

# Archivos de Cardiología de México

Volumen 74  
Volume

Suplemento 2  
Supplement

Abril-Junio 2004  
April-June

*Artículo:*

Tratamiento de la placa rota complicada

Derechos reservados, Copyright © 2004  
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**

## Tratamiento de la placa rota complicada

Efraín Gaxiola López\*

### Resumen

La ruptura de una placa ateroesclerosa puede seguir curso asintomático con reparación e incremento del grado de estenosis o producir síndromes coronarios agudos: angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST o infarto agudo del miocardio. En angina inestable, de acuerdo a la estratificación de riesgo, la terapia debe incluir: 1) fármacos anti-isquemia miocárdica, 2) anticoagulantes y antiplaquetarios orales y/o intravenosos, 3) terapia invasiva. En el infarto agudo del miocardio, el tratamiento de reperfusión puede ser farmacológico, mecánico o la asociación de ambos. El objetivo es disolver el trombo, evitar embolismo distal y obtener flujo epicárdico y tisular adecuado.

**Palabras clave:** Ruptura de placa. Síndrome coronario agudo. Angina inestable. Infarto agudo del miocardio. Angioplastía coronaria.

**Key words:** Plaque rupture. Acute coronary syndrome. Unstable angina. Acute myocardial infarction. Coronary angioplasty.

**E**n la última década, gran cantidad de información se ha generado alrededor de la fisiopatología de los síndromes isquémicos coronarios agudos (SICA). La ruptura, fisura, erosión o “fractura” de una placa ateroesclerosa origina trombosis *in-situ*. Se conoce también que el proceso de erosión ocurre en varios sitios. Se ha documentado actividad multifocal de la placa mediante ultrasonido intravascular y angiografía coronaria en pts con angina inestable; Rioufol y cols reportaron que hasta el 79% de los pts tenían al menos una placa rota en un sitio diferente al de la placa culpable y de ellos, el 70% tenían una placa rota en una arteria diferente a la arteria culpable y el 12.5% tenían al menos una placa rota en las tres arterias coronarias.<sup>1</sup> Desafortunadamente se carece de estudios invasivos o no invasivos que puedan diferenciar entre placas vulnerables y estables y placas de

### Summary

BROKEN PLAQUE COMPLICATIONS AND TREATMENT

Atherosclerotic plaque rupture can heal and cause plaque progression or originate an acute coronary syndrome: unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction or acute myocardial infarction. In Unstable angina, according to risk stratification, the major components of therapy must include: 1) anti-ischemic therapy, 2) anti-platelet/anticoagulant therapy and 3) invasive therapy. In acute myocardial infarction, reperfusion can be achieved by lytics or angioplasty or both (facilitated angioplasty including IIb/IIIa inhibitors). Epicardial and tissue myocardial perfusion must be accomplished.

alto o bajo riesgo de ruptura. De los métodos actuales de diagnóstico, sólo la tomografía computada de emisión de electrones ha mostrado una correlación entre los componentes morfológicos de la placa (escore de calcio) y eventos coronarios.<sup>2</sup>

La respuesta trombótica local depende de la magnitud de la ruptura o erosión y puede seguir varias vías: 1) Curso asintomático con reparación e incremento en el grado de estenosis. Existe evidencia histopatológica donde se demuestran episodios frecuentes subclínicos de ruptura de placa con la subsecuente reparación,<sup>3</sup> 2) Curso sintomático manifestado mediante un SICA (infarto agudo del miocardio -IAM-, angina inestable e infarto sin elevación del segmento ST o infarto sin onda Q, -AI/IAMNQ). La fisura del capuchón fibroso de la placa ateroesclerosa origina exposición de elementos de la matriz su-

\* Departamento de Hemodinámica, Instituto Cardiovascular de Guadalajara.

Correspondencia: Dr. Efraín Gaxiola López, Avenida Hidalgo 930. Zona Centro. Guadalajara, Jalisco, México. Tel (33) 3827 1668; (33) 3827 1669 Fax: (33) 3827 1670  
E-mail:efraingaxiola@yahoo.com

bendotelial como colágena y otros compuestos que activan plaquetas y liberan factor tisular; este último activa directamente la vía extrínseca de la cascada de la coagulación con formación posterior de trombo. Si el trombo es oclusivo, el paciente desarrolla IAM con elevación del segmento ST a menos que la zona distal a la obstrucción tenga abundante red colateral. Si el trombo no es oclusivo, el paciente puede presentar cuadro clínico de AI/IAMNQ. Las placas ateroesclerosas que se “rompen” generalmente tienen una capa o “capuchón” fibroso delgado, contenido elevado de lípidos que habitualmente ocupan más del 50% del volumen total de la placa, contenido bajo de células de músculo liso y densidad elevada de monocitos y macrófagos. Los factores asociados con la ruptura de la placa son numerosos e interaccionan entre sí. Estos factores dependen de: 1) *Estructura de la placa*: el contenido y consistencia del núcleo lipídico; el grosor y contenido del capuchón o capa fibrosa; 2) *Factores mecánicos y hemodinámicos*: el estrés impuesto, las fuerzas de rozamiento, la deformación de la placa y el tono vasomotor agregado; 3) *Factores humorales y celulares*: contenido de macrófagos, citocinas, células T, proteínas degradadoras de la matriz de colágena; 4) *Factores exógenos*: Estrés emocional, ejercicio intenso, descargas de catecolaminas y variación circadiana y 5) *Factores inflamatorios/infecciosos*.<sup>4,5</sup>

