevenir al año 1 muerte de causa cardíaca o 1 internación por algún evento cardíaco fue de 33 pacientes.

La guía norteamericana 2.007 considera indicación I (A) el bloqueo de la aldosterona en pacientes que ya reciben dosis terapéuticas de inhibidores de la ECA y β -bloqueantes, con disfunción sistólica FEVI $<40\%$, con diabetes concomitante o insuficiencia cardíaca, en ausencia de hiperkalemia o disfunción renal significativa.

LIDOCAÍNA INTRAVENOSA

No existe indicación rutinaria en el IAM. La lidocaína reduce la incidencia de fibrilación ventricular pero incrementa levemente la mortalidad, por aumento de la asistolia. Por su eficiencia en la prevención de fibrilación ventricular, el uso de la lidocaína debe limitarse a pacientes en inminencia de padecerla de acuerdo con los criterios clásicos (extrasistolia ventricular frecuente, fenómeno de R sobre T, duplas o salvadas de taquicardia ventricular).

Se estima que el número de muertes en la etapa previa a la internación equipara a la observada durante toda la etapa hospitalaria. La creación de las unidades coronarias permitió tratar con éxito (95%) esta complicación, y durante las primeras décadas se efectuaron intentos de prevención con la administración sistemática de lidocaína. En forma individual, los estudios mostraban beneficio al reducir la tasa de fibrilación ventricular, pero con complicaciones clínicas por las altas dosis requeridas (hipotensión arterial, efectos colaterales neurológicos entre otros). A fines de la década del '80, la aplicación de la técnica del metaanálisis mostró un resultado sorprendente (48): aunque la lidocaína reducía efectivamente la tasa de fibrilación ventricular, se verificaba una tendencia marcada al incremento de la mortalidad: (OR 1,38; IC 95% 0,98 a 1,95), es decir, un aumento del 38% cercano a la significación a expensas de bradiarritmias y asistolia. Dado que la administración de trombolíticos modifica la estabilidad eléctrica en las primeras horas del IAM, induciendo arritmias como la taquicardia ventricular lenta asociada con la reperfusión y altera algunos patrones de la fibrilación ventricular, otros autores evaluaron han evaluado el empleo de la lidocaína asociado con la trombolisis. Se observó una reducción de la incidencia de fibrilación ventricular: 2% en el grupo lidocaína y 5,7% en el grupo control, con una tendencia al incremento de la mortalidad (9,7% vs. 7%). En un metaanálisis que incluyó este estudio, abarcando un total de 12.387 pacientes, el OR para mortalidad fue 1,12 (IC 95% 0,91 a 1,36), es decir, un 12% mayor en el grupo tratado con lidocaína (49).

Comentarios

La lidocaína es efectiva para prevenir la fibrilación ventricular, pero su uso sistemático se asocia con un incremento de la mortalidad. Parece lógico restringir su indicación a pacientes con arritmias muy complejas premo-

nitorias de fibrilación ventricular durante la fase aguda o luego de su resucitación en la unidad coronaria, con dosis efectivas de 3 a 4 mg/minuto, después de un bolo inicial de 1 a 2 mg/kg.

MAGNESIO INTRAVENOSO

No existe indicación rutinaria para el magnesio intravenoso en el IAM dado que no demostró beneficio clínico e incluso se asoció a mayor morbimortalidad. Estudios recientes en subgrupos de alto riesgo o durante la angioplastia primaria tampoco han demostrado efectos beneficiosos.

Por su efecto antiarrítmico, el magnesio fue evaluado en una serie de estudios pequeños y en un ensayo que incluyó más de 2.000 pacientes (LIMIT-2) (50). Los resultados iniciales fueron positivos: el magnesio se asoció con una reducción muy marcada de la mortalidad. Su evaluación prospectiva en 54.800 pacientes en el ISIS-4 (12) dio un resultado inesperado: la mortalidad fue de 7,3% en el grupo magnesio frente a 6,9% en el grupo control, en el límite de la significación estadística para un efecto adverso. Un metaanálisis posterior, obviamente muy influido por los resultados del ISIS-4, ha mostrado un efecto levemente perjudicial con la utilización del magnesio. No ejerció beneficios sobre otras complicaciones del infarto, pero indujo hipotensión arterial y la incidencia de shock cardiogénico (4,5 vs. 4,1%) y de insuficiencia cardíaca (17,9% vs. 16,6%) fueron significativamente mayores con magnesio endovenoso.

Estos resultados han suscitado polémicas en dos planos

- 1) Validez de la estrategia de administración del magnesio: el resultado negativo, a diferencia de las series precedentes, se debe a que el empleo de magnesio fue iniciado tardíamente.
- 2) Validez de los metaanálisis para predecir los resultados de un estudio de grandes dimensiones. Este tema apasionante se discute en el capítulo sobre metaanálisis en forma extensa (incluido en el CD).

Luego de los resultados comentados, fue publicado el ensayo MAGIC (51), que evaluó 6.213 pacientes con infarto y elevación del segmento ST, con criterios de riesgo: más de 65 años candidatos a trombolisis, o de cualquier edad pero no pasibles de trombolisis. Se comparó un bolo de sulfato de magnesio 2 gr. intravenoso seguido de infusión de 17 gr. por 24 horas, contra placebo. El punto final principal fue mortalidad: 475p sobre 3.113 tratados con magnesio fallecieron (15,3%) vs. 472/3.000 (15,2%) en el grupo placebo, RR 1 (IC 95% 0,9 a 1,2). Asimismo se han reportado varios ensayos de pequeñas dimensiones como coadyuvante de la angioplastia primaria, con resultados controvertidos (52).

Comentarios

No existen evidencias favorables para el uso de magnesio intravenoso en forma sistemática en la fase aguda del infarto de miocardio.

ADENOSINA

No hay evidencia que su empleo en asociación con las estrategias de reperfusión sea de utilidad en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST.

La adenosina asociada a las técnicas de reperfusión ha demostrado reducir el tamaño del infarto (53). Los mecanismos postulados en su efecto serían antiinflamatorio miocárdico, reducir el estrés oxidativo, limitar la apoptosis del miocito así como un efecto antiplaquetario previniendo la reoclusión del vaso reperfusado.

El estudio AMISTAD II (54) randomizó 2.118 pacientes con infarto anterior (87% Killip A de ingreso) con menos de 6 hs de evolución, todos ellos sometidos a una estrategia de reperfusión (60% con trombolíticos, 40% con angioplastia primaria) a un grupo placebo versus otro con adenosina. Los puntos finales primarios analizados fueron la incidencia de insuficiencia cardíaca intrahospitalaria (más allá de las 24 hs del inicio de la reperfusión), reinternación por insuficiencia cardíaca o muerte de cualquier causa hasta los 6 meses del seguimiento. No hubo diferencia en los eventos clínicos analizados entre el placebo y la adenosina: muerte (11,8 vs. 10,3%), insuficiencia cardíaca intrahospitalaria (4 vs. 4,2%) o rehospitalización por insuficiencia cardíaca (4,3 vs. 4%)

respectivamente. Se compararon también dos dosis diferentes de adenosina (50 vs. 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ IV durante 3 horas). Ninguna tuvo mayor eficacia en disminuir los puntos finales analizados, aunque la más elevada demostró reducir el tamaño del infarto evaluado mediante tomografía computada con Tc-99 Sestamibi en una subpoblación de 232 pacientes, correlacionándose con menor incidencia de eventos clínicos. Los autores concluyeron que el estudio no tuvo suficiente poder para demostrar diferencias evolutivas entre ambos grupos (25% la planificada), probablemente relacionado al escaso efecto que la dosis baja de adenosina tuvo en reducir el tamaño del infarto.

INTERVENCIÓN METABÓLICA: GLUCOSA-INSULINA-POTASIO

La evaluación de la infusión de glucosa insulina potasio en un estudio de grandes dimensiones, el CREATE-ECLA, demostró la falta de beneficio sobre la evolución clínica. Sobre la base de este ensayo, existe evidencia clínica que podríamos considerar definitiva sobre la falta de utilidad de la mezcla de GIK como uso rutinario en los síndromes coronarios agudos con supradesnivel del segmento ST.

La infusión de Glucosa Insulina Potasio (GIK), la solución polarizante de Sodi Pallares, ha sido propuesta como tratamiento de la coronariopatía aún antes de la creación de la unidad coronaria, y la evaluación en ensayos de pequeñas dimensiones fue favorable. En un metaanálisis de 16 estudios sobre un total de más de 5.000p, se informó una reducción de la mortalidad del 18%, HR 0,82 (IC 95% 0,68 a 0,98); $p=0,03$ (55). Desafortunadamente la evaluación prospectiva de la infusión en un ensayo de grandes dimensiones, el CREATE-ECLA, no confirmó la impresión de beneficio de los ensayos pequeños (56). El estudio CREATE-ECLA incluyó 20.201 p con IAM dentro de las 12 hs de evolución, asignados a un grupo control o a la infusión de GIK (25% de glucosa, 50 UL de insulina corriente y 80 mEq/L de potasio) a ser administrado en forma IV a un ritmo de 1,5 ml/kg por hora durante 24 hs. Los pacientes debían ser candidatos a estrategias de reperfusión: 75% recibieron trombolíticos, 9% angioplastia primaria y los restantes ninguna. No hubo diferencias con la infusión en comparación al control en relación al objetivo primario muerte total (9,7 vs. 10%, $p=0,45$) ni en los secundarios combinados muerte o paro cardíaco (11 vs. 11, $p=0,73$), muerte o shock cardiogénico (11,7 vs. 12%, $p=0,45$) y muerte o reinfarcto (11,4 vs. 11,7, $p=0,5$). No hubo tampoco diferencias evolutivas al considerar subgrupos de población de acuerdo a la edad, género, tiempo de evolución del infarto, presencia o no de insuficiencia cardíaca, diabetes o resultado de la estrategia de reperfusión farmacológica o mecánica.

La diferencia en los resultados observados entre el metaanálisis de varios estudios pequeños y un gran estudio randomizado es un hecho no poco frecuente (ver CD que acompaña el libro: Capítulo metaanálisis): sesgos de publicación, limitaciones metodológicas o inadecuado seguimiento entre otros factores, pueden ser la explicación de estos resultados paradójicos

Comentarios

El estudio CREATE-ECLA cierra una hipótesis vigente por más de 40 años, demostrando la ausencia de beneficio de la infusión de glucosa-insulina-potasio en el contexto de la fase aguda del infarto.

ESTRATEGIAS DE REPERFUSIÓN

El reconocimiento de la trombosis como mecanismo subyacente de la fase aguda del infarto en 1980 aportó el marco conceptual que permitió en pocos años la evaluación exitosa de intervenciones para recuperar el flujo anterógrado y modificar la evolución de la necrosis miocárdica y la morbimortalidad. Los grandes estudios con trombolíticos y luego con angioplastia han tenido un gran impacto y son hoy terapéuticas con un fundamento científico sólido. En los últimos años se han evaluado exhaustivamente diferentes combinaciones de trombolíticos y angioplastia, con nomenclaturas novedosas: angioplastia primaria (sin trombolisis previa), facilitada (con trombolíticos u otros agentes antitrombóticos: heparina, antiplaquetarios, inhibidores IIb/IIIa), o de rescate (horas luego de la infusión de trombolíticos, sobre la base de persistencia de los signos isquémicos). En este momento contamos con una variedad de recursos y estrategias, pero el desafío mayor es su articulación en una

logística adecuada para alcanzar tiempos precoces de aplicación y una secuencia adecuada respaldada por el sistema de salud. Discutiremos en esta sección los aportes relativos de cada una de las intervenciones, y luego las experiencias de programas de cuidados comunitarios.

Fibrinolíticos

La revisión sistemática de ECR ha demostrado, consistentemente, que la infusión de trombolíticos durante las primeras doce horas de evolución del IAM con elevación del segmento ST reduce la mortalidad. Los trombolíticos constituyen una estrategia posible de aplicar en más del 90% de los pacientes, debido a los muy reducidos criterios de contraindicación (grave riesgo hemorrágico).

Criterios actuales para el tratamiento trombolítico y su aplicación basada en la evidencia

Beneficios

En el año 1994 se publicó el metaanálisis FTT (57) (Fibrinolytic Therapy Trialists), en el que se analizó en conjunto la información original aportada por las bases de datos de todos los estudios con más de 1.000 pacientes que habían sido randomizados a tratamiento trombolítico frente a placebo o control. Debe resaltarse que los estudios fueron efectuados en diferentes países con niveles de complejidad variados; nuestro país participó en varios, incluyendo pacientes y organizando el estudio EMERAS (58), de tal manera que los datos son representativos para nuestra comunidad. En el EMERAS se evaluó el rol de la STK en pacientes con IAM más allá de las seis horas de evolución ("tardíos").

Resultados principales

Los autores del metaanálisis demostraron que la reducción global de la mortalidad fue del 11,5% en el grupo control o placebo a 9,6% con trombolisis, equivalente a decir que se salvaban 1,9 vidas por cada 100 pacientes tratados. Cabe señalar que se incluyeron pacientes con o sin elevación del segmento ST y con 0 a 24 horas de evolución. El impacto en los pacientes con elevación del segmento ST y con menos de 12 horas de evolución fue aún mayor. En las tablas extraídas de la información del FTT resumiremos el análisis por sub-grupos con los criterios que fundamentan los criterios de indicación actual de la trombolisis (**Tablas 5 y 6**). El beneficio de las estrategias de perfusión fue mayor cuanto más precoz había sido la intervención en la evolución de IAM: cuanto más rápido se restaura el flujo anterógrado menor es la extensión del infarto y la mortalidad. En la primera hora de evolución la mortalidad se redujo un 40% y la tendencia al beneficio siguió siendo significativa hasta las 12 horas. En base a la evidencia disponible, los pacientes que se presentan con más de 12 horas de evolución y que continúan con angor y elevación del segmento ST pueden ser seleccionados para tratamiento trombolítico, dado que la tendencia sigue siendo favorable en ese período particularmente si continúan con dolor y cambios electrocardiográficos sobreagudos.

Daños

Los trombolíticos pueden inducir diferentes efectos adversos (hipotensión arterial, hipersensibilidad etc.), pero los más frecuentes y riesgosos son las hemorragias y el enigmático riesgo temprano ("early hazard").

Accidente cerebrovascular

La incidencia se incrementa en 4 pacientes cada 1.000 tratados (1,2% en el grupo trombolisis frente a 0,8% en el grupo control), a expensas del ACV hemorrágico (0,4% vs. 0,1%). En el análisis multivariado de riesgo se asociaron con la posibilidad de ACV hemorrágico: la hipertensión sistólica al ingreso, bajo peso corporal, edad avanzada y uso de t-PA en vez de STK. En el estudio GUSTO I (59) el antecedente de enfermedad cerebrovascular también tuvo asociación directa con un mayor riesgo de padecer un ACV hemorrágico. El peso corporal bajo fue un factor sólo en los pacientes tratados con tPA. En el GUSTO I, este agente trombolítico tuvo una incidencia de ACV hemorrágico 40% mayor que la STK. Debido a que la incidencia es baja, es difícil tomar la decisión de no indicar trombolisis por riesgo de ACV en el paciente individual. Este tema ha adquirido mayor relevancia dado que la angioplastia primaria no se asocia con ACV y podría ser el tratamiento de elección en pacientes con mayor riesgo (esto es, pacientes añosos, hipertensos o individuos con ACV previo, entre otros).

Tabla 5			
Efectos de los trombolíticos en subgrupos: cambios electrocardiográficos, edad y horas de evolución.			
Mortalidad (%)			
	Trombolíticos	Control o placebo	Vidas salvadas c/100 (RRA)
Cambio ECG			
Bloqueo rama izquierda	18,7	23,6	4,9
ST elevado anterior	13,2	16,9	3,7
ST elevado inferior	7,5	8,4	0,9
ST elevado otros	10,6	13,4	2,8
ST deprimido	15,2	13,8	-1,4
Otros cambios	5,2	5,8	0,6
Normal	3	2,3	-0,7
Edad (años)			
<55	3,4	4,6	1,2
55-64	7,2	8,6	1,6
65-74	13,5	16,1	2,6
>75	24,3	25,3	1
Horas			
0-1	9,5	13	3,5
2-3	8,2	10,2	2
4-6	9,7	11,5	1,8
7-12	11,1	12,7	1,6
13-24	10	10,5	0,5

RRA: reducción de riesgo absoluto.

Tabla 6			
Efectos de los trombolíticos en diferentes subgrupos. Presión arterial, diabetes, infarto previo y sexo.			
Mortalidad (%)			
Presión arterial (mmHg)	Trombolíticos	Control o placebo	Vidas salvadas c/100 (RRA)
<100	28,9	35,1	6,2
100-149	9,6	11,5	1,9
150-174	7,2	8,7	1,5
>175	7,2	8,2	1
Diabetes			
Sí	13,6	17,3	3,7
No	8,7	10,2	1,5
Infarto previo			
Sí	12,5	14,1	1,6
No	8,7	10,2	1,5
Sexo			
Masculino	8,2	10,1	1,9
Femenino	14,1	16	1,9

Hemorragias

El metaanálisis demostró que con trombolíticos, existió un exceso de hemorragia mayor (necesidad de transfusión de 2 o más unidades) de 0,7% sobre el placebo. La causa más frecuente fue la hemorragia digestiva.

Riesgo temprano ("early hazard")

Se observó que en los días 0-1 la mortalidad con trombolisis fue mayor que la del grupo control (648 muertes frente a 526). Después del día 2, la tendencia fue inversa y se consolidó el efecto beneficioso de los trombolíticos. El mecanismo no es claro, pero en el análisis de los factores asociados se observó que el riesgo sólo se verificó en infartos no anteriores, en pacientes tratados luego de las 6 horas, fue mucho mayor en hipertensos y en pacientes añosos (mayores de 75 años). Además del ACV, que no permite explicar todo este fenómeno, se piensa como una causa alternativa a la rotura cardíaca externa. La rotura cardíaca externa es una complicación habitualmente letal del infarto, que se asocia con edad avanzada, hipertensión al ingreso e infartos más pequeños, y su incidencia aumenta cuando los trombolíticos se administran en forma tardía.

En los estudios previos a la era trombolítica los β -bloqueantes redujeron el riesgo marcadamente en los días 0-1 y la posibilidad de rotura cardíaca externa, por lo que se consideraba un eventual tratamiento coadyuvante útil para revertir el riesgo precoz. Sin embargo los resultados negativos del estudio COMMIT, como comentamos, cuestionaron este beneficio.

¿Estreptoquinasa u otros trombolíticos?

La droga estándar en nuestro medio es la STK, en dosis de 1.500.000 unidades durante una hora de infusión. Sólo tres trombolíticos han sido evaluados en comparación directa con la STK: el APSAC, con resultados idénticos, la reteplase en bolo que ha demostrado bioequivalencia con la STK y el tPA. A su vez el TNK ha demostrado equivalencia con el tPA. Las ventajas del tPA y los TL fibrinoespecíficos consisten en su más rápido efecto trombolítico a los 90 minutos y sus desventajas son el incremento de 40% en la incidencia de ACV hemorrágico y la necesidad de anticoagulación. Analizando en conjunto los tres ensayos clínicos en los que se han comparado, la ventaja del efecto lítico del tPA en comparación con la STK no se ha traducido en resultados consistentes sobre la morbimortalidad. De este modo, no existe evidencia indiscutible para su preferencia sistemática.

