

# Anticoagulación en el infarto agudo de miocardio

ADRIANA A. BEL\*, ROXANA CAMPISI, SILVIA CAPUTO

Coordinador: ANDRES AHUAD

Sanatorio Güemes, Buenos Aires

\* Para optar a Miembro Adherente de la Sociedad Argentina de Cardiología

**El papel de la heparina en pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con fibrinolíticos se analizó en dos trabajos (GISSI II, ISIS 3) sin demostrar disminución de la mortalidad. El régimen utilizado es considerado por muchos inadecuado. Varios trabajos demostraron utilidad de la heparina endovenosa luego de fibrinolíticos en el mantenimiento de la permeabilidad arterial; los mismos no evaluaron mortalidad. La heparina luego de angioplastia parece fisiopatológicamente lógica para evitar la reestenosis pero no existen trabajos que lo avalen. En el tratamiento del trombo mural, 25.000 UI de heparina subcutánea son útiles; su uso en la prevención del mismo es controvertido.**

El infarto agudo de miocardio (IAM) es uno de los problemas de salud más serios de la sociedad. A pesar de los considerables avances en el tratamiento, la mortalidad todavía resulta alta.

A comienzos de la década de 1960 se introdujeron las unidades coronarias con el fin de controlar la alta mortalidad mediante una mejor detección y tratamiento de las alteraciones del ritmo cardíaco. La mortalidad hospitalaria disminuyó, pero la global debida a enfermedades coronarias se modificó poco, ya que la mayoría de los pacientes que mueren por IAM lo hacen en las primeras horas después del comienzo de los síntomas, a menudo antes de haber recibido atención médica.<sup>1</sup>

En años recientes, se centró el interés en la búsqueda de aquellas medidas que pudieran limitar el desarrollo de necrosis miocárdica y reducir el área comprometida, ya que en definitiva será el tamaño final del infarto el responsable directo del desarrollo de la falla de bomba.

El mecanismo productor del infarto es consecuencia de la oclusión anatómica o funcional de un vaso coronario epicárdico que produce isquemia miocárdica en el área dependiente y, en caso de persistir, necrosis. El área comprometida dependerá del vaso responsable del infarto y de acuerdo con la extensión determinará diferentes grados de falla de bomba.<sup>2</sup>

Sumado al tamaño del IAM, el compromiso del ventrículo derecho, los trastornos de conducción o las complicaciones mecánicas, constituyen otros factores productores o agravantes de la caída del volumen minuto.<sup>2</sup>

Si bien la asociación entre aterosclerosis coronaria e infarto de miocardio se conoce desde hace tiempo, la patogenia del IAM fue tema de discusión en época reciente. La controversia se ha resuelto a partir de coronariografías efectuadas en las primeras horas y a los pocos días del IAM y de estudios patológicos, incluyendo coronariografías *post-mortem*. Al parecer, todos los síndromes coronarios inestables (IAM, angor inestable y muerte súbita cardíaca) podrían tener una patología coronaria subyacente similar, es decir, placas ateroscleróticas complicadas e inestables con grados variables de trombosis y obstrucción coronaria superpuestas.<sup>1</sup>

La oclusión aguda total de una arteria coronaria epicárdica es la responsable del IAM tipo Q;<sup>2,3</sup> por lo tanto podemos definir a éste como un área localizada de necrosis confluyente, que involucra en algún punto a todo el espesor del miocardio y ocurre en la distribución de una coronaria mayor.<sup>1</sup> A esta situación se arriba como resultado de una serie de mecanismos que comienzan a partir de un estímulo difícil de establecer, probablemente no único, que produce una lesión en el endotelio de la placa ateromatosa. Este daño podrá ser más o menos grave y aparentemente la magnitud de este accidente podría determinar, según Fuster y colaboradores, el grado de trombosis hasta llegar a la oclusión total. La exposición de material trombotico desde el interior del vaso hacia la luz determinará la activación plaquetaria.<sup>2</sup>

La necrosis comienza en el subendocardio y va progresando en un frente de onda hacia el

subepicardio en las primeras horas. El concepto de coexistencia de miocardio necrótico con un área isquémica y viable ha dado fundamento a las estrategias de "protección del miocardio isquémico" que a través de la modificación del metabolismo miocárdico intentan retrasar o evitar la necrosis.<sup>4</sup> Al cesar el flujo anterógrado, el miocardio recurre a sus escasas reservas de glucógeno y luego, en forma directa, de adenosintrifosfato.

El 80% del consumo de oxígeno miocárdico es requerido por la actividad contráctil condicionada por los clásicos determinantes mayores (estrés parietal, frecuencia cardíaca y contractilidad). Los beta-bloqueantes y los bloqueantes cálcicos actúan reduciendo el consumo de oxígeno y por lo tanto la progresión de la necrosis, sobre todo en aquellos modelos experimentales en los que se restituye el flujo anterógrado en las primeras horas, lo que se asemejaría en la clínica al tratamiento trombolítico o a la angioplastia (ATC).

