

# Archivos de Cardiología de México

Volumen  
*Volume* **73**

Suplemento  
*Supplement* **1**

Abril-Junio  
*April-June* **2003**

## *Artículo:*

Efecto sinérgico entre los tratamientos mecánico y farmacológico de los síndromes coronarios agudos

Derechos reservados, Copyright © 2003  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

## Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

## *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Edigraphic.com**

## Efecto sinérgico entre los tratamientos mecánico y farmacológico de los síndromes coronarios agudos

Manuel Gil Moreno\*

### Resumen

Los procedimientos de intervención coronaria percutánea tienen, hoy en día, una clara preferencia en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. Dada la importancia que las plaquetas y la formación de fibrina tienen en la fisiopatología de estos cuadros clínicos y en la génesis de las posibles complicaciones de los procedimientos intervencionistas, la asociación de los mismos con medicamentos que controlan la respuesta trombogénica y coagulante, ha tenido por consecuencia una reducción significativa de los reinfartos, muertes y reintervenciones en el vaso tratado o cirugía de urgencia. Por sus efectos sinérgicos con las intervenciones coronarias percutáneas, la aspirina, el clopidogrel, las heparinas (fraccionadas y no fraccionadas) y los bloqueadores de los receptores plaquetarios IIb/IIIa ha pasado a formar parte muy importante de la terapia de los síndromes coronarios isquémicos agudos.

**Palabras clave:** Intervenciones coronarias percutáneas. Síndromes isquémicos agudos. Angina inestable. Infarto agudo sin elevación del segmento ST.

**Key words:** Percutaneous coronary interventions. Acute ischemic syndromes. Unstable angina. Acute infarct without segment T elevation.

**L**a patogénesis de los síndromes coronarios agudos implica la ruptura o erosión de una placa aterosclerótica, activación plaquetaria, depósito de fibrina y finalmente un trombo rico en fibrina y plaquetas sobrepuerto a una placa compleja. El cuadro clínico resultante implica un incremento en el riesgo de un infarto agudo y muerte. Dado que las plaquetas y el trombo son parte integral de los eventos agudos, la terapia antiplaquetaria y antitrombótica son esenciales en el tratamiento médico y mecánico de este síndrome.

La terapia de los síndromes coronarios agudos ha cambiado significativamente en los últimos años, y como en la mayor parte del mundo, en el

### Summary

SYNERGIC EFFECT OF MECHANICAL AND  
THERAPEUTIC TREATMENTS OF ACUTE CORONARY  
SYNDROMES

Percutaneous coronary intervention procedures are currently preferred for the treatment of Acute Coronary Syndromes. Given the relevance of platelets and fibrin formation in the physiopathology of these clinical syndromes and in the genesis of possible complications caused by interventionist procedures, their association with the use of drugs to control the thrombogenic and clotting response has led to a significant reduction of recurring infarcts, deaths, and re-interventions of the treated vessel or emergency surgery. Due to their synergic effects with percutaneous coronary interventions, aspirin, clopidogrel, heparins (fractionated and non-fractionated), and platelet receptor IIb/IIIa blockers have become an important part of the therapeutics in Ischemic Coronary Syndromes.

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez el 68% de los pacientes que reciben algún tipo de tratamiento mecánico de su insuficiencia coronaria lo hacen a través de una intervención percutánea, la que está destinada a obtener una perfusión miocárdica normal y sostenida, lo que no es exactamente lo mismo que abrir una arteria quedando una estenosis residual mínima o de cero y un flujo TIMI 3.

Para lograr esta meta, en la última década del siglo XX se comenzó a usar nuevos fármacos destinados a reducir las complicaciones trombóticas aunadas al uso del stent para tratar las occlusiones agudas, o su amenaza y reducir la proba-

\* Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D.F.). Teléfono 566552913 gil@cardiologia.org.mx

bilidad de reestenosis. La acción sinérgica de ambos recursos terapéuticos ha producido un importante avance en el tratamiento percutáneo de los síndromes coronarios agudos.

### **Aspirina**

La aspirina ha sido parte de las intervenciones coronarias percutáneas (ICP) desde sus comienzos, en razón de la inhibición irreversible que produce en la ciclo-oxygenasa-1 previniendo la formación de tromboxano A<sub>2</sub>. De esta manera reduce las trombosis agudas y la frecuencia de complicaciones isquémicas a largo plazo, razón por lo que su uso en las ICP está generalizado.<sup>1-3</sup>

### **Tienopiridinas-clopidogrel**

El clopidogrel es prácticamente la única tienopiridina que se emplea actualmente en la práctica de las ICP en los síndromes isquémicos agudos. En el estudio PCI-CURE<sup>4</sup> los pacientes con angina inestable fueron pretratados con clopidogrel vs placebo y aspirina por una media de 6 días antes de la ICP. Después de la misma, la mayoría de los pacientes (más del 80%) recibieron clopidogrel por 30 días, antes de reasumir su tratamiento inicial, (clopidogrel o placebo). El estudio tuvo por objetivo primario el compuesto de muerte cardiovascular, infarto del miocardio o revascularización urgente del vaso tratado.

