



150Años

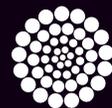
ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA / MÉXICO

COLECCIÓN DE ANIVERSARIO

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

DOCUMENTO DE POSTURA

Marco Antonio Martínez Ríos



CONACYT

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología



150 Años

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA / MÉXICO

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

DOCUMENTO DE POSTURA



CONACYT

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

Mesa Directiva
de la Academia Nacional de Medicina
2013-2014

Presidente

Dr. Enrique Ruelas Barajas

Vicepresidente

Dr. Enrique Graue Wiechers

Secretario General

Dr. Javier Mancilla Ramírez

Tesorero

Dr. Germán Fajardo Dolci

Secretaria Adjunta

Dra. Elsa Josefina Sarti Gutiérrez

Comité Organizador de las Actividades Conmemorativas
del CL Aniversario de la Fundación
de la Academia Nacional de Medicina de México

Presidente

Dr. Enrique Ruelas Barajas

Coordinador General

Dr. Carlos E. Varela Rueda

Coordinador del Subcomité de Actividades Científicas

Dr. Raúl Carrillo Esper

Coordinador del Subcomité de Actividades Editoriales

Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg

Coordinador del Subcomité de Actividades Culturales

Dr. Emilio García Procel[†]

Dr. Julio Sotelo Morales

Coordinador del Subcomité de Actividades Sociales

Dr. Germán Fajardo Dolci



150 Años

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA / MÉXICO

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

DOCUMENTO DE POSTURA

Coordinador:

Marco Antonio Martínez Ríos



DERECHOS RESERVADOS © 2014, por:
Academia Nacional de Medicina (ANM)

Editado, impreso y publicado, con autorización de la Academia Nacional de Medicina, por



Intersistemas, S.A. de C.V.
Aguilar y Seljas 75
Lomas de Chapultepec
11000, México, D.F.
Tel. (5255) 5520 2073
Fax (5255) 5540 3764
intersistemas@intersistemas.com.mx
www.intersistemas.com.mx

Infarto agudo de miocardio

Primera edición

Colección: Documentos de Postura

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede reproducirse, almacenarse en cualquier sistema de recuperación inventado o por inventarse, ni transmitirse en forma alguna y por ningún medio electrónico o mecánico, incluidas fotocopias, sin autorización escrita del titular de los derechos de autor.

ISBN 978-607-443-484-2

Advertencia

Debido a los rápidos avances en las ciencias médicas, el diagnóstico, el tratamiento, el tipo de fármaco, la dosis, etc., deben verificarse en forma individual. El(los) autor(es) y los editores no se responsabilizan de ningún efecto adverso derivado de la aplicación de los conceptos vertidos en esta publicación, la cual queda a criterio exclusivo del lector.



Reproducir esta obra en cualquier formato es ilegal. Infórmate en: info@cempro.org.mx

Créditos de producción

Alejandro Bravo Valdez

Dirección editorial

Dra.(c) Rocío Cabañas Chávez

Cuidado de la edición

LDG Edgar Romero Escobar

Diseño de portada

LDG Marcela Solís

Diseño y diagramación de interiores

DCG Marco A. M. Nava

Coordinación de proyectos

J. Felipe Cruz Pérez

Control de calidad

Impreso en México

Printed in Mexico

Coordinador

Dr. Marco Antonio Martínez Ríos

Director General

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Académico, Academia Nacional de Medicina de México

[1, 4, 7, 8, 9, 10, 11]

[Los números entre corchetes refieren los capítulos de los autores, escritos por ellos mismos o en coautoría.]