Existen múltiples evidencias angiográficas de que el tPA induce una recuperación de la permeabilidad más rápida evaluada a los 90 minutos, aunque si se compara a los 180 minutos o 24 horas los niveles son similares a los de la STK (60). Tres ECR han evaluado en forma comparativa la STK con el tPA: el GISSI-II (61), el ISIS-3 (62) y el GUSTO-1, y sus resultados son en parte discrepantes. En el GISSI-II la mortalidad a 35 días fue 9,6% en el grupo tPA y 9,2% en el grupo STK (0,4% de incremento absoluto con el primero); en el ISIS-II los resultados fueron 10,3% vs. 10,6% (0,3% de reducción absoluta con el tPA) y en el GUSTO-1 6,3% con el tPA vs. 7,3% con STK (1% de reducción absoluta). Tomados en su conjunto, la reducción absoluta fue muy escasa y no existió ventaja significativa para el tPA (2,9 muertes por cada 1.000 pacientes tratados). Es posible que la inducción de ACV fuera la explicación de esta falta de beneficio: la reducción de mortalidad no relacionada con esta complicación muchas veces invalidante fue de 4,9 pacientes ($p < 0,01$), la de mortalidad global 2,9 pacientes ($p < 0,001$), y el aumento de ACV de 3,3 pacientes ($p < 0,001$) (en todos los casos, cada 1.000 tratados). Si asociamos ACV o muerte, la reducción fue de sólo 1,6 cada 1.000 pacientes, diferencia no significativa. La actitud de la comunidad frente a estos hallazgos ha estado muy sesgada por preconcepciones fisiopatológicas y factores económico-culturales. Un primer planteo ha sido que no pueden analizarse en conjunto los tres estudios, sino sólo el GUSTO-1 por diferentes motivos que hacen a la técnica de la administración y al uso concomitante de heparina: mayor velocidad de la infusión y la administración de heparina intravenosa desde el comienzo.

¿Cómo han interpretado estos resultados diferentes autores y la comunidad en general?

- a) Peto y Collins (“grupo de Oxford”). Al no evidenciarse en el metaanálisis ventaja para el tPA, consideran que los resultados del GUSTO son producto del azar respecto de los dos estudios previos y recomiendan como primera medicación en todos los casos a la STK (Tabla 7). Debe recordarse que en los tres estudios la tasa de ACV hemorrágico se incrementó del 1% con STK al 1,4% con el tPA, lo que equivale a un 40% o a un exceso de 3 a 4 por cada 1.000 tratados (63).
- b) Autores del GUSTO. En los estudios previos, los beneficios evidentes del tPA no se habían manifestado por lo inadecuado del régimen de infusión y el uso de la heparina. De este modo, el tPA se transforma -sobre la base de los resultados del GUSTO- en la medicación de primera elección para la trombolisis intravenosa.
- c) Guías norteamericanas. Sugieren el tPA como tratamiento de primera elección en pacientes con infartos de alto riesgo (localización anterior, bloqueo de rama izquierda, IAM inferior con depresión del ST “especular” anterior o con compromiso del ventrículo derecho), en pacientes con menos de 6 horas de evolución y menos de 75 años de edad.
- d) Comunidad argentina. El tPA se limita a menos del 5% de los pacientes, indicando que existe una escasa convicción acerca de los beneficios comunicados y que las obvias limitaciones de costos ejercen un rol. En la Tabla 7 observamos que si tomamos en consideración los tres estudios, la diferencia absoluta de mortalidad entre ambos tratamientos no fue significativa, y la reducción de riesgo absoluta muy escasa: 0,13%, es decir, 1,3 pacientes por cada 1.000 tratados. En la revisión de Collins, utilizando un porcentaje corregido de acuerdo al tamaño del estudio, se estimó una diferencia de 0,29, es decir, 2,9 pacientes por cada 1.000 tratados. Esta diferencia tan exigua tiene consecuencias sobre el análisis de costo/beneficio.

Tabla 7						
Metaanálisis de los tres “megatrials” que compararon activador tisular de plasminógeno con estreptoquinasa en forma directa. Mortalidad						
Muertes/pacientes	tPA	%	STK	%	OR	IC 95%
GISSI-2	993/10.372	9,6	958/10.396	9,2	1,043	0,95 a 1,14
ISIS-3	1.418/13.746	10,3	1.455/13.780	10,6	0,97	0,90 a 1,05
GUSTO-1	653/10.396	6,3	1.475/20.251	7,3	0,86	0,78 a 0,94
Global	3.064/34.514	8,7	3.888/44.427	8,8	0,96	0,91 a 1,006

¿Cuál es el costo de salvar una vida usando activador tisular del plasminógeno?

El costo se calcula multiplicando el número necesario para tratar (NNT) por el costo adicional individual del tratamiento. Si consideramos una diferencia de precio entre ambos fármacos de 2.000 pesos a la cotización actual (3 pesos equivalen a 1 dólar), y dado que para salvar una vida con el primer esquema se requiere tratar 792 pacientes, el costo es el siguiente: $792 \times \$2.000 = \$1.584.000$ (500.000 dólares). Tomando los resultados del GUSTO, con 1 vida salvada por cada 100 pacientes tratados, el costo sería: $100 \times \$2.000: \200.000 (66.000 dólares). Mark y col. (64) analizaron los resultados del estudio GUSTO y construyeron una proyección estadística a 15 años del beneficio del tPA en relación a la SK asumiendo que los costos entre ambos grupos de tratamiento luego del primer año serian equivalentes. De esta forma, si consideramos que la diferencia de supervivencia al año a favor del tPA es 1,1 vidas salvada cada 100 pacientes, la proyección efectuada por los autores fue una diferencia a favor del tPA de 0,14 años por paciente o 14 años de vida adicional cada 100 pacientes. Ello determinó un costo de 32.678 dólares por año de vida salvada. Es de destacar que el mayor costo del grupo tPA no solo estuvo relacionado al valor del tPA sino que durante el primer año hubo una



mayor indicación de angioplastia (3 vs. 2%, $p=0,03$) y rehospitalización (19 vs. 15%, $p=0,006$). Los autores consideran que diferencias en los costos mayores a 100.000 dólares por año de vida salvada sería demasiado alto y concluyen que a razón de 250.000 infartos anuales que podrían recibir trombolíticos, el costo adicional del tPA para la nación sería de 500 millones de dólares cada año, una ecuación costo beneficio adecuada para su comunidad. Nosotros creemos que sobre la base del análisis efectuado acerca del real beneficio del tPA sobre la SK, la ecuación costo beneficio no es adecuada en nuestro medio y que la indicación del tPA solo debería restringirse al subgrupo de mayor riesgo clínico. Un dato desfavorable al tPA ha sido su mayor riesgo de hemorragias cuando se intentó pasar a un esquema en bolo intravenoso para permitir su administración prehospitalaria.

Conclusiones

No existe un criterio unificado sobre la preferencia del tPA respecto de la STK que justifique la gran diferencia de costos, por lo menos para sistemas de salud con importante restricción de recursos. Se ha recomendado preferencia hacia el tPA cuando el paciente con IAM se presenta más precozmente (<4hs de evolución) e infarto extenso, presumiendo que la mayor tasa de reperfusión tendrá un impacto en este subgrupo, hecho que se apoya parcialmente en el análisis de subgrupos del GUSTO-1, y en pacientes jóvenes porque no tienen riesgo de ACV. Por el otro lado, existe una mayor tendencia hacia el empleo de STK cuando el IAM se presente más tardíamente o cuando existe un mayor riesgo de ACV (hipertensión arterial o edad avanzada entre otros).

Otros trombolíticos y tratamiento en bolo intravenoso sin infusión

No existen evidencias de ventajas con el uso de otras drogas trombolíticas respecto del tPA o la STK. Los tratamientos con reteplase o TNK en bolo intravenoso han demostrado equivalencia con la tPA y la STK y podrían constituir un gran aporte si se extendiera el uso prehospitalario.

Varias drogas con acción trombolítica han sido evaluadas en forma comparativa con la STK y el tPA. Una limitación clara para estos nuevos fármacos ha sido la observación de que mayores niveles de acción terapéutica se acompañan de un riesgo inaceptable de complicaciones hemorrágicas mayores y de ACV.

El estudio COBALT (65) comparó tPA en dos bolos a ingreso y treinta minutos de evolución contra el esquema clásico de infusión en dos horas. Se observó una mortalidad de 7,98% en el grupo de doble bolo vs. 7,53% en el grupo tPA convencional, y la tasa de accidente cerebrovascular se incrementó a 1,9% versus 1,3%, respectivamente. La conclusión fue que la administración en doble bolo no es bioequivalente a la infusión y debe preferirse esta última. En el GUSTO III (66), se comparó reteplase (rPA) en bolo con tPA convencional. El resultado final fue una mortalidad de 7,47% con reteplase versus 7,24 con tPA, y la tasa de ACV fue alta con ambos: 1,79% vs. 1,64%, respectivamente. La conclusión de los autores es que ambos esquemas son bioequivalentes.

Asimismo, el estudio INJECT (67) comparó en 6.010p la infusión de reteplase con el tratamiento convencional con STK. La mortalidad fue de 9,02% con reteplase y 9,53% con STK, y la incidencia de ACV fue de 1,23 vs. 1,2%. La conclusión de los autores es que la reteplase en bolo es bioequivalente a la infusión de STK, o expresado en otros términos, no fue superior.

El estudio ASSENT-2 (68) randomizó 16.949p con IAM <6 hs a tPA acelerado (100mg) vs. un bolo único (administrado en 30 seg.) de tenecteplase (TNK: 30 a 50 mg de acuerdo al peso). La mortalidad total a 30 días fue similar (TNK: 6,18 vs. tPA: 6,15%), al igual que la incidencia de ACV hemorrágico (0,93 vs. 0,94% respectivamente). La frecuencia de hemorragia no cerebral y necesidad de transfusión fue menor en el grupo TNK. Se concluyó que el TNK fue equivalente al tPA, seguro y su fácil aplicación permite administrarlo más rápidamente previo o en la internación (ver luego discusión de ASSENT 3).

El estudio InTIME II (69) incluyó 15.078 pacientes comparando lanoteplase (n-PA) en bolo contra t-PA con el régimen clásico. No se observaron diferencias en la mortalidad (6,75 vs. 6,61%) pero la incidencia de ACV hemorrágico se incrementó con lanoteplase 1,12 vs. 0,64%; $p<0,004$.

En forma resumida, de los tres grandes estudios de trombolíticos en bolo la medicación más favorecida es el TNK, dado que la n-PA incrementa el riesgo de hemorragia cerebral y el t-PA en bolo tiene una tendencia a mayor mortalidad y hemorragia cerebral que el uso convencional.

Trombolíticos en bolo, ventajas y desventajas

La forma de administración en bolo tiene la ventaja con respecto a la infusión de que facilita el acceso a la trombolisis en forma inmediata evitando errores y demoras ulteriores, pero ha sido una constante con la excepción del TNK el incremento del riesgo de sangrado cerebral y ausencia de beneficio sobre la mortalidad. Aun con el TNK el estudio ASSENT 3 Plus (70) ha informado un incremento del riesgo de hemorragia cerebral utilizando enoxaparina en bolo como coadyuvante.

Comentarios

No existen evidencias indiscutibles de ventajas entre diferentes regímenes trombolíticos, aunque se ha consolidado el uso de STK en algunos países y de tPA en otros. En sistemas médicos con una asistencia prehospitalaria entrenada la aplicación de TNK intravenoso ha permitido tratar infartos con gran precocidad (71). El médico práctico debe notar la elevada tasa de hemorragia intracerebral con los tratamientos con drogas fibrinolíticas y heparina que duplica o triplica las cifras históricas con estreptoquinasa utilizada sin heparina no fraccionada.

Criterios de indicación sobre la base de los resultados del Fibrinolytic Therapy Trialists

- 1) Se debe indicar trombolíticos por vía intravenosa a todo paciente con sospecha o evidencia de IAM que presente supradesnivel del segmento STK en dos o más derivaciones y se encuentre evolucionando dentro de las primeras 12 horas desde el comienzo del cuadro. Luego de las 12 horas no existe una indicación absoluta, pero la persistencia de angor y de supradesnivel del ST pueden ser motivos lógicos para iniciar el tratamiento.
- 2) No existen criterios de exclusión por nivel de la presión arterial, edad, sexo, antecedentes, diabetes o localización del infarto.
- 3) La administración de la medicación debe ser efectuada con la mayor precocidad posible, dado que existe un gradiente de beneficio hacia las primeras horas.

TRATAMIENTO INVASIVO

Angioplastia primaria

El metaanálisis de los ensayos comparativos entre ambas estrategias de reperfusión ha confirmado la superioridad de la angioplastia primaria (ATC) respecto de la trombolisis (TL) intravenosa en reducir la mortalidad y morbilidad (reinfarto/accidente cerebrovascular). La ATC debe ser considerada tratamiento de elección si la institución dispone de un sistema adecuado (emergencias de 24 horas y operadores experimentados). La solidez de esta evidencia para su proyección a la comunidad en general ha sido cuestionada por múltiples aspectos: a) ensayos no de grandes dimensiones con la particularidad de que tomados en forma individual los estudios más grandes no han demostrado ventajas significativas o sostenidas en términos de mortalidad; b) necesidad de operadores experimentados; c) alta tasa de ACV en el grupo trombolisis; d) falta de beneficio cuando la trombolisis es prehospitalaria o precoz. Los intentos de "facilitar" el resultado de la ATC con trombolíticos previos no han aportado beneficios, de tal manera que ambas estrategias deben por el momento ser consideradas alternativas y no complementarias, salvo la aplicación como rescate en casos puntuales.

La instrumentación de la ATC está siendo evaluada progresivamente a fin de ser aplicada en forma comunitaria con resultados inicialmente favorables, incluyendo el traslado a instituciones de alta complejidad. En este sentido, debe ser tenido en cuenta que márgenes de tiempo mayores a 90 minutos desde la recepción del paciente hasta efectuar la ATC (incluido e tiempo de derivación a un centro con disponibilidad de

hemodinamia) determina la pérdida de su beneficio en relación a la administración de trombolíticos en el lugar inicial de atención. En estos casos las drogas fibrinolíticas deberán aplicarse dentro de los 30 minutos del ingreso del paciente.

En los pacientes que se presentan con formas graves de insuficiencia cardíaca, el tiempo a la ATC primaria puede ser mayor, quedando a criterio del médico de cabecera (de acuerdo a las condiciones del traslado) la administración de fibrinolíticos previa a la derivación a un centro con facilidad de efectuar ATC.

La oclusión trombótica durante la fase aguda del IAM puede ser resuelta con ATC en forma exitosa. Durante la década del '90 varios ensayos han comunicado el beneficio con la ATC con tasas de reperfusión y mejoría clínica superiores a los trombolíticos.

En un metaanálisis Keeley y col (72) incluyeron 23 estudios randomizados prospectivos (publicados y no publicados) con un total de 7.739 pacientes y compararon el tratamiento con angioplastia primaria (n: 3.872) y el trombolítico (n: 3.867). Hubo 8 estudios que compararon la ATC con la estreptoquinasa (n: 1.837) y 15 estudios con drogas fibrinoespecíficas (n: 5.902). La mayoría de los pacientes (n: 2.939) recibió tPA en su régimen acelerado. El tiempo de evolución fue heterogéneo: ≤ 6 hs (9 estudios), ≤ 12 hs (13 estudios) y hasta 36hs (1 estudio: SHOCK). Salvo este último, los pacientes fueron incluidos sin insuficiencia cardíaca. Se utilizaron stents en 12 de los ensayos (n: 5.114). Los resultados principales a las 4-6 semanas de seguimiento son resumidos en la **Tabla 8**. Este beneficio observado en la etapa aguda se mantuvo hasta los 6 a 12 meses. Expondremos brevemente los resultados de ensayos recientes con TL comparada con traslado a instituciones de alta complejidad para ATC, para luego discutir con mayor profundidad un enfoque crítico de la información disponible en este tema.

Trombolisis versus traslado para angioplastia primaria

La mayoría de los infartos llegan a instituciones de baja complejidad que no tienen disponibilidad de ATC, pero pueden administrar TL. Seis estudios (73) han evaluado comparativamente la reperfusión con TL en el hospital de referencia versus la derivación a un centro con ATC, con un seguimiento de 30 días (excepto el estudio Maastricht que fue a 42 días). Si efectuamos un metaanálisis de ellos observaremos que, sobre una población incluida de 3749p, hubo una menor tasa de evento combinado (muerte, reinfarto y ACV) a favor de la ATC, OR 0,54 (IC 95% 0,44 a 0,67), $p < 0,001$; NNT 19 pacientes para evitar 1 evento (**Tabla 9**).

Tabla 8			
Comparación entre angioplastia primaria vs. trombolíticos de las principales variables clínicas analizadas.			
Seguimiento 4-6 semanas. Se excluyó el estudio SHOCK que se analiza por separado en el capítulo de complicaciones del infarto.			
	n : 7437		OR (IC 95%)
	ATC (%)	TL (%)	
Muerte (%)	5	7	0,70 (0,580 a 0,85)
Reinfarto (%)	3	7	0,35 (0,300 a 0,45)
ACV total (%)	1	2	0,45 (0,300 a 0,70)
ACV hemorrágico (%)	0,05	1	0,05 (0,006 a 0,30)

Tabla 9				
Metaanálisis de los 6 estudios que analizan la estrategia de administración de fibrinolíticos en el hospital de referencia vs. derivación a un centro para angioplastia primaria sobre el evento combinado muerte, reinfarto y ACV al mes.				
Estudios (n) (cita)	ATC (%)	Trombolíticos (%)	OR (IC 95%)	p
Maastricht (150) (74)	10,6	18,6	0,53 (0,21 a 1,3)	NS
Praga-1 (200) (75)	7,9	23,2	0,31 (0,14 a 0,7)	<0,02
Air-Pami (137) (76)	8,4	13,6	0,6 (0,2 a 1,7)	NS
Captive (840) (77)	6,1	8,1	0,75 (0,4 a 1,3)	NS
DANAMI-2(1.572) (78)	8	13,7	0,55 (0,4 a 0,76)	<0,001
Prague-2 (850) (79)	8,4	15,2	0,52 (0,35 a 0,8)	<0,003
TOTAL (3.749)	7,8	13,5	0,54 (0,44 a 0,67)	<0,001

Abrev.: ATC: angioplastia primaria. n: población incluida.

El mayor impacto en el beneficio de la ATC ocurrió sobre la reducción del reinfarto (1,54 vs. 5,4%, OR 0,3; IC 95% 0,22 a 0,44; $p < 0,001$) así como sobre el ACV (0,64 vs. 1,8%, OR 0,45; IC 95% 0,25 a 0,85; $p < 0,015$). Estos beneficios se debilitan si consideramos que no se observaron diferencias significativas en la mortalidad (6,3 vs. 7,7%; OR 0,80; IC 95% 0,60 a 1,05) aunque el número de pacientes en forma global es reducido para sacar conclusiones definitivas. El tiempo desde la randomización a la administración del TL osciló entre 10 a 23 minutos mientras que a la ATC fue entre 63 a 122 minutos.

Comentarios

Los estudios de traslado para ATC vs. trombolisis en el sitio de consulta han demostrado un mayor beneficio de la ATC en comparación con los TL sobre los eventos analizados, a expensas de una mayor reducción en la tasa de reinfarto y ACV. Dado que este tema puede tener importantes implicancias comunitarias, discutiremos en detalle algunos aspectos metodológicos que pueden limitar la validez de las conclusiones.

