



Tratamiento médico de los síndromes coronarios agudos

F. J. Ortigosa Aso

SERVICIO DE CARDIOLOGÍA. CLÍNICA PUERTA DE HIERRO. MADRID.

RESUMEN

Los objetivos del tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA) son: 1) Mejoría de los síntomas mediante morfina y tratamiento antianginoso y 2) Prevención de la muerte y de infarto de miocardio (IAM) mediante tratamiento antitrombótico. Deben ingresar los enfermos con cambios electrocardiográficos y/o troponinas elevadas. Hay que administrar oxígeno, nitroglicerina y, si el dolor persiste, morfina. El tratamiento antitrombótico incluye asociaciones variables de cuatro tipos de fármacos: aspirina, clopidogrel, heparinas y antagonistas de los receptores plaquetarios IIa/IIIb. La aspirina reduce el riesgo de muerte e infarto en un 50% en los enfermos con SCA. La dosis inicial debe ser 150-325 mg y la de mantenimiento de 75-160 mg. Ticlopidina reduce la tasa de muerte e infarto a los seis meses en un 13 y 7%, pero no es efectiva en los primeros 15 días por lo que no se recomienda en el SCA. Clopidogrel (75 mg al día) reduce la tasa de muerte/infarto/ictus respecto a la heparina y, asociada a ésta, reduce en un 20% la mortalidad cardiovascular/infarto/ictus, al compararla con la aspirina sola, en enfermos con SCA. Los antagonistas del receptor glicoproteico plaquetario (abciximab, tirofiban y eptifibatide) reducen la mortalidad en un 30% en las primeras 48-92 horas, pero esta reducción no se mantiene al mes ni a los seis meses. Sí reducen la muerte e infarto, a los 30 días, en pacientes con SCA sometidos ICP. La heparina no fraccionada (HNF) mejora los resultados de la aspirina sola y los estudios comparando HNF con dalteparina y nadroparina no muestran diferencias significativas. Sólo se obtienen diferencias, favorables a enoxaparina, al compararse con esta heparina de bajo peso molecular. El tratamiento agresivo (coronariografía y revascularización, si indicada) se reserva para pacientes de alto riesgo (descenso de ST y/o troponinas elevadas) y para enfermos con angina refractaria al tratamiento médico máximo.

Palabras Clave: Síndrome coronario agudo. Infarto de miocardio. Angina inestable.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST está bien establecido. En los otros síndromes coronarios agudos (angina inestable e infarto agudo de

ABSTRACT

Medical management of acute coronary syndromes

The aims in the medical management (drug therapy) of the acute coronary syndrome (ACS) are (1) improvement of the symptoms through the administration of morphine and antianginal therapy, and (2) prevention of death and of acute myocardial infarction (AMI) through antithrombotic therapy. Patients with ECG changes and/or increased troponin levels should be hospitalized. Oxygen and nitroglycerin and –if the pain persists– morphine must be given. The antithrombotic therapy consists of variable combinations of four types of drugs: aspirin, clopidogrel, heparins and platelet IIa/IIIb receptor antagonists. Aspirin reduces the risk of death and AMI by 50% in ACS patients. The initial dose should be 150-325 mg, and the maintenance one 75-160 mg. Ticlopidine reduces the death and infarction rates by 13% and 7% at six months, but it is not effective in the first 15 days so that it is not recommended in the ACS. Clopidogrel (75 mg/d) reduces the death/infarction/ACVA rate as compared to heparin and, in association with the latter, reduces cardiovascular/infarction/ACVA mortality in ACS patients by 20% as compared to aspirin alone. The platelet glycoprotein receptor antagonists (abciximab, tirofiban and eptifibatide) reduce mortality by 30% during the first 48-92 h, but this reduction is not maintained after one or six months. They do reduce 30-day mortality and infarction in ACS patients undergoing percutaneous coronary intervention. Unfractionated heparin (UFH) improves upon the results of aspirin alone, and the studies comparing UFH with dalteparin or nadroparin show no significant differences. Such differences have however been reported in comparisons of UFH and favour to enoxaparin another low-molecular weight heparin. Aggressive therapeutic measures (coronariography and revascularisation if indicated) is reserved for high-risk patients (ST segment depression and/or increased troponin levels) and for patients with angina that is refractory to maximum-dose drug therapy.

