

Avances en el enfoque de la cardiopatía isquémica aguda

Antiagregantes, anticoagulantes y estrategias invasivas *versus* conservadoras

En las últimas semanas se han publicado cinco trabajos de gran importancia para la cardiopatía isquémica aguda, con implicaciones para las conductas prácticas. Tres de ellos en el contexto de la angina inestable e infartos sin elevación del segmento ST: TACTICS, CURE y GUSTO IV, de los cuales se conocían los resultados preliminares en forma oral desde noviembre de 2000 y marzo de 2001. Los otros dos estudios en infartos con elevación del segmento ST, ASSENT-3 y GUSTO V, finalizaron recientemente y sus resultados, que hasta ahora eran inéditos, adoptaron la forma de *fast-track* (publicación rápida) de la revista *Lancet*.

Angina inestable e infarto sin elevación del segmento ST

Papel de los inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa en pacientes no derivados a intervención. ¿El final de una polémica?

GUSTO IV: (1) Abciximab en la angina inestable

Este trabajo evaluó el papel del abciximab, un inhibidor de los receptores de la glucoproteína (GP) IIb-IIIa plaquetaria en pacientes con síndrome isquémico agudo sin elevación del segmento ST, lo que abarca la angina inestable y los infartos sin elevación del ST. Dado que la gran utilidad de los inhibidores de la GP IIb-IIIa en la angioplastia de estos pacientes está sólidamente establecida, el estudio se orientó a los pacientes que no son derivados a intervención. El objetivo del estudio fue evaluar si el abciximab era capaz de reducir la incidencia combinada de infarto o muerte en pacientes seleccionados para tratamiento médico inicial. Incluyó 7.800 pacientes aleatorizados a tres grupos de tratamiento: 2.590 a abciximab en bolo e infusión de 24 horas, 2.612 a abciximab en bolo e infusión de 48 horas y 2.598 a placebo. Todos los pacientes fueron tratados con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular. El es-

tudio incluyó pacientes con cambios del ST-T o troponina T o I elevada (59% de la población) y pacientes en quienes no se planificara una intervención en los primeros treinta días. La incidencia combinada de infarto o muerte, punto final principal, fue del 8% en el grupo placebo, del 8,2% y del 9,1% en los otros dos, lo cual sugiere que el uso de abciximab incluso podría ser peligroso en el estadio inicial. Tampoco se observaron beneficios en los pacientes con troponina T o I elevada.

Conclusión

El resultado del estudio GUSTO IV es de primordial importancia y aporta sustento a la conducta de restringir los inhibidores de la GP IIb-IIIa en la unidad coronaria sólo a los pacientes en quienes se planean intervenciones precoces.

¿Estrategia invasiva o conservadora en la angina inestable?

La polémica sigue abierta

TACTICS-TIMI 18 (2)

Este trabajo compara las estrategias invasiva inicial y conservadora en pacientes con síndromes coronarios inestables tratados con el inhibidor de la glucoproteína IIb-IIIa tirofiban. El estudio, prospectivo, incluyó 2.220 pacientes con angina inestable e infar-

to no Q. El criterio de inclusión fue angor prolongado, progresivo o recurrente en reposo o con esfuerzos mínimos dentro de las 24 horas del ingreso asociado con uno de los siguientes factores: cambios electrocardiográficos, marcadores séricos elevados

o historia de enfermedad coronaria (infarto, cirugía, angioplastia, cinecoronariografía). Los pacientes fueron tratados en el momento del ingreso con aspirina, tirofiban y luego asignados a una u otra estrategia. En el grupo invasivo, la coronariografía y la revascularización se efectuaban entre las 4 y las 24 horas del ingreso. Los pacientes tuvieron un seguimiento a seis meses y se definió un punto final principal combinado de muerte, infarto o rehospitalización por síndrome coronario agudo. El 43% de la población tenía lesión de tronco o de múltiples vasos. Se efectuó cinecoronariografía en el 98% del grupo invasivo y en el 51% del grupo conservador y fueron intervenidos el 61% y el 36% de los pacientes, respectivamente, durante el primer mes. El punto final principal (muerte, infarto o persistencia de isquemia) se presentó en el 15,9% del grupo invasivo y en el 19,4% del grupo conservador (RR 0,82, IC 95% 0,68-0,98). La incidencia de infarto muerte fue del 7,3% y del 9,5% (RR 0,77, IC 95% 0,58-1) y la mortalidad fue del 3,3% y del 3,5% (RR 0,94, IC 95% 0,6-1,5). El estudio evaluó prospectivamente el puntaje de riesgo propuesto por el grupo TIMI, (3) que considera aspectos de la presentación clínica (dolores en las últimas 24 horas, cambios del ST, trata-