El problema del reinfarto

Hubo diferentes definiciones de infarto en los estudios: se requirió la presencia de un nuevo episodio de dolor asociado a cambios isquémicos en el ECG (ondas Q nuevas o alteraciones del segmento ST-T) y diferentes niveles de aumento (o repique) enzimático. En este sentido, incluso en el estudio DANAMI-2 fueron consideradas diferentes definiciones entre ambas estrategias: para el grupo TL fue cualquier aumento enzimático de la CK o MB o un aumento del 50% sobre el último valor si esta se hallaba aumentada mientras que para la ATC se exigía la duplicación de la CK o 2 veces el valor basal. De esta manera la frecuencia de reinfarto fue para los trombolíticos de 6,3% vs. 1,6% para la angioplastia ($p < 0,001$). La incidencia de reinfarto con trombolíticos resulta exagerada tomando en cuenta las grandes series que informan cifras del 3-4%. En el estudio PRAGA-2 que utilizó la definición clásica (duplicación de la CK-MB y desarrollo de nuevas ondas Q) la frecuencia para el grupo TL fue de 3,1% vs. 1,4 para la ATC ($p = ns$).

Tratamiento antiplaquetario

El tratamiento antiplaquetario asociado a los TL fue la aspirina mientras que en los pacientes angioplastiados se utilizó en muchos casos clopidogrel luego del procedimiento agudo. El impacto beneficioso sobre el reinfarto de la ATC podría ser en parte atribuido al clopidogrel: en el estudio COMMIT/CSS-2 como coadyuvante a la SK, lo redujo en un 13% y en el estudio con predominio de fármacos fibrinoespecíficos hasta un 30% ($p = 0,08$) (7).

Angioplastia de rescate

En el estudio DANAMI-2, el protocolo ante el fracaso del TL o ante un reinfarcto sugería una segunda dosis de TL dentro de las 12hs de la randomización (práctica no demostrada beneficiosa) (80) y no la realización (o transferencia) de una angioplastia de rescate. En el grupo ATC ante el reinfarcto o isquemia recurrente se indicaba una nueva angioplastia. La angioplastia de rescate frente al fracaso de la trombolisis parece haber sido subutilizada, ya que mientras en el estudio CAPTIM fue de 26%, en el PRAGA-2 fue de 6,4% y en el DANAMI2 del 2%, lo cual pudo haber influido en los resultados finales.

Uso de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa

Como dato a favor del grupo ATC, en estos estudios no se indicó en forma sistemática antagonistas IIb/IIIa. Un reciente metaanálisis efectuado sobre 8 estudios en 4000 pacientes que compararon la asociación a la ATC de abxicimab versus un grupo control, los inhibidores IIb/IIIa se asociaron a reducción de la mortalidad al mes (2,4 vs. 3,4%, $p=0,047$) así como a los 6-12 meses (4,4 vs. 6,2%; $p=0,01$) (81).

El problema del ACV

La incidencia de ACV también fue menor para la ATC. Es curiosa la elevada y diferente incidencia de ACV total en el grupo TL en el estudio DANAMI 2 (2%) en comparación con el CAPTIM (0,95%) utilizando en ambas poblaciones t-PA o en el PRAGA2 (2%) en el cual fue utilizado SK. Si comparamos estas cifras con los estudios históricos reseñados en el FTT que es del 1,1%, da la impresión que por diferentes variables tales como por azar en una población pequeña, criterios más sensibles de diagnóstico o regímenes más agresivos de anticoagulación asociados entre otras, la tasa de ACV en estos estudios no parece reflejar la experiencia previa sobre más de 50.000 pacientes.

Tiempo de evolución y beneficio comparativo en el universo de los ensayos clínicos

La eficacia de ambas estrategias de reperfusión parece diferir si se considera el tiempo de evolución del infarcto. Ello estaría relacionado a que la eficacia en lograr una reperfusión adecuada con los TL se reduce a medida que transcurre el tiempo de evolución del infarcto, mientras que la ATC es más eficaz en lograr el flujo TIMI-3 en más del 90% de los casos dentro de las 12 hs de evolución (82). Expresión de ello puede ser observada si comparamos los estudios CAPTIM y PRAGA-2. En el primero no hubo diferencias de mortalidad al mes entre los TL y la ATC con ventajas tendenciales para la TL (3,8 vs. 4,8%; RRA -0,9; IC 95% -3,7 a 1,8; $p=0,61$). La mediana de tiempo de demora entre el inicio de los síntomas y la administración del TL (prehospitalaria) en este estudio fue de 130 minutos mientras que para la ATC fue de 190 min. Si además son analizados los pacientes que se presentaron con un tiempo de evolución menor a 2 horas observamos que la mortalidad al mes en el grupo ATC fue mayor en comparación con los TL (5,7 vs. 2,2%, RR 2,6; IC 95% 0,95 a 7,24; $p=0,058$), sin diferencias luego de ese período (más de 2 a 6 hs) (83). Algo similar ocurrió en el estudio PRAGA-2 en el cual los pacientes randomizados dentro de las 3 hs de evolución no tuvieron diferencias de mortalidad entre los TL vs. ATC (7,4 vs. 7,3%) mientras que en aquellos con más de 3 y hasta 12hs la misma fue mayor en el grupo TL (15,3 vs. 6%; $p<0,02$).

La importancia de la administración precoz del TL en la evolución del infarcto es remarcada por el hecho de que si excluimos del metaanálisis al estudio CAPTIM (fibrinólisis prehospitalaria) y comparamos los 5 estudios restantes que lo administraron en la etapa hospitalaria (como comúnmente ocurre en la práctica diaria), la ATC mostraría ser superior a los TL en reducir la mortalidad (RR 0,76; IC 95% 0,6 a 0,98; $p=0,035$). Debe ser destacado que la diferencia de tiempo (media) de aplicación de los TL y la ATC en ellos fue de 43 minutos ($\pm 38,3$; rango 10 a 104).

La demora en la aplicación de la ATC en relación a los TL es puede resultar en una pérdida del beneficio que esta técnica ha mostrado en los metaanálisis. En efecto, Nallamothu y col. (84) analizaron los resultados del metaanálisis efectuado por Keeley y col. (72) que informó menor mortalidad con ATC (7 vs. 9%; OR 0,73; IC 95% 0,62 a 0,86). Los autores analizaron la relación entre la demora (diferencia de tiempo entre puerta-balón y puerta-aguja) y el beneficio de la ATC, para definir un tiempo óptimo y límite para su conservación. Su conclusión fue que si el retraso en la realización de la ATC fuese mayor a 88 minutos se perdería el beneficio respecto de la trombolisis.

La ventaja de la ATC tuvo una reducción absoluta de 0,5% por cada 10 minutos de retraso, $p=0,22$. En el meta-análisis de Keeley, la demora (media) en la aplicación de la ATC en relación a los TL fue de 39,5 minutos ($\pm 22,1$; rango 7 a 104), tiempo muy difícil de obtener en la práctica clínica.

La validez de esta referencia al tiempo de demora no es similar para los diferentes trombolíticos, lo que podría ser relevante en nuestro medio por la predominancia de estreptoquinasa. De los 20 estudios en los cuales se pudo analizar el tiempo de demora, en 13 se empleó tPA y en los 7 restantes SK. El tiempo de demora para que el efecto de la ATC sobre la mortalidad se torne neutro fue 62 minutos para el tPA mientras que para la SK fue mayor a 170 minutos (75).

Tiempos de demora en escenarios asistenciales

Es indudable que en la práctica real los tiempos breves obtenidos en los ensayos clínicos son difíciles de reproducir. El Registro Nacional de los EEUU (NRFMI 3-4) (85) incluyó 419 hospitales con disponibilidad de ATC. En los 4.278 pacientes transferidos, la mediana de tiempo puerta balón fue de 180 minutos con sólo 4,2% de los pacientes tratados dentro de los 90 minutos. En el análisis multivariado, las principales causas de la demora fueron la diabetes, cirugía coronaria previa, ausencia de dolor a la presentación, presentación tardía mayor a 2 horas de evolución, momento y día de ingreso (fin de semana u horarios nocturnos) y hasta hospitales rurales con actividad docente. Asimismo en los 6 estudios que analizaron los resultados de efectuar trombolisis versus derivación para angioplastia, los 5 efectuados en Europa tuvieron un tiempo promedio randomización-inflado del balón de 90 minutos mientras que en el único efectuado en EEUU fue de 120 minutos. En los hospitales participantes del registro GRACE (86), se observó que los pacientes que ingresaron con un IAM con elevación del segmento ST dentro de las 12 hs de evolución (3.693p), la mediana de tiempo puerta-aguja para los trombolíticos fue de 37 minutos mientras que el correspondiente a puerta-balón para la angioplastia fue de 100 minutos. Un "índice de calidad institucional" de atención del IAM en un centro con disponibilidad de hemodinamia elaborado por la AHA/ACC junto a otras organizaciones de la salud de los EEUU determinan que el mismo es satisfactorio cuando al menos el 75% de los pacientes son tratados dentro de los 90 minutos del ingreso.

En una evaluación comunitaria reciente en Calgary, Canadá, efectuaron una estrategia comunitaria con un centro único con angioplastia y un programa de reconocimiento precoz del infarto y derivación a través del sistema de emergencias. Obtuvieron una mediana de tiempo puerta balón de 62 minutos (IC 95% 45 a 84). Alcanzaron en el 48,9% un tiempo puerta-balón de 60 minutos y en el 78,8% menos de 90 minutos, con una tasa de mortalidad muy baja, 3,1% (87).

Pericia de los operadores y resultados de la angioplastia

La experiencia del operador y el número de angioplastias anuales del centro tienen un impacto reconocido sobre los resultados de la ATC. Los resultados del estudio PRAGA-2 son la consecuencia de la participación de 7 centros con gran experiencia en ATC, con un volumen anual de aproximadamente 200 casos, éxito primario del 93% mortalidad del 5,9% en los dos años previos al estudio. Por el contrario, en el estudio DANAMI-2 de los 5 centros participantes tres tenían una escasa experiencia en ATC. En el estudio PRAGA-2 la tasa de éxito primario (TIMI-3) fue del 88% mientras que en el DANAMI-2 del 82%. En el registro americano mencionado, el 45% de los centros tenían un volumen anual de ATC menor a 20 casos y sólo el 17,4% más de 40 casos al año. En un meta-análisis se observó una significativa interacción entre el número de pacientes angioplastiados en un centro por año (bajo: <15 vs. alto >30) y los resultados sobre la mortalidad al mes (8,7 vs. 3,6%, $p=0,03$) respectivamente (88). Asimismo Magid y col. (89) efectuaron un análisis retrospectivo de los resultados de la trombolisis vs. ATC en 62.299 IAM con <12 hs de evolución y analizaron la mortalidad de acuerdo a si la ATC era efectuada en centros de bajo volumen (<16 procedimientos por año), mediano (17-48 por año) o alto (>49 por año). No hubo diferencias en la mortalidad entre ambos tratamientos en los centros de bajo volumen (ATC: 6,2 vs. TL: 5,9%, $p=0,6$) aun luego de ajustar las variables demográficas, clínicas, tratamiento recibido y factores hospitalarios. En cambio en los centros de mayor experiencia, la ATC primaria fue superior.

Tiempo de transporte

El tiempo de transporte es crucial y todo retraso determina peor evolución. En los 6 estudios de derivación analizados previamente, la demora promedio fue de 43 minutos. No hubo complicaciones graves relacionadas a la derivación (0,5% de mortalidad en un estudio e incidencia de arritmia ventricular de 0,5 a 1,4%). Particularmente, en el estudio CAPTIM, la randomización era realizada en forma prehospitalaria y la administración del TL era efectuado durante el transporte al centro de referencia, evitando demoras en el mismo a un hospital local. En el DANAMI 2 los pacientes eran brevemente evaluados en el hospital de referencia y si eran randomizados a efectuar una ATC eran derivados en la misma ambulancia, siendo la mediana de tiempo de transferencia de 32 minutos. En el PRAGA-2 el transporte fue efectuado dentro de los 30 minutos de la randomización.

Tipo de centro asistencial

Debe ser considerado que los TL fueron administrados en hospitales comunitarios por médicos generalistas mientras que la ATC fue efectuada en centros especializados. Esta variable podría influir en los resultados finales del estudio.

Conclusiones sobre traslado o trombolisis en el mismo sitio

1. El traslado es factible y no se asocia a riesgos significativos.
2. En los cinco ensayos comparados contra trombolíticos administrados en el hospital de referencia del paciente, la ATC mostró una disminución combinada de la muerte, el reinfarcto y el accidente cerebrovascular. Sin embargo el estudio que la comparó con trombolisis prehospitalaria, no evidenció beneficios para la ATC en ninguno de sus parámetros. Las diferentes definiciones del evento reinfarcto, la elevada tasa de ACV observado en los estudios en los pacientes sometidos a trombolíticos así como el uso diferente de angioplastia de rescate, pueden haber influenciado en los resultados.
3. La ATC parece otorgar mayores beneficios en pacientes que se presentan más tardíamente a la consulta desde el inicio de la sintomatología (más de 2 a 3 hs), sin diferencias con los TL en quienes la droga pueda ser administrada dentro de las 2 horas de evolución.
4. El beneficio observado con la ATC se neutraliza en relación a los TL cuando la demora en su aplicación (puerta-balón) es mayor a los 90 minutos. Es aceptable que estos tiempos sean más prolongados en aquellos pacientes que se presentan con grave falla de bomba o shock cardiogénico, infartos extensos, pacientes más añosos (≥ 65 años) y tiempo de evolución del IAM más prolongado (> 120 min) en los cuales la reperfusión con trombolíticos no se ha demostrado eficiente y en quienes la ATC ha mostrado mejores resultados (90).
5. Existen dudas acerca de que los resultados de la ATC aplicados a la práctica diaria sean similares a los observados en los estudios, considerando que la mayoría de los centros no tienen un volumen y experiencia adecuada así como los tiempos de derivación y transporte son difíciles de reproducir aun en países como los EEUU.
6. Como modelo, los estudios mencionados resaltan el valor de la mejor estrategia en cada comunidad de acuerdo a su infraestructura y condiciones. Es difícil establecer la validez externa de los resultados, es decir su extensión a otras estructuras sanitarias. Sería de extraordinario interés evaluar en nuestra comunidad esta perspectiva, tanto la trombolisis prehospitalaria cuando los tiempos de traslado esperados son prolongados, incluyendo las eventuales demoras institucionales en la derivación, la trombolisis intravenosa en el hospital que recibe al paciente y la ATC en los centros a los cuales pueden ser derivados. La disponibilidad de recursos con que cuentan todos los grandes conglomerados urbanos de la Argentina haría factible cualquiera de estas estrategias.

¿Sobre la base de los resultados actuales, la comunidad debería adoptar la ATC como tratamiento primario del IAM?

Conviene hacer algunas reflexiones acerca de la validez y extensión de los resultados de los ensayos resumidos y su proyección a la práctica cotidiana:

- 1) La evidencia sobre el beneficio de la trombolisis proviene de ensayos de grandes dimensiones con más de 58.000 pacientes contra placebo, y las comparaciones entre trombolíticos han sido evaluadas en estudios con más de 10.000 pacientes. La evidencia sobre el beneficio de la ATC proviene de un número total de pacientes relativamente reducido, con la particularidad de que los estudios más grandes (DANAMI 2, GUSTO IIB, PRAGUE y CAPTIM) no han demostrado individual ni grupalmente disminución de la mortalidad, que sí fue notable en los estudios pequeños. Como se observa en la **Tabla 10**, la diferencia es pequeña en estudios grandes, en términos absolutos 1 vida salvada c/100 pacientes tratados contra 3,5 en los ensayos pequeños. Varios de estos ensayos son además de traslado, lo que implicaría que el resto del tratamiento es también diferente entre las instituciones de baja y alta complejidad.
Esta discrepancia puede atribuirse al denominado sesgo de publicación: los médicos envían a publicar resultados positivos aunque el estudio no tenga el poder suficiente, lo que hace pensar que otros estudios pequeños negativos han sido cortados precozmente o sus resultados no han sido enviados a publicación.
- 2) Existen grandes diferencias de criterios de inclusión entre los estudios (tipo de población, tiempo de demora al tratamiento, trombolítico utilizado, tratamiento coadyuvante, que pueden afectar los resultados). La observación de que en los ensayos grandes el beneficio haya sido menor preocupa mucho, dado que sugiere la necesidad de ensayos de mayores dimensiones para confirmar si estas tendencias son confiables y en que contexto.

Tabla 10					
Tendencias en estudios grandes					
(4 estudios con >800 pacientes incluidos) vs. 18 pequeños en la comparación de TL y ATC					
Seguimiento 4-6 semanas. Se excluyó el estudio SHOCK que se analiza por separado en el capítulo de complicaciones del infarto.					
	Mortalidad		RR (IC 95%)	RRA (IC 95%)	p
	TL	ATC			
4 estudios grandes	157/2.195 7,15%	133/2.205 6%	0,84 (0,65 a 1,06)	-1,1 (-2,6 a 0,4)	NS
18 ensayos pequeños	119/1.522 7,8%	66/1.515 4,4%	0,55 (0,4 a 0,75)	-3,5 (-1,8 a -5,2)	0,001

- 3) El tiempo de demora del IAM a la aplicación de una estrategia de reperfusión es crítica, y la pérdida de la eficacia de los trombolíticos por la mayor proporción de miocardio necrótico y la menor capacidad de lograr TIMI-3 de la arteria responsable con el curso de las horas es mayor, lo cual se traduce al observar los resultados sobre mortalidad (65 vidas salvadas/1.000 tratados en la 1ª hora vs. 10 vidas salvadas/1.000 tratados entre las 6 y 12 hs de evolución del IAM). Por su parte, la **ATC** ha demostrado lograr 90% de éxito primario dentro de las 12 hs de evolución del IAM lo cual puede ser un factor determinante de mejores resultados clínicos especialmente en pacientes que llegan con tiempos de demora prolongados (>4 hs) y de alto riesgo (infartos extensos, falla de bomba). En nuestro país, la comunidad medica ha podido transmitir a la población este concepto, y si bien en el periodo 1.987-2.000 el porcentaje de pacientes ingresados dentro de las primeras 6 hs no se modificó (70%), el tiempo de demora a la admisión si se redujo (1.987: 4,5hs (2 a 8) vs. 2.000: 3,2hs (2 a 8); p=0,001). Por el contrario en la ultima encuesta del 2.005 estas tendencias se revirtieron (mediana al ingreso 4 hs y 63% de los pacientes ingresados dentro de las 6 hs). Es difícil sacar de los registros conclusiones respecto de esta pérdida de la eficiencia pero probablemente variables relacionadas a la crisis política/económicas que afectó a nuestro país en los últimos 5 años hayan tenido un importante impacto.



Por otra parte, la frecuencia de reinfarto no fatal (7%) observada en el metaanálisis en el grupo TL fue mucho más alta que la observada en los ensayos multicéntricos previos, independientemente de la droga utilizada. Debe tenerse en cuenta que 3% es la cifra histórica de reinfarto con TL asociados con aspirina (FTT), por lo que el criterio diagnóstico en un estudio abierto o ciego puede sufrir de sesgos de detección, especialmente cuando se utiliza el criterio enzimático. Basta observar la diferencia de incidencia de infarto relatada en el estudio RITA 3 que comparó tratamiento invasivo vs. conservador de la angina inestable (ver capítulo angina inestable) en el que utilizando criterios nuevos (mínima elevación enzimática, etc.) el número de infartos se triplica y favorece al grupo intervención, mientras que con criterios clásicos no existe ninguna diferencia.

