

En el infarto agudo de miocardio que ha sido trombolizado con estreptoquinasa, ¿es útil el empleo de heparina?

ALFREDO C. PIOMBO

La estreptoquinasa (EQ) es, básicamente por razones de costo, el agente trombolítico más ampliamente disponible en el mundo entero. En nuestro país, distintas encuestas han demostrado absoluta coincidencia en que el empleo de estreptoquinasa en los pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio (IAM) supera ampliamente a cualquier otro fibrinolítico indicado en ese contexto. Encuestas nacionales realizadas por la Sociedad Argentina de Cardiología entre los años 1987 y 2000 nunca encontraron un empleo de activador tisular del plasminógeno (t-PA) que supere el 10%. (1) De la misma forma, en un registro llevado a cabo en los hospitales públicos de la ciudad de Buenos Aires se observó que el t-PA sólo se utilizó en el 4% de los pacientes mientras que el 44% recibió EQ. (2)

Un repaso a viejos estudios

¿Es eficaz la EQ como tratamiento de reperfusión en el IAM?

La respuesta afirmativa es contundente y no deja lugar a dudas. El estudio GISSI-1 primero y el estudio ISIS-2 después demostraron más allá de toda duda que este fármaco reduce significativamente la mortalidad, con disminución de su efecto a medida que se prolonga el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas. (3, 4) El estudio ISIS-2 demostró además que el agregado de aspirina en dosis bajas reduce aún más la mortalidad, así como la incidencia de reinfarto (que es aumentada por la EQ) y de accidente cerebrovascular isquémico.

Posteriormente, tres megaestudios importantes analizaron la eficacia clínica de la estreptoquinasa en comparación con el t-PA. (5, 6, 7) Los estudios GISSI-2 e ISIS-3 no encontraron diferencia alguna entre ambos agentes, mientras que el estudio GUSTO-1 concluyó que el t-PA es significativamente superior a la EQ. En este estudio, el empleo del t-PA se efectuó con un régimen distinto (*front-loaded*) y se acompañó de una infusión de heparina endovenosa continua a diferencia de la aplicación subcutánea empleada en los otros dos ensayos.

Pero los citados estudios GISSI-2 e ISIS-3 también examinaron la hipótesis de que el agregado de heparina a la combinación de EQ y aspirina sería beneficioso en términos de reducción de eventos fatales y no fatales luego de un IAM.

ABREVIATURAS

EQ	Estreptoquinasa
IAM	Infarto agudo de miocardio
t-PA	Activador tisular del plasminógeno
HNF	Heparina no fraccionada
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
ECG	Electrocardiograma

¿Cuáles fueron los resultados del agregado de heparina a la EQ en dichos estudios?

La respuesta es en principio negativa. En el GISSI-2 el punto final combinado (muerte más daño ventricular severo) tuvo una incidencia del 22,8% en el grupo tratado con EQ *versus* 22,2% en el grupo tratado con EQ más heparina (12.500 U por vía subcutánea cada 12 h comenzando a las 12 horas de la infusión del trombolítico). Se observó asimismo una reducción de los eventos isquémicos recurrentes del 10% con la heparina que sólo alcanzó una significación estadística limítrofe. (5)

En el estudio ISIS-3 se observó en forma similar una tendencia a la disminución de reinfarto y muerte con el agregado de heparina (subcutánea dos veces por día empezando a las 4 horas del trombolítico) pero sin que alcanzara significación estadística. (6)

Sin embargo, un análisis más detallado de ambos estudios brinda algunos resultados que pueden resultar de interés.