Colaboradores

Dr. Alfredo Altamirano Castillo

Cardiólogo adscrito al Servicio de Urgencias y Unidad Coronaria

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

[3]

Dra. Alexandra Arias Mendoza

Cardióloga adscrita al Servicio de Urgencias y Unidad Coronaria

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

[5, 7]

Dr. Miguel Beltrán Gámez

Cardiólogo

ISSSTECali, Tijuana, Baja California Norte

[6]

Dr. José Luis Briseño de la Cruz

Cardiólogo adscrito al Servicio de Urgencias y Unidad Coronaria

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

[9]

Dr. Félix Damas de los Santos

Cardiólogo Intervencionista adscrito al Departamento de Hemodinámica

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

[7]

Dr. Guillermo Fernández de la Reguera

Subdirector Médico

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

[9]

Dr. Héctor González Pacheco

Cardiólogo

Subjefe del Departamento de Urgencias y Cuidados Coronarios
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

[4]

Dr. Sergio González Romero

Cardiólogo

Director Médico, Hospital de Urgencias Cardiovasculares, Durango, Dgo.
Académico, Academia Nacional de Medicina de México

[6]

Dr. Úrsulo Juárez HerreraCardiólogo adscrito al Servicio de Urgencias y Unidad Coronaria
y al Departamento de Consulta Externa

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

[5]

Dr. José Luis Leyva Pons

Cardiólogo

Hospital Central Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, S. L. P.

[5]

Dr. Guillermo Llamas Esperón

Cardiólogo

Director del Hospital de Urgencias Cardiovasculares, Durango, Dgo.
Académico, Academia Nacional de Medicina de México

[6]

Dr. Carlos Martínez Sánchez

Cardiólogo

Jefe del Departamento de Urgencias y Unidad Coronaria

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Sistema Nacional de Investigadores, Nivel I

Académico, Academia Nacional de Medicina de México

[2, 3, 5]

Dr. Jesús Martínez Sánchez

Cardiólogo

Hospital ABC

[4]

Dr. Yigal Piña Reyna

Cardiólogo adscrito al Departamento de Hemodinámica,

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

[8, 10]

Dr. Gustavo Rojas Velasco

Cardiólogo adscrito al Departamento de Terapia Intensiva
y al Servicio de Urgencias y Unidad Coronaria
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
[6]

Dr. Carlos Jerjes Sánchez Díaz

Director de la Unidad de Investigación Clínica en Medicina SC
Director de Investigación del Instituto de Cardiología y Medicina Vascular,
Tecnológico TEC Salud, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
de Monterrey, Monterrey, N. L.
Académico, Academia Nacional de Medicina de México
[4]

Dr. Juan Verdejo París

Director Médico
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Académico, Academia Nacional de Medicina de México
[2]

VII

CONTENIDO

Presentación	XV
<i>Enrique Ruelas Barajas</i>	

Prólogo	XVII
<i>Carlos Martínez Sánchez</i>	

1. Introducción	1
<i>Marco Antonio Martínez Ríos</i>	

La prevalencia de la cardiopatía isquémica, en especial la del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, se extiende a todas las regiones y estratos sociales de nuestro país. Este libro es la concreción del esfuerzo de académicos y especialistas de elaborar un documento de postura sobre el tratamiento del infarto agudo de miocardio en México.

2. Panorama del infarto agudo de miocardio en México.....	3
<i>Carlos Martínez Sánchez</i>	
<i>Juan Verdejo París</i>	

En concreto, se estudia el Tipo I de infarto de miocardio y se presenta un panorama de la evolución de la reperfusión, desde la farmacológica hasta la mecánica mediante ACTP-P. Debe tenerse conciencia plena de los alcances y límites de las alternativas disponibles para el tratamiento del infarto agudo de miocardio y buscar que al menos una opción esté siempre al alcance tanto de los servicios médicos como del paciente.

<i>Reperfusión farmacológica</i>	4
<i>Reperfusión mecánica o angioplastia primaria</i>	4
<i>Características clínicas de los pacientes mexicanos con SICA y resultados</i>	5

3. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos 9

Carlos Martínez Sánchez
Alfredo Altamirano Castillo

Se presentan los principales conceptos relacionados con la fisiopatología de los síndromes coronarios. Se revisan los tipos de placa: aterosclerótica, vulnerable y complicada, la fisiopatología del infarto de miocardio, así como la necrosis miocárdica y la remodelación ventricular. Se hace una revisión de la presentación y evolución de un síndrome coronario agudo; se identifican la placa vulnerable, el estado de la sangre y el estado del miocardio como sus factores clave.