- 4) La tasa de ACV hemorrágico (en la mitad de los casos mortal) registrada en este metaanálisis fue también mucho más alta que en ensayos previos en el grupo trombolítico (1 vs. 0,4% en la serie del FTT) así como también la incidencia de ACV total es mucho mayor (2 vs. 1,1% de la serie del FTT). La cuarta parte del beneficio en la mortalidad de la ATC sobre los TL es atribuible a evitar el ACV hemorrágico, si tenemos en cuenta que su incidencia en el grupo trombolítico en el metaanálisis fue 20 veces mayor (1 vs. 0,05%). Es difícil explicar esta tendencia elevada que se reitera en los ensayos de los últimos años, pero probablemente ello está asociado a drogas fibrínoespecíficas, en particular tPA (empleado en el 76% de los pacientes incluidos en el metaanálisis) así como por el empleo de regímenes agresivos de anticoagulación.
- 5) Los resultados de la ATC primaria son dependientes del operador y superiores en centros de gran volumen de procedimientos. En resumen, es difícil evaluar cuál es el impacto real de esta intervención en la mayoría de las instituciones, y como observamos, cuando se han intentado efectuar análisis comunitarios sobre su aplicación, los resultados no han mostrado ventajas respecto de la trombolisis intravenosa.
- 6) La derivación a una segunda institución con demoras de más de dos horas implicó una pérdida de la ventaja crítica de la acción de la trombolisis. La posibilidad de asociar el tratamiento con trombolíticos en forma inicial, evitando la demora, y derivar luego al paciente hacia un estudio angiográfico ha sido evaluado en varios ensayos pequeños y lo discutiremos en la sección siguiente.

Angioplastia facilitada con trombolisis previa

No existe evidencia de que la administración de TL previa a la angioplastia en fase aguda del infarto mejore la evolución clínica. En ensayos de dimensiones pequeñas se observó una mayor tasa de permeabilidad angiográfica en los pacientes tratados previamente con TL, sin impacto sobre la incidencia de muerte o infarto. El único ensayo de grandes dimensiones del que se conocen resultados, debió interrumpir la randomización luego de haber incluido 1.635 pacientes por aumento de riesgo cardiovascular (infarto, muerte, ACV) en el grupo tratado previamente con TL. La actitud estratificada a adoptar de acuerdo a la demora esperada entre la trombolisis y la angioplastia será: 1) Si el paciente tendrá acceso a una angioplastia primaria en los siguientes 90 minutos, no es aconsejable la administración de trombolíticos previos al procedimiento. 2) Si la derivación es incierta o se demorará varias horas, sería preferible administrar dosis completa de trombolíticos. El eventual perjuicio si se efectuare luego angioplastia precoz debería verse compensado por el beneficio de la reperfusión precoz con la trombolisis.

Los primeros ensayos con angioplastia precoz en el IAM se llevaron a cabo en pacientes que habían sido tratados con TL y fueron desarrollados en la década del 80. El concepto en aquella época del rol de la angioplastia era muy diferente del actual: se orientaba a efectuar un cateterismo precoz, dentro de las 24 horas, y tratar a los pacientes con vaso permeable y estenosis residual significativa con el objetivo de prevenir reoclusiones o isquemia, y eventualmente al reducir la estenosis mejorar la función ventricular. Esta estrategia podríamos denominarla ATC complementaria para diferenciarla de las evaluaciones actuales de ATC facilitada. Los pacientes

con vaso ocluido se excluían o eran analizados como grupo no randomizado. En los tres ensayos de grandes dimensiones con trombolíticos (TIMI I, TAMI I y el Estudio cooperativo Europeo) la tendencia fue perjudicial y por muchos años la estrategia secuencial complementaria se contraindicaba. El éxito de la angioplastia primaria precoz y la dificultad en alcanzar tiempos breves en el mundo real del infarto, renovaron el interés de evaluar una secuencia de tratamiento: trombolisis en domicilio, ambulancia o centro de baja complejidad, y derivación inmediata a centros de alta complejidad. La nueva definición de angioplastia facilitada derivó en tratar de lograr la reperfusión farmacológica de vaso responsable durante el tiempo necesario para efectuar una ATC primaria (la cual en EEUU promedia 2 hs, 80% de las cuales se efectúan luego de las 2 hs) a fin de limitar el tamaño del infarto y obtener un mayor éxito de la intervención. En el análisis de los estudios PAMI (2507p) se observó que el llegar a la ATC con vaso permeable y TIMI 3 consistía en una ventaja: 29% de los pacientes tratados con ATC primaria tenían previo al procedimiento TIMI 3, lo cual se correlacionó con mayor logro de TIMI 3 posprocedimiento, menor mortalidad y menor incidencia de reinfarto y de insuficiencia cardíaca (91). El primer ensayo prospectivo que evaluó esta posibilidad fue el estudio PACT (92). En este estudio los pacientes recibían una dosis baja de tPA (50 mg) o placebo y en todos los casos se efectuaba angiografía dentro de los 60-90 minutos. Se incluyeron 606 pacientes, y la permeabilidad inicial en el cateterismo fue superior en el grupo tPA (60,9%) que en el grupo placebo (33,9%). La mortalidad (3,6 vs. 3%), el reinfarto (3 vs. 2,6%) y la hemorragia mayor (12,9% vs. 13,5%) fueron similares en ambos grupos y el estudio carecía de poder suficiente para detectar diferencias en la evolución clínica. La conclusión inicial fue que se podía administrar TL con beneficio fisiopatológico (mejoría de la función ventricular) y ausencia de riesgo.

El estudio ASSENT 4 (93) fue el de mayores dimensiones, diseñado para demostrar la facilitación de la ATC con trombolíticos. El estudio debía incluir 4000 pacientes, que serían asignados a angioplastia directa vs. tenecteplase y heparina sucedido de angioplastia (facilitada), con un punto final combinado de muerte, shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca congestiva a 90 días. La detención se hizo con 1.635 pacientes incluidos, debido a incremento de la tasa de eventos cardiovasculares adversos en el grupo de angioplastia facilitada. Llamativamente este incremento de eventos adversos no se vinculó a sangrado sino a una tendencia a mayor mortalidad y reinfarto. También se incrementó el número de eventos cerebrovasculares pero sólo constituyó una parte muy pequeña del efecto adverso. Las causas de este mal resultado según la opinión de los autores fueron: 1) mayor riesgo clínico de la población asignada a TNK, 2) no empleo de goteo continuo de heparina luego del empleo de TNK, 3) limitado uso de clopidogrel (63% de la población) y prohibición de empleo de anti IIb/IIIa luego de la ATC pudo generar un mayor estado protrombótico; 4) inesperado corto intervalo de tiempo entre la trombolisis y la ATC (mediana 104 min) lo cual pudo determinar la menor eficacia del TL (43% de TIMI 3). En definitiva, la mayor agregación plaquetaria inducida por los TL, la mayor actividad plaquetaria inducida por la trombina, hemorragia intraplaca más extensa, mayor reoclusión del vaso y mayor inestabilidad hemodinámica por mayor hemorragia son probablemente los motivos fisiopatológicos postulados más importantes del fracaso de esta intervención.

Recientemente fue presentado en el Congreso Europeo de Cardiología (Septiembre/2.007) los resultados preliminares del estudio Finesse el cual iba a randomizar 2.452p en forma 1:1:1, con IAM extensos con <6hs de evolución, con un tiempo estimado de llegada al laboratorio de cateterismo entre 1 a 4hs, a 3 grupos: 1) ATC + abxicimab (ABX) en la sala de cateterismo, 2) ATC + dosis reducida de rt-Pa + bolo de ABX y 3) ATC + bolo de ABX (los 2 últimos en sala de emergencias). El enrolamiento fue detenido en Dic/2.006 por baja inclusión y dificultades financieras, con el 82% de los pacientes previstos El punto final primario analizado a los 90 días de seguimiento fue la asociación de muerte total, reingreso por IC, FV o shock cardiogénico. No se observaron diferencias en los puntos finales cardiológicos y sí en cambio una mayor incidencia de hemorragia en los grupos medicados con abxicimab/reteplase. Los principales resultados se resumen en la **Tabla 11**.

	ATC 1ª (%)	Abxicimab (%)	(ABX-rtPA) (%)	Combinación vs. ATC 1ª p	Combinación vs. ABX p
Punto final 1º	10,7	10,5	9,8	NS	NS
Muerte total	4,5	5,5	5,2	NS	NS
FV	0,4	0,2	0,6	NS	NS
Shock cardiogénico	6,8	4,8	5,3	NS	NS
Hemorragia mayor (TIMI)	2,6	4,1	4,8	0,02	NS
Hemorragia total	6,9	10,1	14,5	<0,001	<0,001

Los ensayos publicados fueron incluidos en el metaanálisis de Keeley y col (94) que comparó la ATC primaria versus la facilitada en IAM con un tiempo de evolución de 4-12 hs. Las drogas utilizadas como "facilitadoras" fueron trombolíticos (6 estudios; n=2.957), Inhibidores GP IIb/IIIa (9 estudios; n=1.148) y su combinación, (3 estudios; n=399). De acuerdo a lo esperado por los estudios fisiopatológicos, se observó una mayor incidencia de TIMI 3 pre ATC en el grupo facilitada (37 vs. 15%), con similar TIMI-3 logrado pos-ATC, sin diferencias entre las drogas empleadas. Asimismo en el grupo facilitada se observó una mayor incidencia de grado TIMI-3 de perfusión miocárdica pre-ATC, siendo más eficaces los inhibidores GP IIb/IIIa. Este podría ser considerado un hallazgo fisiopatológico importante, dado que se había observado que el mejor grado de perfusión miocárdica se relacionó con la mejor función ventricular del grupo ATC de rescate en el estudio PACT Sin embargo al analizar los efectos de las estrategias facilitadas sobre la mortalidad a los 42 días los resultados fueron muy desfavorables (Tabla 12).

	ATC facilitada %	Primaria %	OR (IC 95%)	p
Inhibidores GP IIb/IIIa	3	3	1,03 (0,5 a 2,2)	0,9
Trombolíticos	6	4	1,43 (1,01 a 2,02)	0,04
Combinación	4	1	3,1 (0,2 a 52)	0,4
Total (4.504p)	5	3	1,38 (1,01 a 1,87)	0,04

Como se puede observar el mayor perjuicio de la ATC facilitada ocurrió cuando se emplearon drogas trombolíticas. La incidencia de reinfarto no fatal fue también mayor con ATC facilitada (3 vs. 2%; OR 1,7; IC 95% 1,2 a 2,5; p=0,006) así como la necesidad de revascularización de urgencia (4 vs. 1%; OR 2,4; IC 95% 1,2 a 4,6; p=0,01). Ambos resultados desfavorables se concentraron en el grupo tratado con trombolíticos, sin diferencias con el empleo de inhibidores GP IIb/IIIa o la combinación. La ATC facilitada con trombolíticos tuvo una elevada incidencia de ACV total (1,4 vs. 0,2%; p=0,0001), a expensas del tipo hemorrágico (1 vs. 0,1%; p=0,0007) mientras que el tratamiento combinado tuvo la mayor incidencia de hemorragia mayor (12 vs. 5%; p=0,006). Probablemente una de las mayores limitantes de este metaanálisis es la falta de información (datos no disponibles) acerca de los tiempos síntoma-balón, puerta-droga o puerta-balón, variables muy importantes en la determinación de la eficacia de una intervención.

Conclusiones

Tomando en cuenta el resultado del metaanálisis de los estudios previos, y los resultados desfavorables del ASSENT y FINESSE, no existe un rol para la estrategia facilitada cuando la demora entre la administración del tratamiento y la ATC primaria será relativamente breve.

¿Es necesario efectuar una ATC temprana en forma sistemática?

Los estudios que evaluaron la aplicación de angiografía sistemática y angioplastia dentro de las 24 horas luego de la trombolisis han reportado beneficios en la incidencia de reinfarto y nuevas intervenciones, sin impacto sobre la mortalidad. Se trata de estudios de dimensiones pequeñas y con resultados no concluyentes, considerando la significación que este tema tendría en sistemas donde la trombolisis es el tratamiento predominante del IAM.

Este análisis propone establecer la utilidad de efectuar una angiografía y eventual ATC en forma sistemática en pacientes clínicamente estables dentro de las primeras 24hs de la administración de trombolíticos comparado con la adopción de una conducta conservadora guiada por la demostración de isquemia.

En la última década 6 estudios analizaron este problema. Incluyeron en total 1.507p con IAM de <12hs de evolución, tratados en todos los casos con drogas fibrinolíticas; se utilizaron stents durante la angioplastia en la mitad de ellos. Globalmente no hubo diferencias en la mortalidad/ reinfarto entre la estrategia invasiva vs. conservadora: 8 vs. 9,8% (RR 0,81; IC 95% 0,47 a 1,55; p=0,5). Si se restringe el análisis a los estudios más recientes en los cuales se implantaron stents (SIAM III; GRACIA-1 y CAPITAL AMI, 832p incluidos) tampoco se observó beneficio en la mortalidad aunque sí en el punto final combinado de muerte/reinfarto a favor de la estrategia invasiva sistemática (RR 0,53; IC 95% 0,3 a 0,8; p=0,0006).

En el estudio que incluyó más pacientes, GRACIA-1: 500p (95), la angiografía fue efectuada con una media de demora de 19,6 horas desde el comienzo del infarto, 16 horas después de la trombolisis. El punto final primario (incidencia combinada de muerte, reinfarto o revascularización) fue menor en el grupo invasivo 9% vs. 21%, RR 0,44 (IC 95% 0,28 a 0,76), con tendencia a reducción de la combinación de muerte/infarto al año, 7 vs. 12%, RR 0,59 (IC 95% 0,33 a 1,05) y menor revascularización intrahospitalaria por isquemia. El grupo era de muy bajo riesgo (incidencia de muerte/infarto a treinta días 4% en ambos grupos) y la definición de reinfarto estaba basada en criterios enzimáticos discutibles.

Conclusiones

La indicación de angiografía precoz y angioplastia sistemática luego del IAM tratado con trombolíticos no tiene por el momento una base consolidada:

- 1) Su aplicación sistemática temprana (<24hs) no redujo la mortalidad.
- 2) La reducción de infarto referida como mayor beneficio puede cuestionarse por los criterios de definición utilizados.
- 3) el grupo invasivo fue tratado con clopidogrel y no el grupo conservador, y hoy sabemos que este fármaco reduce la incidencia de re-infarto en el seguimiento.
- 4) los pacientes que requirieron una intervención por isquemia (espontánea o inducida) en el tratamiento conservador fueron en su mayoría identificados en la fase hospitalaria, de tal manera que la angiografía sistemática no previno reinternaciones tardías o eventos graves.

Angioplastia de rescate

El metaanálisis de los ensayos que han comparado la repermeabilización con ATC de los vasos que persisten ocluidos en forma aguda luego de la trombolisis ha mostrado una tendencia beneficiosa pero no significativa en términos de mortalidad, con reducción de infarto e insuficiencia cardíaca. Los estudios han sido en general de pequeñas dimensiones y la mayor parte de ellos realizados hace años, con ATC sin clopidogrel, IIb/IIIa y stents. Un análisis cualitativo de la información sugiere que la utilidad de esta estrategia se concentra en pacientes con infartos extensos y/o clínica de insuficiencia cardíaca, con un nivel de evidencia aún dudoso.

Un porcentaje de los pacientes que han recibido tratamiento trombolítico persisten con angina y ausencia de caída del segmento ST, lo que sugiere la persistencia de oclusión total en el vaso afectado y algún grado de vitalidad miocárdica. Existen múltiples reportes de series en las que la angiografía precoz confirma la oclusión en la mayor parte de los casos. En esas circunstancias es posible recuperar el flujo anterógrado a través de ATC denominada **de rescate**. Sin embargo son muy reducidos los estudios controlados que evaluaron esta alternativa terapéutica. El metaanálisis de los 6 estudios (958p incluidos) que compararon la utilidad de la ATC de rescate vs. tratamiento conservador con seguimiento a 30 días informó una reducción no significativa de la mortalidad (7,3 vs. 10,4%; OR 0,7; $p=0,09$), menor incidencia de insuficiencia cardíaca (12,7 vs. 17,8%; OR 0,73; $p=0,05$) y de reinfarto (6,1 vs. 10,7%; OR 0,6; $p=0,04$) pero mayor frecuencia de ACV (3,4 vs. 0,7%; OR 5; $p=0,04$) y de hemorragia menor (16,5 vs. 3,5%; OR 4,5; $p<0,001$) (96).

Este análisis tiene importantes limitaciones para su extensión a la práctica clínica. Además del reducido número de pacientes incluidos, el criterio utilizado para definir la ausencia de reperfusión fue predominantemente angiográfico. En cuatro de ellos, (Belenckie y col, PRAGA, Rescue-I y Vermeer y col) se basó en el hallazgo de TIMI 0-2 en un cateterismo efectuado con un promedio de 270 minutos desde el inicio de los síntomas. La ATC de rescate en estos ensayos no se efectuó con clopidogrel, inhibidores IIb/IIIa y stents, por tratarse de estudios antiguos. Los más aplicables y recientes para el análisis fueron los estudios MERLIN (307p con IAM <10hs de evolución) y el REACT (285p, IAM <6hs) en los cuales la randomización era realizada a los 60-90 minutos del inicio de la infusión de acuerdo a la ausencia de criterios ECG de reperfusión: resolución de la sumatoria del ST a un nivel <50% de la basal. En estos estudios la mediana de tiempo desde el fin de la infusión de los TL a la CCG fue similar (85 minutos). El metaanálisis restringido a estos dos estudios mostró menor mortalidad total con ATC de rescate (8,1 vs. 11,9%; OR 0,65; IC 95% 0,4 a 1,1; $p=0,2$) aunque no significativa, reducción de la prevalencia de IC (14,8 vs. 19,3%; OR 0,7; IC 95% 0,4 a 1,1; $p=0,2$), menor reinfarto (4,7 vs. 9,5%; OR: 0,5; IC 95% 0,25 a 0,9; $p=0,04$), pero mayor incidencia de ACV (3,4 vs. 0,7%; OR 5; IC 95% 1,1 a 22; $p=0,04$), sin diferencias en hemorragia mayor (3,7 vs. 2,5; $p=0,7$). El uso de stent osciló entre el 50-70% y el TIMI 3 pos ATC fue del 85-93% respectivamente.

En conclusión, existe una tendencia beneficiosa que no alcanza niveles de significación estadística por el reducido número de pacientes incluido. El mayor beneficio se observó en IAM <12 hs de evolución y con un tiempo de realización de la ATC <120 minutos luego de determinar el fracaso de los TL por criterios electrocardiográficos. Probablemente su mayor indicación serían los pacientes de alto riesgo tales como infartos extensos con o sin IC clínica. En pacientes con grados severos de insuficiencia cardíaca, Killip y Kimball 3-4, la ventana de tiempo en la realización de la ATC de rescate puede extenderse.

Comentarios

Por el momento podría proponerse un esquema hipotético de acuerdo a la demora esperada respecto de la angioplastia para la administración de trombolisis.