Los que recibieron aspirina tuvieron una mortalidad cardiovascular, infarto agudo o revascularización urgente del vaso tratado del 6.4% a los 30 días y muerte o infarto del 4.4% al año (angioplastías dentro de los primeros 30 días) mientras que los que recibieron aspirina más clopidogrel tuvieron eventos combinados al mes del 4.5% y muerte CV o infarto del 2.9% al año. De los pacientes recibieron solamente aspirina, al 81.3% se les implantó un stent y el 26.6% recibió un antagonista de las glucoproteínas IIb/IIIa. Estos valores fueron del 82.4% y 20.9% respectivamente en los que recibieron aspirina más clopidogrel. La asociación de clopidogrel y aspirina redujo en un 30% el riesgo relativo ( $p = 0.03$ ) contra aspirina sola en términos de muerte cardiovascular, infarto del miocardio con elevación del segmento ST o revascularización urgente a los 30 días.

Dado que la mayoría (80%) recibió clopidogrel en los 30 días siguientes a la ICP los autores concluyeron que el administrar tempranamente (pre intervención) aspirina y clopidogrel y por un tiempo prolongado (9 a 12 meses) es altamente beneficioso.

Los críticos de este estudio destacan que aproximadamente el 20% de los pacientes tratados con placebo no recibieron clopidogrel después de la ICP y que aproximadamente el 25% de los asignados a placebo recibieron la droga; además que hubo diferencia en la administración de los inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa y que la decisión de proceder con la ICP se basó en síntomas y no en forma aleatoria.

El beneficio del pretratamiento con clopidogrel y su asociación con aspirina también se encontró en el estudio CREDO,<sup>5</sup> donde a un año se observaron significativamente menos muertes, infartos o EVC en el grupo aspirina-clopidogrel.

A más de su efecto antiplaquetario se ha descrito una posible acción antiinflamatoria del clopidogrel, ya que se ha observado que el mayor beneficio se obtiene en los pacientes con niveles altos de PCR y a que el medicamento atenua el incremento de la PCR periprocedimiento.<sup>6</sup>

Hoy en día está claro que todos los pacientes sometidos a una ICP deben recibir aspirina y clopidogrel lo más pronto posible.<sup>4,7</sup>

### **Heparinas de bajo peso molecular**

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son medicamentos de primera elección en el tratamiento médico de los síndromes isquémicos agudos y el infarto sin elevación del segmento ST de acuerdo a las Guías de Tratamiento del ACC/AHA, en las que tienen el mismo valor que la heparina no fraccionada. Entre ellas, la enoxiparina es preferible a la heparina no fraccionada, a menos que se piense en una cirugía de revascularización en las siguientes 24 horas en pacientes sin insuficiencia renal (las HBPM se metabolizan por vía hepática). En el caso de su uso en las ICP, las HBPM podrían reemplazar a las no fraccionadas por su eficaz efecto antitrombótico y seguridad. Sin embargo se requieren de más estudios para definir el beneficio y seguridad de estas drogas en ciertos subgrupos de alto riesgo o especialmente en su combinación con los inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa, antes de que puedan recomendarse universalmente.<sup>8</sup> En la práctica diaria de las ICP se prefiere aún la heparina no fraccionada, ya que es más fácil y rápido el control de su efecto a través de la media del tiempo de coagulación de sangre activada, mientras que el efecto de las HBPM se mide por los niveles del factor de coagulación Xa.

## Inhibidores de los receptores glucoproteínas IIb/IIIa

Son numerosos los estudios que han analizado la combinación de los antagonistas de las glucoproteínas IIb/IIIa *versus* la terapia médica estándar durante una ICP en la angina inestable o el infarto del miocardio sin elevación del segmento ST. Entre ellos se destacan los estudios CAPTURE<sup>9</sup> (con abciximab), RESTORE<sup>10</sup> y TACTICS-TIMI 18<sup>11</sup> (ambos con tirofiban). Información adicional se obtuvo con subestudios o análisis parciales de los estudios: EPIC,<sup>12</sup> EPILOG,<sup>13</sup> EPISTENT<sup>14</sup> (todos ellos con abciximab) e IMPACT-II<sup>15</sup> (con integrilina).

En el estudio CAPTURE se administró aleatoriamente abciximab a pacientes con angina inestable o infarto agudo sin elevación del segmento ST, antes de la ICP por 18 a 24 horas y por una hora después. Se encontró una reducción significativa en la combinación de muerte, infarto del miocardio o revascularización urgente a 30 días en los tratados con abciximab (11.3% vs 15.9%, p = 0.012).