Una vez restablecido el flujo anterógrado, el objetivo será mantenerlo en el tiempo, ya que la reoclusión se asocia con reinfarcto y deterioro clínico. Los factores que predisponen a la re-trombosis son: 1) lisis inadecuada de coágulos con trombo intraluminal persistente que actúa como un nido para la formación de nuevos trombos y 2) estenosis residual de alto grado.<sup>1</sup>

Se han estudiado la ATC temprana, el tratamiento antiagregante plaquetario, el uso de anticoagulantes (heparina) y las infusiones trombolíticas prolongadas en un esfuerzo por prevenir la reoclusión.

Otro punto a considerar son aquellos infartos tipo Q en los que no se restituye el flujo anterógrado por cualquiera de los mecanismos antes señalados, que determinan un área importante de compromiso necrótico. Estos pacientes tienen alta incidencia de complicaciones tales como falla de bomba por compromiso de la función ventricular, áreas discinéticas que determinan rémora de sangre, lo que conlleva a la formación de trombos murales. A su vez, estos trombos pueden originar embolias periféricas, lo que produciría un compromiso ulterior asociado con el estado general del paciente. Se ha estudiado la utilidad de la heparina en la prevención y/o tratamiento de los trombos antes mencionados.

## OBJETIVOS

En este trabajo se discutirá la utilidad de la heparina: a) en los infartos en los que se restituyó el flujo coronario con fibrinolíticos o angioplastia, y b) en los infartos extensos con alta proba-

bilidad de formación de trombos murales, ya sea en la prevención o en el tratamiento.

## ANTICOAGULACION EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO POSTROMBOLITICOS

La importancia de conocer los mecanismos fisiopatológicos del IAM relacionados con el accidente de placa aterosclerótica puede comprenderse al observar los resultados en los estudios multicéntricos que utilizaron tanto la estreptoquinasa como la aspirina en la fase hiperaguda del IAM. En ambos casos se actuó en base a un pensamiento fisiopatológico, lo que significa mucho más que la simple evaluación de un método o una droga y su efecto sobre la supervivencia o evolución clínica.<sup>5</sup>

El papel de la heparina en pacientes con IAM tratados con fibrinolíticos fue analizado en dos grandes trabajos metodológicamente bien realizados y con un número adecuado de pacientes.

Ellos son: 1) GISSI II (12.490 pacientes), que comparó la eficacia de la estreptoquinasa (1.500.000 UI intravenosas en 30 a 60 minutos) y alteplasa (100 mg intravenosos en 3 horas) en pacientes con infarto dentro de las 6 horas del inicio de los síntomas. Los pacientes fueron randomizados para recibir o no heparina (12.500 UI subcutáneas cada 12 horas), comenzando 12 horas después del inicio del goteo de fibrinolíticos.<sup>6</sup> La rama Internacional del estudio (20.891 pacientes, de los cuales 12.490 pertenecen al GISSI II) comparó la eficacia de la estreptoquinasa *versus* el alteplasa con heparina o sin ésta.<sup>7</sup>

2) ISIS 3: analizó la eficacia de la estreptoquinasa, t-PA y APSAC con heparina o sin ésta, a igual dosis de heparina que en los dos trabajos anteriores pero administrada a partir de las 4 horas del comienzo de la infusión de fibrinolíticos.<sup>8</sup>

Los regímenes con 12.500 UI de heparina subcutánea cada 12 horas han demostrado ser eficaces (como se explicará más adelante) para la prevención de trombos murales en el infarto anterior. A partir de estos trabajos se decidió la dosis y la vía de administración de la heparina en los estudios antes mencionados.<sup>9, 10</sup>

Ninguno de los tres trabajos logró demostrar diferencias estadísticamente significativas a favor de un fibrinolítico en particular, a pesar de las diferencias antes descriptas.<sup>6-8</sup> En los pacientes tratados con aspirina, la heparina no demostró ser capaz de modificar la incidencia de reinfarcto probablemente debido a su baja incidencia. En cuanto a la eficacia en términos

de modificación de mortalidad, la estreptoquinasa sola tuvo una mortalidad de 9,2% *versus* 7,9% para la combinación estreptoquinasa-heparina; en cambio, el t-PA solo tuvo una mortalidad de 8,7% *versus* 9,2% para t-PA-heparina (los valores antes indicados tanto para estreptoquinasa como para t-PA no tuvieron significación estadística). Una probable explicación para el aumento de mortalidad de la combinación t-PA-heparina sería que el agregado tardío de heparina no otorgaría beneficios sobre el mantenimiento de la perfusión coronaria y agregaría los riesgos propios del anticoagulante. Cuando el GISSI II comparó la mortalidad del grupo heparina *versus* grupos sin heparina los resultados fueron 8,3% *versus* 9,3%, sin alcanzar significación estadística.<sup>6</sup>