- 1) Si el paciente tendrá acceso a una angioplastia primaria en los siguientes 90 minutos, no sería aconsejable la administración de trombolíticos previos al procedimiento. Las estrategias facilitadoras de acuerdo al diseño de los estudios no pueden ser recomendadas en la actualidad.
- 2) Si la derivación es incierta o se demorará varias horas, sería preferible administrar dosis completa de trombolíticos. El eventual perjuicio si se efectuare luego angioplastia precoz debería verse compensado por el beneficio de la reperfusión precoz con la trombolisis.
- 3) La angioplastia de rescate esta reservada para aquellos pacientes con IAM de alto riesgo clínico.
- 4) En pacientes que cursan estables luego de la trombolisis la derivación a angiografía e intervención precoz no ha demostrado beneficios sobre la mortalidad y no puede considerarse una práctica sistemática.

Stents en fase aguda

La colocación de stents reduce a la mitad la necesidad de una nueva revascularización alejada, pero no tiene impacto sobre la incidencia de muerte, reinfarto o accidente cerebrovascular. La incorporación de los stents farmacológicos comparados con los metálicos no agregó mayor beneficio.

La utilización de stents en arterias anatómicamente adecuadas es una práctica rutinaria de la ATC, y ha demostrado reducir complicaciones agudas y la incidencia de reestenosis. En el IAM infarto ha sido evaluada en pocos ensayos. El estudio CADILLAC (97) randomizó 2.028p con IAM <12 hs a 1) angioplastia primaria sola, 2) con abciximab, 3) con stent o 4) con stent más abciximab. La tasa de éxito en revascularizar fue elevada en todos los grupos (95-97%). El punto final combinado (muerte, reinfarto, ACV invalidante, necesidad de una nueva revascularización) fue menor con stent 10,5 vs. 18%, OR 0,54; IC 95% 0,42 a 0,69. Esto fue atribuible a la reducción de la necesidad de revascularización a 30 días y seis meses 6,8 vs. 14,8 %, dado que la incidencia de muerte (muy baja: 2,5%), reinfarto (1%) o ACV (0,2%) no fue diferente con ningún tratamiento. La incidencia angiográfica de reestenosis fue mucho menor con stents 22,2 vs. 40,8%, $p < 0,001$ así como la incidencia de reoclusión de la arteria relacionada al infarto 5,7 vs. 11,3%. No hubo subgrupos con mayor o menor beneficio evidenciable. En este estudio de diseño factorial también se randomizó a abciximab o placebo. El abciximab no contribuyó en forma significativa a mejorar los resultados del stent.

El otro estudio fue el PAMI-Stent (98). Incluyó 890p asignados a ATC sola (448p) o con stent (452p). En forma similar al estudio anterior, se observó una reducción del punto final primario de muerte, reinfarto, ACV invalidante o necesidad de revascularización 12,6 vs. 20,1%, $p < 0,01$, atribuible exclusivamente a la menor necesidad de revascularización (7,7 vs. 17%). La incidencia de reinfarto (2,3%) y ACV (0,2%) fue muy baja en ambos grupos, y la mortalidad mostró una tendencia adversa al stent: 4,2 vs. 2,7%, no significativa.

En conclusión tomando en conjunto los dos ensayos la ATC con stent no produce impacto sobre la mortalidad 3,8 vs. 3,3% (tendencia perjudicial RR 1,16; IC 95% 0,8 a 1,7, reinfarto o accidente cerebrovascular, pero reduce casi a la mitad la necesidad de reintervención 7 vs. 15%, RR 0,46; IC 95% 0,4 a 0,6, atribuible a la disminución de la reoclusión y la reestenosis.

Stents con drogas

En comparación con el uso de stents convencionales, los stents farmacológicos con sirolimo o paclitaxel no se asocian a reducción de la incidencia de muerte o infarto en la etapa agudo o el seguimiento. Su principal ventaja fue la reducción de la necesidad de nueva intervención en el seguimiento, observada en los dos ensayos con sirolimo y menos claro con paclitaxel. En un registro prospectivo la ventaja inicial de los stents farmacológicos se neutraliza a los tres años, hecho atribuible a la mayor incidencia de trombosis tardía.

Se han publicado 3 ECR que compararon la eficacia de los stents con drogas (2 con sirolimo y 1 con paclitaxel) vs. stents convencionales en el IAM con menos de 12 hs de evolución y seguimiento a 1 año. El metaanálisis de los 2 estudios con sirolimo (SESAMI (99) -TYPHON (100); $n=1032p$) no mostró reducción de la mortalidad (2,1 vs. 2,9%; OR 0,73; IC 95% 0,5 a 1,6; $p=0,1$) ni en la prevalencia de reinfarto (1,3 vs. 1,5%, OR: 0,87; IC 95% 0,3 a 2,4). En la evolución se redujo la necesidad de nueva revascularización del vaso angioplastiado, definida clínicamente, a favor del stent farmacológico (5,2 vs. 12,7%, OR 0,4; IC 95% 0,26 a 0,61), sin diferencias en la incidencia de trombosis aguda del stent en el seguimiento hospitalario.

El estudio PASSION (101) randomizó 619p en dos centros (Holanda) con IAM <6 Hs. de evolución a ATC primaria con stent farmacológico (paclitaxel) o stent convencional, con seguimiento a 1 año. No hubo diferencias en la mortalidad total (4,6 vs. 6,5%; $p=0,3$), reinfarto (1,7 vs. 2%; $p=0,20$), nueva revascularización por isquemia de la lesión tratada (5,3 vs. 7,8%; $p=0,2$) o trombosis intrastent (0,6 vs. 1%). Fueron excluidos aquellos pacientes con anatomía inadecuada para la colocación de stent, shock cardiogénico e IAM por oclusión de un stent previo. Todos recibieron clopidogrel y el 75% en cada grupo abciximab. Los resultados son tendencialmente similares entre los tres ensayos: ausencia de impacto sobre la incidencia de infarto o muerte, con reducción de nueva revascularización con el uso de stents con sirolimo y algo menos efectivo con paclitaxel.

En un registro del Thoraxcenter (Holanda) (102) se comparó la eficiencia de los stents farmacológicos (sirolimo-paclitaxel) con el convencional. El beneficio de una menor necesidad de revascularización a favor de los stents farmacológicos observada durante el primer año se neutralizó en el seguimiento alejado (3 años) relacionado

al hecho hoy reconocido de la mayor incidencia de trombosis alejada del stent causada por su inadecuada reendotelización.

Inhibidores de la Glicoproteína como coadyuvantes de la angioplastia primaria

Cuatro ensayos clínicos han evaluado el rol del abciximab durante la angioplastia primaria, RAPPORT, ISAR 2, CADILLAC y ADMIRAL que se discuten en detalle en el capítulo de angioplastia. En forma general se observó una tendencia a reducción de los puntos combinados de muerte, reinfarto y éxito primario del procedimiento con la asociación de abciximab, sin impacto sobre la mortalidad en forma individual. Probablemente el elevado costo de la medicación restringe su aplicación a subgrupos de mayor riesgo clínico (añosos, diabéticos, recurrencia isquémica por reestenosis, infartos extensos).

Comentarios

La angioplastia primaria se ha consolidado como un tratamiento superior a la trombolisis en fase aguda del infarto cuando puede realizarse en instituciones con equipamiento y personal entrenado. Debido a limitaciones de la estructura de los ensayos y la característica de ser operador dependiente, su aplicación en escala comunitaria debe ser evaluada en cada comunidad a través de la factibilidad de crear centros de derivación que durante las 24 horas puedan efectuar con escasa demora la ATC. Desde la óptica de la medicina basada en la evidencia la trombolisis es un muy buen tratamiento del IAM cuando se efectúa precozmente, y la angioplastia primaria es electiva en instituciones de alta complejidad organizadas para brindar este servicio en forma eficiente y con operadores entrenados. Se tiende a preferir angioplastia primaria en pacientes con infartos extensos o complicados (shock), aunque no existen evidencias definitivas en ese sentido (en el metaanálisis no se analizaron subgrupos etarios, localización del IAM entre otros). La extensión de la ATC como tratamiento de elección del infarto en el ámbito comunitario requerirá de mejores ensayos prospectivos de grandes dimensiones, y deberá a su vez ser validado en cada comunidad y con controles periódicos.

Ensayos de trombolisis prehospitalaria vs. hospitalaria

La trombolisis prehospitalaria se ha evaluado en seis ensayos con un total de 6.434 pacientes, con reducción de la mortalidad respecto al tratamiento trombolítico efectuado al llegar al hospital. La diferencia promedio en la administración de trombolíticos entre una y otra estrategia fue de 60 minutos. Podríamos considerar que esta evidencia es sólida en el sentido de que si la internación o el traslado pueden demorarse en una hora o más, los pacientes deberían recibir trombolíticos en la ambulancia o guardia. Una alternativa comunitaria a la angioplastia primaria es la posibilidad de adelantar los tiempos de la trombolisis aplicándolo a través de los médicos de atención primaria o sistemas de ambulancias, más ante la circunstancia de que en nuestro país las unidades cuentan con cardiólogos entrenados.

En el año 2.000 se publicó un metaanálisis de 6 ensayos (103) que habían evaluado la administración de TL prehospitalaria vs. hospitalaria en un total de 6.434 pacientes. La mortalidad al alta fue menor en el primer grupo: 8,6 vs. 10,3%, RR 0,84 (IC 95% 0,7 a 0,98) $p=0,03$. La diferencia de tiempo entre ambas estrategias fue de 60 minutos (104 ± 7 vs. 162 ± 16 , $p=0,007$). Estos resultados provienen de estudios de comienzos de la década del 90, y el 87% del peso de la información (5.469 pacientes) recae sobre un solo estudio, el EMIP, que mostró esa misma tendencia no significativa RR 0,87 (IC 95% 0,73 a 1,04). Los restantes son de pequeñas dimensiones, con la particularidad que los mejores resultados fueron vistos cuando el tiempo de demora a la internación fue más prolongado: 130 minutos de mediana en el estudio GREAT. La disponibilidad actual de trombolíticos equivalentes a los clásicos por vía intravenosa como el TNK lleva a la posibilidad de evaluar la alternativa de su predilección como alternativa de estrategia comunitaria cuando los tiempos de traslado o demora superan la hora. El estudio ASSENT 3-Plus (70) ha evaluado 1.639 pacientes con un tiempo promedio de 115 minutos desde el comienzo del IAM a los que se indicó TNK comparando dos regímenes de anticoagulación con heparina no fraccionada o

de bajo peso, que discutimos luego. El uso de TNK prehospitalario fue sencillo y la mortalidad global del grupo fue baja (6%). No existen estudios que hayan comparado esta estrategia prehospitalaria vs. hospitalaria. Los resultados de la comparación de heparinas los discutimos en esa sección.

HEPARINA

Heparina no fraccionada

La revisión sistemática de estudios previos a la utilización generalizada de aspirina indica beneficio clínico sobre la morbimortalidad. En pacientes que pueden recibir aspirina en la fase aguda del infarto, no existe indicación rutinaria para la heparina no fraccionada subcutánea o intravenosa.

Como coadyuvante de la trombolisis, no existe indicación para la heparina no fraccionada en pacientes que han sido tratados con STK, y su indicación es rutinaria si el tratamiento ha sido con drogas fibrinoespecíficas como activador tisular del plasminógeno o el TNK, aunque las evidencias al respecto son solo fisiopatológicas.

Heparina no fraccionada

Era pretrombolítica-preaspirina

Se efectuaron en total 21 estudios, todos ellos pequeños, con un total de 5.459 pacientes randomizados. Tomados en conjunto en un metaanálisis (104) la mortalidad se redujo del 14,9% al 11,4% (3,5 pacientes por cada 100 tratados con heparina), la incidencia de reinfarto del 8,2 al 6,7%, el ACV de 2,1 a 1,1%. La tasa de hemorragia, por el contrario, se incrementó del 0,9 al 1,9%. Dado que la heparina era una droga de fácil acceso y evaluada desde la década del '50, estos resultados favorables pueden estar condicionados por el fenómeno del sesgo de publicación en ensayos pequeños.

Era trombolítica-aspirina

La utilidad de la heparina se ha evaluado en varios contextos:

- 1) Coadyuvante de la trombolisis en estudios de grandes dimensiones para evaluar efecto sobre la mortalidad.
- 2) Coadyuvante de la trombolisis evaluando sus efectos sobre la permeabilidad vascular. Se ha observado un incremento de la tasa de permeabilidad cuando se asocia heparina con la STK o al tPA (105). Dado que estos estudios son de reducidas dimensiones y aportan sólo un sustrato fisiopatológico pero no aclaran la implicancia clínica, sus resultados deben ser tomados en perspectiva de los grandes estudios sobre morbimortalidad.
- 3) Como droga anti-isquémica en los infartos no candidatos a trombolíticos y la angina inestable. Este aspecto se discute en extenso en el capítulo sobre angina inestable.

Coadyuvante de la trombolisis en estudios de grandes dimensiones para evaluar efecto sobre la mortalidad

La utilidad de la heparina no fraccionada sobre el placebo ha sido evaluada en cinco estudios randomizados (47, 61, 106-108). Tomados en conjunto incluyeron 68.090 pacientes y se observó una reducción de la mortalidad del 9,1% a 8,6% (RRA de 5 muertes cada 1.000 pacientes tratados), y del reinfarto de 3,3 a 3% (RRA de 3 c/1.000p), con un incremento en la incidencia de ACV hemorrágico de 0,3 al 0,4% (ARA 1 c/1.000p) y hemorragia mayor de 0,7 a 1% (3 c/1.000 tratados). A pesar del exiguo cambio con el tratamiento, las diferencias son estadísticamente significativas debido al gran número de pacientes incluidos. La mayor parte de la información proviene de dos estudios que evaluaron la heparina no fraccionada cálcica por vía subcutánea en dosis de 12.500 unidades cada 12 horas sin control del KPTT, estudios GISSI-II e ISIS-3, que incluyeron 62.067 pacientes. En estos estudios la mitad de los pacientes fue tratada a su vez con STK versus tPA y los resultados de la heparina fueron similares en ambos grupos y se resumen en forma conjunta en la Tabla 13.

Evento	Aspirina+Heparina sc 12.500 UI c/12h (n=31.017)		Aspirina sin heparina (n=31.050)		Efecto cada 1.000 pacientes tratados	p
	N	%	N	%		
Muerte	3.100	10	3.172	10,2	- 2,2 ± 2,4	0,4
Re-infarto	927	3	1.010	3,3	- 2,7 ± 1,4	0,06
ACV total	376	1,2	359	1,2	0,6 ± 0,9	0,5
ACV hemorrágico	150	0,5	120	0,4	1 ± 0,05	0,07
Hemorragia mayor	312	1	213	0,7	3,2 ± 0,7	0,001

Estos estudios han recibido muchas críticas. La heparina subcutánea no comenzó en conjunto con la trombolisis sino 4 horas y 12 horas después, lo que pudo haber neutralizado la contribución a evitar la reoclusión precoz, y por otro lado, no se controló el efecto sobre el KPTT. En estudios posteriores se evidenció que la utilidad de la heparina se restringe a pacientes que logran una prolongación adecuada del KPTT (de 50 a 85"), siendo mayor la mortalidad cardiovascular en los que quedan por debajo de 55" y los que superan 85". En parte la respuesta a estas críticas puede encontrarse en los resultados del estudio GUSTO I (59) que comparó cuatro regímenes trombolíticos. Dos de ellos, con activador tisular del plasminógeno, recibieron heparina intravenosa y no pueden ser comparados. Los dos restantes, con STK 1.500.000 UI, compararon el régimen de heparina subcutánea 12.500 cada 12 horas contra la administración intravenosa de heparina corregida por KPTT con el objetivo de llevarlo entre 60 y 85". Los resultados no mostraron beneficio para la utilización de heparina intravenosa. La mortalidad fue de 7,3% en el grupo con heparina subcutánea contra 7,4% en el grupo de heparina intravenosa mientras que, la incidencia de re-infarto aumentó del 3,5 al 4,2% con la vía IV. Se incrementó en forma no significativa la incidencia de ACV total y de la necesidad de transfusión. En conclusión, si asumimos que en pacientes tratados con aspirina luego de la trombolisis la heparina subcutánea contribuyó con un pequeño beneficio respecto del control, y que la heparina intravenosa no superó a la subcutánea, puede asumirse que esta última tiene muy escasas ventajas respecto de la no-utilización.

Heparinas de bajo peso molecular

El uso de HPBM se ha asociado a una mayor permeabilidad angiográfica así como una reducción de los eventos clínicos en el seguimiento al mes (angina recurrente y reinfarto). Un estudio de grandes dimensiones efectuado en India con Reviparina dentro de las 12 horas de evolución ha demostrado una reducción notable de la mortalidad (1,5 vidas c/100 pacientes). En la mayoría el TL utilizado fue la estreptoquinasa. Aunque la reviparina es similar a la enoxaparina (similar potencia anti Xa-anti IIa), las diferencias observadas en la angina inestable entre diferentes heparinas de bajo peso impiden considerar el beneficio de la reviparina como un efecto de clase. Un reporte reciente ha resaltado el riesgo del uso del bolo intravenoso de heparinas de bajo peso molecular en pacientes ancianos, y recomendado una reducción de su dosificación.

Comparadas con placebo

Hasta fines de 2.004 se contaba con sólo cuatro ensayos clínicos de pequeñas dimensiones que compararon dalteparina o enoxaparina con placebo, dos administrados en conjunto con los trombolíticos y dos luego de horas o días. El metaanálisis de estos ensayos (109) con un total de 1.376p, todos tratados con estreptoquinasa y con seguimiento hospitalario, mostró que las heparinas de bajo peso molecular en comparación con el placebo

se asociaron a reducción del reinfarto, 3,2 vs. 6% OR 0,54 (IC 95% 0,33 a 0,91); $p < 0,01$ a expensas de una mayor tasa de hemorragia mayor 3,6 vs. 1% OR 3 (IC 95% 1,5 a 6) y de ACV hemorrágico 0,44 vs. 0,15%, OR 2 (IC 95% 0,40 a 0,99), sin diferencias en la mortalidad (6,4 vs. 6,8%).