Cuando se analizan en conjunto los resultados de los dos megaestudios, la tasa de reinfarto resultó del 2,39% con aspirina *versus* el 2,81% con aspirina y heparina agregadas al trombolítico si se analiza solamente el período de tratamiento con la heparina (días 0-7), que da por resultado un valor de $2p < 0,01$. En forma similar, durante ese período se observó una reducción de la mortalidad a favor de la heparina (7,3% *versus* 6,8%; $2p < 0,01$). El beneficio estaría en el orden de 5 muertes prevenidas por cada 1.000 pacientes tratados. De todas formas, el beneficio inicial se pierde en los días posteriores de forma tal que al cabo de 35 días las diferencias pierden su significación estadística. (7)

De un estudio previo, de enorme trascendencia en la cardiología, ISIS-2, que analizó la eficacia de la estreptoquinasa y de la aspirina en el IAM, también podemos extraer algún dato de interés referente a la

heparina, fármaco que no fue incluido en el diseño del estudio. (4) Si se analizan los efectos de la administración de heparina fuera de protocolo, se aprecia una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad, el reinfarcto y el accidente cerebrovascular, tanto en los pacientes que recibieron aspirina como en los que no lo hicieron. (7) El valor de estos hallazgos obviamente es relativo al no haber sido aleatorizada la indicación de la heparina.

Algunos conceptos fisiopatológicos

La administración de agentes fibrinolíticos, incluida la EQ, se asocia con un estado hipercoagulable posterior debido básicamente a la activación de la trombina. Es sabido que la trombina es el más poderoso estimulante de la agregación plaquetaria y que esta sustancia no es inhibida por la aspirina pero sí por la heparina. Por lo tanto, el agregado de heparina debería ser útil, si no para aumentar la tasa de reperfusión, sí al menos para reducir la incidencia de reoclusión pos-EQ. (8, 9)

La reoclusión coronaria es un fenómeno importante luego de la trombólisis. Se ha demostrado un aumento significativo de la mortalidad (alrededor del doble) si se produce una reoclusión coronaria luego de una trombólisis exitosa así como un riesgo mayor de reinfarcto y eventos isquémicos recurrentes tanto en el corto como en el largo plazo. (10, 11)

En el caso de la EQ, el estudio GUSTO-1 encontró una tasa de reoclusión del 6,4% para la combinación EQ / heparina subcutánea y del 5,5% para la combinación EQ / heparina endovenosa, al comparar la angiografía coronaria a los 90 minutos con otra efectuada a los 5-7 días. No hubo diferencias a los 90 minutos, 180 minutos, 24 horas y 5-7 días en las cifras de reperfusión coronaria en la comparación de las dos modalidades de administración de la heparina. (12) Durante el año siguiente al empleo de trombolíticos en el IAM, la reoclusión llega a cifras del orden del 30%. (13)

Por lo tanto, los esfuerzos por reducir la incidencia de reoclusión posttrombólisis aparecen ampliamente justificados.

¿Todas las heparinas son iguales?

Hasta aquí todos los conceptos vertidos han hecho referencia a la "clásica" heparina no fraccionada (HNF). Pero, como es de amplio conocimiento, desde hace años se ha venido desarrollando un nuevo grupo de heparinas conocidas como *de bajo peso molecular* (HBPM). Las tres más estudiadas en el contexto de la enfermedad coronaria han sido la enoxaparina, la nadroparina y la dalteparina. Estas sustancias consisten en fragmentos de HNF producidos por procesos de despolimerización que resultan en cadenas con un peso molecular de alrededor de 5.000. Ambos tipos de heparinas ejercen su acción anticoagulante mediante la activación de la antitrombina plasmática. La diferencia fundamental entre ambos tipos de heparinas radica en su capacidad relativa de inhibir la trombina

y el factor X del plasma. Las HBPM tienen mayor actividad inhibitoria sobre el factor X que sobre la trombina, mientras que la HNF ejerce una acción similar sobre ambas. La relación de actividad anti-Xa / anti-IIa es de 3,8 para la enoxaparina, 3,6 para la nadroparina y 2,7 para la dalteparina. (14)

Al tener menor unión a proteínas plasmáticas, la respuesta anticoagulante de las HBPM es más predecible; al unirse menos al endotelio, su biodisponibilidad mejora, y al presentar menor tendencia a unirse a los macrófagos su vida media se prolonga, siempre en comparación con la HNF.