El agregado de heparina al tratamiento fibrinolítico acentúa los riesgos de hemorragia. En el GISSI II el agregado de heparina duplicó el número total de hemorragias (10,6% en el grupo heparina *versus* 5,9% en el grupo que no recibió ésta); el número de hemorragias mayores no tuvo diferencias significativas (heparina 1,05% *versus* no heparina 0,6%); alcanzó significado estadístico en las hemorragias menores (heparina 9,6% *versus* no heparina 5,3%).<sup>6</sup> En el estudio Internacional las hemorragias mayores alcanzaron significación estadística (heparina 1,0% *versus* no heparina 0,5%).<sup>7</sup> En el ISIS 3 también se observó un aumento total de las hemorragias menores (heparina 6,4% *versus* no heparina 3,9%) y mayores (1,1% en heparina *versus* 0,8% en no heparina). Ambas tuvieron significación estadística.<sup>8</sup>

En cuanto a los accidentes cerebrovasculares (ACV), en especial las hemorragias intracerebrales, su valoración es difícil, ya que los pacientes con infarto sin fibrinolíticos tienen por sí mismos una incidencia del 1% de ACV hemorrágico.<sup>11</sup> En el GISSI II, los ACV totales fueron de 0,9% para estreptoquinasa y 1,1% para rt-PA (diferencia no significativa). Comparando el grupo heparina con el no heparina, fue 1% para cada uno. Si se separa el grupo de ACV isquémico del hemorrágico, nos encontramos con los siguientes resultados:

Estreptoquinasa	t-PA	Heparina	No heparina	
0,25 %	0,3 %	0,3 %	0,3 %	ACV hemorrágico
0,4 %	0,4 %	0,4 %	0,4 %	ACV isquémico
0,25 %	0,4 %	0,4 %	0,4 %	ACV indefinido

Por lo tanto el agregado de heparina no aumentó el número total de ACV ni las hemorragias intracerebrales.<sup>6</sup>

En el grupo de estudio Internacional el número total de ACV fue mayor en el grupo rt-PA (1,36%) *versus* estreptoquinasa (0,9%) (diferencia significativa), pero no hubo diferencias con el agregado de heparina (el aumento de ACV total en el grupo rt-PA en este estudio fue a expensas de episodios indeterminados).<sup>7</sup>

En el ISIS 3 la incidencia de ACV fue 1,04% para estreptoquinasa; 1,39% para rt-PA y 1,26% para APSAC, con 0,32%, 0,66% y 0,55% de ACV hemorrágico probable o definido, respectivamente.

Comparando los tres tratamientos, el rt-PA con respecto a estreptoquinasa produce un aumento estadísticamente significativo de cualquier tipo de ACV.

En cuanto a la heparina, fue indicada una incidencia mayor de ACV hemorrágico probable o definido (0,56% heparina *versus* 0,4% no heparina). Otros tipos de ACV no tuvieron diferencias ni aun considerando el número total de eventos.<sup>8</sup>

Resumiendo, digamos que ni el GISSI II ni el grupo de estudio Internacional ni el ISIS 3 lograron demostrar disminución de la mortalidad con el agregado de heparina; tuvieron además un aumento significativo del total de hemorragias aunque no aumentaron los ACV hemorrágicos, excepto en el ISIS 3, donde se incrementaron los eventos hemorrágicos probables o definidos.<sup>6-8</sup>

A partir de estos resultados se ha generado una intensa controversia, ya que basados en las conclusiones antes mencionadas muchos opinan que no se justifica el agregado de heparina a los fibrinolíticos, mientras que otros objetan el valor de los resultados, ya que no consideran adecuada ni la dosis ni la vía de administración de heparina.

De hecho, el riesgo relativo de eventos trombóticos cuando la heparina tiene concentración inadecuada en sangre está notablemente aumentado.<sup>11</sup> Si bien repetimos que las dosis subcutáneas de 12.500 UI de heparina 2 veces por día son útiles para prevenir los trombos murales,<sup>9,10</sup> no tienen que ser necesariamente efectivas para prevenir la reoclusión coronaria. Se ha demostrado que dosis subcutáneas de 30.000 UI de heparina resultaron inadecuadas para proveer anticoagulación en la mayoría de los pacientes infartados que recibieron fibrinolíticos.<sup>12</sup> La heparinización debe ser realizada con un bolo de heparina intravenosa para bloquear

el *clearance* por saturación celular y evitar que la concentración de heparina en sangre se mantenga en niveles bajos, y debe ser seguida de infusión intravenosa continua o eventualmente con dosis subcutáneas cada 8 horas controlada con KPTT. En consecuencia, no existe una dosis única recomendada y la anticoagulación debe ser personalizada para cada paciente y suficiente para alcanzar un KPTT de 1,5 a 2 veces el basal o una concentración plasmática de heparina mayor que 0,2-0,4 UI por mililitro.<sup>11</sup>

Por otro lado, se ha demostrado que aquellos pacientes que recibieron estreptoquinasa en el infarto, comparados con sujetos con infarto sin fibrinolíticos previos, requirieron una mayor cantidad de heparina ( $37.755 \pm 1.516$  UI/día *versus*  $30.294 \pm 1.089$  UI/día), tardaron más días para alcanzar rango adecuado de anticoagulación ( $5 \pm 0,4$  días *versus*  $3 \pm 0,2$  días) y a pesar de lo antedicho su KPTT fue en promedio más bajo que el de los pacientes que no habían recibido fibrinolíticos ( $87 \pm 5''$  *versus*  $101 \pm 6''$ ).<sup>13</sup>

Como consecuencia de todos estos datos podríamos admitir que es altamente probable que la mayoría de los pacientes incorporados en las investigaciones antes mencionadas no tuvieron rangos adecuados de anticoagulación. En estos trabajos también se falló en demostrar diferencia significativa a favor de algún fibrinolítico.