Las consecuencias cardinales de la ruptura de placa y hacia donde se dirige la terapéutica son: 1) contrarrestar, suprimir y evitar la progresión de la actividad trombótica local en pts con angina inestable y disolver o fragmentar el trombo del infarto para lograr la reperfusión: durante la trombosis local existe actividad plaquetaria importante; la liberación de factor tisular que mediante la activación del factor X forma el complejo protrombinasa y promueve la conversión de protrombina a trombina y ésta a su vez, la conversión de fibrinógeno a fibrina, 2) manejo de posible vasoconstricción en el segmento afectado: Este es un segmento arterial con endotelio disfuncionante de base y en donde actúan diversos elementos liberados durante la actividad trombótica como tromboxanos y serotonina entre otros, situación que origina isquemia miocárdica secundaria a espasmo de arterias epicárdicas o de la microcirculación, 3) Prevención y manejo de microembolismo distal: elementos de la placa (principalmente agregados plaquetarios)

pueden desprenderse, embolizar y obstruir la microcirculación originando “microinfartos” manifestados como elevación enzimática mínima sin aparición de ondas Q en el electrocardiograma de pts con angina inestable o alteraciones en la perfusión a nivel tisular miocárdico en pts con IAM

En pts con AI/IAMNQ, el tratamiento de la placa rota debe incluir terapéutica dirigida a “enfriar” o “estabilizar” el proceso trombótico local y a las manifestaciones clínicas de esta ruptura de placa; en pts con IAM a lograr la reperfusión expedita de la arteria culpable.

### **Angina inestable e infarto sin elevación del segmento ST**

Antes de iniciar la terapéutica, la historia clínica, exploración física y otros auxiliares del diagnóstico (electrocardiograma, biomarcadores de necrosis celular como troponinas y CPK-MB principalmente) deben ser utilizados para realizar una estratificación de riesgo de eventos cardiovasculares. Existen varias clasificaciones para estratificación de riesgo: la primera de ellas surgida en 1994 por Braunwald y colaboradores, posteriormente modificada en el año 2000 y adoptada por el panel de expertos del colegio americano de cardiología (ACC) y la asociación americana del corazón de Estados Unidos (AHA).<sup>6</sup> Las otras clasificaciones surgen como escores de riesgo del estudio PURSUIT<sup>7</sup> y del grupo TIMI.<sup>8</sup> Existen tres componentes mayores en la terapia que deben ser considerados para el manejo agudo de estos pts:

1) terapia anti-isquemia, 2) terapia anticoagulante/antiplaquetaria, 3) terapia invasiva.

**Terapia anti-isquemia:** No ha cambiado en los últimos 15 años. Los nitratos sublinguales o intravenosos alivian la isquemia y liberan el vasoespasmo asociado. Todos los pacientes deben recibir betabloqueadores si no hay contraindicaciones. Los calcioantagonistas se reservan para isquemia refractaria o pacientes que no pueden tolerar los nitratos.

### **Terapia antiplaquetaria y anticoagulante**

**Terapia antiplaquetaria:** De acuerdo a las recomendaciones del panel de expertos de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>9</sup> y del ACC/AHA, todos los pts con AI/IAM No-Q deben recibir aspirina y clopidogrel. En el estudio CURE se demostró que todos los pts con AI/IAMNQ se benefician de la asociación de estos antiplaquetarios.

tarios independientemente de que tengan o no depresión del segmento ST, elevación o no de troponinas e independientemente del puntaje alcanzado mediante el escore de riesgo TIMI<sup>10</sup> (Fig. 1). Un subgrupo de pts fue sometido a intervención coronaria percutánea (ICP) un promedio de 10 días posterior al inicio de estos fármacos; antes de la intervención, los pts que recibieron clopidogrel y aspirina tuvieron menos infartos e isquemia recurrente comparado con tratamiento únicamente con aspirina (12.1% vs 15.3% respectivamente,  $p=0.008$ ). Desde la intervención hasta el final del seguimiento, los pts con doble antiplaquetario oral tuvieron significativamente menos muertes, reinfartos y revascularizaciones.<sup>11</sup> Esta es la única estrategia que ha mostrado beneficio significativo aún en pts de riesgo bajo, ya que tanto los bloqueadores de la Glucoproteína (GP) IIb/IIIa, heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y las estrategias de invasión temprana han mostrado solo beneficio en pts con riesgo intermedio a elevado. Aspirina y clopidogrel deben ser considerados en la primera línea de tratamiento excepto en pts con riesgo elevado de hemorragias y en quienes no

se pueda excluir la posibilidad de cirugía de revascularización coronaria (CRC) de urgencia. Las hemorragias posterior a la CRC son significativamente mayores cuando los pts toman esta combinación de medicamentos; en caso de cirugía electiva, la recomendación actual es suspender los medicamentos 5 días y preferiblemente 7 días antes.