El estudio AMI-SK (110) incluyó 496 pacientes con infarto tratados con SK y randomizados a placebo o enoxaparina (bolo IV de 30 mg y luego 1 mg/kg cada 12 hs en forma SC) durante un promedio de 5 días. El punto final primario (TIMI 3 al octavo día) fue mayor en el grupo enoxaparina (70,3 vs. 58%; $p = 0,01$) mientras que los puntos secundarios (resolución ECG a 90 minutos: 62 vs. 49%, $p = 0,01$ y reinfarto al mes: 2,4 vs. 7,4, $p = 0,01$) también fueron superiores con la droga. El estudio CREATE (111) comparó Reviparina (una heparina de bajo peso molecular con potencia anti X-anti II similar a la enoxaparina) con placebo en pacientes con infarto de miocardio con ST elevado o nuevo bloqueo de rama izquierda dentro de las 12 hs de evolución. Este estudio fue desarrollado en forma factorial con el CREATE-ECLA, que evaluó glucosa-insulina-potasio, ya comentado. En la rama Reviparina, sólo se incluyeron los pacientes de China e India, un total de 15.570. Las contraindicaciones fueron las habituales para trombolíticos sumadas a las del estudio GIK (diabetes tipo 1, insuficiencia renal- creatinina > 2 mg/dl- o hiperkalemia conocida). La Reviparina se administró cada 12 hs en forma subcutánea, dentro de los 15 minutos del uso de los trombolíticos y corregida por peso: < 50 kg: 3.436 UI anti-Xa PH Eur; 50 a 75 kg: 5153 IU y más de 75 kg: 6.871 IU. En los pacientes angioplastiados se suspendió la reviparina, pasando a heparina no fraccionada en forma no ciega, y se repuso la reviparina luego de una hora de haber retirado el introductor. El tiempo de evolución del infarto a la randomización fue de 4,9 hs, el 73% recibieron trombolíticos (mayoritariamente SK) y 6% angioplastia primaria. La tasa de angioplastia de rescate fue baja, aunque menor en el grupo reviparina (2,7 vs. 3,5%; $p = 0,02$). Es de destacar que solo la mitad de los pacientes en cada grupo recibió clopidogrel. El punto final fue la incidencia combinada de muerte, reinfarto o ACV a 7 días, que se redujo de 11% en el grupo placebo a 9,6% en el grupo reviparina ($p < 0,001$). En la **Tabla 14** se resumen los efectos de la reviparina en los primeros 7 días de evolución: reducción de muerte y reinfarto, y no significativa de la recurrencia isquémica. La reducción de mortalidad se hizo más amplia a los 30 días: 9,8 vs. 11,3% (reducción absoluta de 1,5 muertes c/100p tratados), $p < 0,005$. No hubo diferencias en relación al ACV total, pero se observó una mayor incidencia de ACV hemorrágico con reviparina (0,3 vs. 0,1%; $p = 0,03$). También se incrementaron las hemorragias mayores o con amenaza de vida: 0,9 vs. 0,4%, HR 2,49 (IC 95% 1,61 a 3,87); $p < 0,001$. El beneficio se relacionó con la mayor precocidad del tratamiento: el evento primario se redujo de 13% en el grupo placebo a 9,2% en el grupo reviparina cuando se administró en las primeras dos horas de evolución del IAM, la tendencia beneficiosa se mantuvo hasta las 8 horas aunque con menor amplitud, y se revirtió luego de ese período: 12,8 vs. 13,5% respectivamente. No hubo relación entre el beneficio y la aplicación o no de estrategias de reperfusión. Teniendo en cuenta que el tratamiento generó un exceso (aunque no significativo) de 2 ACV y 2 hemorragias mayores (no mortales) el beneficio neto fue la prevención de 17 muertes/reinfartos al mes.

Tabla 14						
Eventos clínicos con Reviparina vs. Placebo en el estudio CREATE						
	Reviparina 7.780 p		Placebo 7.790 p			
Evaluación a 7 días	n	%	n	%	RR	(IC 95%)
Muerte/IAM/ACV	745	9,6	854	11	0,87	0,79 a 0,96
Muerte/IAM/ACV/isquemia	864	11,1	982	12,6	0,87	0,80 a 0,96
Muerte	623	8	697	8,9	0,89	0,80 a 0,99
Reinfarto	123	1,6	162	2,1	0,75	0,6 a 0,95
ACV	61	0,8	49	0,6	1,24	0,85 a 1,81
Isquemia recurrente	359	4,6	408	5,2	0,87	0,76 a 1
Muerte a 30 días	766	9,8	877	11,3	0,87	0,79 a 0,96

Comparadas con heparina no fraccionada

El estudio HART-II (112) incluyó 400 pacientes con infarto de menos de 12 hs de evolución tratados con rt-PA y randomizados a la asociación en forma concomitante de HNF (bolo inicial más infusión continua IV durante al menos 3 días, ajustando la dosis para mantener un KPTT de 2 A 2,5 veces el control) o enoxaparina (bolo de 30 mg y luego 1mg/kg en forma subcutánea cada 12 hs). El objetivo primario fue analizar la reperfusión angiográfica (TIMI 2-3) a los 90 minutos así como la reoclusión tardía (1 semana). Fue observada una tendencia aunque no significativa a favor de la enoxaparina tanto en el logro de la permeabilidad inicial (HNF: 75,1% vs. enoxaparina 80,1%) como en una menor reoclusión (9,8 vs. 5,9%; $p=0,12$). La incidencia de hemorragia fue similar.

Por otra parte, el estudio ASSENT 3 (113) incluyó 4.078 p con infarto <6 hs de evolución, tratados con TNK con tres ramas coadyuvantes: HNF, enoxaparina y abciximab. El Abciximab no aportó mejoría respecto de las heparinas. La enoxaparina tuvo ventajas respecto de la HNF: menor reinfarto 2,7 vs. 4,2% ($p<0,001$), recurrencia isquémica 4,6 vs. 6,5 %; ($p<0,01$) sin efectos sobre la mortalidad 5,4 vs. 6%. Cabe destacar que en este estudio la definición de reinfarto incluyó criterios blandos tales como cambios transitorios del ST o una nueva elevación de la CK, MB o troponina. Con estos resultados promisorios, se efectuó un cuarto estudio ASSENT 3 Plus (64) en el cual se comparó en 1.639 pacientes tratados con TNK prehospitalaria el agregado de enoxaparina vs. heparina no fraccionada. Establecieron dos puntos finales: eficacia (incidencia combinada de muerte, reinfarto e isquemia refractaria) y eficacia-riesgo, sumando a lo anterior hemorragias mayores. El punto final de eficacia favoreció a la enoxaparina, 14,2 vs. 17,4%, $p=0,08$, pero sumando el de seguridad, la tendencia fue menos favorable 18,3 vs. 20,3% $p=NS$. Los resultados fueron similares al ASSENT 3 en términos de menor incidencia de reinfarto 3,5 vs. 5,8%, $p<0,03$, y de isquemia refractaria 4,4 vs. 6,5%, $p=0,067$. Sin embargo se observó un inesperado incremento del riesgo de sangrado, en particular hemorragia intracerebral 2,2 vs. 0,97 y de ACV total 2,9 vs. 1,3 %, ambos significativos $p<0,05$. Es difícil explicar el motivo del mayor riesgo de sangrado en este estudio que en el ASSENT 3 con un régimen similar; un aspecto a considerar es que en el grupo con HNF el 39% comenzó después de algunas horas, mientras que en todos los pacientes con enoxaparina esta se administró en bolo IV prehospitalario. Los autores aconsejan preferir por el momento a la heparina no fraccionada cuando se utilizará TNK en particular en pacientes ancianos, y evaluar prospectivamente la enoxaparina con regímenes menos agresivos. Si efectuamos un metaanálisis de estos estudios (n: 8124, con seguimiento hospitalario) observaremos con la enoxaparina una reducción del reinfarto (3,2 vs. 5,1; OR 0,6; $p=0,0001$) a expensas de una mayor incidencia de hemorragia mayor (3,2 vs. 2,3; OR 1,4, $p=0,01$) sin diferencias en la mortalidad ni ACV hemorrágico.

El estudio de mayores dimensiones publicado con enoxaparina es el EXTRACT-TIMI 25 (114) que incluyó 20.506p con IAM <6 hs de evolución tratados con trombolíticos (80% fibrinoespecíficos, 20% estreptoquinasa) randomizados a heparina no fraccionada (por 2 días; KPTT 1,5 a 2 veces el valor normal) o enoxaparina (hasta 8 días). El tratamiento comenzó dentro de los 30 minutos del inicio de la infusión de los trombolíticos. La enoxaparina fue ajustada de acuerdo a la edad y función renal: a) en pacientes mayores de 75 años se eliminó el bolo de enoxaparina intravenosa y se redujo la dosis a 0,75 mg/kg/d en lugar del clásico 1 mg/kg, ambos cada 12 horas; b) en pacientes con clearance de creatinina <30 ml/min se administró una única dosis de 1mg/kg de enoxaparina. El punto final primario combinado fue muerte/reinfarto no fatal al mes. Los resultados se resumen en la **Tabla 15**.

Tabla 15				
Resultados del estudio EXTRACT - TIMI 25				
Eventos 30 días	Enoxaparina (10.256) %	HNF (10.223) %	RR (IC 95%)	p
Muerte/Reinfarto no fatal	9,9	12	0,83 (0,77 a 0,90)	0,001
Muerte	6,9	7,5	0,92 (0,84 a 1,02)	0,11
Reinfarto no fatal	3	4,5	0,67 (0,58 a 0,77)	0,002
Revascularización de urgencia	2,1	2,8	0,74 (0,62 a 0,88)	<0,001
Hemorragia mayor (ACV incluido)	2,1	1,4	1,55 (1,23 a 1,89)	<0,001

El beneficio clínico neto de su administración, evaluado al mes fue evitar 6 muertes y 15 reinfartos a expensas de 1 ACV y 4 hemorragias mayores (no fatales) cada 1.000p.

Este estudio comparó dos estrategias: heparina NF 48 horas vs. enoxaparina 7 días, y no dos fármacos administrados por el mismo período. Restringiendo el análisis a las primeras 48 horas en que ambas heparinas pueden compararse, se observó un beneficio significativo sobre el reinfarto no fatal a favor de la enoxaparina (1,8 vs. 3,4; RR 0,52; $p < 0,001$) así como una menor necesidad de revascularización (1,4 vs. 2,4; RR 0,60; $p < 0,001$).

Discutiremos más adelante su articulación con el resto de las opciones antitrombóticas disponibles.

Fondaparinux

Es un pentasacárido sintético de fácil administración (2,5 mg vía sc/día, la primera dosis vía IV, durante 8 días o hasta el alta hospitalaria, sin necesidad de controles hematológicos) que se une a la antitrombina inhibiendo específicamente al factor Xa, incluso el unido al trombo. El estudio OASIS 6 (115) incluyó 12092 p con IAM de hasta 24hs de evolución. Los pacientes fueron divididos inicialmente de acuerdo al criterio del médico de cabecera y su práctica habitual, en dos grupos: con o sin necesidad de anticoagulación. En el grupo sin necesidad de anticoagulación, se comparó en forma ciega el fondaparinux vs. placebo: en este grupo el 78% recibió trombolíticos (tres cuartos de los p SK), el 0,2% recibió ATC primaria y el 22% restante ningún tratamiento de reperfusión. En el grupo 2, con necesidad de anticoagulación de acuerdo a la práctica habitual, se comparó el fondaparinux con la HNF (bolo IV 60 UI/Kg, máximo 4.000 UI, seguido por infusión IV a 12 UI/Kg/hr): en este grupo sólo el 16% recibió TL, el 53% ATC primaria y el 31% ninguna estrategia de reperfusión. El punto final primario fue muerte/reinfarto al mes y el secundario muerte/reinfarto al 3 y 6 mes, y se adicionó un punto final combinado de seguridad sumando incidencia de hemorragia mayor (clasificación TIMI). Los resultados principales se resumen en la **Tabla 16**.

Tabla 16				
Resultados del estudio OASIS 6				
Eventos 30 días	Placebo o HNF (6.056)	Fondaparinux (6.036)	RRA	p
Muerte/Reinfarto	11,2	9,7	- 1,5	0,008
Muerte	8,9	7,8	- 1,1	0,03
Reinfarto	3	2,5	- 0,5	0,06
Hemorragia Mayor	2,1	1,8	- 0,3	ns
Eventos 3-6 meses				
Muerte/Reinfarto	14,8	13,4	- 1,4	0,008
Muerte	11,6	10,5	- 1,1	0,03
Reinfarto	4,6	3,8	- 0,8	0,03

El beneficio sobre el punto final combinado primario así como sobre sus componentes individuales se observó en forma temprana (9° día) y se mantuvo hasta el final del seguimiento (3-6 meses). Es de destacar la falta de incremento significativo de hemorragias con el fondaparinux, hecho excepcional en los ensayos con nuevas drogas antitrombóticas en los que generalmente se balancea un beneficio clínico con un perjuicio hemorrágico.

Comentarios

Las proyecciones clínicas de los resultados de este estudio han sido discutidas con opiniones controvertidas. Se ha criticado en forma puntual: 1) la indicación de administrar HNF fue a criterio del médico tratante, lo cual puede determinar un sesgo difícil de reproducir en otros escenarios clínicos, 2) la indicación de las heparinas fue realizada en el contexto de diferentes estrategias de reperfusión con resultados en ese sentido heterogéneos, 3) los periodos de administración fueron diferentes (mediana HNF 48 hs y F 7 días). En forma similar a lo comen-

tado en el estudio Extract-TIMI 25, en el cual la enoxaparina se prolongó por 7 días y la HNF 48 hs, una parte del beneficio puede ser atribuida a la duración del tratamiento y no a una ventaja del agente farmacológico.

Restringiendo el análisis a los pacientes denominados grupo 1, en los que se comparó fondaparinux vs. placebo (la mayor parte tratada con SK intravenosa), se observó un beneficio significativo en la reducción del evento combinado muerte/reinfarto: 11,2 vs. 14% (RR 0,79; IC 95% 0,7 a 0,9; $p=0,01$). Por el contrario, en el grupo 2 (F vs. HNF) no hubo diferencias entre ambas drogas (8,3 vs. 8,7%; RR 0,96; IC 95% 0,8 a 1,1; $p=0,1$). Al analizar el subgrupo de pacientes tratados con ATC primaria, (la mitad del grupo 2) se observó una tendencia perjudicial aunque no significativa en los tratados con F (6,1 vs. 5,1%; HR 1,2; IC 95% 0,9 a 1,6). Esto se ha atribuido a que la dosis empleada de Fondaparinux no brinda una adecuada anticoagulación para la ATC, con mayor incidencia de trombo sobre el catéter. En la otra mitad del grupo 2, 60% sin tratamiento de reperfusión y el 40% restante TL fibrinoespecíficos, se observó una reducción significativa de la tasa de reinfarto a favor del F (2,6 vs. 4,3%; HR 0,6; IC 95% 0,4 a 0,9; $p=0,02$).

Es difícil sacar conclusiones generales pero sí para los subgrupos similares a la práctica clínica cotidiana.

Pacientes tratados con trombolíticos (SK)

Se confirma en forma clara que la anticoagulación, asociada a los trombolíticos, es útil en términos de reducir la incidencia de muerte/reinfarto al mes (F vs. placebo: HR 0,79; $p=0,01$); no puede afirmarse en forma definitiva en este sentido que el fondaparinux supere a la HNF, dado que la mayor parte de los pacientes con trombolíticos pertenecieron al grupo I, en el que se comparó contra placebo. Fue muy llamativa la observación en los pacientes del grupo 1 del OASIS-6 que aquellos tratados con F tuvieron menos hemorragia mayor que el placebo (1,4 vs. 2%; $p=0,07$), resaltando la seguridad de este agente en las dosis indicadas. En coherencia con este resultado, las guías AHA/ACC 2.007 proponen como Clase I (nivel de evidencia B) el tratamiento con Fondaparinux durante la fase hospitalaria (o hasta el día 8) luego del tratamiento trombolítico.

Angioplastia primaria

En el ámbito de la ATC primaria el F mostró: 1) perjuicio en relación a la HNF (10 muertes/reinfartos más cada 1.000p tratados) probablemente relacionado a un nivel de anticoagulación insuficiente y 2) similar tasa de hemorragia mayor: 2,2 vs. 1,7; $p=0,27$. El editorial que acompañó al estudio (116) opinó que esta droga no debería utilizarse en el contexto de la ATC primaria, y este mismo enfoque fue adoptado por las guías AHA/ACC 2.007 que consideraron al Fondaparinux contraindicado, Clase III, evidencia A, debiendo utilizarse HNF o bivalirudina en el caso que no se hubiera indicado un antagonista IIb/IIIa.

Articulación de las estrategias antitrombóticas coadyuvantes de la reperfusión

Heparinas en pacientes tratados con Estreptoquinasa

Los resultados del estudio CREATE (reviparina) y OASIS-6 (Fondaparinux) llevan a una reconsideración del rol de las heparinas en pacientes tratados con estreptoquinasa, la mayoría en nuestro medio. Quedaba claro por los estudios GISSI-II, ISIS-III y GUSTO-I que en pacientes tratados con STK y aspirina, la adición de heparina subcutánea o intravenosa (al menos por 48 hs) ejerce un efecto muy reducido sobre la mortalidad y la tasa de re-infarto, e incrementa significativamente la hemorragia mayor con tendencia a un incremento del ACV hemorrágico, por lo que no se recomienda su uso rutinario. En caso de utilizar la heparina no fraccionada, debería en todo caso preferirse la infusión intravenosa y ajustada de acuerdo a los niveles de KPTT. El análisis de los nuevos estudios sugieren el beneficio de una anticoagulación más prolongada (fase hospitalaria), y en este sentido las nuevas drogas parecen ser más seguras y de mayor eficacia.

Reviparina

El tratamiento con reviparina administrada desde el ingreso del IAM, en la mayor parte de los casos coadyuvante a la trombolisis (SK), redujo la mortalidad y la incidencia de reinfarto. La magnitud de la reducción de la mortalidad es notable: 1,5 muertes cada 100 pacientes tratados, tres veces el efecto del clopidogrel en el estudio COMMIT y similar al beneficio de la angioplastia vs. trombolisis en los ensayos multicéntricos. Es difícil asegurar

que este beneficio se extienda a las otras heparinas de bajo peso molecular. La relación de potencia anti Xa/anti IIa de la reviparina es 3,3, similar a la enoxaparina que es la medicación más utilizada en los síndromes coronarios agudos sobre la base de sus ventajas respecto de la heparina no fraccionada en los ensayos clínicos. Sin embargo, es dudoso que la enoxaparina pueda ser recomendada como un sustituto. En el último consenso de la SAC la reviparina es categorizada como de indicación clase 1 en el IAM <12 hs de evolución administrada durante la etapa hospitalaria, aunque su distribución en el mercado es muy limitada. En la guía recientemente publicada del AHA/ACC no es señalada como una alternativa de anticoagulación porque no se distribuye comercialmente en el mercado americano.

Fondaparinux

El estudio OASIS-6 reforzó el concepto de la utilidad de la anticoagulación asociada a la SK demostrando la utilidad del Fondaparinux frente al placebo para disminuir la incidencia de muerte y reinfarto, en total coherencia con los resultados del estudio CREATE con reviparina. Hemos discutido en detalle algunas limitaciones del estudio, pero en este grupo particular los resultados son muy impactantes y podrían considerarse como indicación de primera línea de tratamiento.

Heparinas en pacientes tratados con trombolíticos fibrino-específicos

El activador tisular del plasminógeno y el TNK son poco utilizados en nuestro medio pero constituyen drogas de elección en otros países. Todas las guías recomiendan que con trombolíticos fibrinoespecíficos se utilice siempre heparina. Esta recomendación está basada en observaciones angiográficas y nunca fue evaluada en ensayos pragmáticos. En este contexto la heparina no fraccionada debe utilizarse bajo un estricto monitoreo de los niveles de KPTT y durante las primeras 48 horas de evolución. Las heparinas de bajo peso molecular (la más empleada es la enoxaparina), debido a su mejor biodisponibilidad, demostraron en el metaanálisis de estudios de pequeñas dimensiones que asociados a trombolíticos fibrinoespecíficos una mayor eficacia clínica que las HNF: redujeron la tasa de reinfarto (3,2 vs. 5,1%; OR 0,61; p=0,0001) a expensas de una más elevada incidencia de hemorragia mayor (3,2 vs. 2,3%; OR 1,38; p=0,01), sin diferencias en la mortalidad o en el ACV hemorrágico (117).