La eficacia de los diferentes fibrinolíticos se ha comparado en numerosos trabajos. Uno de ellos comparó estreptoquinasa *versus* rt-PA. El porcentaje de reperfusión a los 90 minutos fue del 62% para rt-PA *versus* 31% para estreptoquinasa cuando los dos grupos fueron tratados dentro de un rango de tiempo medio de 4,8 horas.<sup>14, 15</sup> Otro estudio comparó el porcentaje de reperfusión coronaria alcanzado a los 90 minutos en pacientes tratados con estreptoquinasa o rt-PA con menos de 6 horas de evolución de sus síntomas. Los resultados fueron del 70% para rt-PA y 55% para estreptoquinasa.<sup>16</sup> También se comparó APSAC *versus* estreptoquinasa sin demostrar diferencias significativas entre las dos drogas, aunque el APSAC reveló una tendencia a lograr reperfusión más temprana.<sup>17</sup> Otro comparó APSAC *versus* rt-PA no demostrando diferencias significativas, ya que a las 24 horas el porcentaje de reperfusión fue de 90% *versus* 85% respectivamente.<sup>18</sup>

Como se puede observar, cuando se comparan rt-PA y estreptoquinasa el porcentaje de reperfusión arterial a los 90 minutos es mayor a favor de rt-PA, pero si hacemos la misma comparación a las 24 horas el porcentaje de reperfusión es si-

milar (alrededor del 53% para los dos grupos).<sup>18</sup> Se deduce fácilmente que el rt-PA alcanza mayor porcentaje de reperfusión inicial y más temprano que la estreptoquinasa, pero a las 24 horas esta diferencia a favor del rt-PA se pierde. Si recordamos el mecanismo de acción de estos dos fibrinolíticos comprenderemos lo que ocurre. Puesto que el rt-PA es tromboespecífico, actuaría con rapidez sobre el trombo arterial logrando una pronta reperfusión inicial, pero dado que su vida media es corta y su acción sistémica escasa, los descensos de rt-PA en plasma expondrían a la arteria reperfundida con endotelio vascular lesionado y fibrina residual a la retrombosis. En cambio la estreptoquinasa, si bien actúa más lentamente, ya que requiere generar cambios sistémicos, tiene vida media más larga y tras su desaparición quedaría un efecto lítico residual que sólo se perdería horas después, cuando los valores de fibrinógeno comienzan a ascender para llegar a valores normales.

Independientemente de lo expuesto, el porcentaje medio de reoclusión descrito en los diferentes trabajos es de un 15 a un 20%.<sup>3, 4, 11</sup> Los trabajos mencionados no evaluaron mortalidad sino exclusivamente capacidad de reperfusión de cada trombolítico.

Existen varios trabajos que evalúan el beneficio que se logra con el agregado de heparina sobre el porcentaje de reperfusión y el mantenimiento de la misma. Bleich randomizó 84 pacientes que recibieron rt-PA; a 42 se les agregó 5.000 UI de heparina en bolo más 1.000 UI por hora, controlado por KPTT hasta alcanzar un valor de 1,5 a 2 veces el basal. Se realizó coronariografía a las 55 horas en promedio del inicio del cuadro. El objetivo principal fue observar qué porcentaje de arterias permanecían abiertas; los resultados fueron 71% de arteria permeable para rt-PA más heparina *versus* 44% para rt-PA solo.<sup>19</sup> Puesto que por otro trabajo se demostró que a los 90 minutos el porcentaje de permeabilidad es igual con heparina o sin ésta, la diferencia hallada debe ser considerada dependiente de efecto heparínico.<sup>11</sup> En cuanto a las hemorragias, hubo un aumento del número total de éstas, aunque sólo alcanzó valor estadístico el incremento de las hemorragias leves. Sin embargo, este trabajo no estableció la permeabilidad arterial antes de dar heparina (por ende, cada arteria no tiene comparación contra sí misma) ni incluyó la administración de aspirina (una droga que hoy tiene un lugar inexcusable en el tratamiento del infarto).<sup>18</sup>

Otros dos trabajos con mayor número de pacientes también usaron heparina a las dosis

antes descriptas. Ross realizó cinecoronariografía entre las 7 y 24 horas para establecer el porcentaje de permeabilidad de recanalización arterial sin heparina utilizando 80 mg de aspirina por día. Repitió la cinecoronariografía entre los 7 y 10 días, observando los siguientes resultados: grupo heparina 82% de arteria abierta, grupo sin heparina 52% (estadísticamente significativa).<sup>20</sup>

El grupo Cooperativo Europeo ECSG también utilizó aspirina (dosis inicial 250 mg y luego 75 a 125 mg día por medio). Realizó una coronariografía a los 4 días en promedio, observándose los siguientes resultados: grupo heparina 87% de arteria abierta, grupo sin heparina 75% (estadísticamente significativa).<sup>21</sup>

Sobre la base de estos trabajos podemos concluir que cuando se usa rt-PA la adición de heparina tiene un efecto beneficioso, manteniendo los porcentajes de reperfusión inicial de rt-PA. Aún no se estableció si el mantenimiento de la reperfusión con heparina disminuye la mortalidad.