Los *bloqueadores de la GP IIb/IIIa* actúan sobre la vía final común de la agregación plaquetaria independientemente del estímulo y se recomienda su uso en todos los pacientes con AI/IAM No-Q con riesgo intermedio a elevado de eventos cardiovasculares según la clasificación de Braunwald y en los pts con escore de riesgo TIMI  $\geq 4$ . Los pts con particular beneficio son aquellos con elevación de biomarcadores de necrosis celular (troponinas y CPK-MB), los diabéticos, los pts con depresión del segmento ST en el ECG y los pts que son sometidos a ICP. El mayor beneficio observado con estos fármacos es disminución de infartos No-Q probablemente al disminuir el embolismo distal de agregados plaquetarios, disminución de elevación enzimática peri-ICP y quizás disminución de complicaciones trombóticas agudas post angioplastía. En un análisis de los estudios CAPTURE, PURSUIT y PRISM-PLUS,<sup>12</sup> los pts con AI tratados con una infusión de bloqueador GP IIb/IIIa durante 72 hrs antes de la ICP tuvieron menor incidencia de muerte y reinfartos comparado con placebo al momento de ser intervenidos (2.9% vs 4.3%,  $p=0.003$ ) con una disminución relativa del 34%. La significancia estadística se logró a expensas de disminución de infartos No Q. Probablemente esto sea un reflejo del efecto protector de la microcirculación contra microembolismos distales. Este beneficio sobre IAM No-Q se acentuó aún más en las siguientes 48 hrs después de ser sometidos a ICP. De los bloqueadores GP IIb/IIIa, tirofibán y eptifibatide son recomendados para el manejo farmacológico inicial y deberán continuarse en caso de que se decida llevar a los pacientes a cateterismo cardíaco. En base a los resultados del estudio GUSTO-IV ACS,<sup>13</sup> abciximab no está recomendado en el tratamiento exclusivamente farmacológico de pts con AI/IAM-NQ en quienes no se planea ICP. En el caso de la ICP, cualquiera de los tres bloqueadores GP IIb/IIIa puede utilizarse. Ninguno de estos tres medicamentos debe utilizarse en pts de riesgo bajo en quienes no se planea realizar angiografía coronaria temprana.

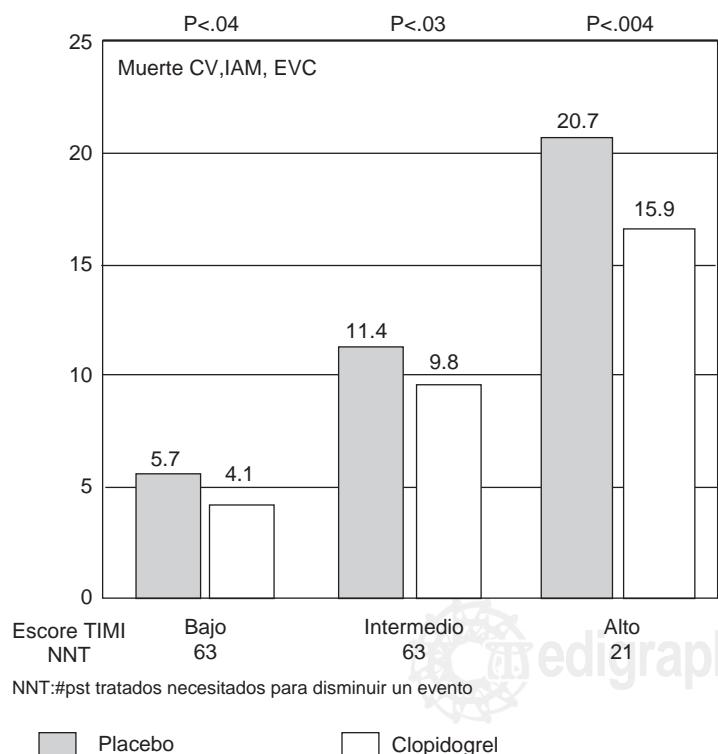


Fig. 1. Beneficio de Clopidogrel asociado a Aspirina en pacientes con Síndrome coronario agudo independiente del grupo de riesgo: CURE

**Terapia anticoagulante:** Los beneficios de la heparina no fraccionada (HNF) cuando se asocia a aspirina han sido demostrados en 7 estudios aleatorizados y se ha utilizado por más de 15 años en pts con AI/IAMNQ. Las desventajas inherentes a su uso han originado que sea desplazada por la HBPM. La HBPM tiene ventajas sobre la HNF como son una menor unión a proteínas plasmáticas y células endoteliales lo que incrementa su disponibilidad; vida media más larga que permite administración subcutánea una o dos veces al día; no requieren de monitoreo de laboratorio ya que su efecto terapéutico es más predecible; inhiben la liberación de factor de von Willebrand; mayor resistencia a la inactivación por el factor 4 plaquetario y mayor liberación de inhibidores de la vía del factor tisular; produce menos osteoporosis y trombocitopenia que la HNF y menos isquemia de rebote al suspender su administración. Dos estudios aleatorizados que incluyeron 7081 pts (ESSENCE y TIMI 11B) mostraron superioridad de la HBPM sobre HNF. Un meta-análisis mostró una disminución significativa de muerte o infarto con el uso de HBPM.<sup>14</sup> Actualmente, el estudio OASIS-5 está comparando el uso de HBPM (enoxaparina) contra un pentasacárido (Fondaparinux) en pts con AI/IAMNQ; este pentasacárido teóricamente se asocia a menos hemorragias y puede administrarse una vez al día. La recomendación actual es usar HBPM en lugar de HNF cuando se tiene esta posibilidad. Sin embargo, se requiere aún de mayor información

en relación al uso de HBPM asociado a bloqueadores de la GP IIb/IIIa. El estudio SYNERGY está comparando HBPM vs HNF en pts con AI sometidos a una estrategia invasiva planeada. El estudio Aggrastat to Zocor (A to Z) está comparando HBPM vs HNF en pts que recibirán Inhibidor GP IIb/IIIa de rutina.

