

27.EVIDENCIA MÉDICA EN EL MANEJO DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Antonio Reina

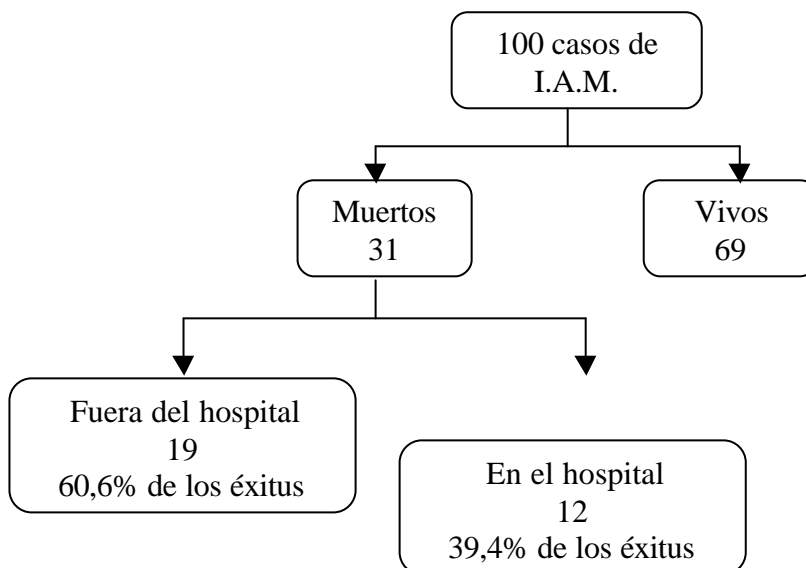
INTRODUCCIÓN

Al año se producen 800.000 infartos en EE.UU., y de ellos aproximadamente fallecen 213.000. El 50% de los que fallecen lo hacen en la primera hora y antes de poder ser atendidos en un Hospital. La mayoría fallecen por arritmias potencialmente recuperables (RCP, desfibrilación, ACLS).

Por otra parte, y debido a que el otro determinante pronóstico fundamental es el tamaño de la necrosis, y éste se va determinando en las primeras horas tras la oclusión coronaria, cualquier procedimiento de reperfusión que se utilice tendrá mayor eficacia cuanto mas precozmente se realice, siendo generalmente inútiles mas allá de las doce horas del inicio de los síntomas.

Mientras que la mortalidad a los 30 días de los pacientes que ingresan por un IAM en los hospitales ha presentado un descenso importante en las últimas décadas, sin embargo, la mortalidad global de los IAM ha descendido poco debido a la alta mortalidad extrahospitalaria^{1 2 3}. Todo ello implica un gran potencial de mejora de resultados con una correcta **atención precoz** a estos pacientes, aunque solamente sea por la posibilidad de recuperar las arritmias letales.

GRÁFICA 1: Mortalidad a los 28 días en pacientes con I.A.M. entre 25 y 74 años. Estudio IBERICA (Elosua, 1.999).



Análisis de los retrasos:

Existen diversos componentes en el retraso de la atención a los pacientes con IAM:

- 1.- Dependiente del propio paciente: el paciente tarda en reconocer la seriedad de su problema y retrasa la búsqueda de atención urgente.
- 2.- Dependiente del sistema sanitario extrahospitalario: derivado de una evaluación in situ, tratamiento y transporte al centro hospitalario.
- 3.- Dependiente de la atención intrahospitalaria: derivado del tiempo necesario para el diagnóstico e inicio del tratamiento.

El objetivo final ideal es conseguir iniciar la atención al paciente, con los medios adecuados, monitorización, capacidad de cardioversión y RCP, e inicio del tratamiento farmacológico dentro de la primera hora del inicio del dolor. Cada componente del retraso global, requerirá un tipo de intervención.

INTERVENCIONES PARA LA MEJORA DE LA ATENCIÓN DURANTE EL PERIODO DEPENDIENTE DEL PACIENTE

El acortamiento del retraso dependiente del paciente (retraso inicio del dolor-sistema sanitario) requiere medidas de educación sanitaria, fundamentalmente dirigidas hacia la población de riesgo, que enseñen a los pacientes y familiares al rápido reconocimiento de los síntomas y las medidas iniciales a tomar (AAS, NG sl). Al mismo tiempo, se requiere también facilitar a estos pacientes la accesibilidad para recurrir a un sistema sanitario urgente (como puede ser el 061 en nuestro medio).

TABLA 1:

Recomendaciones a los pacientes con dolor isquémico
<p><i>Recomendaciones:</i></p> <p>1.- Nitroglicerina sl hasta 3 comp con un intervalo de 5 min cada comprimido si persiste el dolor.</p> <p>2.- Si tras la toma de los 3 comp de NG sl el dolor persiste, llamar al sistema de emergencias, 061, o al sistema de urgencias más inmediato.</p> <p>3.- Tomar AAS 300 mg.</p>

ATENCIÓN DURANTE EL PERIODO EXTRAHOSPITALARIO DEPENDIENTE DEL SISTEMA SANITARIO

La disminución de los retrasos dependientes del sistema sanitario extrahospitalario requiere la existencia de un sistema capaz de dar respuesta rápida y eficaz a estos pacientes. En nuestro medio, la mayoría de los pacientes acuden a Urgencias de los Hospitales por medios propios sin pasar por ningún sistema sanitario previo, y de los que acuden a un sistema sanitario prehospitalario, la mayor parte lo hacen a su Centro de Salud y un porcentaje bastante menor lo hacen a través del 061.

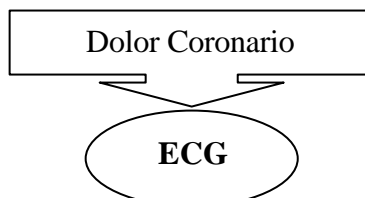
TABLA 2:

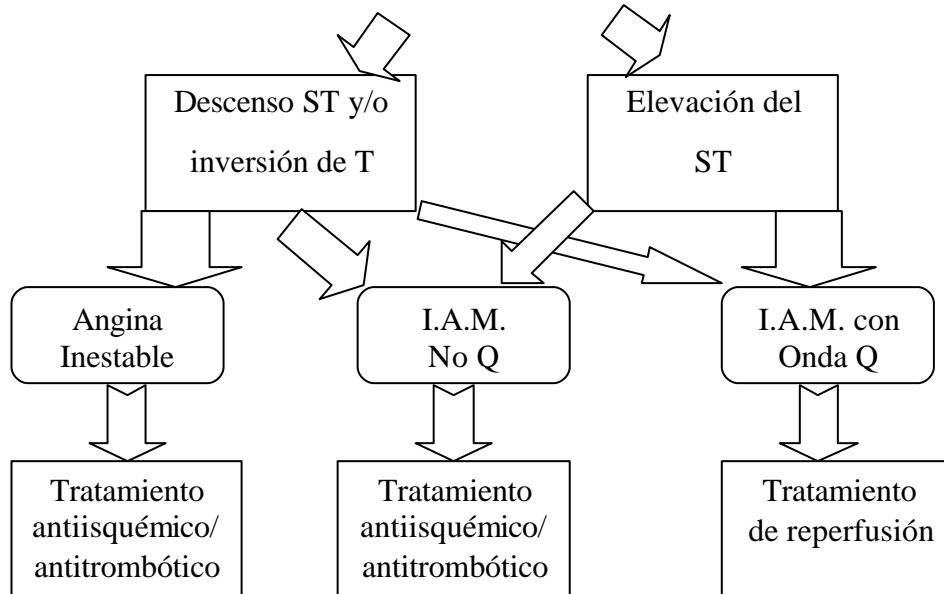
Tipo de Sistema Sanitario utilizado en Andalucía en 1.999. Registro ARIAM.	
Ninguno	44,4%
Centro de Salud	27,5%
061	13,3%
Otros	14,8%

Por tanto, los sistemas extrahospitalarios urgentes y las urgencias hospitalarias, que atienden a estos pacientes, deberán disponer de la adecuada formación y medios para una adecuada atención que permita:

Rápida evaluación y diagnóstico, para lo cual un elemento importante junto a una historia y exploración, es la posibilidad de realizar un ECG completo de 12 derivaciones. Hay que recordar que el paciente con un dolor coronario se puede clasificar inicialmente por la clínica y el ECG en angina inestable, I.A.M. sin onda Q ó I.A.M. con onda Q, y en función de ello se instauraran distintos tratamientos y se necesitará actuar con distinta urgencia. El diagnosticar un tipo u otro de cuadro se podrá realizar con bastante seguridad mediante la presencia de elevación del ST en el ECG inicial que indicará en el 90%de los casos un trombo coronario oclusivo que determinara en la mayoría de las ocasiones un I.A.M. con onda Q; por el contrario, la presencia de un descenso del ST (salvo en el caso de los I.A.M. posteriores) generalmente nos indica la evolución hacia una angina inestable o I.A.M. no Q.

GRÁFICA 2: Diagnóstico de los síndromes coronarios agudos.





También se debe realizar una estratificación en un sistema de prioridades que definan en cierta forma la urgencia en el inicio del tratamiento. El Registro ARIAM ha establecido un sistema de prioridades que clasifican la necesidad de iniciar tratamiento fibrinolítico lo antes posible, y que se basan en datos de historia clínica y ECG. En este sistema se establecen tres categorías:

Prioridad I: aquellos pacientes en los que no hay ninguna duda de la indicación de tratamiento fibrinolítico y debe iniciarse lo antes posible.

Prioridad II: pacientes en los que hay que valorar riesgo-beneficio de una forma mas precisa.

Prioridad III: pacientes en los que no esta indicado el tratamiento fibrinolítico.

TABLA 3: Definición de la Priorización del dolor torácico en el Registro ARIAM.

Prioridad I	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor típico. • Menos de 6 h. de evolución. • Menos de 75 años. • Elevación del ST > 2 mm en al menos 2 derivaciones. • TA sistólica > 100 mmHg. TA diastólica < 100 mmHg. • FC > 50 lpm, < 110 lpm, sin bloqueo AV, bradi o taquiarritmia. • Sin contraindicación relativa ni absoluta para fibrinólisis.
Prioridad II	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor atípico. • Más de 75 años. • Entre 6 y 12 h de evolución. • ECG atípico (ST < 2 mm, BCR, cambios de T). • TA sistólica < 100 mmHg. TA diastólica > 100 mmHg. • FC < 50 lpm ó > 110 lpm. Bloqueo AV, bradi o taquiarritmia. • Alguna contraindicación relativa para fibrinólisis.
Prioridad III	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor que cede con Nitroglicerina IV. • Entre 12 y 24 h. de evolución. • ECG con descenso del ST. Normalización del ST con NTG. • Utilización de otra técnica de revascularización. • Aleatorización en estudio. • Contraindicación absoluta para fibrinólisis.

- Capacidad de monitorización y equipamiento para RCP. Los pacientes con un IAM presentan un elevado riesgo de muerte súbita durante las primeras horas desde el comienzo de los síntomas, generalmente por fibrilación ventricular potencialmente

reversible, y las posibilidades de recuperación va inversamente relacionada con el tiempo que se tarda en realizar la desfibrilación. Se estima que la posibilidad de sobrevivir a un episodio de fibrilación ventricular, disminuye un 10% por cada minuto que pasa antes de la desfibrilación. En consecuencia los equipos de urgencias que atienden a estos pacientes deberían de disponer de los medios y la capacitación para realizarla inmediatamente. También se debe disponer de una vía venosa lo antes posible.

- Inicio del tratamiento: No debe ser exclusivo del medio hospitalario, sino del primer lugar con capacitación tanto personal como de medios para iniciarlo. Ello exigirá que exista una coordinación entre el sistema sanitario extrahospitalario que atiende a estos pacientes y el hospital de referencia. Entre otras medidas están las siguientes:
 - Oxigenoterapia
 - Analgesia
 - AAS
 - Nitroglicerina si en ausencia de hipotensión.
 - Tratamiento fibrinolítico en el área extrahospitalaria.
 - Tratamiento antitrombótico
 -

En cualquier caso, el objetivo para el sistema sanitario extrahospitalario es que el tiempo necesario para la realización de una historia dirigida, la exploración física, la realización del ECG y el inicio del tratamiento, no debería de tomar más de 20 mn.