Con respecto a la asociación de estreptoquinasa con heparina, se ha realizado un estudio con 53 pacientes a quienes se les efectuó cinecoronariografía inmediata a la infusión de estreptoquinasa y 14 días después. De los 53 pacientes, 39 habían reperfundido; de éstos, el 100% del grupo heparina tenía arteria permeable a los 14 días y sólo el 59% del grupo sin heparina. De los 14 pacientes que no reperfundieron al inicio con estreptoquinasa, 38% tenía recanalización tardía en el grupo heparina *versus* ninguno en el grupo no heparina (esto último no alcanzó significación estadística). No hubo diferencias significativas en la hemorragia. Este estudio es demasiado pequeño y sólo evalúa permeabilidad coronaria sin analizar el impacto sobre la mortalidad.<sup>22</sup>

#### **Heparina en el infarto agudo de miocardio tratado con angioplastia transluminal**

Podemos enfocar el tema de la anticoagulación luego de una angioplastia en el contexto de un IAM desde dos ángulos: 1) anticoagulación luego de angioplastia primaria, y 2) anticoagulación luego de angioplastia de rescate.

El objetivo de la misma sería mantener la arteria abierta luego de la recanalización; en otras palabras, evitar la reestenosis.

#### **Reestenosis coronaria luego de la angioplastia**

La reestenosis coronaria continúa siendo la mayor limitación para la aplicación y difusión de la angioplastia transluminal coronaria. Se la

describe como de aparición precoz, entre el primero y cuarto mes posangioplastia, y su mecanismo más difundido era hasta hoy la fibrodisplasia intimal. La incidencia de este fenómeno varía entre el 15 y el 48% y existen diferentes factores que parecen estar vinculados.<sup>24</sup>

Es difícil predecir cuáles pueden ser las distintas implicancias terapéuticas para disminuir la incidencia de reestenosis alejada. Se habló mucho de heparinización, antiagregantes, antagonistas cálcicos, hipolipemiantes, corticoides, inhibidores de la enzima convertidora, procedimientos mecánicos (*stent*, *aterotomía*), y ninguno de ellos demostró hasta el momento cambios en la incidencia de reestenosis, siendo sus resultados muchas veces contradictorios, quizás debido a que la reestenosis puede tener distintos orígenes y mecanismos fisiopatológicos.<sup>25, 26</sup>

Tomando como base un trabajo donde se analizaron los hallazgos angiográficos a las 24 horas posangioplastia, se dividió a los pacientes en tres grupos: a) los que no presentan cambios en el lumen de la arteria dilatada; en ellos la reestenosis tardía se debería sólo a proliferación intimal, por lo cual en estos casos el tratamiento de elección para su prevención serían todas aquellas intervenciones fundamentalmente farmacológicas que inhiben la proliferación celular. b) Pacientes con cambios del lumen arterial a las 24 horas; en ellos al parecer el principal componente de la reestenosis tardía es el recuperado elástico (*recoil*) del vaso dilatado, asociado o no con alteraciones plaquetarias y/o trombóticas, por lo cual las intervenciones indicadas a fin de prevenir la recurrencia deberían ser primariamente mecánicas, relacionadas o no con drogas antitrombóticas y/o antiplaquetarias. c) Pacientes en quienes la dilatación no fue exitosa (síndrome de oclusión aguda silente); en ellos no parece justificada una terapéutica invasiva ulterior y deberían ser manejados clínicamente en forma convencional.

En resumen, a las 24 horas posangioplastia definiríamos dos tipos de terapéutica a fin de prevenir la reestenosis: farmacológica y mecánica, y dado el disturbio endotelial presente, la asociación con terapéutica antitrombótica y antiplaquetaria parece indicada en todos los casos. Por supuesto, estas hipótesis de tratamiento, basadas en observaciones con fundamentos fisiopatológicos, deberán comprobarse en estudios controlados ulteriores.<sup>27</sup>

#### **Heparina en la prevención y tratamiento del trombo de ventrículo izquierdo**

El trombo intramural izquierdo es la primera

causa de embolia arterial en el infarto.<sup>4</sup>

En pacientes fallecidos por infarto, la incidencia del mismo es del 40 % para los que no recibieron anticoagulación y del 25 % en aquellos que sí recibieron dicho tratamiento.<sup>1,4</sup>