### Tratamiento intervencionista percutáneo en AI/IAM NoQ

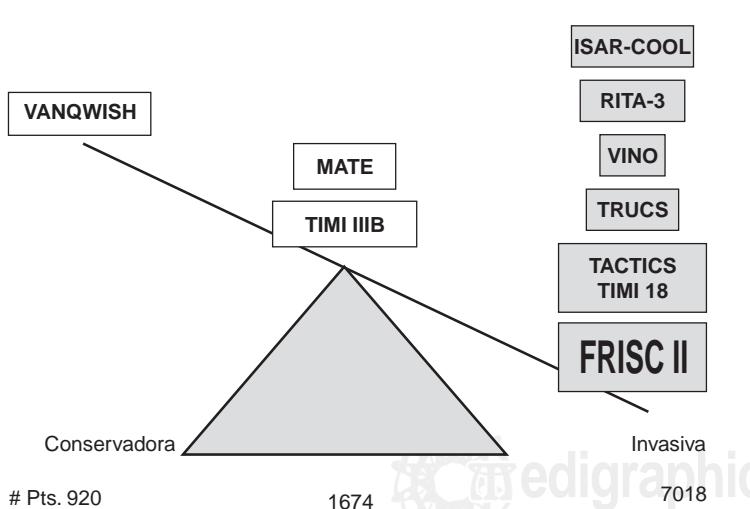
**Estrategia invasiva:** La estrategia invasiva temprana (arteriografía coronaria en las primeras horas seguida de revascularización de acuerdo a los hallazgos) *versus* la estrategia conservadora (arteriografía y revascularización sólo en los casos donde hay isquemia espontánea o inducida a pesar del tratamiento farmacológico) ha sido estudiada en 9 estudios aleatorizados. El peso de la evidencia muestra un beneficio de la estrategia invasiva temprana sobre la estrategia conservadora (*Fig. 2*). Los primeros estudios que se realizaron antes de la era de los stents y bloqueadores GP IIb/IIIa (VANQWISH, MATE y TIMI IIIB) mostraron un exceso de mortalidad o infartos en la estrategia invasiva, aparentemente por una inusual elevada mortalidad asociada a cirugía de revascularización coronaria. Los estudios más recientes (FRISC II, VINO, TRUCS, TACTICS-TIMI 18, RITA-3, ISAR-COOL) mostraron superioridad de la estrategia invasiva sobre la estrategia conservadora.<sup>15</sup>

En ausencia de contraindicaciones específicas, la estrategia invasiva temprana es recomendada para pts con riesgo intermedio o alto, especialmente diabéticos, pts con elevación de troponinas o CPK-MB, depresión del segmento ST (*Figs. 3 y 4*); en el estudio TACTICS,<sup>16</sup> los pts más beneficiados fueron los que tuvieron un score de riesgo TIMI  $\geq 3$ , depresión del segmento ST y elevación de troponinas. El uso de bloqueadores de la GP IIb/IIIa debe acompañar idealmente a estos pacientes, en quienes en base a su perfil de riesgo se ha decidido llevar a angiografía coronaria y el tipo de revascularización indicado en base a los hallazgos.

### Infarto agudo del miocardio

**Terapia anti-isquemia:** Las recomendaciones enunciadas para el manejo de pts con AI/IAMNQ aplican para pts con infarto.

**Terapia antiplaquetaria/anticoagulante:** Actualmente, todos los pts deben recibir aspirina. El uso de clopidogrel en forma rutinaria está por definirse.



Tomado de: Cannon CP, Turpie AGG. Unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction. Initial antiplatelet and early invasive strategy. Circulation 2003;107:2640-2645.

**Fig. 2.** Estrategia invasiva vs estrategia conservadora en angina inestable/infarto No Q.

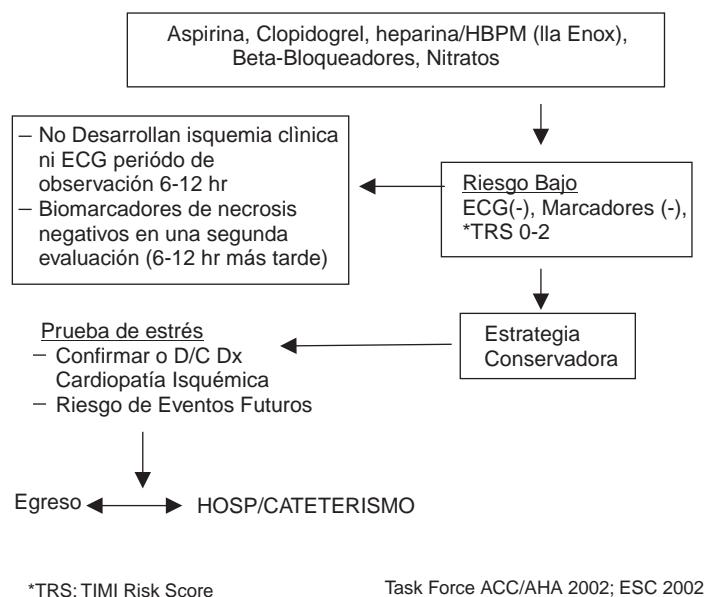


Fig. 3. Paciente con sospecha de angina inestable/IAM No Q.