Key Words: Acute coronary syndrome. Myocardial infarction. Unstable angina.

miocardio sin elevación de ST) está sometido a mayor discusión, pero podemos decir que los objetivos del tratamiento médico en los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) son la mejoría de los síntomas anginosos (con morfina y terapia antianginosa) y la prevención de la muerte y del infarto de mio-

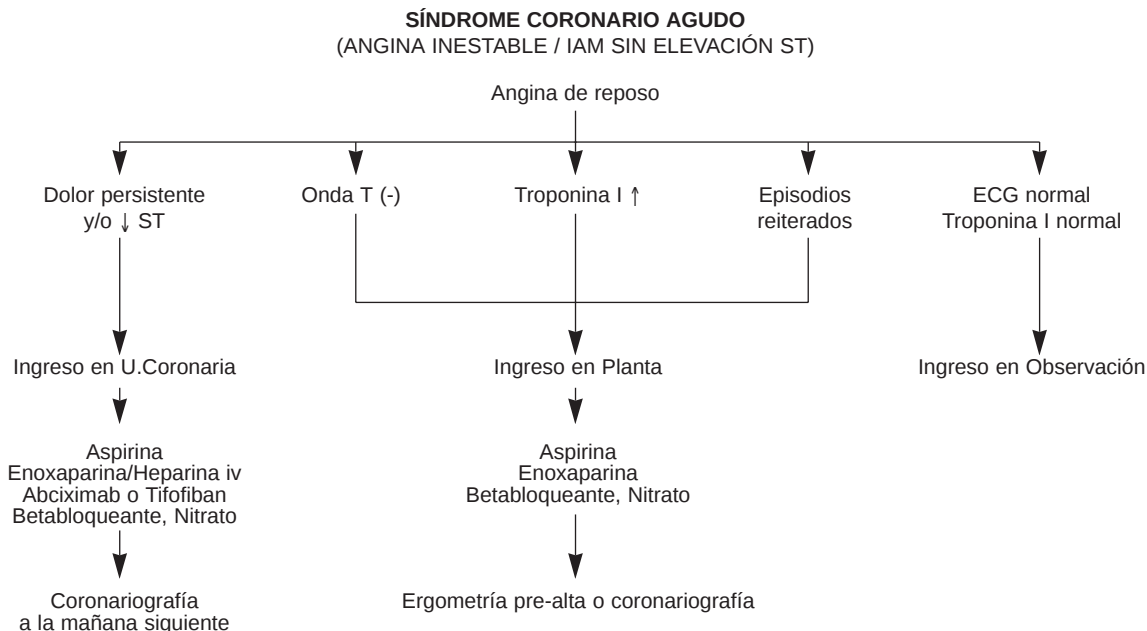


Figura 1. Situación en el síndrome coronario agudo (angina inestable/IAM sin elevación ST). Nota: En pacientes con alteraciones ECG [↓ ST, onda T (-)] y/o Troponina I ↑ puede administrarse la asociación aspirina + clopidogrel durante 1-9 meses (estrategia CURE).

cardio (con terapia antitrombótica). Se recomienda la revascularización en los pacientes de alto riesgo (descenso del ST en el ECG y/o troponinas elevadas) y en los pacientes con angina refractaria al tratamiento médico máximo. Es imperativo identificar y controlar a largo plazo los factores de riesgo coronario.