Administración de oxígeno:

Se recomienda la administración de oxígeno durante las primeras horas del I.A.M., dado la frecuencia con la que se pueden producir alteraciones de la ventilación-perfusión, y en consecuencia niveles de SaO₂ bajos (4).

La AHA en sus recomendaciones de tratamiento del I.A.M. publicadas en 1.999, hace en este sentido como recomendación lo siguiente:

TABLA 4:

Recomendaciones de la AHA para la administración de oxígeno en el I.A.M.	
<i>Clase I</i>	<i>Presencia de congestión pulmonar. SaO₂ < 90%.</i>
<i>Clase IIa</i>	<i>Administración rutinaria a todos los pacientes con IAM no complicado durante las primeras 2-3 horas</i>
<i>Clase IIb</i>	<i>Administración rutinaria a pacientes con IAM no complicado mas allá de las 3-6 horas.</i>

Analgesia:

El dolor en el I.A.M. es debido a la persistencia de la isquemia en zonas del miocardio aún viables, por lo que el tratamiento ideal es controlar la isquemia con tratamiento específico para ello.

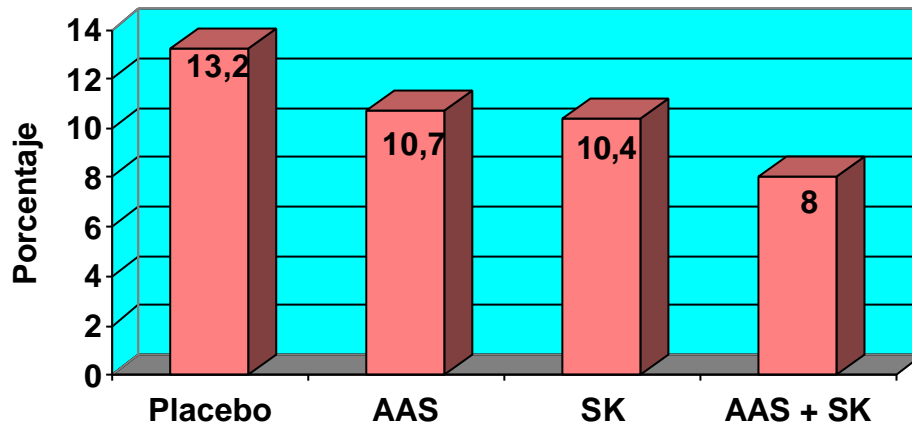
Uno de los objetivos iniciales del tratamiento debe ser calmar el dolor, ya que la ansiedad y el dolor contribuyen a mantener la hiperactividad simpática, aumentando además el consumo miocárdico de oxígeno. Inicialmente se debe realizar administrando nitroglicerina si, y si no cede se debe administrar un opiáceo por vía iv. Habitualmente se utiliza cloruro mórfico, 2-4 mg en dosis repetidas cada 10 mn, sin sobrepasar un total de 10-15 mg, o meperidina en los casos en los que el paciente presente bradicardia y/o hipotensión.

Aspirina:

La administración de aspirina constituye el tratamiento más sencillo y eficaz en los síndromes coronarios agudos, tanto en aquellos con angina inestable como en aquellos con un I.A.M. se les realice o no tratamiento fibrinolítico o angioplastia primaria. La administración inicial debe ser con dosis algo mayores que las de mantenimiento, 300 mg, para que alcance rápidamente niveles de antiagregación.

Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la síntesis del Tromboxano A2 mediante la inhibición de la ciclooxigenasa. Su efecto dura toda la vida de la célula o alrededor de 10 días. El principal estudio en el que se basa su utilización es el ISIS-2 (5), que demostró que su administración precoz disminuía en un 23% la mortalidad a los 35 días por infarto y que asociado a estreptokinasa el beneficio se sumaba, llegando a un 42%. Un metaanálisis demostró que la aspirina reduce la reoclusión coronaria y la isquemia recurrente tras tratamiento trombolítico (6).

GRAFICA 3: Mortalidad en el estudio ISIS-2.



En caso de contraindicación al uso de la aspirina, una alternativa válida puede ser la ticlopidina o el clopidogrel. Ambos fármacos son antagonistas de los receptores del ADP. El efecto antiagregante de la ticlopidina comienza 24-48 h tras su administración por lo que no es el antiagregante ideal cuando se requiere un rápido efecto. Un ensayo con ticlopidina demostró reducción de la incidencia de muerte vascular o I.A.M. a los 6 meses en pacientes con angina inestable tratados con ticlopidina frente a placebo, aunque el beneficio se produjo a partir de los 7-10 días (7). Sin embargo, con este fármaco se han publicado dos complicaciones serias, neutropenia reversible cuando el tratamiento se continua > 2 semanas y Purpura Trombótica Trombocitopénica (PTT) también, especialmente, cuando el tratamiento se prolonga mas de 3 o 4 semanas (8). Por otra parte, no se ha publicado la existencia de PTT secundaria al uso de clopidogrel así como una incidencia muy baja de neutropenia (9). En el estudio CAPRIE se demostró una reducción significativa del riesgo de muerte de origen vascular, I.A.M. o AVC del 8,7% con clopidogrel frente a aspirina en pacientes con alto riesgo de padecer eventos isquémicos.

Un estudio español, el TIM (10), ha demostrado que el trifusal puede constituir también una alternativa a la aspirina, al tener efectos sobre la mortalidad y la tasa de reinfartos similares, y una menor incidencia de accidentes cerebrovasculares.

TABLA 5:

Recomendaciones de la AHA sobre el tratamiento con AAS en el I.A.M.	
<i>Clase I</i>	<i>Administrar AAS 160-325 mg en el primer día y continuar diariamente de forma indefinida.</i>
<i>Clase IIb</i>	<i>Si existe alergia a la aspirina o si el paciente no responde a la aspirina se pueden usar otros antiagregantes como el dipyridamol, ticlopidina o clopidogrel.</i>

Nitroglicerina:

A través de su efecto vasodilatador especialmente de los lechos esplácnicos y mesentéricos, disminuye la precarga, y por su efecto vasodilatador arterial disminuye la postcarga. Todo ello hace que disminuya el trabajo cardíaco y los requerimientos miocárdicos de oxígeno. Por tanto es especialmente útil en pacientes con disfunción sistólica de VI, o I.C.C. Además, por su efecto directo sobre el lecho coronario puede prevenir la vasoconstricción coronaria y mejorar el flujo sanguíneo miocárdico regional y global.

Existe evidencia experimental y clínica indicando que la nitroglicerina iv puede reducir el tamaño del infarto y mejorar la función miocárdica regional, así como prevenir el remodelamiento del VI que ocurre tras un IAM transmural (11, 12). Un metaanálisis de estudios realizados en la era pretrombolítica reuniendo 2042 pacientes, sugería que la administración de nitroglicerina en perfusión iv reducía la mortalidad en un 35% (IC 95%, 28-49%; $p < 0,001$) (13).

Sin embargo, estos resultados no se han reproducido en ensayos realizados con trombolíticos con posterioridad (14, 15). El GISSI-3 estudió 19394 pacientes aleatorizados a perfusión de nitroglicerina iv durante 24 h seguido por administración via tópica durante seis semanas o grupo control. Mostró una insignificante reducción de la mortalidad a las 6 semanas en el grupo tratado en relación al control (6,52% vs 6,92% respectivamente). El ISIS-4 también mostró una pequeña pero no significativa reducción en la mortalidad a los 35 días en el grupo tratado con nitratos respecto al control (7,34% vs 7,54%). No obstante el amplio uso de nitratos orales en los grupos control disminuyó la capacidad de detectar efectos beneficiosos en el uso rutinario de nitratos en estos pacientes. Cuando se combinan los resultados de todos los ensayos controlados y randomizados de uso de nitratos en el I.A.M., se aprecia una pequeña relativa reducción en la mortalidad que es estadísticamente significativa ($5,5\% \pm 2,6\%$; $2p = 0,03$) que representa aproximadamente 4 vidas salvadas por mil pacientes tratados.

En general, la evidencia disponible de los distintos ensayos clínicos randomizados no apoya el uso rutinario y a largo plazo del tratamiento con nitritos en pacientes con IAM no complicado. Sin embargo, es prudente usar nitroglicerina intravenosa durante las primeras 24-48 h en pacientes con IAM e isquemia recurrente, ICC, o con hipertensión. También pueden ser utilizados oral o tópicamente en pacientes con ICC así como IM extensos. La administración intravenosa es la forma de administración recomendada en las fases precoces del IAM debido a su rápido comienzo de acción, fácil titulación y reversión rápida de los efectos.

La administración se comienza por una perfusión continua a 10-20 $\mu\text{g}/\text{mn}$, aumentando la dosis 5-10 μg cada 5-10 mn, vigilando la respuesta hemodinámica. El objetivo es conseguir el control clínico de los síntomas, o un descenso de la TAM del 10% en pacientes normotensos o del 30% en hipertensos (nunca una TAS < 90 mm Hg), un aumento en la FC > 10 s/mn (sin exceder 110 s/mn), o un descenso de la PCP del 10-30%. No se debe sobrepasar dosis > 200 $\mu\text{g}/\text{mn}$.

La limitación mas importante de la administración de nitroglicerina, es su utilización inadecuada, pues si se administra a dosis excesivas, puede inducir taquicardia e hipotensión arterial, pudiendo aumentar el tamaño de la necrosis. Por ello debe monitorizarse estrechamente la frecuencia cardíaca y tensión arterial, especialmente en aquellos pacientes que presentan I.A.M. inferiores y posible extensión a ventrículo derecho. Otros efectos que produce la nitroglicerina son cefaleas, empeoramiento de la hipoxemia debido a su efecto sobre la ventilación/perfusión.

Se debe tener en cuenta que existe interacción entre la nitroglicerina y la heparina, de manera que la nitroglicerina disminuye la sensibilidad a la heparina, requiriéndose por tanto dosis mayores (16). Cuando se disminuye la perfusión de nitroglicerina se puede producir entonces un aumento del riesgo de sangrado.

Heparina:

La administración de heparina por vía iv en los casos no sometidos a tratamiento fibrinolítico está reservado para aquellos con mayor riesgo de tromboembolismo sistémico, como son los casos de fibrilación auricular o embolismo previo y los casos de I.A.M. anterior extenso o trombosis intraventricular (17).

La heparina como coadyuvante del tratamiento fibrinolítico no ha demostrado beneficio cuando se asocia a la estreptokinasa o al APSAC, sin embargo su beneficio cuando se asocia a tPA si está claramente establecido (18).

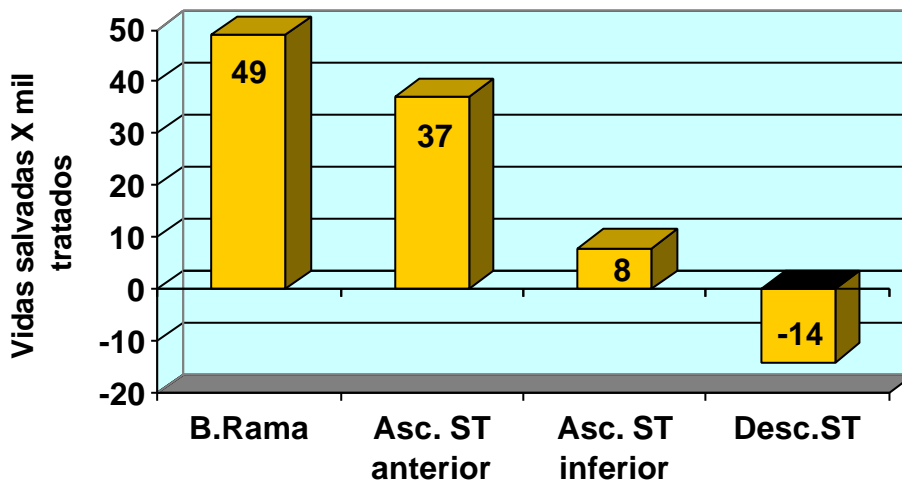
La pauta de administración suele ser de un bolo de 5000 UI seguido por una perfusión intravenosa de 1000 UI/h, ajustándola para mantener un TTPA entre 2 y 2,5 el control.