La eficacia de las HBPM en el contexto de la angina inestable y el infarcto sin supradesnivel del segmento ST es actualmente una verdad incontrovertible. Los distintos tipos de HBPM que se han comparado con la HNF han resultado tan eficaces como ésta, y en el caso específico de la enoxaparina, resultó más eficaz aún para la prevención de nuevos eventos isquémicos. (15-18) Esto, sumado a la practicidad de su aplicación, ha determinado su gran aceptación por parte de la comunidad médica en diferentes regiones del mundo. (19)

En el contexto del IAM se ha comunicado que la HBPM es tanto o más efectiva que la HNF para aumentar la tasa de reperfusión y disminuir la reoclusión cuando como fibrinolítico se emplea el activador tisular del plasminógeno. (20) Un estudio importante, ASSENT-3, demostró que la combinación tenecteplase-enoxaparina es superior a la combinación tenecteplase-HNF para reducir un punto final compuesto por reinfarcto, muerte o isquemia refractaria a los 30 días (11,4 % *versus* 15,4%; $p = 0.0001$), sin que se observara un exceso de sangrado. (21)

Estreptoquinasa y heparina de bajo peso molecular: la evidencia

La siguiente pregunta para formularse es la siguiente: ¿Existe evidencia acerca de la combinación de EQ con HBPM en el contexto del IAM? La respuesta es afirmativa.

En 1996, Glick y colaboradores realizaron un pequeño pero interesante estudio con un centenar de pacientes ingresados en unidad coronaria con diagnóstico de IAM con supradesnivel del segmento ST tratados con EQ e infusión de HNF durante 5 días. (22) Al quinto día, al suspenderse la heparina endovenosa se asignaron a tratamiento con HBPM (enoxaparina 40 mg/día) durante 25 días o a un grupo control. A los 30 días la incidencia de reinfarcto fue del 4,6% en el grupo tratado *versus* el 20% en el grupo control ($p = 0,02$), diferencia que se mantuvo a los 6 meses de seguimiento (4,6% *versus* 21,6%; $p = 0,01$). No se registraron episodios de hemorragias mayores en ningún paciente.

Este estudio presenta varias limitaciones que sólo permiten calificarlo como "generador de hipótesis". En primer lugar, la muestra es demasiado pequeña ($n = 103$). Segundo, carece de un diseño doble ciego controlado con placebo. Tercero, la incidencia de reinfarcto observada en el grupo control es demasiado elevada

probablemente por efecto del azar. Finalmente, la dosis de enoxaparina utilizada fue escasa, ya que la dosis terapéutica actualmente aceptada es de 1 mg/kg cada 12 horas. A pesar de esto, se halló un efecto terapéutico estadísticamente significativo.

Era necesario, pues, diseñar un estudio más grande, controlado con placebo, y que empleara una dosis más de adecuada de HBPM. Este ensayo se ha publicado recientemente, recibió el nombre de estudio **AMI-SK**, y se llevó a cabo en los países de Canadá, Alemania, Hungría, Polonia y España. (23)

Este estudio aleatorizó 496 pacientes con IAM tratados con EQ a recibir un bolo intravenoso de 30 mg más inyecciones subcutáneas (1 mg/kg c/12 h) de enoxaparina o placebo durante un promedio de 5 días, comenzando junto con la administración de EQ. El punto final primario del estudio fue la permeabilidad angiográfica de la arteria responsable al octavo día. Los puntos finales secundarios fueron: la tasa de reperfusión exitosa basada en el ECG, el tamaño enzimático del infarto y la incidencia de muerte, reinfarto y angina recurrente a 30 días.

Los resultados angiográficos mostraron un mayor grado de permeabilidad (TIMI-3) de la arteria responsable en el grupo tratado con HBPM (70,3% versus 57,8%; $p = 0,01$) (Figura 1).

La resolución del ECG a los 90 minutos como signo de reperfusión también fue más elevada con la heparina: el 62,4% de los pacientes tuvo disminución parcial o completa del supradesnivel del segmento ST contra el 49% del grupo placebo ($p = 0,01$).