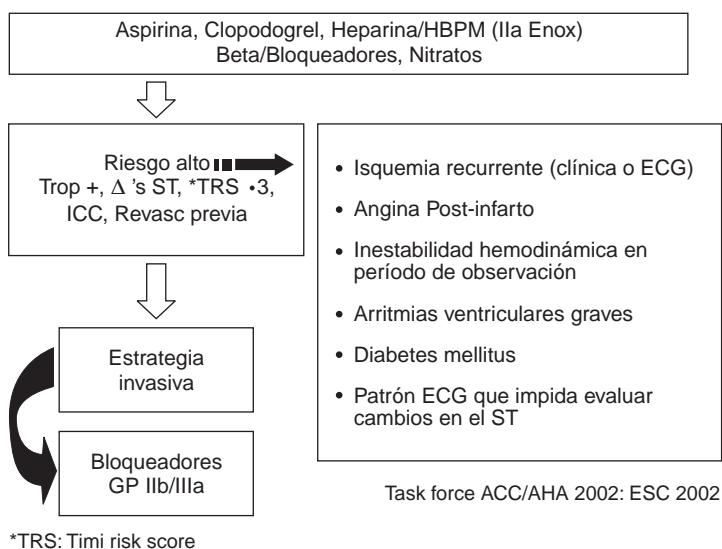


Fig. 4. Paciente con angina inestable/IAM No Q.

El uso de heparinas en el IAM presenta actualmente varias modalidades:

- Se recomienda uso intravenoso en pacientes que reciben terapia de reperfusión con tPA (Alteplase) o Tenecteplase (TNK-tPA). El régimen recomendado es un bolo de 60 U/kg y después una dosis de mantenimiento de 12 U/kg/hr (máximo 4,000 U en bolo y 1,000 U/hr en infu-

sión para pacientes >70 kg). El objetivo es mantener un TTP en 1.5-2 veces el control (50-70 seg) durante 48 horas. Debe considerarse administrar heparina en infusión por más de 48 hr en pacientes de alto riesgo para tromboembolismo sistémico o venoso. La infusión continua de heparina es opcional en los pts tratados con fibrinolíticos no específicos (estreptocinasa, urocinasa, APSAC) a menos que tengan riesgo alto de embolismo sistémico.

b) La dosis de HNF debe disminuirse cuando se asocia a fibrinolítico más bloqueador de la GP IIb/IIIa; la dosis recomendada en ASSENT-3 (con 50% dosis de Tenecteplase TNK-tPA y abciximab) fue un bolo inicial de 40U/kg (máximo 3,000 U) seguido de 7U/kg por hora (máximo 800 U/h) para alcanzar un TTP entre 50 y 70 seg. El primer TTP deberá medirse a las 3 hr. En el estudio GUSTO V (Con 50% dosis habitual de reteplase y abciximab), se utilizó bolo 60 U/kg (máx. 5,000 U) con infusión 7U/kg/hr (máx. 1,000 U/hr para lograr TTP 50-70 seg).

c) *Heparina de bajo peso molecular (HBPM):* Cuando se usa asociada a fibrinolíticos, la dosis inicial recomendada de enoxaparina en ASSENT-3 fue de 30 mg IV seguida de 1 mg/kg SC cada 12 hrs. Las primeras dos dosis SC no deben exceder 100 mg. En ASSENT-3 Plus, la dalteparina se administró en bolo inicial de 30 UI anti-Xa/kg de peso sin exceder 2,500 UI anti-Xa seguido de 120 UI anti-Xa/kg de peso subcutáneo cada 12 hr.

### Terapia de reperfusión

*Manejo farmacológico:* Mientras más pronto se instale la terapia de reperfusión, mayores posibilidades de éxito, menos daño miocárdico y mayor sobrevida obtenida. En un meta-análisis se mostró que se prevenían 30 muertes por cada 1,000 pts tratados con fibrinolisis durante las primeras 6 hrs de inicio de síntomas, 20 muertes prevenidas por 1,000 pts tratados 7 a 12 hrs posterior al inicio de los síntomas y no se observó evidencia significativa sobre mortalidad en el grupo total con fibrinolisis después de 12 hrs de inicio de sintomatología.<sup>17</sup> De los estudios que han comparado diversos líticos, sólo el estudio GUSTO-I<sup>18</sup> que incluyó 41,021 pts mostró superioridad de un fibrinolítico sobre otro en disminución de mortalidad. El activador del plasminógeno tisular “acelerado” o tPA (15 mg en bolo, después 0.75 mg/kg hasta 50 mg para 30 min y después 0.5 mg/kg hasta 30 mg para administrar

en 90 min) disminuyó mortalidad en un 14% a 30 días cuando se comparó contra dos regímenes de SK (con heparina SC o heparina IV) ( $p=0.001$ ), lo cual equivale a prevenir 10 muertes adicionales por cada 1,000 pts tratados pero a expensas de 3 eventos cerebrales más. Este beneficio sobre mortalidad se mantuvo a un año. Aun y cuando en los últimos años han surgido nuevos agentes fibrinolíticos que otorgan algunas ventajas como son la administración en bolo, mayor selectividad sobre fibrina y menos hemorragias secundarias, ninguno de ellos ha mostrado ser superior a otro en términos de mortalidad. El doble bolo de reteplase (rPA) no ofrece ventajas sobre tPA “acelerado” excepto por la facilidad de administración. El bolo ajustado al peso