Tratamiento fibrinolítico en el área extrahospitalaria:

Al alta del hospital, los factores que predicen el pronóstico a largo plazo son: función ventricular izquierda, tamaño del infarto por enzimas, número de coronarias afectas, y grado de reperfusión TIMI (19, 20, 21).

El tratamiento fibrinolítico en el I.A.M. ha supuesto un avance muy importante, como lo demostraron los distintos trabajos que compararon la aplicación de dicho tratamiento frente a placebo. Se estima un beneficio en la mortalidad en torno al $27 \pm 3\%$ con el tratamiento fibrinolítico (22). Existen diversos trabajos que demuestran que dicho tratamiento limita el tamaño de la necrosis, mejorando por tanto la función ventricular y consecuentemente la mortalidad:

GRÁFICA 4: Efecto del tratamiento trombolítico sobre la mortalidad según el ECG al ingreso.(FTT. Lancet 1994; 343: 311-322)



- La cantidad de proteínas liberadas con el tratamiento fibrinolítico (indicando el tamaño del infarto) se reduce entre un 20-35% respecto a los controles²³
- Haciendo un pool entre pacientes con fibrinólisis su Feg era de 54% por 51% entre los controles²⁴.
- El metaanálisis realizado por el FTT muestra que la Fx determina un beneficio entre los pacientes que presentan en el ECG elevación del ST al ingreso, y que se les aplica el tratamiento dentro de las primeras 12 h del inicio del dolor. Entre todos los subgrupos, los que mayor beneficio obtienen son los que reciben el tratamiento más precozmente, y los que tienen mayor miocardio en riesgo (infartos anteriores y con Bloqueo de rama)²⁵.

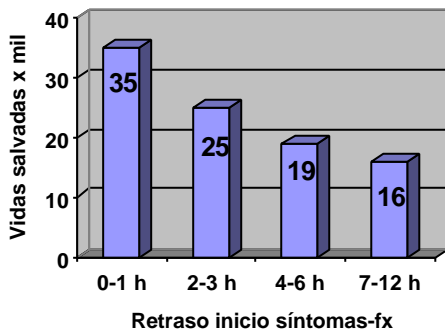
- Las ventajas del tratamiento fx son similares en jóvenes que en mayores según el FTT:
 - 15 (SD4) vidas salvadas por 1000 tratados < 55 años
 - 21 (SD5) “ “ “ “ “ 55 - 64 años
 - 37 (SD6) “ “ “ “ “ 65 - 74 años
 - 13 (SD14) “ “ “ “ “ > 74 años(n pequeña)

Pero de todos los factores mencionados, el factor “modificable” que mayor beneficio puede producir depende de la rapidez con que se consigue reabrir la coronaria ocluida, y esto depende sobre todo de la precocidad con que se instaura dicho tratamiento.

TABLA 6.- Resultados de mortalidad en función del retraso. GUSTO ²⁶.

FIBRINOLÍTICO /RETRASO	MORTALIDAD (%)
tPA/<2 h	4,3
tPA/2-4 h	5,5
tPA/4-6 h	8,9
SK/<2 h	5,4
SK/2-4 h	6,7
SK/4-6 h	9,3
Total/<2 h	5,5
Total/2-4 h	6,3
Total/4-6 h	9,0
Total/>6 h	9,0

GRÁFICA 5: Resultados del FTT Collaborative Group (metaanálisis) sobre beneficios del tratamiento fibrinolítico en función del retraso en su aplicación en el I.A.M.



El valor de la reducción en el retraso del inicio del tratamiento no está solo en la cantidad de tiempo ahorrado, sino en que momento se produce ese ahorro de tiempo. Diferentes estudios han demostrado que el tiempo ahorrado durante las dos primeras horas desde el inicio de los síntomas, tiene mayor valor que posteriormente^{27 28 29}. Una alternativa desarrollada para conseguir la reducción del retraso en la aplicación del tratamiento fibrinolítico es su aplicación en el medio extrahospitalario. Aunque por si solo ningún ensayo ha demostrado reducción de la mortalidad con el tratamiento fibrinolítico administrado prehospitalariamente, un meta-análisis de los ensayos publicados, llegó a demostrar una mejoría relativa del 17% en la mortalidad global hospitalaria (una vida salvada por cada 62 pacientes tratados) con la fibrinólisis extrahospitalaria (IC 95%: 2%-29%), y un ahorro de tiempo de 60 mn^{30 31 32 33}.

TABLA 7:

Indicaciones de fibrinólisis extrahospitalaria en el I.A.M.
<p><u>Indicaciones:</u> <i>Dolor de más de 30 mn de duración, con elevación del ST en el ECG, menos de 3 h de evolución desde el inicio del dolor y ausencia de contraindicaciones absolutas o relativas.(Prioridad I ARIAM)</i></p>

Existen diversos protocolos en el que la indicación de inicio del la fibrinólisis en el medio extrahospitalario la basan en una crona de tiempo de traslado al hospital por encima de determinado tiempo (la AHA establece >90 mn). Sin embargo, dado que en nuestro medio estas cronas de traslado al hospital junto al propio retraso intrahospitalario no son desdeñables, no tendría sentido añadir tiempo innecesario a aquellos pacientes en los que el beneficio de aplicar el tratamiento precozmente es máximo, que son aquellos en los que los síntomas llevan escaso tiempo, especialmente cuando son atendidos en un entorno debidamente cualificado (Ej: 061).

En el Registro ARIAM por ejemplo, para Andalucía y durante el año 1.999. se obtuvieron los siguientes retrasos:

TABLA 8:

Resultados del Registro ARIAM en 1.999 para Andalucía.		
	IAM Prioridad I	IAM Prioridad II
Retraso Hospital-Fx	36 mn	50
Indice de Fx	90%	50%

El retraso extrahospitalario global en los IAM se situó en 131 mn de mediana. Estos retrasos conllevan que el Índice de Fibrinólisis en la 1ª hora fuera solo del 8% y en la 2ª hora del 35%.

TABLA 9:

Contraindicaciones del tratamiento fibrinolítico	
<i>Absolutas</i>	<p><i>Hemorragia activa</i> <i>Sospecha de rotura cardiaca</i> <i>Diseción aórtica</i> <i>Antecedentes de ictus hemorrágico</i> <i>Cirugía o traumatismo craneal < 2 meses</i> <i>Neoplasia intracraneal, fístula o aneurisma</i> <i>Ictus no hemorrágico < 1 año</i> <i>Traumatismo importante < 14 días</i> <i>Cirugía mayor, litotricia < 14 días</i> <i>Embarazo</i> <i>Hemorragía digestiva o urinaria < 14 días</i></p>
<i>Relativas (valorar riesgo/beneficio)</i>	<p><i>HTA no controlada (> 180/110 mmHg)</i> <i>Historia de AVC previo u otra patología intracerebral no incluida en las contraindicaciones absolutas.</i> <i>Enfermedades sistémicas graves</i> <i>Cirugía menor < 7 días, mayor > 14 días ó < 3 meses</i> <i>Punción vascular no compresible</i> <i>Traumatismo reciente (2-4 semanas).</i> <i>RCP prolongada (> 10 mn)</i> <i>Alteración de la coagulación conocida que implique riesgo hemorrágico</i> <i>Anticoagulación crónica (INR > 2-3)</i> <i>Pericarditis</i> <i>Tratamiento retiniano reciente con láser</i></p>

Otros fármacos:

Atropina:

TABLA 10:

Recomendaciones de la AHA para el uso de atropina en las primeras 8 h tras el I.A.M.	
Clase I	1.- Bradicardia sinusal con evidencia de bajo gasto cardiaco e hipoperfusión periférica o frecuentes extrasístoles ventriculares al comienzo de los síntomas de I.A.M. 2.- IAM inferior con bloqueo AV de 2° o 3° grado asociado a síntomas de hipotensión, dolor precordial o arritmias ventriculares. 3.- Bradicardia sostenida e hipotensión tras administración de nitroglicerina 4.- Nauseas y vomitos asociados a la administración de morfina 5.- Asistolia ventricular.
Clase IIa	1.- Pacientes sintomáticos con IAM inferior y bloqueo AV 2° o 3° grado a nivel del nodo AV.
Clase IIb	1.- Administración concomitante con morfina en presencia de bradicardia sinusal. 2.- Pacientes asintomáticos con IAM inferior y bloqueo AV a nivel del nodo. 3.- Bloqueo AV de 2° o 3° grado de mecanismo incierto cuando un marcapasos no esta disponible.
Clase III	1.- Bradicardia sinusal > 40 s/mn sin síntomas ni arritmias ventriculares 2.- Bloqueo AV de 2° y 3° grado y bloqueo AV de 3° con complejos qrs anchos nuevos presumiblemente debido al I.A.M:

Las dosis recomendadas son de 0,5 a 1 mg iv que se puede repetir cada 3-5 min si es necesario hasta una dosis máxima de 2,5 mg. Cuando se administra a dosis < 0,5 mg puede producir un efecto paradójico con bradicardia y depresión de la conducción AV, debido a la estimulación central refleja del vago o a un efecto parasimpaticomimético periférico sobre el corazón.

ATENCIÓN DEL PACIENTE CON I.A.M. EN EL MEDIO HOSPITALARIO

Todas las recomendaciones anteriormente especificadas en el manejo inicial de estos pacientes para los sistemas sanitarios extrahospitalarios, son evidentemente válidas como medidas en el medio hospitalario.

TABLA 11:

Medidas iniciales. Recomendación clase I de la AHA
1.- Administrar oxígeno, canalizar via iv, y monitorización continua en todo paciente con dolor torácico sospechoso de isquémico. 2.- La evaluación clínica, exploración y realización del ECG en Urgencias del Hospital, no deben tomar más de 10 mn desde la llegada al hospital. y el inicio del tratamiento fibrinolítico cuando está claramente indicado (Prioridad I) debe ser inferior a 30 mn.

A estas medidas, deberíamos añadir que el inicio del tratamiento fibrinolítico cuando está claramente indicado (Prioridad I) debe ser inferior a 30 mn.

La evaluación clínica del paciente con sospecha de I.A.M. gira en torno a dos pilares básicos, una historia clínica básica y el ECG. En pacientes con dolor precordial, el ECG puede identificar claramente que son candidatos a tratamiento fibrinolítico por la elevación del ST o la presencia de BRIHH. Para el diagnóstico de I.A.M. en pacientes con dolor precordial, la elevación del ST en el ECG tiene una especificidad del 91% y una sensibilidad del 46%³⁴. Además, es una buena variable pronóstica en pacientes con I.A.M. con elevación del ST, pues a mayor número de derivaciones con elevación mayor mortalidad³⁵, al igual que en pacientes con angina inestable o con I.A.M. no Q.

Sin embargo, existen subgrupos de pacientes en los que con cierta frecuencia el dolor es atípico o no lo refieren como dolor, como los pacientes de mas edad, los diabéticos y las mujeres^{36 37}. Además < 25% de los pacientes admitidos en el hospital con dolor torácico de

tipo isquémico son posteriormente diagnosticados de I.A.M., y aproximadamente el 50% de los pacientes con I.A.M. no mostraron elevación del ST en el ECG^{38 39}. Es en este tipo de pacientes en los que la determinación de marcadores cardiacos cobra un valor esencial en el diagnóstico y estratificación del riesgo.

Nitroglicerina

TABLA 12:

<i>Recomendaciones de la AHA para la administración de nitroglicerina iv.</i>	
Clase I	<i>1.- En pacientes con IAM e insuficiencia cardiaca, infarto anteriores extensos, isquemia persistente o hipertensión, durante 24-48 h. 2.- Se puede mantener la perfusión mas de 48 h en pacientes con angina recurrente o congestión pulmonar persistente.</i>
Clase IIa	<i>Ninguna</i>
Clase IIb	<i>1.- Durante las primeras 24-48 h en todos los pacientes con IAM que no presentan hipotensión, bradicardia o taquicardia. 2.- Durante mas de 48 h en pacientes con infartos extensos o complicados.</i>
Clase III	<i>1.- Pacientes con TAS < 90 mm Hg o bradicardia importante (< 50 s/mn).</i>

Hemos hablado ya anteriormente de la nitroglicerina, pero aquí solo quiero recordar que aunque la nitroglicerina suele ser bastante efectiva aliviando el dolor de tipo isquémico, no debe reemplazar el uso de una adecuada analgesia, que generalmente se requiere para aliviar el dolor en el IAM.