Los resultados clínicos se muestran en la Tabla 1. Se observa una reducción significativa del triple punto final (muerte, reinfarto y angina recurrente) a favor de la enoxaparina. Esta diferencia se da a expensas fundamentalmente de la incidencia de reinfarto. No se apreciaron diferencias significativas en lo que se refiere al tamaño del IAM o a la fracción de eyección.

Finalmente, la asociación EQ-heparina resultó segura ya que no se registraron diferencias estadísticamente significativas en comparación con los controles

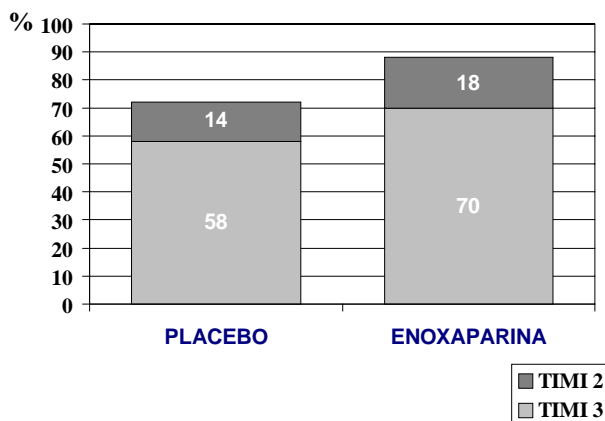


Fig. 1: Estudio AMI-SK. Permeabilidad a 8 días

Tabla 1
Estudio AMI-SK. Eventos clínicos a 30 días

	Enoxaparina	Placebo	p
Nº de pacientes	253	243	
Muerte (%)	6,7	7	NS
Reinfarto (%)	2,4	7,4	0,01
Muerte o reinfarto (%)	9,1	13,2	0,15
Muerte, reinfarto o angina (%)	13,4	21	0,03

en hemorragias mayores, necesidad de transfusión o accidente cerebrovascular.

A modo de epílogo

Para que un nuevo tratamiento sea exitoso siempre deben cumplirse varias condiciones: a) que sea eficaz, b) que sea seguro, c) que su costo económico guarde relación con el beneficio potencial y d) que sea aceptado por la comunidad médica. Tratamientos que no cumplan con las dos primeras condiciones (medicina basada en la evidencia) no pueden (ni deben) incorporarse a la práctica médica. Pero aun aquellos que sí lo hagan (eficaces y seguros) tampoco se incorporarán al arsenal terapéutico si su costo es demasiado elevado o si por cualquier razón (sea lógica o no) los profesionales se resisten a incorporarlo. Dos ejemplos en cardiología podrían ser los antagonistas de los receptores IIb-IIIa y los agentes antitrombóticos de acción directa (hirudina, hirulog, etc.) en los síndromes coronarios agudos. Si bien existe evidencia de que estos fármacos brindan un beneficio, la magnitud de éste en relación con su elevado costo económico hace que su empleo sea muy reducido en todo el mundo. (19, 24)

¿Qué ocurre con las HBPM? Hemos visto cuál es la evidencia existente hasta el momento acerca de la asociación con la EQ. Sería aventurado de mi parte en este momento recomendar su empleo sistemático. Falta al menos un ensayo más grande, que confirme y amplíe los hallazgos del comentado estudio AMI-SK, con un diseño que permita evaluar con potencia estadística suficiente su eventual impacto, fundamentalmente sobre la mortalidad del IAM.

Pero, por otra parte, la información que nos brindan los registros tanto nacionales como internacionales acerca del empleo de las heparinas de bajo peso molecular en los síndromes coronarios agudos es clara y contundente en el sentido de que la comunidad médica las ha aceptado ampliamente incorporándolas a la práctica diaria en forma paulatina pero sostenida, en muchos casos reemplazando a la vieja heparina no fraccionada. (19, 24).