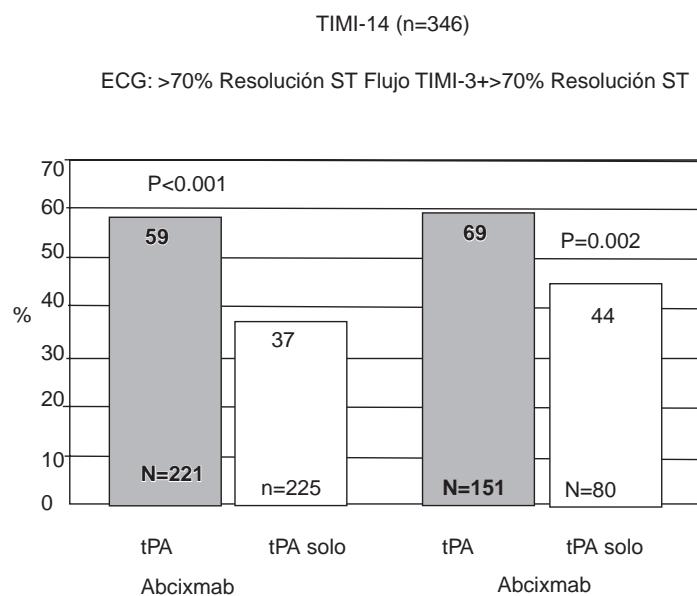
corporal de TNK-tPA (Tenecteplase) es equivalente a tPA “acelerado” en disminución de mortalidad a 30 días pero asociado a significativamente menos hemorragias no cerebrales. La terapia fibrinolítica en bolos puede facilitar su uso y evitar errores asociados con su administración (Ver *Tabla I* para dosificación de fibrinolíticos, anticoagulantes y antiplaquetarios).

La asociación de fibrinolítico y bloqueador de la glucoproteína IIb/IIIa se asocia a mejores tasas de reperfusión y mejor calidad del flujo manifestado por mejor perfusión tisular y disminución más rápida en la elevación del segmento ST pero paradójicamente no ha mostrado disminuciones en mortalidad comparado con fibrinolítico solo. En el estudio TIMI 14, la asociación

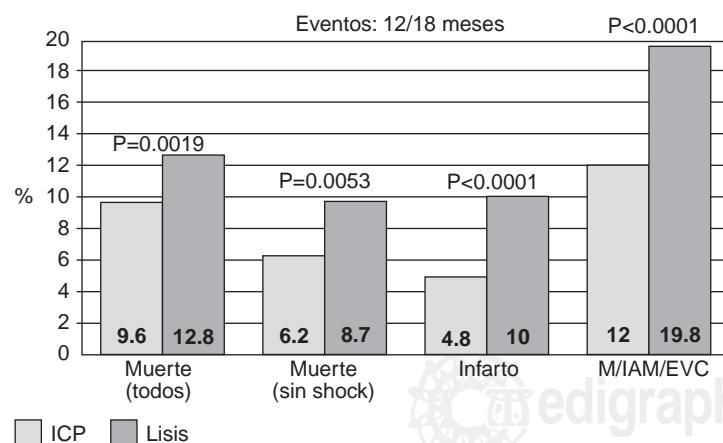
**Tabla I.** Dosis recomendadas de fibrinolíticos, anticoagulantes y bloqueadores GP IIb/IIIa.

Fibrinolítico	Dosis regular	Dosis c/Bloq GP IIb/IIIa	Bloq GP IIb/IIIa	Heparina	Heparina IIb/IIIa	HBPM
Estreptocinasa	Infusión IV de 1.5 millones U en 100 mL SG 5% o sol. Salina para 30-60 min	No recomendado con Bloq GP IIb/IIIa	No recomendado con Bloq GP IIb/IIIa	Heparina 12,500 U SC c/12 hr	No disponible	En AMI-SK: Enoxaparina 30 mg IV seguido de 1 mg/kg sc c/12 hr
Alteplase (tPA) (ASSENT-3 Plus)	Bolo 15 mg IV seguido de 0.75 mg/kg hasta 50 mg p/60 min y 0.5 mg/kg hasta 35 mg p/30 min	* Mitad de la dosis en TIMI 14: 15 mg en bolo y 35 mg en infusión para una hora	* Dosis completa en GUSTO V	Bolo 60 U/kg (máx. 5,000 U) con infusión 7U/kg/hr (máx. 1,000 U/hr para lograr TTP 50-70	Podría ser similar a la dosis ASSENT-3	Enoxaparina: bolo 30 mg IV seguido de 1 mg/kg SC c/12 hr o Dalteparina 30 UI/kg bolo y 120 UI/kg SC c/12hr
Reteplase (rPA) (GUSTO V)	Dos bolos IV de 10 U con intervalo de 30 min	50% de la dosis: Dos bolos de 5 U con intervalo de 30 min	Abciximab: bolo 0.25 mg/kg; infusión 0.125 µg/min (máx. 10 µg) x 12 hr lograr TTP 50-70 seg	Bolo 5,000 U IV seguido inf 1,000 U/hr en pts = 80 kg e inf 800 U/hr pts < 80 kg para 50-70 seg U/hr para	Bolo 60 U/kg (máx. 5,000 U) con infusión 7U/kg/hr (máx. 1,000 U/hr para lograr TTP 50-70 seg U/hr para	Podría ser similar a la dosis utilizada en ASSENT-3 Plus
Tenecteplase (TNK-tPA) (ASSENT-3)	1) Bolo único IV 0.53 mg/kg para 5 seg 2) <60 kg=30 mg 60-69 kg=35 mg 70-79 kg=40 mg 80-89 kg=45 mg ≥ 90 kg =50 mg	50% de la dosis: 15 a 25 mg de acuerdo a los mismos grupos de peso de la dosis completa	Abciximab: bolo 0.25 mg/kg; infusión 0.125 µg/min (máx. 10 µg) x 12 hr para lograr TTP 50-70 seg	Bolo 60 U/kg (máx. 4,000 U) con infusión 12U/kg/hr (máx. 1,000 U/hr para lograr TTP 50-70 seg	Bolo 40 U/kg (máx. 3,000 U), infusión 7 U/kg/hr (máx. 800 U/hr para TTP 50-70 seg	Enoxaparina: bolo 30 mg IV seguido de 1 mg/kg SC c/12 hr o Dalteparina 30 UI/kg bolo y 120 UI/kg SC c/12hr