Aspirina

TABLA 13:

<i>Recomendaciones de la AHA respecto al uso de Aspirina</i>	
Clase I	<i>1.- Una dosis de 160 a 325 mg se debe dar desde el principio y continuar indefinidamente diariamente.</i>
Clase IIb	<i>1.- Otros antiagregantes como dipiridamol, ticlopidina o clopidogrel, se pueden administrar en sustitución de la aspirina si existe alergia a la aspirina o el paciente no responde a ella.</i>

Trombólisis

El conocimiento de que la trombosis coronaria es el principal hecho en la patogénesis del IAM con elevación del ST, y que tras la oclusión coronaria, la necrosis progresa a lo largo de pocas horas hasta completar todo el territorio en riesgo, son los hechos básicos que junto al conocimiento que se tenía en el sentido que tamaño de la necrosis y disfunción ventricular están íntimamente relacionados y por tanto con la mortalidad, determinaron el desarrollo del tratamiento fibrinolítico en la fase aguda del IAM.

Muchos ensayos clínicos han demostrado el beneficio del tratamiento fibrinolítico frente a placebo con cada fibrinolítico individualmente. En el metaanálisis del FTT referido anteriormente que reunió 9 ensayos randomizados de fibrinolíticos frente a placebo que tuvieran > 1000 pacientes, se encontró una reducción de la mortalidad global del 18% frente a placebo, que se corresponde con 18 vidas salvadas por 1000 pacientes tratados. También demostró que el beneficio era significativo por debajo de las 12 h del comienzo de los síntomas, y mayor beneficio cuanto mas precozmente se iniciaba el tratamiento, también demostró que el beneficio era mayor entre los pacientes de mayor riesgo, con I.A.M. anteriores extensos o con bloqueo de rama, y por supuesto siempre que el infarto cursará con elevación del ST.

También se ha demostrado que el beneficio se relaciona con la apertura de la coronaria ocluida, y que a mayor grado de permeabilidad (TIMI 3) mayor beneficio ⁴⁰.

En la actualidad, la FDA tiene aprobados varios fibrinolíticos en el tratamiento del IAM, cuya comparación se expone en la siguiente tabla:

TABLA 14: Comparación de fibrinolíticos:

	<i>Estreptokinasa</i>	<i>Anistreplase</i>	<i>Alteplase</i>	<i>Reteplase</i>
Dosis	1,5 MU en 30-60 mn	30 mg en 5 mn	100 mg en 90 mn	10 U x 2 en 30 mn
Administración de bolo	No	Si	No	Si
Antigenicidad	Si	Si	No	No
Reacciones alérgicas	Si	Si	No	No
Depleción sistémica de fibrinógeno	Importante	Importante	Ligera	Moderada
Permeabilidad a los 90 mn (%)	50	65	75	75
Flujo TIMI grado 3 (%)	32	43	54	60
Mortalidad en ensayos recientes (%)	7,3	10,5	7,2	7,5
Coste/dosis (US)	294 \$	2116 \$	2196 \$	2196 \$

Otros fibrinolíticos están siendo desarrollados como el TNK, lanoteplase estafilokinasa, y se espera que se comercialicen próximamente, especialmente el TNK.

Diversos estudios han comparado distintas pautas de administración de fibrinolíticos. El ensayo GUSTO ⁴¹ comparó cuatro regímenes entre 41021 pacientes; alteplase en pauta acelerada junto con heparina iv, estreptokinasa con heparina sc o iv y una combinación de alteplase y estreptokinasa. La mortalidad a los 31 días fue más baja con alteplase, 6,3% que con SK y heparina sc, 7,2%, SK y heparina iv, 7,4%, y que con la combinación alteplase y SK más heparina iv, 7,0%. Otras conclusiones de este estudio fueron que: 1) la heparina iv no ofrece beneficio adicional sobre la AAS y heparina sc cuando se administra SK, aumentando el riesgo de sangrado; 2) el tratamiento combinado aumenta el riesgo de sangrado y ofrece menos beneficio. Desde este estudio, es estandard óptimo del tratamiento fibrinolítico, con el que se deberían comparar cualquier otra pauta u otro fibrinolítico, es la pauta acelerada de tPA acompañada de perfusión de heparina.

El estudio COBALT ⁴² comparó la administración de tPA en forma acelerada según se realizó en el GUSTO, con la administración de doble bolo. El ensayo se suspendió prematuramente debido a las dudas sobre la seguridad de la administración del doble bolo. No obstante, el diseño del estudio, probablemente no fue el más adecuado, y los resultados en cierta forma permiten discusión acerca de la utilidad del doble bolo. Los resultados se presentan en las siguientes tablas:

TABLA 15: Resultados del COBALT

	DOBLE BOLO	PAUTA ACELERADA
Mortalidad 30 días	7,98	7,53
Hemorragia grave	0,7	0,6
AVC	1,92	1,53

HIC	1,12	0,81
Exitus + AVC no fatal	8,8	8,3
Shock Cardiógeno	4,2	4
ReIAM	3,9	4,1

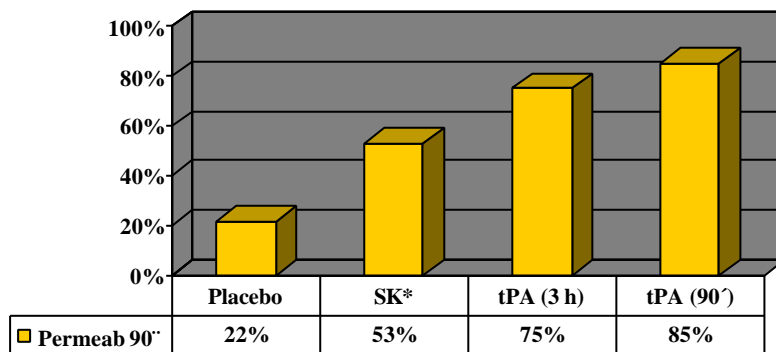
TABLA16: Análisis de mortalidad por subgrupos en el COBALT

ANÁLISIS DE MORTALIDAD POR SUBGRUPOS		
	<i>Doble bolo</i>	<i>Pauta acelerada</i>
Edad		
< 76	5,6	5,7
> 75	23,6	19,9
Localización del IAM		
Anterior	10	10,2
Otros	6,4	5,6
Retraso tratamiento		
< 2 h	6,6	6,7
2-4 h	7,7	7,1
4-6 h	9	8
> 6 h	12,9	9,2

En cualquier caso, la eficacia del tratamiento fibrinolítico dependerá fundamentalmente de una serie de factores:

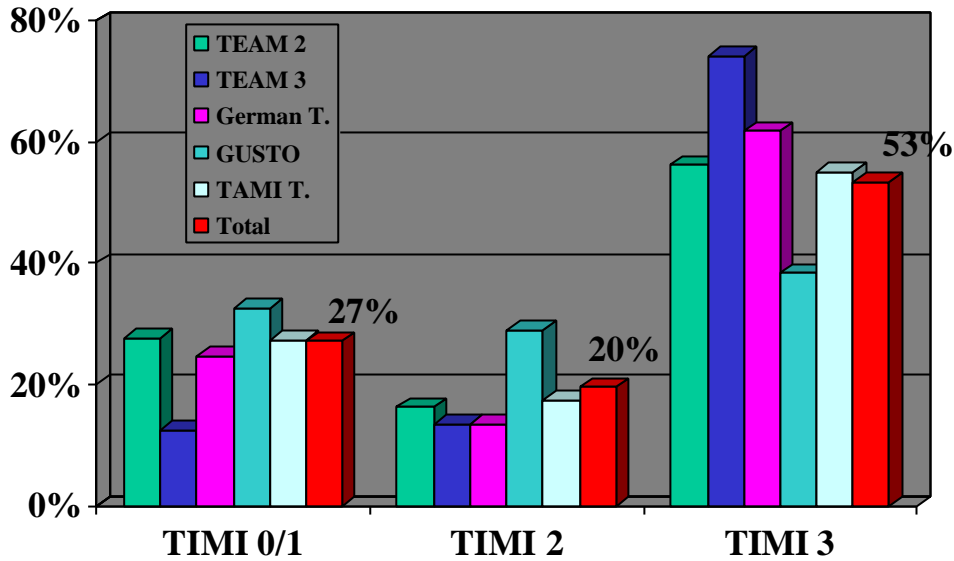
- Que se logre abrir la coronaria ocluida
- Que se abra correctamente (grado TIMI III)
- Que se logre precozmente
- Que no se reocluya
- Que las complicaciones, hemorrágicas sobre todo, no sean elevadas.

GRÁFICA 6:
Los fibrinolíticos logran abrir la coronaria ocluida



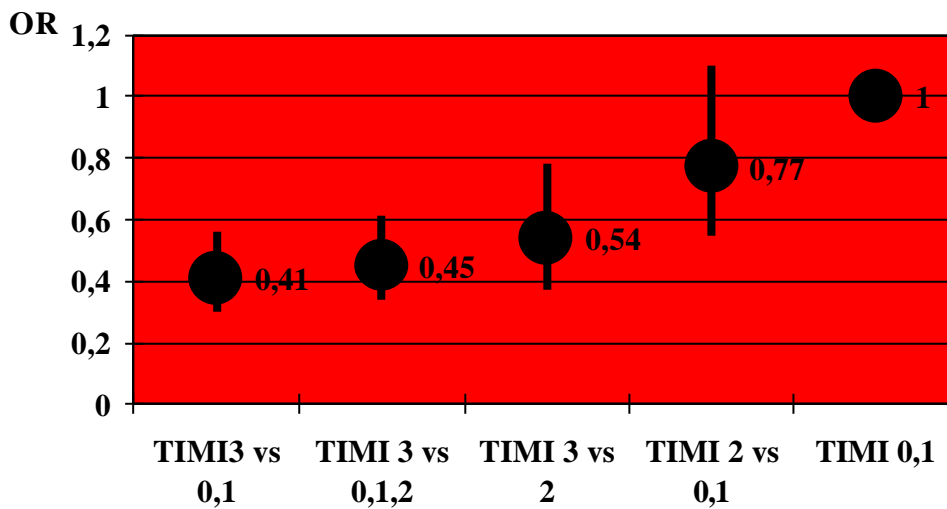
* Fenómeno de catch-up a las 3h con la SK → 75%

GRÁFICA 7: Permeabilidad coronaria tras tratamiento fibrinolítico



Anderson JL y cols. Am J Cardiol 1996;78:1-8.

GRÁFICA 8: Relación permeabilidad/mortalidad precoz



Anderson JL y cols. Am J Cardiol 1996;78:1-8.

Se han realizado estudios comparativos entre reteplase y alteplase. En un estudio angiográfico ⁴³ encontró tasa de permeabilidad a los 60 y 90 mn TIMI-3 mayores con reteplase que con alteplase con pauta acelerada. Sin embargo, en un gran ensayo clínico que comparaba ambos fibrinolíticos ⁴⁴, la mortalidad a los 30 días fue 7,5% para reteplase y 7,2% para alteplase; y las tasas para el objetivo final combinado de muerte o reIAM no fatal o AVC fueron 7,98% y 7,91% respectivamente.

En el In TIME-II reunió a 15.078 pacientes con I.A.M. y comparó el lanoteplase (nPA) administrado en simple bolo (120.000 U/Kg) frente a la pauta acelerada de tPA. La mortalidad a los 30 días (objetivo final del estudio), fue de 6,7% para el nPA y 6,6% para el tPA. Sin

embargo, el nPA tuvo una incidencia significativamente mayor de hemorragias cerebrales (1,13% frente a 0,62% respectivamente; $p = 0,003$).

En el ASSENT-2 se comparó también el TNK, fibrinolítico administrado en bolo, frente a la pauta acelerada de tPA, en pacientes con I.A.M. dentro de las 6 h del inicio. Se randomizaron 16.950 pacientes, y la tasa de mortalidad a los 30 días fue de 6,17% para el grupo tratado con TNK frente a 6,18% en el grupo tratado con tPA. Las tasas de AVC fueron similares en los dos grupos, y un sangrado moderado fue menos frecuente en el grupo del TNK (26% vs 28,1%; $p < 0,002$).