El estudio EXTRACT-TIMI-25, en el que el 80% de los pacientes fueron tratados con drogas fibrinoespecíficas, fue el primero de grandes dimensiones que demostró el beneficio de la enoxaparina comparada con la HNF, con el mayor impacto en la reducción del reinfarto. La droga tuvo un buen perfil de seguridad, pero aplicando un minucioso esquema de corrección de dosis de acuerdo a la edad, función renal y momento de la revascularización coronaria. En este sentido si comparamos dos estudios de diseño similar, la rama enoxaparina del estudio ASSENT 3, con menores criterios de ajuste, y Extract-TIMI 25, observaremos que en el primero la tasa de hemorragia mayor fue del doble (3,9 vs. 2,1%). Otro factor que pudo haber contribuido a la mayor tasa de sangrado fue la mayor indicación de procedimientos al mes en el ASSENT 30 vs. 23%. La mayor eficacia de la enoxaparina sobre la HNF radica probablemente en prevenir en mayor medida la reoclusión del vaso responsable del IAM, como surge de un análisis retrospectivo angiográfico del CLARITY. Al comparar los pacientes tratados con enoxaparina o HNF (85% del total) asociados al trombolítico, observaron para la HBPM mayor incidencia de TIMI 3 (70 vs. 60%; p=0,002), mayor TIMI 2/3 de perfusión miocárdica y menor prevalencia de trombo angiográfico (118).

Las guías AHA/ACC 2.007 proponen su utilización como coadyuvante a la trombolisis (con cualquiera de los TL habitualmente empleados) ajustando su dosis de acuerdo a la edad y función renal, indicándose durante la etapa hospitalaria (o hasta el día 8).

¿Clopidogrel, heparinas o ambas?

El problema del tratamiento con antitrombóticos en el contexto de la ATC primaria o trombolisis es cada vez más un complejo rompecabezas, en el cual agentes individuales han demostrado ventajas adicionales en reducción de morbilidad, pero su uso combinado se asocia a una incidencia importante de hemorragias.

Con los datos actuales es una pregunta difícil de contestar, ya que los estudios en los cuales se utilizaron no pueden ser comparados por razones de diseño. A la luz de los resultados del estudio COMMIT el empleo del clopidogrel se ha convertido de uso sistemático asociado a la uroquinasa (o estreptoquinasa teniendo en cuenta sus similitudes farmacológicas) mientras que la enoxaparina también lo sería con las drogas fibrínoespecíficas (TIMI 25) así como también con la SK.

Ningún ensayo evaluó específicamente el valor adicional del clopidogrel en pacientes tratados con heparinas o de heparinas en pacientes tratados con clopidogrel, aunque alguna información puede derivarse del análisis de los subgrupos tratados con diferentes combinaciones en forma retrospectiva.

En un análisis del estudio CLARITY se observó que los pacientes tratados con la asociación de HBPM y clopidogrel tuvieron la mayor incidencia de TIMI 3 coronario y miocárdico y una menor tasa de reinfarto/muerte (6,2%).

En el Extract-TIMI 25 la enoxaparina comparado con la HNF tuvo menor incidencia de muerte/reinfarto no fatal al mes tanto en los que no recibieron clopidogrel (72% del total) como en los que si lo recibieron (8,7 vs. 11,4%: RRR 24%; $p=0,0006$).

El empleo de clopidogrel en los estudios en que evaluaron heparinas fue muy variable: 28% en el Extract-TIMI 25 y 55% en CREATE y CLARITY. En estos estudios la incidencia global de hemorragia mayor fue del 0,9 a 2,1%, dos a cuatro veces mayor que la incidencia del COMMIT en el que sólo se utilizó clopidogrel. Sin embargo en el COMMIT el 75% de los pacientes recibieron también anticoagulantes. Es posible que la menor incidencia de hemorragias en este estudio sea atribuible al menor porcentaje de empleo de trombolíticos por su particular diseño en el COMMIT: 50% vs. 75-99% en los otros ensayos.

Sobre la base de los resultados en ensayos individuales y los análisis de subgrupos parece lógico el uso conjunto de ambos en pacientes con infarto y elevación del ST tanto hayan sido tratados o no con trombolíticos. En el consenso de la SAC tanto el clopidogrel como la reviparina fueron considerados indicaciones clase IA mientras que la enoxaparina Clase IIB asociada a drogas fibrínoespecíficas.

Podemos enunciar algunos interrogantes sobre escenarios específicos:

1. ¿Cual es el tratamiento coadyuvante más efectivo en relación con la estrategia de reperfusión que emplea uroquinasa? Clopidogrel; con heparina no hay estudios.
2. ¿Cual es el tratamiento coadyuvante más efectivo asociado al uso de TL fibrínoespecíficos? La enoxaparina; con clopidogrel no hay evidencia.
3. ¿Es beneficiosa la asociación enoxaparina más estreptoquinasa? No hay evidencia.
4. ¿Es más eficaz la combinación enoxaparina-clopidogrel en relación con un agente u otro? No hay evidencia.
5. ¿Es superior el fondaparinux comparado con la HNF asociado a trombolíticos? No hay evidencia.
6. ¿Es mejor el fondaparinux que la HNF en la angioplastia 1ª? No, incluso demostró perjuicio.

Vemos que tenemos información parcial de beneficio de agentes farmacológicos en estudios con diferentes diseños y escenarios, y su combinación no ha sido evaluada en forma rigurosa. El Dr. Califf, en el editorial sobre el estudio OASIS-6 confía en que un análisis pormenorizado de las bases de datos pueda brindar una mejor información y quizá llevar a nuevos ensayos que combinen estrategias.

Las guías AHA/ACC en una primera lectura parecen tener recomendaciones bien fundamentadas acerca de la utilidad del tratamiento anticoagulante asociado a los trombolíticos, En sus comentarios, sin embargo, destacan justamente las limitaciones que surgen de que algunas de estas recomendaciones están basadas en el análisis de subgrupos, y la carencia de estudios prospectivos randomizados que den una respuesta más apropiada a cual es el tratamiento coadyuvante antitrombótico combinado más adecuado. Esto hace que el médico práctico elija alguna de las terapéuticas válidas (clopidogrel, fondaparinux, reviparina, enoxaparina) de acuerdo al tratamiento recibido, y decida luego su combinación de acuerdo al riesgo hemorrágico, con un grado de incertidumbre que discrepa con los decenas de miles de pacientes incluidos en estudios cuyo diseño fue más orientado al fármaco que a las necesidades de los pacientes.

INHIBIDORES DE LA GLICOPROTEÍNA IIb/IIIa

Utilizados en forma individual la tasa de reperfusión es baja y no pueden ser recomendados como alternativa a la trombolisis. Su asociación con estreptoquinasa se ha asociado a un riesgo elevado de hemorragias graves, y se considera contraindicada. Dos ensayos de grandes dimensiones evaluaron la asociación de abciximab con media dosis de activador tisular del plasminógeno (reteplase o tenecteplase-TNK) en forma comparativa con dosis completa, sin diferencias en la mortalidad. Aunque en ambos estudios se observó reducción de la incidencia de reinfarto e isquemia recurrente, el incremento de plaquetopenia, hemorragia mayor, necesidad de transfusión y en uno de ellos hemorragia intracerebral en pacientes añosos hacen que esta alternativa terapéutica deba ser considerada de segunda línea y no se recomienda su uso rutinario como coadyuvante de la trombolisis.

La antiagregación plaquetaria inducida por la inhibición de los receptores plaquetarios de la glicoproteína IIb/IIIa ha aportado un extraordinario beneficio durante la angioplastia transluminal en pacientes con anatomía compleja o con cuadros clínicos inestables. Recientemente, se ha evaluado su rol como "trombolítico" y como coadyuvante a la acción de diferentes dosis de tPA, STK y reteplase. Dos estudios iniciales, el TIMI 14 (119) y el SPEED (120) han permitido identificar un nivel de infusión con Abciximab que permite un alto grado de permeabilidad vascular (60-70%) utilizando dosis bajas de tPA y reteplase. Su efecto directo como trombolítico aislado es escaso. La interacción con STK no ha sido tan exitosa, dado que con dosis convencionales se asoció con complicaciones hemorrágicas, y con dosis bajas de STK su eficacia fue menor. Incluso se ha observado un comportamiento particular del electrocardiograma, relacionado con el fenómeno de "no reflow", es decir, la ausencia de recuperación del flujo miocárdico a pesar de haber destapado anatómicamente la oclusión proximal. Los pacientes tratados con abciximab tienen una caída más rápida del segmento ST, lo que sugiere que mejoran el flujo distal, y de tal manera, la recuperación efectiva del músculo cardíaco.

La hipótesis de su utilidad clínica ha sido evaluada en dos estudios de grandes dimensiones, el GUSTO V (121) y el ASSENT 3 (113).

El *GUSTO V* incluyó 16.588 pacientes con infarto de menos de seis horas de evolución y elevación del segmento ST, y fueron randomizados a recibir una dosis completa de reteplase comparado con la mitad de la dosis de reteplase y dosis completa de abciximab. El estudio fue dimensionado para demostrar equivalencia entre los tratamientos, dado que no se esperaba superioridad franca de la combinación. La mortalidad a 30 días fue de 5,9% en el grupo reteplase y 5,6% en el de tratamiento combinado, RR 0,95 (IC 95% 0,84 a 1,08). Se observó una reducción de la incidencia de reinfarto con la combinación, 2,3 vs. 5,3%, RR 0,66 (IC 95% 0,55 a 0,8) y de isquemia recurrente, de 11,3 vs. 12,8%, RR 0,88 (IC 95% 0,81 a 0,96). Existió un mayor riesgo de hemorragia total con la combinación: 25 vs. 14%, RR 1,8 (IC 95% 1,7 a 1,9), necesidad de transfusión de 5,7 vs. 4%, RR 1,43 (IC 95% 1,25 a 1,64) y plaquetopenia grave menor de 50.000/mm³, de 1,15% vs. 0,12%, RR 9,5 (IC 95% 5 a 18). La hemorragia intracerebral total fue similar, pero fue más elevada en los mayores de 75 años en el grupo con tratamiento combinado del 2,1 vs. 1,1 %, RR 1,9 (IC 95% 0,96 a 3,8), p=0,069. En conclusión, la mortalidad fue similar con ambos tratamientos, se redujo la incidencia de infartos e isquemia recurrente con la asociación con abciximab pero a expensas de un incremento de la plaquetopenia severa, complicaciones hemorrágicas, necesidad de transfusión y tendencia a mayor hemorragia intracerebral en pacientes añosos. En un comentario editorial que acompañó la publicación del *GUSTO V*, (122), se plantea que probablemente este estudio muestre los límites de las estrategias de reperfusión sistémicas. En los ensayos preliminares con la combinación de reteplase y abciximab se había alcanzado una tasa de reperfusión muy elevada, e incluso, resolución más marcada del segmento ST. Sin embargo esto no tuvo impacto sobre la mortalidad. Como hemos comentado anteriormente el "gold standard" de la permeabilidad a los 90 minutos no es adecuado para predecir lo que ocurrirá en un ensayo clínico prospectivo.

El segundo ensayo publicado fue el ASSENT 3, que incluyó 6.095 pacientes que fueron asignados a tres tratamientos: 1) dosis completa de TNK asociada a enoxaparina hasta 7 días, 2) media dosis de TNK asociado a abciximab y baja dosis de heparina no fraccionada, y 3) dosis completa de TNK con heparina no fraccionada a dosis de anticoagulación. El punto final principal de beneficio fue la combinación de mortalidad a 30 días, reinfarto e isquemia recurrente, y el punto de perjuicio la combinación de hemorragia intracerebral o hemorragias mayores intrahospitalarias. Los grupos de mejor evolución al punto final combinado de beneficio fueron el de enoxaparina 11,4% y abciximab 11,1%, contra 15,4% en el grupo heparina no fraccionada. La reducción de riesgo relativo comparando enoxaparina con heparina no fraccionada fue del 26% (IC 95% 13 a 27%), y comparando abciximab versus heparina no fraccionada 28% (IC 95% 16 a 39%). Se observó reducción del reinfarto: 2,7% en el grupo enoxaparina, 2,2% en el grupo abciximab, 4,3% en el grupo heparina intravenosa, $p=0,008$. La incidencia de hemorragia mayor fue más elevada con abciximab (4,3%) que con enoxaparina (3%) y con heparina sódica (2,2%), $p=0,0005$. Este estudio confirma la observación de que la asociación de abciximab con media dosis de activador tisular del plasminógeno (reteplase en el estudio GUSTO V, tenecteplase -TNK- aquí) tiene similar eficacia a la dosis convencional, pero incrementa el riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores, sin impacto sobre la mortalidad.

Si analizamos en forma de metaanálisis (GUSTO V y ASSENT 3) las poblaciones en las cuales fue utilizada HNF (n: 10.298) vs. Abciximab (n: 10.345), teniendo en cuenta que el reteplase y TNK son dos trombolíticos con una fibrinoespecificidad similar administrados en forma de bolo IV, podemos observar (Tabla 17) una reducción de la incidencia de reinfarto en el grupo abciximab (1,8 vs. 3,1%; $p<0,0001$) a expensas de una mayor tasa de hemorragia mayor (1,7 vs. 0,8%; $p<0,0001$) con similar mortalidad (5,8 vs. 5,9%).

Tabla 17		
Metaanálisis comparando los principales eventos ocurridos en las poblaciones asignadas a Abciximab vs. heparina NF. Estudios GUSTO V y ASSENT 3.		
	Abciximab vs. HNF (n : 20.643)	p
	OR (IC 95%)	
Muerte	0,98 (0,87 a 1,1)	0,8
Reinfarto	0,60 (0,5 a 0,7)	<0,0001
ACV hemorrágico	1 (0,75 a 1,45)	0,9
Hemorragia mayor	2 (1,6 a 2,6)	<0,0001

Al comparar en el estudio ASSENT 3 la eficacia clínica entre el Abciximab y la enoxaparina observamos una frecuencia similar de muerte al mes (6,6 vs. 5,4%), reinfarto (2,2 vs. 2,7%), menor incidencia de isquemia recurrente (3,2 vs. 4,6%, $p=0,03$) pero mayores complicaciones hemorrágicas (4,3 vs. 3%, $p=0,04$).

Conclusión

La adición de abciximab a media dosis de trombolíticos sistémicos no ofrece ventajas respecto de las estrategias convencionales en términos de mortalidad, y la menor recurrencia isquémica y reinfarto (-15 c/1.000 p tratados) observadas con estas drogas es neutralizada por el incremento de hemorragia mayor (+9 c/1.000 pacientes tratados) y hemorragia intracerebral especialmente en pacientes añosos (GUSTO V). Es necesario aclarar que el diagnóstico de reinfarto en estos estudios fue definido por criterios blandos tales como la repetición de angina >15 minutos de duración asociados a elevación del ST o nuevas ondas Q y/o cualquier relevación de la CK o >20% si esta ya estaba elevada.

Es probable que el abciximab sea una alternativa a considerar cuando el tratamiento trombolítico se planifica para ser continuado con una exploración hemodinámica en agudo para constatar reperusión y en su ausencia intentar angioplastia de rescate o simplemente un tratamiento escalonado como el propuesto en el estudio PACT (92).

HIRUDINA

Asociadas a las drogas trombolíticas en estudios de grandes dimensiones no han demostrado beneficio en reducir los eventos clínicos en el seguimiento, con un riesgo hemorrágico mayor.

La evaluación del rol de los agentes antitrombóticos fue un proyecto promisorio, basado en las aparentes ventajas respecto de la heparina: su efecto antitrombótico está dado por la inhibición directa de la trombina, sin requerir el cofactor antitrombina III como la heparina, inhibe en forma directa de la trombina circulante y aquella unida al trombo, tiene escasa unión a proteínas plasmáticas y no es inactivada por mediadores plaquetarios tales como el factor 4 o por la células endoteliales, y no requiere controles continuos de los tiempos de coagulación. El estudio piloto OASIS-1 (900 pacientes) (123) demostró tendencias beneficiosas en la reducción del riesgo de infarto, muerte o angina refractaria en los síndromes coronarios sin elevación del ST. A pesar de ello estudios de mayores dimensiones no demostraron superioridad en relación a la heparina y si en cambio una mayor incidencia de hemorragia mayor. A continuación analizaremos los resultados de los estudios más importantes efectuados con esta droga en los cuales se la comparó con la heparina no fraccionada.

Estudio TIMI 9B. Trombolisis e inhibición de la trombina en el infarto agudo de miocardio. Estudio randomizado y prospectivo que incluyó 3.002 pacientes con infarto de hasta 12 hs de evolución, el 65% recibió t-PA y el 35% estreptoquinasa. El punto final primario analizado fue muerte, reinfarcto o desarrollo de insuficiencia cardíaca o shock cardiogénico. El seguimiento fue a 30 días (124).

Estudio GUSTO IIb. Una comparación de hirudina recombinante con heparina para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. Fue un estudio randomizado y prospectivo que incluyó 12.142 pacientes con síndromes coronarios agudos (4.131 con y 8.011 sin elevación del ST). Para el análisis sólo serán considerados aquellos con supradesnivel del ST. Fueron incluidos pacientes con infarto hasta 12 hs de evolución, el 70% recibió t-PA y el 30% SK. El punto final primario analizado fue muerte y reinfarcto al mes (125).

Resultados

A continuación se detallan en la **Tabla 18** en forma de metaanálisis los resultados comparativos de heparina vs. hirudina sobre el evento combinado reinfarcto/muerte al mes. Fue incluida una población total de 7.133 pacientes, 75% hombres, edad promedio 61 años, 15% de diabéticos, 17% infarcto previo, 90% en Killip A al ingreso. No se observó diferencias significativas entre ambas drogas en los eventos analizados ni tampoco una diferente incidencia de complicaciones hemorrágicas.

Tabla 18				
Metaanálisis de los estudios que comparan hirudina vs. heparina sobre el evento combinado reinfarcto/muerte. Ver texto.				
	Hirudina (n:3.586) %	HNF (n: 3.547) %	OR (IC 95%)	p
Muerte	5,9	5,7	1 (0,85 a 1,2)	0,7
Reinfarcto	4,4	5,3	0,8 (0,7 a 1)	0,1
Hemorragia mayor	2,5	3	0,8 (0,6 a 1)	0,2
ACV hemorrágico	0,45	0,6	0,8 (0,6 a 1,05)	0,5

Asociación con estreptoquinasa

Estudio HERO-2 (126). Anticoagulación trombínica específica con bivalirudina versus heparina en pacientes que reciben terapéutica fibrinolítica por infarcto agudo de miocardio. Fue un estudio randomizado y prospectivo en el que fueron incluidos 17.073 pacientes con infarcto de miocardio de menos de 6 hs de evolución tratados con es-



treptoquinasa y randomizados a HNF o bivalirudina. El punto final primario fue mortalidad al mes y el secundario infarto intrahospitalario y complicaciones hemorrágicas. Los principales resultados se observan en la **Tabla 19**.