de tPA con abciximab originó mayores tasas de flujo TIMI 3 a los 90 mins y disminución más rápida del segmento ST comparado con tPA solo (*Fig. 5*).<sup>19</sup> La mayor ventaja sobre eventos clínicos se manifiesta en disminución de reinfartos e isquemia recurrente. El estudio más grande que ha comparado estas estrategias es el GUSTO V<sup>20</sup> que comparó dos bolos de 10 U de reteplase administrados con intervalo de 30 minutos contra



**Fig. 5.** Reperfusión a nivel tisular con tPA asociados a abciximab versus tPA solo.



M: Muerte; IAM: Infarto agudo del miocardio; EVC: Enfermedad vascular cerebral; ICP: Intervención coronaria percutánea.

**Fig. 6.** Meta-Análisis de 23 estudios aleatorios: fibrinolisis vs intervención coronaria percutánea.

la mitad de este fibrinolítico (dos bolos de 5 U) asociado a la dosis “completa” de abciximab (0.25 mg/kg en bolo y 0.125 µg/kg/min sin exceder los 10 µg/min). Se incluyeron un total de 16,588 pts con IAM en las primeras 6 hr de evolución. No hubo diferencia significativa en el objetivo primario que fue mortalidad a 30 días (5.9% con dosis Standard rPA vs 5.6% con mitad de dosis de rPA y abciximab, p=0.43). En cambio, al asociar muerte más infartos y otras complicaciones secundarias al infarto, si hubo una diferencia significativa a favor de la asociación de rPA y abciximab. Cuando se analizaron los diferentes subgrupos tampoco hubo diferencias en mortalidad pero hubo una tendencia a menor mortalidad, esto es, mayor beneficio con fibrinolítico y abciximab en pts con infarto anterior comparado con localización diferente a ésta y en pts menores de 75 años comparado con aquellos mayores de esta edad. Las hemorragias de todo tipo fueron mayores en el grupo que recibió rPA y abciximab, con un riesgo incrementando de hemorragia intracerebral en pacientes mayores de 75 años.

**Tratamiento intervencionista percutáneo en infarto agudo del miocardio:** La angioplastía produce flujo TIMI 3 en 85%-99% comparado con 30%-60% con fibrinolisis; menos isquemia recurrente, reinfartos y reoclusiones. El mayor beneficio en disminución de mortalidad se observa en el tratamiento de pacientes de riesgo alto: ancianos, mujeres, infarto anterior, infarto inferior con extensión a ventrículo derecho y choque cardiogénico. La ACTP produce también menor daño por reperfusión y menor frecuencia de ruptura miocárdica. Un meta-análisis que incluyó 10 estudios prospectivos aleatorizados<sup>21</sup> comparó ACTP versus fibrinolisis y mostró menores tasas de mortalidad a 30 días (4.4% vs 6.6% respectivamente, p=0.02, lo que originó una disminución relativa en la mortalidad del 34% y un beneficio absoluto de salvar 21 vidas más por cada 1,000 pacientes tratados con ACTP primaria en lugar de fibrinolisis), beneficio que se mantiene a 6 meses (5.1% vs 7.5%, p=0.039); menos reinfartos a 30 días (2.9% con ACTP vs 5.3% con líticos, p=0.002) y a 6 meses (4.2% vs 8.4%, p=0.0001); menor frecuencia de EVC total (0.7% vs 1.9%, p=0.02) y de EVC hemorrágico (0.7% vs 1.1%, p=0.01). Cuando se analizan muerte y reinfarto en subgrupos, se observó el mayor beneficio en pts tratados con ACTP comparado con fibrinolíticos en: > 70 años, mujeres,

diabéticos, infarto previo, infarto anterior. Más recientemente, un meta-análisis evaluó 23 estudios aleatorizados que compararon ICP con fibrinólisis.<sup>22</sup> Hubo diferencia estadísticamente significativa a corto plazo (4-6 semanas) y largo plazo (12-18 meses) a favor de ICP con disminución significativa en eventos aislados (muerte, reinfartos, isquemia recurrente, EVC total y EVC hemorrágico) o combinados (muerte, reinfarto y EVC total) (Fig. 6). Por cada 1,000 pts tratados con ACTP en lugar de fibrinólisis se salvan 20 vidas adicionales; se previenen 43 infartos y se evitan 10 EVCs.

En el *manejo intervencionista del infarto*, asociar bloqueadores GP IIb/IIIa e implante de stent no ha ofrecido ventajas en disminución de mortalidad ni en mejoría en flujo sanguíneo postintervención comparado con implante de stent solo.<sup>23</sup> El mayor beneficio se ha observado cuando los bloqueadores GP IIb/IIIa se asocian a angioplastía con balón sin implante de stent.<sup>24</sup>

En base a los resultados de los estudios, se recomienda usar bloqueadores de la glucoproteína IIb/III en casos de angioplastía primaria con balón; en caso de angioplastía primaria con stent, muchos autores recomiendan el uso rutinario de bloqueadores IIb/IIIa si el costo no es problema y el paciente tiene riesgo bajo de hemorragias; se recomienda también en pts con enfermedad coronaria de 3 vasos, disfunción ventricular izquierda severa, implante de stents en vasos pe-

queños o stents múltiples, disección residual posterior a angioplastía/stent, en diabéticos y en casos donde se observan trombos abundantes o de gran tamaño.