Hasta ahora, no se han publicado estudios que avalen la evidencia de la combinación de fibrinolíticos con otros antitrombóticos o con antiagregantes anti GP IIb-IIIa, aunque hay varios estudios en marcha.

TABLA 17:

Recomendaciones de la AHA para la trombólisis en el I.A.M.	
Clase I	1.- Elevación del ST ($> 0,1$ mV en 2 ó mas derivaciones contiguas), retraso < 12 h, edad < 75 años. 2.- Bloqueo de rama e historia sugerente de I.A.M.
Clase IIa	1.- Elevación del ST, edad > 75 años
Clase IIb	1.- Elevación del ST, retraso 12-24 h. 2.- TAS > 180 mm Hg y/o TAD > 110 mm Hg asociado con IAM de alto riesgo.
Clase III	1.- Elevación del ST, retraso > 24 h, ausencia de dolor isquémico 2.- Descenso del ST.

Sin embargo, el tratamiento fibrinolítico conlleva un mayor riesgo de hemorragia y especialmente de hemorragia intracraneal (HIC). Las tasas en general aceptadas de HIC son $< 1\%$. Las variables clínicas que predicen un mayor riesgo de hemorragia intracraneal son la edad avanzada (> 65 años tienen una OR 2,2, IC 95% 1,4-3,5), bajo peso corporal (< 70 Kg OR 2,1, IC 95% 1,3-3,2), HTA al ingreso (OR 2,0 IC 95% 1,2-3,2), y uso de tPA (OR 1,6, IC 95% 1,0-2,5). Por tanto en los pacientes con estos factores de riesgo, se debe considerar muy especialmente el riesgo/beneficio.

ACTP primaria

TABLA 18:

Recomendaciones de la AHA para ACTP primaria	
Clase I	1.- Como alternativa al tratamiento trombolítico en pacientes con I.A.M. y elevación del ST o presumiblemente nuevo bloqueo de rama que puede ser sometido a ACTP de la arteria relacionada con el infarto dentro de las 12 h del comienzo de los síntomas o > 12 h si los síntomas isquémicos persisten y si se puede realizar por un personal y con unos medios debidamente acreditados. 2.- Pacientes dentro de las 36 h del inicio de un I.A.M. con elevación del ST/con onda Q o bloqueo de rama nuevo que desarrollan shock cardiógeno, tienen < 75 años y se puede realizar la revascularización dentro de las 18 h del comienzo del shock.
Clase IIa	1.- Como estrategia de reperfusión en pacientes candidatos pero con contraindicación al tratamiento fibrinolítico
Clase IIb	1.- Pacientes con IAM sin elevación del ST pero con flujo TIMI < 2 de la arteria relacionada con el infarto y cuando la ACTP se puede realizar dentro de las 12 h del comienzo de los síntomas.
Clase III	1.- ACTP electiva sobre una arteria no relacionada con el I.A.M. 2.- > 12 h tras el comienzo de los síntomas y sin evidencia de isquemia miocárdica 3.- Tras tratamiento fibrinolítico y sin síntomas de isquemia miocárdica 4.- Pacientes que siendo elegibles para fibrinólisis, son sometidos a ACTP realizada por un hemodinamista no experimentado y en un laboratorio sin capacidad quirúrgica.

Los estándares mínimos exigidos para poder realizar una ACTP primaria son:

- + Retraso admisión-inflado de balón dentro de 90 mn (± 30)
- + Cardiólogo que realice > 75 ACTP/año
- + Centro o Laboratorio de hemodinámica que realice > 200 ACTP/año y tengan disponibilidad quirúrgica.

Entre los estudios publicados, destaca el PAMI⁴⁵, que encontró una diferencia significativa en el end point primario (muerte y reinfarto no fatal) entre pacientes sometidos a ACTP (5,1% o tPA (12,0%, $p=0,02$), aunque no se observaron diferencias significativas entre función de VI o mortalidad. En un análisis secundario de los pacientes de alto riesgo, (ej: > 70 años, IAM anteriores, o taquicardia al ingreso), la mortalidad fue solo del 2% entre los sometidos a ACTP primaria y del 10% entre los que recibieron tratamiento fibrinolítico ($p=0,01$). El beneficio en la supervivencia entre los pacientes sometidos a ACTP fue debido, al menos parcialmente, al hecho de que los que recibieron tratamiento fibrinolítico tuvieron una incidencia excesiva de hemorragia cerebrovascular con muerte; de hecho, las muertes de origen cardíaco fueron similares en los dos grupos.

En el GUSTO IIb⁴⁶, 1.138 pacientes con I.A.M. con elevación de ST dentro de las 12 h del comienzo fueron randomizados a recibir ACTP primaria (565) o tPA (573). A los 30 días, la incidencia de muerte, reinfarto, o AVC con discapacidad fue del 9,6% entre los sometidos a ACTP y 13,6% entre los que recibieron tPA ($P=0,033$). Sin embargo, a los 6 meses, la diferencia entre los dos tipos de tratamiento no tuvo diferencias significativas: 13,3% en el objetivo final compuesto para la ACTP y 15,7% en el grupo tratado con tPA.

En un metaanálisis publicado por Weaver y cols⁴⁷ se compara la ACTP primaria vs tratamiento fibrinolítico en el IAM, en 10 ensayos randomizados en los que se reunieron 2606 pacientes. Se observó que la mortalidad a los 30 días fue del 4,4% para los 1290 pacientes con ACTP primaria por 6,5% para los 1316 pacientes con trombólisis (reducción del 34%; OR 0,66; 95% IC 0,46-0,94). Al analizar muerte o reinfarto no fatal, mostró 7,2% para la ACTP vs 11,9% para la fibrinólisis (OR 0,58; 95% IC 0,44-0,76). Además, la ACTP se asoció a una menor incidencia de AVC significativa.

En el registro americano NRMI-2⁴⁸, por contra, se observa sin embargo una eficacia similar entre ACTP primaria y tratamiento trombolítico. A lo largo de 17 meses, 4939 pacientes con IAM con elevación del ST recibieron ACTP primaria, y 24705 recibieron alteplase. Para los pacientes sin shock cardiogénico, la mortalidad hospitalaria fue similar (5,4% para el tPA y 5,2% para la ACTP), y esto ocurriría también incluso cuando se compararon subgrupos de alto riesgo (> 75 años o con IAM anterior).

Sin embargo la evidencia publicada hasta ahora, parece favorable a la realización de ACTP primaria en el I.A.M. en shock cardiogénico, especialmente en determinadas circunstancias. El principal apoyo se basa en el estudio recientemente publicado del multicéntrico SHOCK⁴⁹. En este estudio, se asignaron 152 pacientes con IAM y shock cardiogénico a una estrategia de revascularización emergente (CABG o ACTP), y 150 a una estrategia de estabilización médica inicial. A los 30 días la mortalidad entre los pacientes sometidos a estrategia revascularizadora fue del 46,7% versus 56% entre los asignados a estabilización médica inicial ($p=0,11$). Sin embargo, a los 6 meses (objetivo secundario) fue significativamente más baja en el grupo asignado a revascularización emergente (50,3% vs 63,1%, $p=0,027$). Los pacientes donde se observó especialmente beneficio fue en el subgrupo < 75 años que mostraron una reducción significativa en la mortalidad del 15,4% a los 30 días ($p=0,01$) y del 20,1% a los 6 meses ($p=0,003$). Entre los pacientes sometidos a estrategia revascularizadora, al 60% aproximadamente se les realizó ACTP y al 40% CABG, siendo las mortalidades a los 30 días del 45% y 42% respectivamente.

Probablemente, el problema esté en la extrapolación de los resultados obtenidos en los distintos ensayos a la práctica clínica diaria, ya que no se puede excluir que los centros participantes en los distintos ensayos estuvieran especialmente motivados y fueran centros seleccionados con un nivel cualificación técnica en cuanto a realización de ACTP no representativo. Tal vez eso explique en parte la discordancia de resultados entre los ensayos y los resultados en el registro americano que no selecciona tanto a los centros.

Sin embargo la aplicación de ACTP primaria como terapéutica de primera línea en el IAM, se enfrenta a serias dificultades. Son pocos los hospitales que disponen de laboratorio de hemodinámica con cualificación para realizar ACTP, y de los que disponen, pocos tienen la posibilidad de realizar dicha técnica las 24 h del día, por personal experimentado. Por otra parte, la derivación de los pacientes a hospitales con estas características supone un retraso que probablemente invalidaría los beneficios sobre el tratamiento fibrinolítico.

Indicación de coronariografía en el I.A.M.

TABLA 19:

<i>Recomendaciones de la AHA para coronariografía precoz en IAM con elevación del ST o Bloqueo de Rama no sometido a ACTP primaria.</i>	
<i>Clase I</i>	<i>Ninguna</i>
<i>Clase IIa</i>	<i>Pacientes con shock cardiógeno o inestabilidad hemodinámica persistente</i>
<i>Clase IIb</i>	<i>Pacientes con IAM extenso o anterior tratados con fibrinolíticos en los que no parece haberse reperfundido la coronaria relacionada con el infarto y se piensa en una ACTP.</i>
<i>Clase III</i>	<i>Coronariografía de rutina con consiguiente ACTP dentro de las 24 horas tras la administración del trombolítico.</i>

Indicaciones de cirugía de revascularización coronaria urgente o emergente

TABLA 20:

<i>Recomendaciones de la aha para cirugía coronaria urgente o emergente</i>	
<i>Clase I</i>	<i>1.- ACTP fallida con dolor persistente o inestabilidad hemodinámica en pacientes con árbol coronario apto para cirugía. 2.- IAM con isquemia refractaria a pesar del tratamiento médico, con árbol coronario apto para cirugía y no candidato a ACTP. 3.- Cuando se realiza reparación de rotura de tabique o insuficiencia mitral postinfarto</i>
<i>Clase IIa</i>	<i>1.- Shock cardiógeno con árbol coronario apto para cirugía.</i>
<i>Clase IIb</i>	<i>1.- ACTP fallida y pequeña área de miocardio en riesgo en paciente hemodinámicamente estable.</i>
<i>Clase III</i>	<i>1.- Cuando la mortalidad quirúrgica esperada iguala o excede la esperada con un adecuado tratamiento médico.</i>

Tratamiento anticoagulante

Una vez que la placa se complica, se desencadenan una serie de fenómenos que activan las plaquetas y la cascada de coagulación, determinando la formación del trombo oclusivo en el caso del I.A.M. con elevación del ST. Uno de los objetivos terapéuticos se dirige a inhibir a la trombina y por tanto prevenir la conversión de fibrinógeno en fibrina. Además, hay que tener en cuenta que la trombina es un importante activador plaquetario, y que esta activación no es inhibida por la aspirina.

La heparina, actúa formando un complejo con la antitrombina III, y este complejo inactiva la trombina y al factor X activado. Este complejo, sin embargo, no es muy efectivo contra la trombina unida al coágulo.

TABLA 21:

Recomendaciones de la AHA para el uso de heparina no fraccionada HNF en el IAM	
<i>Clase I</i>	<i>1.- Pacientes sometidos a revascularización percutánea o quirúrgica.</i>
<i>Clase IIa</i>	<i>1.- HNF en pacientes sometidos a tratamiento fibrinolítico con alteplase. Se recomienda 60 U/Kg en bolo al inicio del tPA y una dosis de mantenimiento inicial de 12 U/kg/h (máximo 4000 U en bolo y 1000 U/h de perfusión), ajustando el TTPa a 1,5-2 veces el control durante 48 h. La continuación posterior depende de que se trate de un paciente de alto riesgo de tromboembolismo sistémico o venoso. 2.- HNF iv o HBPM sc en pacientes con IM sin elevación del ST. 3.- HNF sc (7500 U/12 h) o HBPM sc (enoxaparina 1 mg/kg/12 h) en todos los pacientes no tratados con fibrinolíticos que no tengan contraindicación a la heparina. En pacientes con alto riesgo de embolismo sistémico se recomienda heparina iv. 4.- HNF iv en pacientes tratados con fibrinolíticos no selectivos (SK, APSAC, UK) que presentan riesgo elevado de embolismo sistémico.</i>
<i>Clase IIb</i>	<i>1.- Pacientes tratados con fibrinolíticos no selectivos, sin riesgo elevado de embolismo sistémico, heparina sc 7500-12500 U/12 h, hasta de alta hospitalaria.</i>
<i>Clase III</i>	<i>1.- Uso rutinario de heparina iv dentro de las 6 h en pacientes que han sido tratados con fibrinolíticos no selectivos, y que no tienen riesgo elevado de embolismo sistémico.</i>

Un metaanálisis de ensayos realizados con heparina antes del uso rutinario de los fibrinolíticos, en el I.A.M. demostró una reducción de la mortalidad del 17% y del riesgo de reinfarto en el 22%⁵⁰. Sin embargo en los grupos control no se utilizaron otros tratamientos, en concreto AAS, que en la actualidad se utiliza de forma rutinaria.