La formación de este trombo parece iniciarse por depósitos de plaquetas sobre la superficie endocárdica dañada, acinética o discinética, la cual sufre secundariamente una respuesta inflamatoria por leucocitos. Su génesis es similar a la del trombo arterial, excepto que: 1) existe probablemente menor daño endotelial, lo cual hace que los tres primeros estratos del subendocardio sobrevivan como resultado de la difusión de nutrientes desde la sangre de la cavidad del ventrículo izquierdo (VI); 2) la respuesta inflamatoria del infarto podría tener un papel importante; 3) existe estasis sanguínea en la zona infartada y a menudo se puede observar una región aneurismática, lo cual contribuye de manera significativa a la acumulación de fibrina, lo que explica por qué los anticoagulantes podrían reducir la formación del trombo mural.<sup>4</sup>

La incidencia del trombo mural después del IAM se relaciona con la localización y el tamaño del infarto y con la presencia de aneurisma del VI.

El aneurisma del VI involucra las regiones anterior y apical en el 90 % de los pacientes y por lo regular es el resultado de un IAM antero-septal que compromete el territorio de la descendente anterior. Esta arteria irriga una extensa región del miocardio y característicamente rodea al ápex, el cual es un segmento delgado propenso al infarto, a la acinesia o a la discinesia.<sup>4</sup>

En un estudio prospectivo de más de 1.200 pacientes con IAM se observó que el 40 % con IAM anterior y el 11 % con otras localizaciones de infarto (< 2 %) presentan trombo mural del VI. Además, el 40-50 % de aquellos pacientes que presentan aneurisma del VI (ya sea funcional o anatómico) y el 29 % de los que sufren bloqueo completo de rama izquierda, también desarrollan trombo intraventricular; la presencia de insuficiencia cardíaca duplica el riesgo de trombo mural. A su vez, éste se desarrolla en más del 60 % de los pacientes con IAM anterior extenso.<sup>4</sup>

El trombo mural es detectado por ecocardiografía bidimensional (sensibilidad y especificidad aproximada del 90 %). Algunos autores encontraron que entre un 50-70 % de trombos se desarrollan dentro de las primeras 48 horas del IAM y la mayoría aparece dentro de los 5 a 7 días del evento.<sup>4</sup>

Cerca del 20 % de los trombos murales se re-

suelven en forma espontánea. Existen factores que favorecerían dicha resolución: la reversión de la discinesia apical y la ausencia de cardiomiopatía debida a isquemia.<sup>4</sup>

Un punto importante a discutir es el riesgo de embolización a partir de estos trombos. Los pacientes con trombos detectados por ecocardiografía durante la fase hospitalaria presentan el doble de riesgo de embolización sistémica con respecto a aquellos sujetos sin trombo demostrado. Cuando el trombo es detectado, el riesgo de embolia está relacionado con el tamaño; pequeño (1x1x1 cm), 1,3%; mediano (> 1x1x1 cm pero < 2x2x2 cm), 6%, y grande (> 2x2x2 cm), 13%. Desde luego, el riesgo de embolización es mucho mayor cuando el trombo es móvil, pediculado o protruye dentro de la cavidad del VI.<sup>4</sup>

La incidencia de embolización después del IAM es baja (5-6 %) y es aproximadamente un 10-15 % de la incidencia del trombo de VI; en varios trabajos se observa una reducción de embolias en los pacientes tratados con anticoagulantes.<sup>4</sup> La incidencia de embolias sistémicas en los pacientes con aneurisma de VI también es baja (< 5-6 %) y se aproxima al 10-15 % de la incidencia del trombo mural confirmado en el acto quirúrgico. La mayoría de las embolias sistémicas ocurren en las primeras semanas o en los primeros meses posteriores al IAM. En un estudio se observó que sólo ocurrieron en los pacientes que no recibieron anticoagulantes en el período inmediato al infarto.

Los pacientes con aneurisma ventricular crónico tratados médicamente sin anticoagulantes presentaron un riesgo de embolización muy bajo (0,35 de eventos por cada 100 pacientes/año). Sin embargo, aquellos que presentaron miocardiopatía dilatada con deterioro marcado de la función ventricular tenían una incidencia 10 veces mayor si no recibían anticoagulación. Los individuos con igual cuadro clínico pero anticoagulados no presentaron eventos embólicos.<sup>4</sup>

#### Tratamiento del trombo mural

En un estudio prospectivo que randomizó 221 pacientes con IAM anterior que no recibieron fibrinolíticos, un régimen de 12.500 UI de heparina subcutánea cada 12 horas a partir de su admisión redujo la incidencia de trombo mural en casi el 11 % durante los 10 primeros días de su hospitalización, comparado con un desarrollo del 32 % cuando se administró 5.000 UI de heparina subcutánea cada 12 horas. La incidencia de trombo mural fue del 28 % en los 82 pacientes que recibieron beta-bloqueantes y del

15% en quienes no recibieron dicha terapéutica (p: 0,01). El aumento de la incidencia de trombo mural en el grupo que recibió beta-bloqueantes se relacionó con el efecto inotrópico negativo de esta droga; la terapéutica con mayor dosis de heparina fue igualmente efectiva en los pacientes con tratamiento beta-bloqueante o sin éste. El desarrollo de ACV no hemorrágico durante la internación se presentó en 4 pacientes con dosis baja de heparina y en 1 caso con dosis alta de la misma (p: 0,17).<sup>28</sup>