El enfoque actual es evaluar la utilidad de bloqueadores GP IIb/IIIa en ACTP primaria facilitada; esto es, administrar el medicamento mientras el pte es llevado a la sala de hemodinámica. Aunque esta es una práctica común que no incrementa riesgos y aparentemente facilita y mejora los resultados, requiere de su validación en estudios grandes aleatorizados. Los estudios que evalúan la estrategia de angioplastía facilitada incluyen a ADVANCE-MI, FINESSE y TIGER. *Nuevos dispositivos contra embolismo distal*: parte del tratamiento de la placa rota complicada debe incluir la prevención de embolismo distal. Algunos pts no alcanzan flujo TIMI 3 post ICP y esto probablemente sea debido a reperfusión tisular incompleta por embolismo de fragmentos de trombo con o sin micropartículas de tejido ateromatoso. Existen algunos dispositivos que han probado su utilidad en la prevención de embolismo distal post ICP en injertos venosos aortocoronarios. La utilidad de estos dispositivos en el IAM se está evaluando en el estudio EMERALD. Es probable que estos dispositivos lleguen a ser utilizados en forma rutinaria en virtualmente todos los pts con IAM sometidos a ICP pero tomará algunos años en que se disponga de mejores diseños y sean validados en estudios clínicos.

## Referencias

1. RIOUFL G, FINET G, GINON I, ANDRÉ-FOUËT X, ROSSI R, VIALLE E, ET AL: *Multiple atherosclerotic plaque ruptures in acute coronary syndrome. A three-vessel intravascular ultrasound study*. Circulation 2002; 106: 804-808.
2. O'MALLEY PG, TAYLOR AJ, JACKSON JL, DOHERTY TM, DETRANO RC: *Prognostic value of coronary electron-beam computed tomography for coronary heart disease events in asymptomatic populations*. Am J Cardiol 2000; 85(8): 945-48.
3. BURKLE AP, KOLODGE FD, FARBER A, WEBER DK, MALCOLM GT, SMIALEK J, ET AL: *Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression*. Circulation 2001; 103(7): 934-40.
4. LIBBY P, RIDKER PM, MASERI A: *Inflammation and Atherosclerosis*. Circulation 2002; 105: 1135-1143.
5. BRAUNWALD E: *Unstable angina. An etiologic approach to management*. Circulation 1998; 98: 2219-2222.
6. BRAUNWALD E, ANTMAN EM, BEASLEY JW, CALIFF RM, CHEITLIN MD, HOCHMAN JS, ET AL: *ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients with unstable angina)*. 2002. Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable.pdf>
7. BOERSMA E, PIEPER KS, STEYERBERG EW, ET AL: *Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation: Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators*. Circulation 2000; 101: 2557-67.
8. ANTMAN EM, COHEN M, BERMINK PJLM, ET AL: *The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making*. JAMA 2000; 284:835-42.

9. BERTRAND ME, SIMOONS ML, FOX KAA: *Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J 2002; 23: 1809-40.
10. BUDAJ A, YUSUF S, METHA SR, FOX KAA, TOGNONI G, ZHAO F, for the Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators: *Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups.* Circulation 2002; 106: 1622-26.
11. METHA SR, YUSUF S, PETERS RJG, BERTRAND ME, LEWIS BS for the Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. *Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study.* Lancet 2001; 358: 527-33.
12. BOERSMA E, AKKERHUIS M, THÉROUX P, CALIFF RM, TOPOL EJ, SIMOONS ML: *Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes. Early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention.* Circulation 1999; 100: 2045-2048.
13. SIMOONS ML: *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: 1915-24.
14. ANTMAN EM, COHEN M, RADLEY D, ET AL: *Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: TIMI 11B ESSENCE meta-analysis.* Circulation 1999; 100: 1602-08.
15. CANNON CP, TURPIE AGG: *Unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction. Initial antithrombotic and early invasive strategy.* Circulation 2003; 107: 2640-2645.
16. CANNON CP, WEINTRAUB WS, DEMOPOULOS LA, VICARI R, FREY MJ, LAKKIS N, for the TSAC-TICS-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. *Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban.* N Engl J Med 2001; 344: 1879-87.
17. 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: 311-32.
18. LEE KL, WOODLIEF LH, TOPOL EJ, WEAVER WD, BETRIU A, COL J, for the GUSTO-I Investigators. *Predictor of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction.* Circulation 1995; 91: 1659-68.
19. DE LEMOS JA, ANTMAN EM, GIBSON CM, McCABE CH, GIUGLIANO RP, MURPHY SA, ET AL: *Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction: observations from the TIMI 14 trial.* Circulation 2000; 101: 239-43.
20. The GUSTO V Investigators. *Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: The GUSTO V randomised trial.* Lancet 2001; 357: 1905-14.
21. WEAVER WD, SIMES RJ, ELLIS SG, ET AL: *Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. A quantitative review.* JAMA 1997; 278: 2093-2098.
22. KEELEY EC, BOURA JA, GRINES CL: *Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials.* Lancet 2003; 361: 13-20.
23. STONE GW, GRINES CL, COX DA, for the CADILLAC Investigators. *Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction.* N Engl J Med 2002; 346: 957-66.
24. BRENER SJ, BARR LA, BURCHENAL JFB, ET AL: *Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction.* Circulation 1998; 98: 734-741.