MEDIDAS GENERALES

Deben ingresar los pacientes con angina de reposo con cambios ECG (descenso del segmento ST) y/o troponinas elevadas (Figura 1). En estos enfermos se debe iniciar sin retraso una terapia antitrombótica agresiva, que incluye asociaciones variables de cuatro fármacos: aspirina, heparina, clopidogrel y antagonistas de los receptores plaquetarios IIb/IIIa.

A todos los pacientes se les debe administrar oxígeno durante las 3-6 primeras horas o durante más tiempo, si existe hipoxemia.

La morfina intravenosa es muy efectiva para calmar el dolor isquémico y la ansiedad. Está indicada si el dolor anginoso no se ha aliviado con nitroglicerina sublingual.

ASPIRINA¹⁻⁴

La aspirina inhibe la agregación plaquetaria dependiente del tromboxano A₂, al inhibir de forma irreversible el enzima plaquetaria ciclooxigenasa. La aspirina no inhibe la adhesión, la degranulación ni la agregación plaquetaria en respuesta a

estímulos como el ADP, la trombina, el colágeno, las catecolaminas y el estrés de cizallamiento.

Hasta el 40% de los pacientes presentan resistencia a la aspirina, que es más común en ancianos y mujeres y que se caracteriza por la falta de respuesta a dosis moderadas de aspirina (80 a 325 mg). Algunos pacientes no toleran la aspirina por efectos adversos gastrointestinales o alergia. Pese a estas limitaciones, la aspirina reduce el riesgo de muerte/infarto en aproximadamente un 50% en los pacientes con SCA.

La aspirina tiene diversos efectos no plaquetarios: inhibe las prostaglandinas, la síntesis de interleukina-6 en los leucocitos y la actividad de los inhibidores del óxido nítrico endotelial. Estas acciones podrían explicar el por qué sus efectos beneficiosos son mayores de los que cabría esperar de la simple inhibición de la agregación plaquetaria dependiente del tromboxano A₂. La aspirina, sin embargo, puede tener algunos efectos adversos como la reducción de la producción de prostaciclina por el endotelio, sobre todo si se administra a dosis altas.

Todos los pacientes con angina inestable deben recibir aspirina lo antes posible a menos que exista una hemorragia activa o hipersensibilidad documentada. La dosis inicial debe ser de 150 a 325 mg.

Los datos del *Antiplatelet Trialists' Collaborative Overview* recomiendan una dosis de mantenimiento de aspirina a largo plazo de 75 a 150 mg. Sin embargo, el estudio *Coumadin Aspirin Reinfarction Study* recomienda que la dosis diaria de aspirina sea de, al menos, 160 mg¹.



TICLOPIDINA Y CLOPIDOGREL

Ticlopidina y clopidogrel son derivados de la tienopiridina y antagonizan la agregación plaquetaria inducida por el ADP. En un estudio abierto en 652 pacientes con SCA, la ticlopidina redujo la tasa de muerte e infarto a los 6 meses del 13,6% al 7,3%, aunque no era efectiva durante los 15 primeros días. Debido a ese comienzo de acción tardío (que se demora hasta 2 ó 3 días) la terapia con ticlopidina no se recomienda en los SCA.

En el estudio CAPRIE, el clopidogrel (a la dosis de 75 mg/día) redujo de forma modesta pero significativa, con respecto a la aspirina, la tasa de muerte/infarto/ictus isquémico (5,32% con clopidogrel; 5,83% con aspirina; $P=0,04$; reducción relativa del riesgo 8,7%) en pacientes con antecedentes de arteriopatía periférica, infarto o ictus isquémico⁵.

En el estudio CURE, la asociación aspirina + clopidogrel (dosis de carga 300 mg y luego 75 mg/día) reducía significativamente en un 20% la tasa de muerte cardiovascular/ infarto/ictus, con respecto a aspirina, en pacientes con SCA. El componente principal era una reducción de la tasa de infarto de un 23%. La tasa de isquemia refractaria se redujo en un 31%. Las hemorragias mayores aumentaron un 1% en el grupo tratado con aspirina + clopidogrel.