miento previo con aspirina, enzimas o troponina elevada, coronariopatía previa, factores de riesgo) y estratifica a los pacientes de 0 a 7. El beneficio de la estrategia invasiva fue mayor en los pacientes con puntajes elevados y no se observó cuando el puntaje era 0-1. Los resultados del estudio TACTICS constituyen un respaldo fuerte a la estrategia invasiva inicial, aunque con limitaciones por aspectos metodológicos: el uso de tirofiban no es de rutina en este contexto (y los resultados del estudio GUSTO IV alejan aun más esa práctica) y a su vez el criterio de evento fue discutible. De hecho, la gran estrategia invasiva no tuvo impacto alguno sobre la mortalidad y redujo la incidencia de infarto con un comportamiento algo extraño: los pacientes intervenidos en agudo tuvieron una tercera parte de infarto que los que fueron intervenidos en forma tardía, aunque estos últimos en su mayoría fueron derivados por resultado positivo de la prueba de esfuerzo y no por inestabilidad clínica. Gran parte de la diferencia del estudio se concentra en este hallazgo de difícil explicación. En este número de la RAC se publica un metaanálisis que pone este estudio en perspectiva con los otros publicados que compararon estrategias invasivas *versus* conservadoras. (4)

Un nuevo tratamiento basado en la evidencia en la angina inestable: clopidogrel CURE (5)

El estudio CURE, aleatorizado, prospectivo, doble ciego, incluyó 12.562 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST que recibieron aspirina 75-325 mg y fueron asignados a clopidogrel (300 mg de carga seguidos de 75 mg diarios) o placebo por tres meses a un año. El punto final combinado fue la incidencia de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ACV. El 75% de los pacientes tenían angina inestable, el 25% tuvieron elevación enzimática o de troponina y el 50% alteraciones del ST. Los resultados fueron muy favorables al clopidogrel: la incidencia del punto final combinado bajó del 11,4% en el grupo placebo al 9,3% en el grupo clopidogrel, reducción del riesgo relativo (RRR) del 19%, intervalo de confianza del 95% de 10%-27%, el infarto Q del 3,1% al 1,9% (RRR 40%, IC 95% de 24%-52%), de infarto en general del 6,7% al 5,2% (RRR 22%, IC 95% 10%-32%) y de la isquemia refractaria intrahospitalaria del 2% al 1,4% (RRR 32%, IC 95% 10%-48%), sin efectos sobre la mortalidad. La reducción comenzó en las primeras horas luego de la dosis de carga y el be-

neficio se observó tanto en los pacientes intervenidos como en los no intervenidos, con cambios del ST o sin ellos, con elevación inicial o no de enzimas y en todos los grupos independientemente del tratamiento adicional con betabloqueantes, heparina (73% de la población). El riesgo hemorrágico se incrementó el 38% pero con predominio de hemorragias leves y aumento de la necesidad de transfusión del 2,2% al 2,8% en el grupo clopidogrel.

Conclusiones

El impacto del clopidogrel en la evolución aguda de la angina inestable sobre puntos finales duros como el desarrollo de infartos Q en un grupo de pacientes, y con conceptos similares a los de nuestra práctica cotidiana, implica su incorporación al arsenal terapéutico de rutina en este síndrome. Su valor respecto de las heparinas de bajo peso molecular requiere un análisis pormenorizado del estudio, pero queda clara en la publicación su contribución adicional en los pacientes heparinizados.

Nuevas estrategias en el infarto con segmento ST elevado Tratamiento coadyuvante con inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa, heparina no fraccionada o enoxaparina (heparina de bajo peso molecular)

¿Tiene sentido bajar la dosis de trombolíticos y asociar inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa en el infarto agudo?