Tabla 19			
Principales eventos analizados en el estudio HERO-2.			
	Bivalirudina (n: 8.516) %	HNF (n: 8.557) %	p
Mortalidad	10,5	10,9	0,46
Reinfarto IH	2,8	3,6	0,005
Muerte/reinfarto IH	12,6	13,6	0,07
Hemorragia grave	1,1	0,8	0,05
ACV hemorrágico	0,6	0,4	0,09

La tasa de mortalidad fue similar. Es de destacar que si bien se observó una menor frecuencia de reinfarto (-8 c/1.000 tratados) en gran medida su definición estuvo dada por criterios enzimáticos (CK-MB al menos dos veces el normal o al menos 50% más elevada que la basal previa) lo cual pudo haber determinado sesgos en la detección. Asimismo hubo una mayor incidencia de hemorragia grave (definida como aquella que provoca compromiso hemodinámico, que requiere transfusiones, intervenciones quirúrgicas, apoyo inotrópico o maniobras de resucitación) en el grupo bivalirudina (+3c/1.000p tratados).

Conclusiones

La hirudina no ha mostrado beneficio en relación a la heparina en el tratamiento de los síndromes coronarios con elevación del ST asociado a los trombolíticos. Asimismo ha demostrado tener un perfil de seguridad menor que la heparina manifestado por un riesgo hemorrágico mayor. Actualmente no es utilizada en el tratamiento de los síndromes isquémicos agudos.

CONDUCTAS EN EL INFARTO Y LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

La aplicación de las medidas terapéuticas para la fase aguda y los primeros días del IAM ha ido evolucionando desde una gran heterogeneidad entre diferentes países e instituciones, a una utilización más racional de los recursos con evidencias definitivas de beneficio.

Es fundamental para el médico incorporar las conductas basadas en la evidencia desde una mirada propia de su práctica cotidiana y evaluar, en el caso particular de las intervenciones, en qué medida los resultados pueden ser equiparables y aplicables a la misma.

Esto, que es general para toda conducta médica, tiene algunas particularidades en el contexto del infarto con elevación del ST que hacen a una problemática específica. El IAM constituye una epidemia y requiere recursos complejos y escalonados para su tratamiento.

En las encuestas de la Sociedad Argentina de Cardiología nos muestran en algunos aspectos un panorama positivo. Observamos una progresiva aplicación de conductas basadas en la evidencia (mayor uso de trombolíticos y estrategias de reperfusión, β -bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora y menor uso de bloqueantes cálcicos). La mitad de los infartos incluidos recibieron terapéuticas de reperfusión. Sin embargo, estas encuestas no reflejan a la medicina argentina en su conjunto, sino sólo a las instituciones con vínculo académico con las sociedades científicas; puede estimarse, por las cifras de venta de trombolíticos, que la realidad global es menos auspiciosa.

Estas cifras parecen reflejar una gran inequidad en la disponibilidad de recursos. Por un lado instituciones que disponen de posibilidades de angioplastia primaria y toda la medicación coadyuvante, y en el otro extremo una porción significativa de la población con infarto que no recibe estrategias de reperfusión, en instituciones que no cuentan tampoco con clopidogrel ni heparinas de bajo peso molecular. Las características de epidemia del

infarto con elevación del ST y la solidez de la evidencia de las intervenciones que reducen la morbimortalidad llevan a la necesidad de instrumentar políticas públicas que garanticen el acceso a la medicación y eventuales intervenciones en forma comunitaria. En Chile la adopción del sistema AUGÉ (127), Acceso Universal a Garantías Explícitas, ha permitido aún en un contexto de medicina no socializada crear criterios rigurosos con peso legal sobre cómo y en que tiempos deben ser tratados mínimamente los infartos, e incrementar la aplicación de estrategias de reperfusión. En nuestro país los consensos de las sociedades cardiológicas sólo constituyen recomendaciones que no obligan a las instituciones sanitarias, en un contexto de descentralización de la medicina y falta de control de calidad.

Medicinas socializadas, como la canadiense, están ajustando sus sistemas de atención del infarto con estrategias comunitarias evaluadas rigurosamente. También en ese sentido es de gran interés la experiencia del grupo ARIAM de Andalucía, los estudios PRAGA que reflejan la realidad de esta ciudad y sus alrededores.

En resumen, contamos hoy con múltiples recursos útiles. Cabe esperar que la generalización (en los pacientes indicados) del empleo de la aspirina, β -bloqueantes, estrategias de reperfusión e inhibidores de la enzima convertidora, medidas todas sólidamente basadas en pruebas, contribuya a reducir la morbimortalidad del IAM.

Un nuevo escalón en ese sentido surgirá de la elaboración de estrategias sanitarias para estructurar una mejor acceso a la angioplastia como tratamiento primario aún sin trombolíticos, en modelos de evaluación comunitaria que confirmen la posibilidad de lograr tiempos y resultados adecuados a través de sistemas estandarizados de diagnóstico, traslado, conductas protocolizadas e instituciones de derivación provistas de los recursos necesarios.

Bibliografía

1. Caccavo A, Álvarez A, Bello F y col. Incidencia poblacional del infarto con elevación del ST o bloqueo de rama izquierda a lo largo de 11 años en una comunidad de la provincia de Buenos Aires. *Rev Argent Cardiol* 2007;75:185-188.
2. Ferrante D, Tajer C. ¿Cuántos infartos hay en la Argentina?. *Rev Argent Cardiol* 2007;75:161-162.
3. Gagliardi J, Charask A, Higa C y col. Infarto agudo de miocardio en la República Argentina. Análisis comparativo en los últimos 18 años. Resultados de las Encuestas SAC. *Rev Argent Cardiol* 2007;75:171-178.
4. Thygesen K, Alpert JS, White HD y col. Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2173-2195.
5. Charask A, Mauro V, Tajer C y col. Análisis prospectivo multicéntrico de la clasificación descriptiva del electrocardiograma de ingreso y de evolución en el infarto agudo de miocardio. *Rev Argent Cardiol* 1999;67:151-162.
6. Tajer C, Charask A, Taddei W y col. Non Q and "incompleted Q" myocardial infarction after thrombolysis is associated to reinfarction in a six month follow up. *Eur Heart J* 1999;20:356.
7. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345:669-685.
8. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
9. Second International Study of Infarct Survival: ISIS-2 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;ii:349-360.
10. Randomized trial of ridogrel, a combined thromboxane A2 synthase inhibitor and thromboxane A2/prostaglandin endoperoxide receptor antagonist, versus aspirin as adjunct to thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. The Ridogrel Versus Aspirin Patency Trial (RAPT). *Circulation* 1994;89:588-595.
11. Sabatine M, Cannon C, Gibson C y col.; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-1189.
12. Scirica B, Sabatine M, Morrow D y col. The role of clopidogrel in early and sustained arterial patency after fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction. The ECG Clarity-TIMI 28 study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:37-42.
13. Lange R y Hillis D. Concurrent Antiplatelet and Fibrinolytic Therapy. *N Engl J Med* 2005;352:1248-1250.
14. COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-1621.
15. Consenso de síndromes Coronarios Agudos. *Rev Argent Cardiol* 2005;73:1-62.
16. Antman EM, Hand M, Armstrong PW y col. Canadian Cardiovascular Society; American Academy of Family Physicians; American College of Cardiology; American Heart Association. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:210-247.
17. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effects of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1988;1:1088-1092.
18. 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.
19. Fourth International study of infarct survival 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;345:669-685.

20. Freemantle N, Cleland J, Young P y col. B Blockade after myocardial infarction : systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 1999;18:1730-1737.
21. First International Study of Infarct Survival (ISIS I) Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;ii:57-66.
22. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J* 1985;6:199-226.
23. Chen ZM, Pan HC, Chen YP y col.; COMMIT (Clopigrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622-1632.
24. Roberts R, Rogers W, Mueller H y col. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) II-B study. *Circulation* 1991;83:422-437.
25. Blanco P, Gagliardi J, Higa C y col. Infarto agudo de miocardio. Resultados de la Encuesta SAC 2005 en la República Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2007;75:163-170.
26. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-1389.
27. Yusuf S, Furberg C. Effects of calcium channel blockers on survival after myocardial infarction. *Drugs Ther* 1987;1:343-344.
28. Teo K, Yusuf S, Furberg C. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction: an overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993;270:1589-1595.
29. Danish Multicenter Study Group on Verapamil in myocardial infarction. Verapamil in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984;21:54:24E-28E.
30. Gibson R, Hansen, Messerli y col. Long-term effects of diltiazem and verapamil on mortality and cardiac events in Q and non-Q-wave acute myocardial infarction without pulmonary congestion: post-hoc subset analysis of the multicenter diltiazem postinfarction trial and the secondary danish verapamil infarction trial studies. *Am J Cardiol* 2000;86:275-279.
31. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:385-392.
32. Indication for ACE Inhibitors in the Early Treatment of Acute Myocardial Infarction. Overview of individual data from 100.000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;97:2202-2212.
33. Swedberg K, Held P, Kjehus J. CONSENSUS II Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:678-684.
34. 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;343:1115-22.
35. ISIS-4 (Fourth International Study of infarct Survival) Collaborative. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-685.
36. CCS-1 Oral captopril versus placebo among 13634 patient with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:686-687.
37. Pfeiffer MA, Braunwald E, Moyé LA. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669-677.
38. The Acute Infarction ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigator. *Lancet* 1993;342:821-828.
39. The TRACE Study Group. A clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitortrandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-1676.
40. Ambrosini E, Magnani B, for de Survival of Myocardial Infarction long-term evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:80-85.
41. Pfeiffer MA, Mc Murray JJ, Velazquez EJ; for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, Captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-1906.
42. Mauro V, Charask A, Gitelman P y col. Estudio comparativo de la evolución del infarto de miocardio en la Argentina. *Conductas terapéuticas. Rev Argent Cardiol* 2001;69:591-601.
43. Charask A, Mauro V, Gurfinkel E. Estudio comparativo de la evolución del infarto de miocardio en los últimos 10 años en la Argentina. *Conductas terapéuticas. Encuesta SAC '96. Comité de Investigación-Consejo de Emergencias SAC '96. Abstract XXIV Congreso Argentino de Cardiología.*
44. Latini R, Maggioni AP, Flather M y col. ACE inhibitors use in patient with myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:3132-3137.
45. Ball SG, Hall AS. Who should be treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors after myocardial infarction? *Am Heart J* 1996;132:244-250.
46. Pitt B, Remme W, Zannad F y col. For the Eplerenone post acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
47. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A y col. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with supresión of a marker of myocardial collagen sintesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2559-2565.
48. Mac Mahon S, Collins R, Peto R y col. Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction: an overview of results from the randomized controlled trials. *JAMA* 1988;260:1910-1916.
49. Sadowski Z, Alexander J, Skrabucha B y col. Multicenter randomized trial and a systematic overview of lidocaine in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;137:792-798.
50. Woods K, Fletcher S, Roffe C y col. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992;339:1553-1558.
51. Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial Investigators. Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1189-1196.
52. Santoro G, Antonucci D, Bolognese L y col. A randomized study of intravenous magnesium in acute myocardial infarction treated with direct coronary angioplasty. *Am Heart J* 2000;140:891-897.
53. Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata A y col. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1711-720.
54. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW y col. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD II). *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1175-1180.
55. Yusuf S, Mehta SR, Diaz R y col. Challenges in the conduct of large simple trials of important generic questions in resource-poor settings: The CREATE and ECLA trial program evaluating GIK (glucose, insulin and potassium) and low molecular-weight heparin in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:1068-1078.
56. The CREATE-ECLA randomized controlled trial. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2005;293:437-446.
57. Fibrinolytic therapy trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results of all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-322.

58. EMERAS (Estudio multicéntrico estroptoquinasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative group. Randomized trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:767-772.
59. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-682.
60. Chesebro J, Knatterud G, Roberts R y col. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, phase I: comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 1987;76:142-154.
61. GISSI 2. A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990;336:65-71.
62. ISIS 3. A randomised comparison of streptokinase vs. tissue plasminogen activator vs. anistreplase and of aspirin plus heparin vs. aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992;339:753-770.
63. Collins R, Peto R, Baigent B y col. Aspirin, heparin and fibrinolytic therapy in suspected AMI. *N Engl J Med* 1997;336:847-860.
64. Mark D, Hlatky M, Califf R y col. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:1418-1424.
65. Cobalt trial. A comparison of continuous infusion of alteplase with double-bolus administration for acute myocardial infarction. The Continuous Infusion versus Double-Bolus Administration of Alteplase (COBALT) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1124-1130.
66. GUSTO III A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1118-1123.
67. INJECT Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. *Lancet* 1995;346:329-336.
68. 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 randomized trial *Lancet* 1999;354:716-722.
69. 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;21:2005-2013.
70. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW y col. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:135-142.
71. Rosell Ortiz F, Mellado Vergel FJ y col.; on behalf of cardiology group of EPES and ARIAM group of Andalucía. Acute coronary syndrome (ACS) with elevated ST segment: consensus strategy for early reperfusion. The Public Enterprise for Health Emergencies and the ARIAM. Project Andalucía. *Med Intensiva* 2007;31:502-509.
72. Keeley EC, Boura AJ, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
73. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P y col. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. A meta-analysis. *Circulation* 2003;108:1809-1814.
74. Vermeer F, Oude Ophuis AJM, van den Berg EJ y col. Prospective randomized comparison between thrombolysis, rescue PTCA and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 1999;82:426-431.
75. Widimsky P, Groch L, Zelisko M y col. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000;21:823-831.
76. Grines CL, Westerhausen DR, Jr, Grines LL y col. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in myocardial infarction study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1713-1719.
77. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A y col. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. CAPTIM. *Lancet* 2002;360:825-829.
78. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K y col. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. DANAMI II. *N Engl J Med* 2003;349:733-742.
79. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D y col. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;24:94-104.
80. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK y col. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:422-430.
81. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW y col. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:1759-1765.
82. Grines L, Serruys P, O'Neill WW y col. Fibrinolytic therapy. Is it a treatment of the past? *Circulation* 2003;107:2538-2542.
83. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S y col. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty. Data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108:2851-2856.
84. Nallamothu BK, Bradley EH, Krumholz HM. Time to treatment in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2007;357:1631-1638.
85. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J y col.; for the NRM Investigators. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States. National registry of myocardial infarction (NRM)-3/4 analysis. *Circulation* 2005;111:761-767.
86. Goldberg RJ, Steg PG, Sadiq I y col. Extent of, and factors associated with, delay to hospital presentation in patients with acute coronary disease (The GRACE Registry). *Am J Cardiol* 2002;89:791-796.
87. De Villers J, Todd Anderson J, Leung R y col.; for the Foothills Interventional Cardiology Service and the Calgary STEMI QIHI group. Expedited transfer for primary percutaneous coronary intervention: a program evaluation. *CMAJ* 2007;176:1833-1838.
88. Grines C, Serruys P, O'Neill W. Fibrinolytic therapy. *Circulation* 2003;107:2538-2542.
89. Magid D, Calonge B, Rumsfeld J y col.; for the National registry of myocardial infarction 2 and 3 Investigators. Relation between hospital primary angioplasty volume and mortality for patients with acute MI treated with primary angioplasty vs. thrombolytic therapy. *JAMA* 2000;284:3131-3137.
90. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK y col.. Hospital delays in reperfusion for ST elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019-2025.
91. Stone G, Cox D, García E y col. Normal flow (TIMI 3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:636-641.
92. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS y col. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1954-1962.

93. Keeley EC, Boura J, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT4-PCI): randomized trial. *Lancet* 2006;367:569-578.
94. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367:579-588.
95. Fernandez-Aviles F, Alonso J, Castro-Beiras A y col. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1045-1053.
96. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK y col. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST segment myocardial infarction. A meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:422-430.
97. Stone G, Grines C, Cox D y col.; for the controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications (CADILLAC) investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346:957-966.
98. Grines C, Cox D, Stone G y col. Coronary Angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1949-1956.
99. Menichelli M, Parma A, Pucci E y col. Randomized trial of sirolimus eluting stent versus bare metal stent in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1924-1930.
100. Typhoon Investigators. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1093-1094.
101. Passion Investigators. Paclitaxel eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1105-1113.
102. Daemen J, Tanimoto S, Garcia-Garcia H y col. Comparison of three-year clinical outcome of sirolimus-and paclitaxel-eluting stents versus bare metal stents in patients with ST segment elevation myocardial infarction. (from the Research and T-SEARCH registries). *Am J Cardiol* 2007;99:1027-1032.
103. Morrison L, Verbeek R, McDonald A y col. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction. A metaanalysis. *JAMA* 2000;283:2686-2692.
104. Collins R, MacMahon S, Flather M y col. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *Br Med J* 1996;313:652-659.
105. Bleich SD, Nichols TC, Schumacher RR y col. Effect of heparin on coronary arterial patency after thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:1412-1417.
106. The International Study Group. In hospital mortality and clinical course of 20891 patients with suspected acute myocardial infarction randomized to alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990;336:65-71.
107. De Bono D, Simoons M, Tijssen J y col. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomised double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J* 1992;67:122-128.
108. Col J, Decoster O, Hanique G y col. Infusion of heparin adjunct to streptokinase accelerates reperfusion of acute myocardial infarction: results of a double blind randomised study (OSIRIS). *Circulation* 1992;86:1-259.
109. Yusuf S, Mehta SR, Diaz R y col. Challenges in the conduct of large simple trials of important generic questions in resource-poor settings: The CREATE and ECLA trial program evaluating GIK (glucose, insulin and potassium) and low molecular-weight heparin in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:1068-1078.
110. Simoons M, Krzemińska-Pakula M, Alonso A y col. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. The AMI-SK study. *Eur Heart J* 2002;23:1282-1290.
111. The CREATE Trial Group Investigators. Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. *JAMA* 2005;293:437-446.
112. Ross A, Molhoek P, Lundergan C y col. Randomized Comparison of Enoxaparin, a Low-Molecular-Weight Heparin, With Unfractionated Heparin Adjunctive to Recombinant Tissue Plasminogen Activator Thrombolysis and Aspirin. Second Trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy. HART II. *Circulation* 2001;104:648-652.
113. 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;358:605-613.
114. Antman EM, Morrow D, McCabe C y col.; EXTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin vs Unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-Elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:301-312.
115. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S y col. OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519-1530.
116. Califf R. Fondaparinux in ST segment elevation myocardial infarction. The drug, the strategy, the environment, or all of the above?. *JAMA* 2006;295:1579-1580.
117. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR y col. Unfractionated and Low Molecular-Weight Heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirin-treated patients with ST-elevation acute myocardial infarction: a meta-analysis of the randomized trials. *Circulation* 2005;112:3855-3867.
118. Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G y col. Clopidogrel as adjunctive reperfusion therapy (CLARITY)-Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 28 Investigators. Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in ST elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 Trial. *Circulation* 2005;112:3846-3854.
119. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM y col. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000;101:239-243.
120. SPEED Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. *Circulation* 2000;101:2788-2794.
121. 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 randomized trial. *Lancet* 2001;357:1905-1914.
122. Verheugt F. GUSTO V: the bottom line of fibrinolytic reperfusion therapy. *Lancet* 2001;357:1898-1899.
123. Comparison of the effects of two doses of recombinant hirudin compared with heparin in patients with acute myocardial ischemia without ST elevation: a pilot study. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators. *Circulation* 1997;96:769-777.
124. Hirudin in acute myocardial infarction. Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B trial. *Circulation* 1996;94:911-921.
125. Metz BK, White HD, Granger CB y col. Randomized comparison of direct thrombin inhibition versus heparin in conjunction with fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-IIb Trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1493-1498.
126. White H; Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855-1863.
127. Programa AUGÉ. <http://www.supersalud.cl/568/propertyvalue=505.html>