En pacientes tratados con fibrinolíticos, el uso de la heparina depende del tipo de fibrinolítico usado. Con agentes no fibrinoselectivos como SK, APSAC, UK, que producen alteración sistémica de la coagulación, no parece importante su uso. Sin embargo con agentes más específicos como el tPA y el reteplase, que son más fibrinoselectivos y producen menor repercusión sistémica de la coagulación, es más importante el uso de la heparina. Ensayos como el ISIS-3, GISSI-2 o GUSTO-I no han demostrado beneficio en el tratamiento con heparina añadido a la SK en términos de mortalidad, y sin embargo, si un aumento del riesgo de sangrado.

La presencia de infartos anteriores extensos, o trombo en VI comprobado por ecocardiografía, historia de accidentes embólicos previos y FA, se asocian con un elevado riesgo de un accidente embólico. Parece lógico en estos pacientes que la administración precoz de heparina disminuya el riesgo. En el estudio SCATI⁵¹ se randomizaron pacientes para recibir 2000 U en bolo de heparina seguido por 12500 U sc/12 h o placebo. En el subgrupo de pacientes tratados con SK, la aspirina fue retirada. La mortalidad hospitalaria fue del 4,6% en el grupo de heparina y 8,8% en el control, observándose además una reducción en la incidencia de AVC. Por tanto, la heparina está recomendada en los pacientes con alto riesgo de embolismo arterial sistémico, independientemente del agente fibrinolítico administrado.

Heparinas de Bajo Peso Molecular (HF)

La ventajas de las HF entre otras son su mejor biodisponibilidad, facilidad de administración por vía subcutánea, su alta actividad anti-Xa, menor sensibilidad al factor IV plaquetario, y menor incidencia de trombocitopenia inducida.

El estudio FRISC⁵² estudio pacientes con Angina Inestable/IAM no Q a los que randomizó a tratamiento con dalteparina o placebo, buscando la reducción de eventos isquémicos en la fase aguda hospitalaria y posteriormente. Comparado con placebo el grupo tratado con dalteparina experimentó una reducción del 63% en muerte e infarto no fatal al sexto día (4,8% en el grupo placebo vs 1,8% en el grupo de dalteparina, $p = 0,001$). Sin embargo a largo plazo las diferencias tendieron a desaparecer, siendo a los 40 días de 10,7% en el grupo placebo vs 8,0% en el de dalteparina (RR 0,75; $p = 0,07$) y a los 150 días no hubo diferencias entre los dos grupos.

El FRIC ⁵³ comparó dalteparina frente a heparina iv en angina inestable/IAM no Q tampoco encontró diferencias significativas a los 6 días ni a los 45 días.

El estudio ESSENCE ⁵⁴ analizó pacientes con angina inestable/IAM no Q a los que asignó a enoxaparina (1 mg/kg cada 12 h) o perfusión iv de heparina durante la fase aguda. Se analizó un objetivo final compuesto: muerte, IM, o angina recurrente durante 14 días tras hospitalización. Los resultados mostraron una incidencia del objetivo final compuesto para el grupo enoxaparina de 16,6% vs 19,8% para el grupo de heparina (p = 0,019). A los 30 días el grupo de enoxaparina continuaba presentando menor incidencia de eventos 19,8% vs 23,3% (p = 0,016). Además los pacientes con enoxaparina requirieron menos procedimientos de revascularización a los 30 días (27% vs 32,2%, p = 0,001), lo cual determinó que el análisis de coste/beneficio fuera favorable al grupo enoxaparina a pesar de su mayor coste inicial. Resultados en el mismo sentido se observaron en el estudio TIMI-11B ⁵⁵ en el que la enoxaparina se mostró superior a la HNF disminuyendo la incidencia de muerte y eventos isquémicos cardíacos severos, sobre pacientes con angina inestable/IAM no Q, sin aumento de las complicaciones hemorrágicas.

Es posible que la diferencia de resultados entre unos estudios y otros en parte al menos se deba a las distintas características de las HF, en concreto a la relación actividad anti-Xa/anti lia. En la enoxaparina y nadroparina, que son los que mejores resultados han mostrado en ensayos sobre angina inestable/IAM no Q, esta relación está entre 3 y 4, mientras que para la dalteparina es de 2,2.

Al comparar el uso de heparina iv con heparina sc, en pacientes tratados con fibrinolíticos no selectivos no parece haber ventajas de uno sobre otro, y no existe clara evidencia para el uso de heparina sc ⁵⁶.

Betabloqueantes

TABLA 22:

<i>Indicaciones del tratamiento precoz con betabloqueantes en el IAM según la AHA</i>	
Clase I	<i>1.- Pacientes sin contraindicaciones a los betabloqueantes que pueden ser tratados dentro de las 12 h del comienzo del infarto, independientemente de la realización concomitante de tratamiento fibrinolítico o ACTP primaria. 2.- Pacientes con dolor isquémico persistente o recurrente 3.- Pacientes con taquiarritmias, como FA con respuesta ventricular rápida 4.- IAM sin elevación del ST</i>
Clase IIb	<i>1.- Pacientes con moderado fallo de VI u otras contraindicaciones al tratamiento betabloqueante que pueden estar monitorizados estrechamente.</i>
Clase III	<i>1.- Pacientes con fallo VI severo.</i>

Los betabloqueantes pueden administrarse a pacientes con IAM para reducir la morbimortalidad durante las primeras horas del IAM y durante las semanas, meses y años tras el IAM (prevención secundaria).

Durante la fase aguda, los betabloqueantes disminuyen las demandas miocárdicas de oxígeno reduciendo la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y la contractilidad miocárdica. Además, el aumento del tiempo diastólico debido a la disminución de la frecuencia cardíaca mejora la perfusión miocárdica. Como consecuencia de todo ello, los betabloqueantes administrados precozmente, disminuyen el tamaño del infarto ⁵⁷ y la incidencia de complicaciones asociadas en pacientes sin tratamiento fibrinolítico y la tasa de reinfartos en pacientes que reciben tratamiento fibrinolítico.

En el ISIS-1 se estudiaron mas de 16000 pacientes con IAM de menos de 12 h de evolución que fueron asignados a tratamiento con atenolol iv 5-10 mg seguido por atenolol oral 100 mg/día o a placebo. La mortalidad al 7º día fue 3,7% en el grupo tratado frente a 4,3% en el control (p < 0,02; 6 vidas salvadas por 1000 tratados). La diferencia fue evidente ya en el primer día y se mantuvo posteriormente. El MIAMI ⁵⁸ se estudiaron unos 5700 pacientes con

IAM que se randomizaron a tratamiento con metoprolol iv seguido de oral o placebo. La mortalidad a los quince días fue del 4,3% en el grupo tratado con metoprolol frente al 4,9% en el control, y también esta reducción se observó desde el primer día.

En los pacientes que reciben tratamiento fibrinolítico, la administración de betabloqueantes iv disminuye la incidencia de reinfarto y de isquemia recurrente. Además reducen la mortalidad si se administran precozmente tras el comienzo de los síntomas (< de las 2 h). En el TIMI II⁵⁹ se estudió pacientes con IAM sometidos a tratamiento con tPA que fueron randomizados a recibir tratamiento con metoprolol iv seguido por tratamiento oral frente a un grupo que recibía tratamiento con metoprolol oral seis días tras el episodio agudo. El grupo tratado con metoprolol iv mostró menor incidencia de reinfarto no fatal e isquemia recurrente. Entre los tratados dentro de las dos primeras horas del inicio se observó una disminución del objetivo final de muerte o reinfarto.

TABLA 23:

<i>Contraindicaciones al tratamiento betabloqueante en el IAM.</i>	
•	<i>Frecuencia cardiaca < 60 s/min</i>
•	<i>TAS < 100 mm Hg</i>
•	<i>Moderado o severo fallo de VI</i>
•	<i>Signos de hipoperfusión periférica</i>
•	<i>Intervalo PR > 0,24 sg</i>
•	<i>Bloqueo AV de 2º o 3º grado</i>
•	<i>EPOC severo</i>
•	<i>Historia de asma</i>
•	<i>Enfermedad vascular periférica severa</i>
•	<i>Diabetes mellitus insulino-dependiente</i>

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)

TABLA 24

<i>Indicaciones de uso de IECAs en el IAM según la AHA</i>	
Clase I	<i>1.- Pacientes con IAM en las primeras 24 h con elevación del ST en dos o más derivaciones precordiales o con clínica de insuficiencia cardiaca en ausencia de hipotensión (TAS < 100 mm Hg) o contraindicación conocida al uso de IECAs. 2.- Pacientes con IAM y FE de VI < 40% o clínica de insuficiencia cardiaca debida a disfunción sistólica durante y tras la convalecencia de un IAM.</i>
Clase IIa	<i>1.- Todos los pacientes dentro de las primeras 24 h del IAM que no tengan hipotensión arterial significativa u otra contraindicación a los IECAs. 2.- Pacientes asintomáticos con daño moderado de la función de VI (FE 40-50%) e historia de IM antiguo.</i>
Clase IIb	<i>1.- Pacientes con IM evolucionado con normal o ligera disfunción de VI.</i>

Diversos ensayos clínicos han investigado el papel de los IECAs en el tratamiento precoz del IAM. Todos los que utilizaron IECAs orales, demostraron beneficio en la mortalidad.

El ISIS-4⁶⁰ estudió 58000 pacientes con IAM que fueron aleatorizados dentro de las primeras 24 h a tratamiento con captopril o placebo. Se observó una reducción del 7% en la mortalidad a las cinco semanas entre los tratados con captopril. El mayor beneficio se produjo en pacientes con IAM anterior. El GISSI-3⁶¹ comparó el efecto del lisinopril en más de 19000 pacientes con elevación o descenso del ST frente a control. Hubo una reducción significativa de la mortalidad a las seis semanas (OR 0,88; IC 95%, 0,79-0,99); el 60% de las "vidas salvadas" se logró en los primeros cinco días. Un metanálisis de los principales ensayos clínicos, que reúne a más de 100.000 pacientes, mostró una reducción de la OR del 6,5% con un beneficio absoluto de 4,6 muertes menos por 1000 pacientes tratados entre los que recibieron IECAs.

El beneficio de los IECAs es mayor entre los pacientes con IAM anterior o que tienen IM previos, insuficiencia cardíaca, taquicardia, y los que son de alto riesgo. Se deben comenzar dentro de las primeras 24 h, de forma ideal tras la administración del tratamiento fibrinolítico y con la TA estabilizada. Si evolutivamente el paciente no tiene complicaciones y no tiene evidencia de disfunción de VI sintomática o asintomática, los IECAs pueden retirarse tras 4-6 semanas.

Antagonistas del calcio

TABLA 25:

Recomendaciones de uso de los antagonistas del calcio en el IAM según la AHA	
Clase I	<i>Ninguna</i>
Clase IIa	<i>1.- Verapamil o diltiazem en pacientes en los que los betabloqueantes no son eficaces o están contraindicados para controlar la isquemia o la respuesta ventricular en una FA tras IAM, en ausencia de insuficiencia cardíaca, disfunción de VI o bloqueo AV</i>
Clase IIb	<i>1.- En pacientes con IAM sin elevación del ST, sin disfunción de VI, edema pulmonar o insuficiencia cardíaca, se puede administrar diltiazem. Se puede añadir al tratamiento estándar tras las primeras 24 h y continuarse durante 1 año.</i>
Clase III	<i>1.- La nifedipina está contraindicada en el tratamiento de rutina del IAM debido a su efecto inotrope negativo y taquicardia refleja así como la hipotensión asociada a su uso. 2.- Diltiazem y verapamil están contraindicados en pacientes con IAM y disfunción de VI o insuficiencia cardíaca.</i>

Magnesio

TABLA 26:

Recomendaciones para el uso de magnesio en el IAM según la AHA	
Clase I	<i>Ninguna</i>
Clase IIa	<i>1.- Corrección de un déficit conocido de magnesio (y/o potasio) especialmente en pacientes que están recibiendo diuréticos antes del IAM 2.- Episodios de torsade asociados a un QT prolongado. Se debe administrar 1-2 g de magnesio en bolos a lo largo de 5 min.</i>
Clase IIb	<i>1.- En pacientes de alto riesgo como en ancianos, y/o aquellos en los que el tratamiento de reperfusión no es posible se puede administrar magnesio en bolos seguido de una perfusión iv.</i>

La dosis que se estima apropiada es de un bolo de 2 g en 5-15 min seguido de una perfusión de 18 g en 24 h.