El clopidogrel está indicado, por tanto, en la fase aguda y en el tratamiento a largo plazo de los pacientes con SCA de alto riesgo. No se sabe si el clopidogrel es superior a los antagonistas del receptor IIb/IIIa en la fase aguda y si se deben emplear conjuntamente asociados a la aspirina. Lo habitual es asociar aspirina, heparina y antagonista IIb/IIIa inicialmente en los pacientes de alto riesgo y añadir clopidogrel en el momento de la intervención coronaria percutánea (implantación de stent).

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR GLICOPROTEICO PLAQUETARIO IIb/IIIa^{6,7}

La vía final común de la agregación plaquetaria es la unión del fibrinógeno a los receptores IIb/IIIa de la superficie plaquetaria. Los efectos de la trombina, tromboxano A_2 , colágeno, ADP, catecolaminas y estrés de cizallamiento pueden prevenirse mediante los antagonistas específicos de estos receptores (abciximab, tirofiban y eptifibatide).

En los 16 estudios realizados con antagonistas IIb/IIIa en pacientes con SCA, con más de 32.000 pacientes, la mortalidad se reducía en un 30% a las 48-96 horas ($P<0,03$), pero esta reducción no era significativa a los 30 días ni a los 6 meses. La incidencia de muerte/infarto se reducía de forma significativa en un 24% a los 30 días y a los 6 meses. Siete estudios han demostrado que los antagonistas IIb/IIIa reducen la incidencia de muerte/infarto a los 30 días en aproximadamente un 35% en pacientes con SCA sometidos a ICP.

HEPARINA^{2,4}

La heparina no fraccionada (HNF) es más efectiva que la aspirina en mejorar la angina. Varios estudios han demostrado la superioridad de la asociación de HNF y aspirina sobre la aspirina en reducir la tasa de muerte/infarto (estudios de Montreal, RISC y ATACS).

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM)

Las HBPM se unen e inhiben al factor Xa y menos a la trombina. Las distintas HBPM tienen diferentes propiedades biológicas, cociente anti factor Xa/anti factor IIa y efectos sobre la liberación del inhibidor del factor tisular.

Las ventajas de las HBPM sobre la heparina no fraccionada son varias: mejor biodisponibilidad, dosis-respuesta más predecible debido a su escasa unión a las proteínas, ratio anti factor Xa/anti factor IIa más elevada, mayor capacidad para inhibir la generación de la trombina, capacidad para inhibir la liberación del factor von Willebrand, resistencia a la inactivación por el factor plaquetario IV, inexistencia de resistencia a dichas heparinas y ausencia de activación plaquetaria. No requieren monitorización del aPTT y se administran por vía subcutánea. Además, resultan más coste-efectivas que la HNF en algunos sistemas sanitarios. Las tasas de trombocitopenia y de osteoporosis son menores y la isquemia rebote al suspender el tratamiento es menor que con la HNF. Los beneficios son mayores en los pacientes mayores de 65 años, los que están recibiendo aspirina, los que tienen troponinas elevadas y/o descenso del ST y en los que van a ser sometidos a una ICP.

Sin embargo, la evidencia de la superioridad de las HBPM sobre la HNF en los SCA no es completamente concluyente. Los cinco estudios comparativos realizados han dado resultados dispares.

El estudio TIMI 11B^{8,9} demostró claramente la superioridad de enoxaparina sobre la HNF (reducción significativa de la tasa de muerte/infarto/revascularización urgente a los 8 días: 14,5% con HNF vs 12,4% con enoxaparina; $p=0,048$). El estudio ESSENCE¹⁰ también demostró la superioridad de la enoxaparina sobre la HNF. Por el contrario, los estudios FRIC (con dalteparina)¹¹⁻¹³, FRAXIS (con nadroparina)¹⁴ y el de Gurfinkel (con nadroparina) no pudieron demostrar la superioridad de estas NBPM sobre la HNF.