Por lo tanto, me atrevo a concluir que si la evidencia final aparece, la incorporación del esquema EQ-HBPM será prácticamente inmediata por parte de la comunidad médica cardiológica, con el consiguiente beneficio para una enorme cantidad de pacientes que en todo el mundo sufren un IAM y acceden a centros de cualquier nivel de complejidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Mauro V, Charask A, Gitelman P, Salzberg S, Bruno C, Prieto N y col. Estudio comparativo de la evolución del infarto de miocardio en los últimos 14 años en la Argentina. Conductas terapéuticas. *Rev Argent Cardiol* 2001;69:591-601.
2. Piombo A, Salzberg S, Lowenberg T, Grasso C, Finaret B, Golub S y col. Epidemiología del infarto agudo de miocardio en los hospitales públicos de la Capital Federal. *Rev Argent Cardiol* 1999;67:201-7.
3. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'infarto miocardico (GISSI). *Lancet* 1986;2:397-402.
4. [No authors listed] Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-60.
5. [No authors listed] GISSI-2: A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1990;336:65-71.
6. [No authors listed] ISIS-3: A randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992;339: 753-70.
7. Collins R, Peto R, Baigent C, Sleight P. Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:847-60.
8. Reganon E, Ferrando F, Vila V, Villa P, Martínez-Sales V, Fayos L, et al. Increase in thrombin generation after coronary thrombolysis with rt-PA or streptokinase with simultaneous heparin versus heparin alone. *Haemostasis* 1998;28:99-105.
9. Hoffmeister HM, Szabo S, Kastner C, Bayer ME, Helber U, Kazmaier S, et al. Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: Comparison of procoagulant effects of streptokinase and alteplase regimens with focus on the kallikrein system and plasmin. *Circulation* 1998;98:2527-33.
10. Ohman EM, Califf RM, Topol EJ, Candela R, Abbottsmith C, Ellis S, et al. Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction: TAMI Study Group. *Circulation* 1990;82:781-91.
11. Brouwer MA, Bohncke JR, Veen G, Meijer A, van Einege MJ, Verheugt FW, et al. Adverse long-term effects of reocclusion after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1440-4.
12. [No authors listed] The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993;329:1615-22.
13. Meijer A, Verheugt FW, Werter CJ, Lie KI, van der Pol JM, van Einege MJ, et al. Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis: A prospective placebo-controlled angiographic study. Results of the APRICOT Study. *Circulation* 1993;87:1524-30.
14. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337:688-98.
15. [No authors listed] Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet* 1996;347:561-8.
16. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, Cerda MA, Duronto EA, Garcia DN, et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:313-8.
17. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation* 1997;96:61-8.
18. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, 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;337:447-52.
19. Fox KA, Goodman SG, Klein W. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23:1177-89.
20. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, Knudtson M, Draoui Y, Regalado L, et al. Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: Second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation* 2001;104:648-52.
21. [No authors listed] Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-13.
22. Glick A, Kornowski R, Michowich Y, Koifman B, Roth A, Laniado S, et al. Reduction of reinfarction and angina with use of low-molecular-weight heparin therapy after streptokinase (and heparin) in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;77:1145-8.
23. Simoons M, Krzemińska-Pakula M, Alonso A, Goodman S, Kali A, Loos U, et al. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. The AMI-SK study. *Eur Heart J* 2002;23:1282-90.
24. Consejo de Emergencias Cardiovasculares; Sociedad Argentina de Cardiología: Primera Encuesta de Unidades Coronarias por Internet. 2002. Comunicación personal.

FE DE ERRATA

En el artículo "Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica: evaluación clínica y análisis genético de dos familias", publicado en la Revista Nro. 6, vol. 70 del año 2002 se alternaron las instituciones de dos autores. *Donde dice:* Silvia G Priori: Servicio de Cardiología Pediátrica, HIGA Dr. José Penna, Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires, Argentina, *debió decir:* Molecular Cardiology, IRCCS, Fondazione Salvatore Maugeri, University of Pavia, Pavia, Italy, y *donde dice:* Cesar A. Comezana: Molecular Cardiology, IRCCS, Fondazione Salvatore Maugeri, University of Pavia, Pavia, Italy, cuando *debió decir:* Servicio de Cardiología Pediátrica, HIGA Dr. José Penna, Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires, Argentina