Durante el seguimiento luego del alta hospitalaria, hubo 4 pacientes (2 en cada grupo) que no presentaron trombo mural al alta y que fueron tratados con anticoagulantes. Estos resultados sugieren la necesidad de anticoagulación prolongada (por lo menos 3 meses) en los pacientes con IAM anterior sin evidencia de trombo mural en el momento del alta. El uso de heparina a dosis de 12.500 UI cada 12 horas durante la hospitalización reduce significativamente la incidencia de trombo mural en los pacientes con IAM anterior, lo cual también fue confirmado en otros estudios prospectivos.

Sin embargo, otros autores no son tan concluyentes en el manejo de la prevención del trombo mural. Más aún, no anticoagulan de rutina a los pacientes con IAM anterior, aun en presencia demostrada por ecocardiograma bidimensional de trombo mural, a menos que: 1) haya ocurrido un evento embólico, o 2) el trombo aparezca en el ecocardiograma con gran movilidad y sea protuberante.

No obstante, es prudente anticoagular entre 3 y 6 meses con warfarina a aquellos sujetos con trombo mural demostrado.<sup>29, 30</sup>

## DISCUSION

Pocos temas han sido más controvertidos que el uso de anticoagulación en el tratamiento rutinario del IAM. El empleo de terapia anticoagulante para retardar el proceso de la oclusión coronaria durante las fases iniciales de la enfermedad ha sido objeto de renovado interés, como resultado del conocimiento de que la trombosis tiene una función importante en la patogénesis del IAM.

El objetivo de la utilización de heparina es mantener permeable la arteria culposa luego de su recanalización con trombolíticos y/o ATC.

No existe definición acerca del uso de heparina como coadyuvante del tratamiento trombolítico; queda claro, sin embargo, que no es útil si se usa en dosis subcutánea sin control de KPTT y tampoco sirve utilizarla en forma tardía (GISSI II, grupo Internacional e ISIS 3). Por otra parte, los trabajos donde se usó heparina

endovenosa asociada a rt-PA o estreptoquinasa son pequeños, no todos bien diseñados y no evaluaron mortalidad sino permeabilidad arterial.

El salvataje del miocardio dependerá tanto de la masa en riesgo como del intervalo entre la oclusión arterial y la reperfusión, así como también del mantenimiento en el tiempo de la arteria recanalizada.

El logro de estos objetivos es el tema de estudio de todos los trabajos realizados hasta hoy. Aún no se ha establecido claramente cómo combinar los diferentes tratamientos para conseguir la máxima eficacia. Probablemente muchos interrogantes quedarán resueltos en el estudio GUSTO. Este trabajo valorará 33.000 pacientes que están siendo randomizados para recibir, con heparina endovenosa o sin ella, estreptoquinasa o rt-PA o estreptoquinasa más rt-PA. Además, se agregará una rama de estreptoquinasa más heparina subcutánea para comparar la eficacia relativa de las vías endovenosa y subcutánea. Se utilizará un régimen de infusión rápida de rt-PA para observar si se correlaciona con reperfusión más temprana y esto con menor área de infarto y menor mortalidad (véase nota final).

Hasta tanto tengamos los resultados de este estudio queda bajo la responsabilidad de cada profesional la adición o no de heparina valorando los elementos a favor y en contra de esta intervención terapéutica en el contexto de cada paciente en particular.

Ahora bien, si admitiéramos que la heparina por vía endovenosa y en dosis adecuada es útil como tratamiento adjunto al fibrinolítico, quedaría por resolver el momento de comienzo de infusión de la misma. Si usamos rt-PA debería administrarse de inmediato al concluir la infusión del mismo, ya que dada antes no demostró ser más efectiva puesto que las dosis tempranas no facilitan el efecto fibrinolítico del rt-PA.<sup>23</sup>

Con respecto a la estreptoquinasa, quizás podría adicionarse heparina cuando el "estado lítico sistémico" comienza a desaparecer, en un intento por evitar la reclusión arterial.

En cuanto a la angioplastia en el IAM, la anticoagulación posterior a ésta se realizaría con el fin de evitar la reestenosis. Aún no se han realizado estudios controlados al respecto, pero sobre bases fisiopatológicas podría asegurarse que la asociación de terapéutica antitrombótica y antiplaquetaria sería adecuada para el mantenimiento de la arteria abierta.

Otro aspecto de la terapéutica anticoagulante está dirigido a la prevención y al tratamiento del trombo mural en los infartos que comprometen

una gran masa miocárdica. Se encuentra aún en discusión la prevención del mismo, mientras que no existirían dudas sobre el tratamiento del trombo objetivado por ecocardiograma.

Nosotros recomendamos, tanto en la prevención como el tratamiento, el uso de heparina en dosis de 25.000 UI subcutáneas por día.