El estudio RESTORE, también en pacientes con angina inestable o infarto agudo sin elevación del segmento ST, aleatoriamente asignados a recibir tirofiban (bolo más infusión) o placebo por 36 horas antes de una ICP. A los dos días de la ICP se observó una reducción del 3.3% en los objetivos conjuntos de muerte, infarto, nueva ICP del vaso tratado o cirugía de emergencia (de 8.7% a 5.4%,

p = 0.005, sin embargo a los 30 días la diferencia no fue significativa (12.2% a 10.3%, p = 0.16). Los pacientes del estudio TACTICS-TIMI 18 recibieron aspirina, heparina no fraccionada y tirofiban antes de la ICP, que se practicó aleatoriamente entre las 4 y 48 horas, o los asignados a tratamiento conservador con tratamiento médico y subsecuente valoración del riesgo y terapia consecuente. El tratamiento agresivo con ICP temprana se vio favorecido con una reducción de la mortalidad, infarto o rehospitalización por angina inestable, tanto a 30 días (10.5% vs 7.4%, p = 0.0009) como a 6 meses (15.9% vs 19.4%, p = 0.025%).

En base a estos resultados, hay acuerdo general de que todos los inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa reducen las complicaciones de una ICP, inclusive cuando se implanta un stent y probablemente en pacientes de mayor riesgo como son los diabéticos. El criterio para su uso está fuertemente influenciado por el riesgo del paciente, en los que éste es mayor (cambios en el segmento ST, troponinas elevadas, síntomas refractarios) el beneficio también es mayor. El abciximab es más efectivo cuando se inicia su administración al momento de la intervención.<sup>16</sup>

El empleo de los fármacos anteriores en asociación con la reperfusión mecánica por medio de las ICP ha tenido un efecto sinérgico beneficioso al reducir significativamente las complicaciones de esta última, especialmente en su fase aguda.

## Referencias

- SMITH SC, JR, DOVE JT, JACOBS AK, KENNEDY JW, KEREIAKES D, KERN MJ, ET AL: *ACC/HAH Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1993 Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)*. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 2239i-Ixvi.
- BERTRAND ME, SIMOONS ML, FOX KAA, WALLENTIN LC, HAMM CW, MCFADDEN E, ET AL: *Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation*. Eur Heart J 2002; 23: 1809-1840.
- BRUNWALD E, ANTMAN EM, BEASLEY JW, CALIFF RM, CHEITLIN MD, HOCHMAN JS, ET AL: *ACC/AHA guidelines update for the management of patients with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction: summary article*. J Am Coll Cardiol 2002;40:1366-1374.
- METHA SR, YUSUF S, PETERS RJ, BERTRAND ME, LEWIS BS, NATARAJAN MK, ET AL: *Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE study*. Lancet 2001; 358: 527-533.
- STEINHUBL S, BERGER PB, MANN J, FRY ET, DE LAGO A, WILMER C, TOPOL EJ: *Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary interventions: a randomized trial*. JAMA 2002; 288: 2411-2420.
- VIVEKANTHAN DP, BHATT DL, CHEW DP, CHAN AW, MOLITERO DJ, ELLIS SG, TOPOL EJ: *Clopidogrel pretreatment prior to percutaneous coronary intervention attenuates periprocedural rise of C-Reactive Protein*. J Am Coll Cardiol 2003; 41 (suppl A): A165.
- BERTAND ME, RUPPRECHT HJ, URBAN P, GERSHLICK AH: *Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combi-*

- nation with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS).* Circulation 2000; 102: 624-9.
8. WONG GC, GIUGLIANO RP, ANTMAN EM: *Use of low-molecular-weight heparins in the management of acute coronary artery syndromes and percutaneous coronary intervention.* JAMA 2003; 289: 331-342.
  9. The CAPTURE Investigators: *Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary interventions in refractory unstable angina: the CAPTURE Study.* Lancet 1997; 349: 1429-1435.
  10. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis (RESTORE) Investigators: *Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty.* Circulation 1997; 96: 1445-1453.
  11. CANNON CP, WEINTRAUB WS, DEMOPOULOS LA, ROBERTSON DH, GORMLEY GJ, BRAUNWALD EI: *Invasive versus conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction following treatment with tirofiban: rationale and study design of the international TACTICS-TIMI 18 trial. Treat Angina With Aggrastat and Determine Cost of Therapy With an Invasive or Conservative Strategy. Thrombolysis in Myocardial Infarction 18.* Am J Cardiol 1998; 82: 731-736.
  12. The EPIC Investigators: *Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation.* N Engl J Med 1994; 330: 956-961.
  13. The EPILOG Investigators: *Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization.* N Engl J Med 1997; 336: 1689-1696.
  14. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting (EPISTENT) Investigators: *Randomized placebo-controlled and balloon, angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade.* Lancet 1998; 352: 87-92.
  15. Integrilin to minimize platelet aggregation and coronary thrombosis-II (IMPACT-II) Investigators: *Randomized placebo controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary interventions.* Lancet 1997; 349: 1422-1428.
  16. TOPOL EJ, MOLITERNO DJ, HERREMAN HC, POWERS ER, GRINES JL, COHEN DJ, ET AL: *Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, Tirofiban and Abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization.* N Engl J Med 2001; 344: 1888-94.