Un metaanálisis de estos 5 estudios concluyó que existe una reducción no significativa de la tasa de muerte/infarto a corto plazo¹⁵. Los diferentes resultados obtenidos en los distintos ensayos pueden deberse en parte a diferencias en la metodología y en la selección de los pacientes. Es indudable que las diferencias entre las distintas HBPM pueden también ser responsables de las diferencias en los resultados de estos en-

sayos. Por ello, se precisan comparaciones directas entre las distintas HBPM en los pacientes con SCA.

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE LA HEPARINA

Los pacientes con SCA deben recibir HBPM o HNF inmediatamente y su administración debe prolongarse durante 2 a 5 días. La Sociedad Europea de Cardiología y el *American College of Physicians* recomiendan enoxaparina como el anti-trombótico de elección.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

El fármaco de elección para el tratamiento sintomático en los pacientes con SCA son los betabloqueantes, solos o asociados a nitratos orales o intravenosos. En caso de contraindicación

para la administración de betabloqueantes, debe administrarse un calcioantagonista bradicardizante, como el diltiazem.

ESTRATEGIA CONSERVADORA VERSUS ESTRATEGIA INVASIVA¹⁶⁻¹⁹

Cuatro estudios (TIMI IIb^{20,21}, VANQWISH²², FRISC II^{13,18} y TACTICS-TIMI18²³) han definido las indicaciones de la estrategia conservadora (terapia médica inicial, reservando la coronariografía y la revascularización para los pacientes con síntomas recurrentes o refractarios o con ergometría prealta positiva de alto riesgo) y de la estrategia invasiva (coronariografía sistemática y revascularización si indicada). En la actualidad se opta por una estrategia invasiva en todos los pacientes de alto riesgo (descenso del ST, troponinas elevadas). El resto se manejan según una estrategia conservadora.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994;308:81-106.
- 2- Theroux P, Waters D, Qiu S, MacCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88:2045-8.
- 3- Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, July P, Levy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105-11.
- 4- Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996;276:811-5.
- 5- CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
- 6- Adgey AAJ. An overview of the results of clinical trials with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Eur Heart J* 1998;19(suppl D):D10-21.
- 7- Fox KAA. Comparing trials of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. *Eur Heart J* 1999;20 (suppl R):R10-17.
- 8- Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. 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;100:1593-601.
- 9- Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmureur J, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11b-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999;100:1602-8.
- 10- Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodmans S, et al for the Efficacy, and Safety of Sub-cutaneous Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events (ESSENCE) Study Group. A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:447-52.
- 11- Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;347:561-8.
- 12- 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.
- 13- FRISC II Investigators. Long-term low-molecular-weight heparin in unstable coronary artery disease. FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:701-7.
- 14- FRAXIS Investigators. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: FRAXIS (fraxiparine in ischaemic syn-drome). *Eur Heart J* 1999;20:1553-62.
- 15- Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JJ, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936-42.
- 16- McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, Stomel RJ, Rogers F, David S, et al. A prospective randomised trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:596-605.
- 17- Mehta S, Yusuf S, Hunt D, et al. Invasive versus conservative management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 1999;100:1-775.
- 18- FRISC II Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multi-centre study. *Lancet* 1999;354:708-15.
- 19- Yusuf S, Flather M, Pogue J, Varigos J, Piegas L, Avezum A, et al. Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes (OASIS) Registry Investigators. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. *Lancet* 1998;352:507-14.
- 20- TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB trial thrombolysis in myocardial ischemia. *Circulation* 1994;89:1545-56.
- 21- Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, Williams DO, McCabe CH, Knatternd GL, et al. One year results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIIB trial: a randomised comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative management strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1643-50.
- 22- Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs non-Q-wave infarction strategies in hospital (VANQUISH) trial investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1785-92.
- 23- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA. Invasive versus conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction following treatment with tirofiban: rationale and study design of the international TACTICS-TIMI 18 Trial. *Am J Cardiol* 1998;82:731-6.