#### Nota

El 3 de mayo de 1993 se conocieron los resultados preliminares del estudio GUSTO. Sobre 41.021 pacientes incorporados, se demostró reducción del riesgo de mortalidad de un 13,6% a los 30 días del IAM con el régimen rt-PA más heparina intravenosa sobre el resto de los grupos analizados (mortalidad 6,3%;  $p < 0,015$ ). Este estudio ha logrado determinar con cuál de los esquemas de tratamiento trombolítico es posible obtener el mejor de los resultados.

*Referencia:* Comunicación Profesor Van de Werf (División de Cardiología, Hospital Universitario, Lovaina, Bélgica), Coordinador del Estudio GUSTO.

#### SUMMARY

In patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy, the role of heparin anticoagulation has been analyzed in two large trials (GISSI II, ISIS 3). These studies have failed to show reduction of mortality rates. Many authors have considered the treatment protocol inadequate. Several studies have proved that intravenous heparin after successful thrombolytic therapy has a beneficial effect in maintaining artery patency; mortality rates were not evaluated. The use of heparin after coronary angioplasty to avoid restenosis seem demonstrated. Subcutaneous heparin (25000 IU) has been proved useful for the treatment of left ventricular mural thrombi; its use to prevent thrombus formation is controversial.

#### BIBLIOGRAFIA

- Eagle K, Haber E et al: La práctica en cardiología (2ª ed), 1991; pp 399-400.
- Kevorkian R et al: Fisiopatología del infarto agudo de miocardio. Rev Arg Cardiol 1991; 59 (Suppl 1): 1-10.
- Braunwald E: Heart Disease, 1992; Vol 2, Cap 39.
- Giuliani E, Fuster V: Coronary Heart Disease, 1991; Vol 1.
- ISIS 2 (Second International Study of Infarct Survival), Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction. Lancet 1988; 2: 525-530.
- GISSI II: A factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12.490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Supervivenza nell Infarto Miocardico. Lancet 1990; 336: 65-71.
- International Study Group: In hospital mortality and clinical course of 20.891 patients with suspected acute myocardial infarction randomized between alteplase and streptokinase with or without heparin. Lancet 1990; 336: 71-76.
- ISIS 3 (Third International Study of Infarct Survival), Collaborative Group: A randomized 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: 1-18.
- Turpie A: Anticoagulant therapy after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990; 65: 20C-23C.
- SCATI (Studio della calciparina nell'angina e nella trombosi ventricolare nell'infarto) Group: Randomized controlled trial of subcutaneous calcium heparin in acute myocardial infarction. Lancet 1989; 80: II-113.
- Szwarc E, Samama M: Drogas trombolíticas. Capítulos de Cardiología 1992; II: 433-458.
- Prins MH, Hirsch J: Heparin as an adjunctive treatment after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1991; 67: 3A-11A.
- Doron Z et al: Partial resistance to anticoagulation after streptokinase treatment for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990; 66: 28-30.
- TIMI Study Group: The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI trial). Phase I, findings. N Engl J Med 1985; 312: 932-936.
- Chesebro JH et al: Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase; clinical findings through hospital discharge. Circulation 1987; 76: 142-154.
- European Cooperative Study Group (ESCG).
- Multicenter patency trial of intravenous anistreplase compared with streptokinase in AMI. Circulation 1991; 83: 126-140.
- A double-blind randomized comparison of anistreplase and alteplase in AMI coronary patency results from the TEAM-3 Study. Circulation 1991; 83 (Suppl): 152A.
- Bleich SD et al: The role of heparin following coronary thrombolysis with tissue plasminogen activator (t-PA) (Abstract). Circulation 1989; 80: II-113.
- Ross AM: For the Heparin Aspirin Reperfusion Trial (HART) investigators: A comparison between heparin and low dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1990; 323: 1433-1437.
- Topol EJ et al: TAMI Study Group: A randomized controlled trial of intravenous tissue plasminogen activator and early intravenous heparin in acute myocardial infarction. Circulation 1989; 79: 281-286.
- Mahan E et al: Heparin and infarct coronary artery patency after streptokinase in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990; 65: 967-972.
- Topol E et al: A randomized controlled trial of intravenous tissue plasminogen activator and early intravenous heparin in acute myocardial infarction. Circulation 1989; 79: 281-286.
- Cardiopatía isquémica. Revista Capítulos de Cardiología 1992; 2 (12): 673-675.
- Corcos T: Randomized trial of diltiazem for prevention of restenosis after PTCA (Abstract). Circulation 1982; 69: 721.
- Thomton MA: Commodin and aspirin in the prevention of recurrence after transluminal angioplasty: A randomized study. Circulation 1984; 69: 721.
- Rodríguez A: Early repeat coronary angiography predicts late restenosis after successful coronary angioplasty. Eur Heart J 1990; 11: 438.
- Giuliani E, Fuster V et al: Coronary Heart Disease, 1991; Vol II, pp 1365-1368.
- Turpie A: Prevention of left ventricular mural thrombus. Am J Cardiol 1989; 64: 41B-43B.
- Braunwald E: Heart Disease, 1992; Vol II, pp 1261-1262.