Existe evidencia de que el magnesio produce vasodilatación sistémica y coronaria, posee actividad antiplaquetaria, suprime la automaticidad en células parcialmente despolarizadas y protege a los miocitos contra la sobrecarga de calcio bajo condiciones de isquemia al inhibir la entrada de calcio especialmente en el momento de la reperfusión.

Un metanálisis de 7 ensayos clínicos publicados entre 1984 y 1991 sugirió un beneficio en la mortalidad significativo con el magnesio (OR 0,44, IC95% 0,27-0,71)^{62 63}. El LIMIT-2⁶⁴ encontró una reducción del 24% en la mortalidad con el tratamiento de magnesio.

Sin embargo los resultados del ensayo ISIS-4⁶⁵ fueron negativos. En este estudio 29011 pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con magnesio y 29039 a control. La mortalidad a los 35 días en el grupo de magnesio fue 7,64% y en el grupo control del 7,24% (OR 1,06; IC95% 0,99-1,13). Cuando este estudio se añade al metanálisis no se observa ya beneficio con el tratamiento con magnesio. Las posibles explicaciones a estas diferencias incluyen:

- La administración relativamente tardía del magnesio en el ISIS-4
- La mortalidad del grupo control en el ISIS-4 fue baja, solo del 7,2%

Un ensayo posterior de 194 pacientes con IAM no candidatos a trombólisis encontró una reducción de la mortalidad en el grupo de magnesio, 4,2% vs 17,3% (p < 0,01), debido a una menor incidencia de shock cardiógeno e insuficiencia cardiaca⁶⁶.

Antiarrítmicos

En general, el tratamiento antiarrítmico, a excepción de los betabloqueantes, solo está indicado para el tratamiento de arritmias severas y no como profilaxis de éstas.

La lidocaina es la droga de elección en el marco del IAM para el tratamiento de arritmias ventriculares. Se administra como bolo inicial de 1-1,5 mg/kg y se puede administrar bolos adicionales de 0,5 a 0,75 mg/kg cada 5-10 min si fuera necesario hasta un total de 3 mg/Kg. Se continua con una perfusión a 1-4 mg/min que se reduce tras 24 h a la mitad. En caso de insuficiencia cardiaca o hepática se deben reducir las dosis.

En caso de arritmias ventriculares que no responden a la lidocaina, se puede utilizar procainamida. Su efecto hipotensor e inotropo negativo determina especialmente la restricción de su uso. Se administra como una dosis de carga de 10-15 mg/kg a una velocidad de 20 mg/min, seguido por una perfusión de 1-4 mg/min.

Los betabloqueantes como antiarrítmicos (propranolol, metoprolol y atenolol) han mostrado que reducen la incidencia de FV en pacientes con IAM, antes de la era de los trombolíticos. También pueden ser de utilidad en el manejo de las arritmias ventriculares en la fase precoz del IAM. Sin embargo su mayor beneficio se produce por otros mecanismos.

La amiodarona iv se ha aprobado para el tratamiento y profilaxis de la FV recurrente y la TV sostenida con compromiso hemodinámico. Puede ser el fármaco de elección tras la lidocaina. Se administra a dosis de 500 mg/24 h en 3 fases: 1) infusión de 150 mg en 10 min, 2) infusión de 1 mg/min durante 6 h y 3) infusión de mantenimiento de 0,5 mg/min.

Resumen de las medidas diagnósticas y terapéuticas en pacientes con elevación del ST o Bloqueo de Rama:

TABLA 27:

<i>Medidas diagnósticas y terapéuticas en pacientes con elevación del ST o Bloqueo de Rama al ingreso en el Hospital</i>	
<i>Medidas diagnósticas iniciales</i>	1.- Monitorización continua ECG y toma automática de TA. 2.- Historia dirigida, toma de constantes vitales y realización de una exploración dirigida 3.- Canalización de via iv, toma de muestras de sangre para marcadores cardiacos, bioquímica, hemograma, coagulación y perfil lipídico. 4.- ECG completo 5.- Rx tórax
<i>Medidas terapéuticas generales</i>	1.- AAS 160-325 mg 2.- Nitroglicerina sl. 3.- Oxígeno 4.- Analgesia adecuada
<i>Medidas terapéuticas específicas</i>	1.- Tratamiento de reperfusión: el objetivo es un retraso "puerta-aguja" < 60 min

	<p>2.- <i>Tratamiento antitrombótico concomitante: AAS, heparina (especialmente con tPA)</i></p> <p>3.- <i>tratamiento antianginoso: betabloqueantes si es elegible, nitroglicerina iv, IECAs (especialmente en IAM anteriores, insuficiencia cardíaca sin hipotensión, infarto de miocardio previo),,</i></p>
--	--

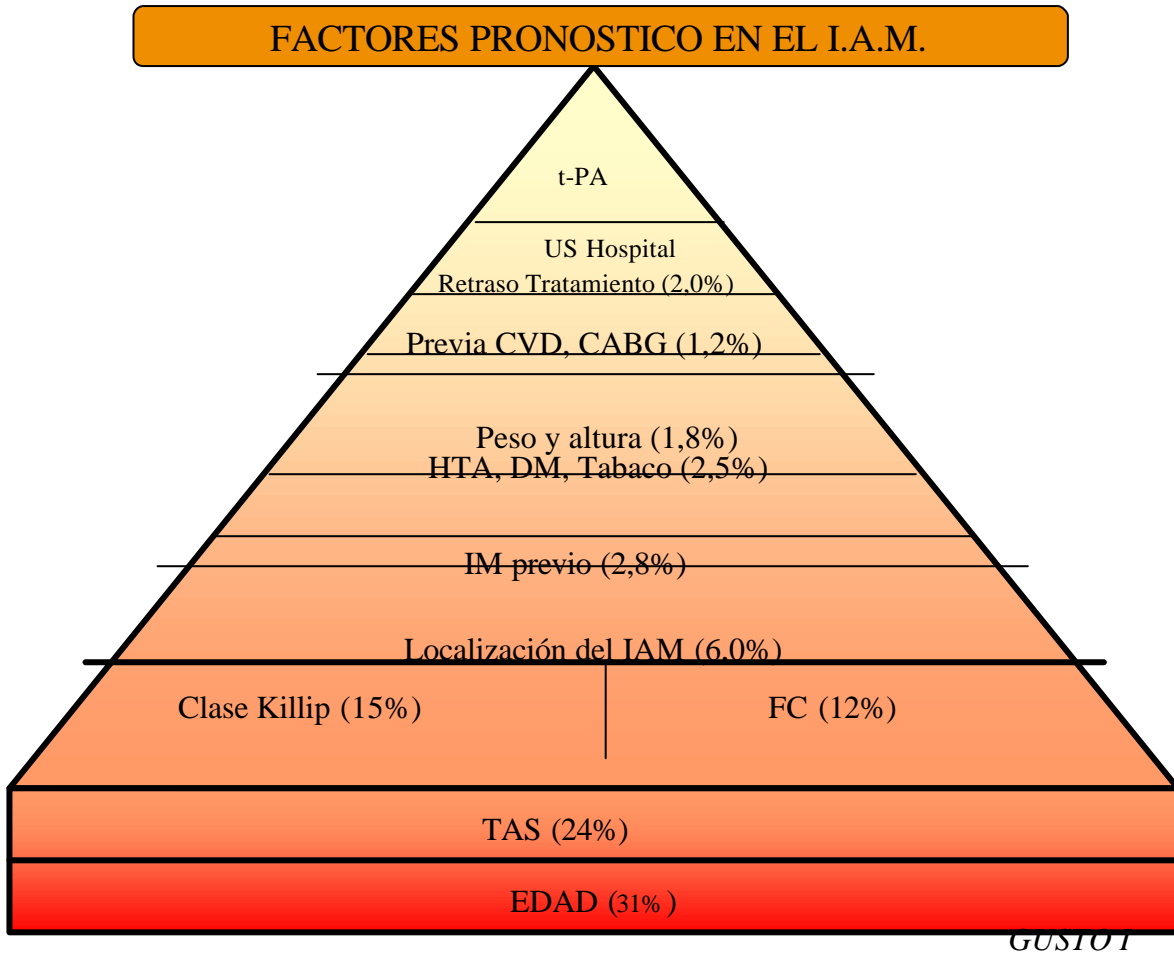
Estancia en la Unidad Coronaria

La carencia de camas destinadas a Unidades Coronarias, y el elevado coste de éstas, hace que se deba rentabilizar al máximo el beneficio que se puede aportar a los pacientes, debiendo permanecer en las Unidades el tiempo simplemente necesario.

Para ello es importante estratificar el riesgo de los pacientes, para poder identificar a los pacientes de muy bajo riesgo, cuya estancia en la Unidad no debe sobrepasar las 36-48 h desde su admisión.

El pronóstico de los pacientes con IAM va a depender fundamentalmente de la función ventricular con la que queda, por tanto la presencia de infartos anteriores extensos, antecedentes de infartos previos, signos electrocardiográficos o enzimáticos de necrosis extensa, clínica de insuficiencia cardíaca, etc, indicarán un mal pronóstico. Otro determinante pronóstico es la extensión/gravedad de la enfermedad coronaria, y en este sentido es importante descartar antes del alta hospitalaria la existencia de isquemia espontánea o inducida. Finalmente el otro determinante pronóstico, aunque muy relacionado con los anteriores, es la presencia de arritmias ventriculares.

GRÁFICA 9:



MANEJO DEL IAM SIN ELEVACIÓN DEL ST AL INGRESO

TABLA 28:

Indicaciones de coronariografía precoz y/o tratamiento intervencionista según la AHA.	
Clase I	1.- Episodios recurrentes de isquemia sintomática, espontánea o inducida, con o sin cambios ECG asociados. 2.- Presencia de shock, congestión pulmonar o hipotensión persistente.
Clase IIa	1.- Ninguna
Clase IIb	1.- Ninguna.

En estos pacientes la oclusión de la coronaria relacionada con el IAM es mucho menos frecuente. Se trata de pacientes que con mayor frecuencia tienen enfermedad coronaria multivaso e infartos previos, tienen antecedentes de diabetes, HTA, insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular periférica. En su inicio, clínicamente no son distinguibles de pacientes con angina inestable.

Diversos estudios han demostrado que el tratamiento fibrinolítico en estos pacientes no aporta ningún beneficio, e incluso aumenta la mortalidad (GISSI, ISIS-2). En el metanálisis del FTT, la mortalidad entre los pacientes con descenso del ST que recibieron tratamiento fibrinolítico fue del 15,2% por el 13,8% entre los controles.

Por consiguiente salvo por la no indicación de tratamiento fibrinolítico en estos pacientes, el resto del tratamiento farmacológico no difiere del tratamiento de los pacientes con infartos con elevación del ST.

Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa

TABLA 29:

<i>Indicación de tratamiento con inhibidores de la GP IIb/IIIa en pacientes con IAM sin elevación del ST según la AHA.</i>	
Clase IIa	<i>1.- Pacientes con IM sin elevación del ST con criterios de alto riesgo y/o isquemia refractaria, siempre que no tengan contraindicaciones por alto riesgo de sangrado.</i>

Los receptores de la GP IIb/IIIa, son unas integrinas que se encuentran en la membrana de las plaquetas. Cuando las plaquetas se activan por diferentes estímulos (trombina, colágeno, ADP, epinefrina), estos receptores se activan también y se unen al fibrinógeno, constituyendo así la base de la agregación plaquetaria. Son por tanto, la vía final común de la agregación plaquetaria. Actualmente se han desarrollado diversos fármacos que bloquean estos receptores. Actualmente, en España están comercializados tres fármacos:

- Abciximab.
- Eptifibatide.
- Tirofiban

TABLA 30:

PROPIEDADES DE LOS INHIBIDORES IIB/IIIA INTRAVENOSOS			
	Abciximab	Eptifibatide	Tirofiban
Naturaleza química	Anticuerpo	Péptido	No peptídico
Tamaño	Grande (48 kD)	Pequeño (< 1 kD)	Pequeño (< 1 kD)
Comienzo de acción	Rápido	Rápido	Rápido
Reversibilidad	Lenta	Rápida	Rápida
Unión a otras integrinas	Si	No	No
Respuesta anticuerpos	Si	No	No

Las indicaciones para las que están aprobados en la actualidad y los estudios fundamentales en los que se basan junto con sus resultados se muestran en la siguientes tablas:

TABLA 31:

INHIBIDORES IIB/IIIA APROBADOS POR LA FDA		
Agente	Indicación	Principales ensayos
Abciximab	ACTP	EPIC ⁶⁷ , EPILOG ⁶⁸ , CAPTURE ⁶⁹ , EPISTENT, RAPPORT
Eptifibatide	S. Coronarios Agudos sin elevación de ST ACTP	PURSUIT ⁷⁰ IMPACT II ⁷¹
Tirofiban	S. Coronarios Agudos sin elevación del ST	PRISM ⁷² , PRISM PLUS ⁷³ , RESTORE ⁷⁴

TABLA 32:

PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS CON INHIBIDORES IIB/IIIA EN SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS					
Ensayo	Fármaco	Duración	1° Endpoint	Heparina	Cateterismo
PARAGON A*	Lamifibán	72-120 h	30 d Muerte/IAM	2x2 diseño factorial	Criterio médico
PRISM	Tirofibán	48 h	48 h Muerte/IAM/ isq.refr	Grupo control	Criterio médico
PRISM PLUS	Tirofibán	48-96 h 96 si ACTP	7 d (Muerte/IAM/isq.refr.	G. control T ± Heparina	> 48 h
PURSUIT	Eptifibatide	Alta hospital 96 si ACTP	30 d(Muerte/IAM)	Criterio médico	Criterio médico

*The PARAGON Trial Investigators. International Randomized Controlled Trial of Lamifiban (a Platelet Glycoprotein Iib/IIia Inhibitor). Heparin or both in Unstable Angina. *Circulation* 1998;97: 2386-2395

TABLA 33:

EFICACIA EN AI/IAM NO Q		Tirofibán (Prism-Plus): reducción del riesgo (%)			Eptifibatide (PURSUIT) reducción del riesgo (%)		
		Absoluto	Relativo	P	Absoluto	Relativo	P
Incidencia de IM	7 d	3,1	47	0.006	1,1	11	0.08
	30 d	2,6	30	0.05	0,9	7	0.14
	6 m	2,2	24	0.10	--	--	--
Incidencia de IM/muerte	7 d	3,4	43	0.006	1,5	13	0.02
	30 d	3,2	30	0.03	1,5	9	0.04
	6 m	3,0	22	0.06	--	--	--

TABLA 34:

NNT: número necesario de pacientes que tratar para evitar un evento a los 30 días		
	Tirofibán (PRISM-PLUS)	Eptifibatide (PURSUIT)
Infarto de Miocardio	38	111
Infarto / Muerte	31	67
Muerte	111	200

TABLA 35:

SEGURIDAD EN AI/IM NO Q	Tirofibán (Prism-Plus) reducción del riesgo (%)			Eptifibatide (PURSUIT) reducción del riesgo (%)		
	Incidencia (%)		Incremento: % (p)	Incidencia (%)		Incremento: % (p)
	Hep	Tirot.		Hep.	Eptif.	
Hemorragias severas	0,8	1,4	+0,6 (0,23)	9,1	10,6	+1,5 (0,02)
Transfusiones	2,8	4,0	+1,2 (0,21)	9,2	11,6	+2,4 (<0,05)

BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ Chambless L, Keil U, Dobson A, Mahonen M, Kuuslamaa K, Rajakangas AM et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985-1990. Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Circulation* 1997;96:3849-3859.
- ² The pre-hospital management of acute heart attacks. Recommendations of a task force of the European Society of Cardiology and the European Resuscitation Council. *Eur Heart J* 1998; 19:1140.
- ³ Norris RM. Fatality outside hospital from acute coronary events in three British health districts. 1994-5 United Kingdom Heart Attack Study Collaborative Group. *Br Med J* 1998; 316:1065-1070.
- ⁴ Fillmore SJ, Shapiro M, Killip T. Arterial oxygen tension in acute myocardial infarction: serial analysis of clinical state and blood gas change. *Am Heart J* 1970; 79:620-629.
- ⁵ ISIS-2 Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2: 349-360.
- ⁶ Roux S, Christeller S, Ludin E. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 671-677.
- ⁷ Balsano F, Rizzon P, Violi F, et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina: a controlled multicenter clinical trial: the Studio delle Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. *Circulation* 1990; 82: 17-26.
- ⁸ Bennet CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, et al. Thrombotic Thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998; 128: 541-544.
- ⁹ A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE): CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
- ¹⁰ Cruz JM, Lopez-Garcia V, Marfil F, Pabón P, Navarro E, Garcia-Dorado D et al. Managing acute myocardial infarction: clinical implications of the TIM study. *Eur Heart J* 1999; 1(Suppl F): F12-F18.
- ¹¹ Jugdutt BI, Warnica JW. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion and complications: effect of timing, dosage, and infarct location. *Circulation* 1988;78:906-919.
- ¹² Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1988; 1:1088-1092.
- ¹³ Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: An overview of the randomized trials. *Lancet* 1988; 1:1088-1092.
- ¹⁴ GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122.
- ¹⁵ ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345:669-685.
- ¹⁶ Becker RC, Corrao JM, Bovill EG, et al. Intravenous nitroglycerin-induced heparin resistance: a qualitative antithrombin III abnormality. *Am Heart J*. 1990;119:1254-1261.
- ¹⁷ Aros F, Loma-Osorio A, Alonso A, Alonso J, Cabadés A, Coma I, et al. Guías de actuación clínica en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 919-956.
- ¹⁸ Bono D, Simoons ML, Tijssen J. Effects 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.
- ¹⁹ White HD et al. *Circulation* 1994;89:61-7.
- ²⁰ Lenderink KT et al. *Circulation* 1995;92:1110-6.
- ²¹ Simoons ML et al. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1609-15.
- ²² Topol EJ. Thrombolytic intervention. In Topol EJ, de. *Textbook of interventional cardiology*. Philadelphia Saunders 1989;76-120.
- ²³ Simoons ML et al. *J Am Coll Cardiol* 1986; 77:17-28.
- ²⁴ Granger CB, et al. *Am J Cardiol* 1994;74:1220-8.
- ²⁵ FTT. *Lancet* 1994;343:311-22.
- ²⁶ GUSTO. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
- ²⁷ Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy: the Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA* 1993;270:1211-1216.
- ²⁸ Hermens WT, Willens GM, Nijssen KM, Simoons ML. Effect of thrombolytic treatment delay on myocardial infarct size. *Lancet* 1992;340:1297 (letter)

- ²⁹ **Fibrinolytic** Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-322. REPE
- ³⁰ Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital Thrombolysis for acute Myocardial Infarction. *JAMA* 2000; 283:2686-2692.
- ³¹ GREAT Group. Feasibility, safety, and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners: Grampian Region Early Anistreplase Trial. *BMJ*; 1992;305:548-553.
- ³² The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:383-389.
- ³³ Adams J, Trent R, Rawles J. Earliest electrocardiographic evidence of myocardial infarction: implications for thrombolytic treatment. The GREAT Group. *BMJ* 1993;307:409-413.
- ³⁴ Rude RE, Poole WK, Muller JE, et al. Electrocardiographic and clinical criteria for recognition of acute myocardial infarction based on analysis of 3697 patients. *Am J Cardiol* 1983; 52: 936-942.
- ³⁵ Mauri F, Gasparini M, Barbonaglia L, et al. Prognostic significance of the extent of myocardial injury in acute myocardial infarction treated by streptokinase (the GISSI trial). *Am J Cardiol* 1989;63: 1291-1295.
- ³⁶ Weaver WD, Litwin PE, Martin JS, et al. Effect of age on use of thrombolytic therapy and mortality in acute myocardial infarction: the MITI Project Group. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 657-662.
- ³⁷ Maynard C, Litwin PE, Martin JS, Weaver WD. Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction: results from the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry. *Arch Intern Med* 1992; 152: 972-976.
- ³⁸ Gibler WB, Young GP, Hedges JR, et al. Acute myocardial infarction in chest pain patients with nondiagnostic ECGs: serial CK-MB sampling in the emergency department. The Emergency Medicine Cardiac Research Group. *Ann Emerg Med* 1992; 21:504-512.
- ³⁹ Goldberg R, Gore J, Alpert J, et al. Incidence and case fatality rates of acute myocardial infarction (1975-1984): the Worcester Heart Attack Study. *Am Heart J* 1988; 115: 761-767.
- ⁴⁰ The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-1622.
- ⁴¹ The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329:673-682.
- ⁴² 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.
- ⁴³ Bode C, Smalling RW, Berg G, et al. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: the RAPID II investigators. *Circulation* 1996; 94: 891-898.
- ⁴⁴ 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.
- ⁴⁵ Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 673-679.
- ⁴⁶ A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction: the Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy investigators. *N Engl J Med* 1997; 336:1621-1628.
- ⁴⁷ Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997; 278:2093-2098.
- ⁴⁸ Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Rogers WJ. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1240-1245.
- ⁴⁹ Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH. For the SHOCK Investigators. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999; 341:625-634.
- ⁵⁰ McMahon S, Collins R, Knight C, Yusuf S, Peto R. Reduction in major morbidity and mortality by heparin in acute myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78(suppl II)II-98. Abstarct

-
- ⁵¹ The SCATI Group. Randomised controlled trial of subcutaneous calcium-heparin in acute myocardial infarction: the SCATI (Studio sulla Calciparina nell-Angina e nella Trombosi ventricolare nell'Infarto) group. *Lancet* 1989;2:182-186.
- ⁵² FRISC Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease: Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *Lancet* 1996;347:561-568.
- ⁵³ Klein W. Low molecular weight heparin in the initial and prolonged treatment of unstable coronary artery disease: the fragmin in unstable coronary heart disease study (FRIC) [abstr]. *Eur Heart J* 1996;17 suppl:306.
- ⁵⁴ Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:447-452.
- ⁵⁵ Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AGG for the TIMI 11B Investigators. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999.
- ⁵⁶ White HD, Yusuf S. Issues regarding the use of heparin following streptokinase therapy. *J Thrombosis Thrombolysis*. 1995; 2: 5-10.
- ⁵⁷ Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335-371.
- ⁵⁸ The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction: patient population. *Am J Cardiol* 1985;56:1G-57G.
- ⁵⁹ The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med*. 1989;320:618-627.
- ⁶⁰ ISIS-4: 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.
- ⁶¹ GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceril trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343:1115-1122.
- ⁶² Teo KK, Yusuf S, Collins R, Held PH, Peto R. Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction: overview of randomised trials. *BMJ* 1991; 303:1499-1503.
- ⁶³ Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts: treatments for myocardial infarction. *JAMA* 1992; 268:240-248.
- ⁶⁴ Woods KL, Fletcher S, Roffe C, Haider Y. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992; 339: 1553-1558.
- ⁶⁵ ISIS-4: 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.
- ⁶⁶ Shechter M, Hod H, Chouraqui P, Kaplinsky E, Rabinowitz B. Magnesium therapy in acute myocardial infarction when patients are not candidates for thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1995;75:321-323.
- ⁶⁷ The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-961
- ⁶⁸ 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.
- ⁶⁹ The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997; 349: 1429-1435.
- ⁷⁰ The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-443.
- ⁷¹ The IMPACT-II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 1997; 349: 1422-1428.
- ⁷² PRISM Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-1505.
- ⁷³ PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-1497.

⁷⁴ The 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.