GUSTO V (6)

El estudio GUSTO V incluyó 16.588 pacientes con infarto de menos de seis horas de evolución y elevación del segmento ST, que fueron aleatorizados a recibir una dosis completa de reteplasa en comparación con la mitad de la dosis de reteplasa 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 los 30 días fue del 5,9% en el grupo reteplasa y del 5,6% en el de tratamiento combinado (RR 0,95, IC 95% 0,84-10,8). Se observó una reducción de la incidencia de reinfarto con la combinación del 3,5% al 2,3% (RR 0,66, IC 95% 0,55-0,8) y de isquemia recurrente del 12,8% al 11,3% (RR 0,88, IC 95% 0,81-0,96). Existió un riesgo hemorrágico mayor con la combinación: la tasa de sangrado aumentó del 14% al 25% (RR 1,8, IC 95% 1,7-1,9), la necesidad de transfusión del 4% al 5,7% (RR 1,43, IC 95% 1,25-1,64) y la plaquetopenia grave menor de 50.000, del 0,12% al 1,15% (RR 9,5, IC 95% 5-18). Afor-

tunadamente, el sangrado intracerebral en forma global fue similar, pero se incrementó en los pacientes mayores de 75 años en el grupo con tratamiento combinado del 1,1% al 2,1% (RR 1,9 IC 95% 0,96-3,8; $p = 0,069$).

Conclusión

La mortalidad fue similar con ambos tratamientos, se redujo la incidencia de infartos e isquemia recurrente con la asociación de abciximab, pero a expensas de un incremento de la plaquetopenia severa, sangrado, necesidad de transfusión y tendencia a mayor hemorragia intracerebral en los pacientes añosos. En un comentario editorial que acompañó la publicación del estudio GUSTO V (7) se plantea que es probable que este estudio muestre los límites de las estrategias de reperfusión sistémicas. La importancia de este estudio queda relativizada por los resultados del estudio ASSENT 3, que resumimos a continuación.

¿Abciximab o enoxaparina como coadyuvante de la trombólisis?

ASSENT-3 (8)

El estudio ASSENT-3 incluyó 6.095 pacientes que fueron asignados a tres tratamientos: 1) dosis completa de tenecteplasa asociada con enoxaparina hasta 7 días, 2) media dosis de tenecteplasa asociada con abciximab y dosis baja de heparina no fraccionada y 3) dosis completa de tenecteplasa con heparina no fraccionada en dosis de anticoagulación. El punto final principal de beneficio fue la combinación de mortalidad a los 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% e intervalo de confianza del 95% 13%-27%, y comparando abciximab

versus heparina no fraccionada 28% (IC 16%-39%). La incidencia de hemorragias mayores fue superior en el grupo abciximab (4,3%), que en el grupo enoxaparina (3%) y heparina no fraccionada (2,2%), y la incidencia de sangrado intracerebral fue 0,9% en los tres grupos. El comportamiento sobre un punto final combinado de eficacia y seguridad (eventos cardiológicos sumados a eventos hemorrágicos) fue, en el balance, similar al resultado central del estudio: 13,7% en el grupo enoxaparina, 14,2% en el grupo abciximab y 17,2% en el grupo heparina no fraccionada.

Conclusión

Este estudio confirma la observación de que la asociación de abciximab con media dosis de activador tisular del plasminógeno (reteplasa en el estudio GUSTO V, tenecteplasa TNK aquí) tiene una

eficacia similar a la dosis convencional de tPA, pero se asocia con mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas en el grupo abciximab. El verdadero vencedor en este estudio es la enoxaparina, dado que aporta los mismos resultados que el abciximab a un costo mucho menor y con una forma de administración mucho más sencilla y supera claramente a la heparina no fraccionada por vía endovenosa continua. Aunque en nuestro medio se utilizan poco los activadores tisulares del plasminógeno (menos del 5% de los trombolíticos en las encuestas de la SAC), el agregado de enoxaparina podría tener una utilidad potencial asociada con la estreptoquinasa, un tema de mucho interés para una investigación prospectiva.

Dr. Carlos Tajer

BIBLIOGRAFIA

1. GUSTO IV. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: The GUSTO IV-ACS randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1915-1924.
2. Cannon C, Weintraub W, Demopoulos L y col, for The TACS. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-1887.
3. Antman E, Cohen M, Bernink P y col. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-842.
4. Tajer C, Doval H, Mauro V y col. Estrategias invasivas comparadas con estrategias conservadoras en la angina inestable y el infarto sin elevación del ST al ingreso. Metaanálisis. *Rev Argent Cardiol* 20001; 69: 347-361.
5. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
6. 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.
7. Verheugt F. GUSTO V: The bottom line of fibrinolytic reperfusion therapy. *Lancet* 2001; 357: 1898-1899.
8. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT-3) Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: The ASSENT-3 randomized trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605-613.