<i>La placa aterosclerótica: el primer eslabón de la cadena</i>	9
<i>La placa vulnerable</i>	11
Criterios mayores	13
Criterios menores	14
<i>La placa complicada</i>	15
<i>Fisiopatología del infarto de miocardio</i>	16
<i>Necrosis miocárdica y remodelación ventricular</i>	16
<i>Expansión del infarto o remodelación temprana</i>	17
<i>Remodelación tardía</i>	18

X

4. Reperusión farmacológica: trombólisis..... 21

Carlos Jerjes Sánchez Díaz, Marco Antonio Martínez Ríos,
Jesús Martínez Sánchez, Héctor González Pacheco

Se plantea que aunque la trombólisis modificó la historia natural del infarto con elevación del ST, pues vino a reducir de manera significativa la morbilidad y la mortalidad, en la práctica clínica este método de reperusión se encuentra subutilizado. Se presenta como el más accesible en nuestro medio, cómo se ha sostenido durante los últimos 25 años como el tratamiento estándar del infarto agudo. Se incluyen las recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Cardiología.

<i>Indicaciones para el uso de trombólisis</i> <i>(Recomendaciones MX1)</i>	22
<i>Contraindicaciones</i>	23
<i>Trombolíticos</i>	23
Estreptocinasa 1 500 000 UI en 30 a 60 minutos	23
Alteplasa 100 mg en 60 minutos	24
Tenecteplasa bolo único de 5 a 10 segundos en dosis ajustada al peso	25
Variantes de trombólisis.....	25
<i>Subgrupos especiales</i>	27
Diabetes mellitus	27
Mayores de 75 años de edad.....	27
Descontrol hipertensivo	28
Infarto previo.....	28
Revascularización coronaria previa	28
Infarto sin elevación del ST.....	29
Reanimación cardiopulmonar.....	30
Choque cardiogénico	30

5. Tratamiento antitrombótico adjunto a la terapia de reperfusión farmacológica	33
---	----

Carlos Martínez Sánchez, Alexandra Arias Mendoza, Úrsulo Juárez Herrera, José Luis Leyva Pons

El tratamiento farmacológico del infarto agudo de miocardio tiene como pieza fundamental el uso de agentes trombo o fibrinolíticos. Su efectividad en la reducción de la morbilidad se ve influida favorablemente por el uso de diversos fármacos coadyuvantes que actúan en las plaquetas y la generación de trombo. Aquí se describen estos medicamentos y se agrega la recomendación de la Sociedad Mexicana de Cardiología.

<i>Aspirina</i>	33
Recomendaciones con aspirina	34
<i>Clopidogrel</i>	34
Recomendaciones con clopidogrel.....	35
<i>Nuevos antiagregantes plaquetarios</i>	35
<i>Inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa</i>	36
<i>Antitrombóticos</i>	37
Recomendaciones del uso de heparina no fraccionada	38
<i>Heparinas de bajo peso molecular</i>	38
Recomendaciones del uso de enoxaparina.....	39
<i>Fondaparinux</i>	39
Recomendaciones para fondaparinux.....	40
<i>Bivalirudina</i>	40
<i>Antagonistas de vitamina K</i>	41
<i>Nuevos anticoagulantes orales</i>	41
<i>Recomendaciones en el paciente no reperfundido</i>	42

XI

6. Terapia farmacológica adjunta a la reperfusión	45
---	----

Sergio González Romero, Guillermo Llamas Esperón, Miguel Beltrán Gámez, Gustavo Rojas Velasco

Se centra la atención en el manejo del infarto en cuanto a la remodelación cardíaca, la extensión del infarto, la reducción o pérdida de la fuerza contráctil, las alteraciones de la relajación y el riesgo u ocurrencia de arritmias cardíacas, entre otros aspectos. Se describen los medicamentos necesarios y se agrega la recomendación de la Sociedad Mexicana de Cardiología.

<i>Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona</i>	45
<i>Nitratos</i>	47
<i>Bloqueadores beta</i>	47
<i>Calcioantagonistas</i>	48
<i>Estatinas</i>	48
<i>Hipoglucemiantes orales e insulina</i>	49
<i>Glucosa-insulina-potasio</i>	50
<i>Magnesio</i>	50

7. Angioplastia primaria	53
--------------------------------	----

Marco Antonio Martínez Ríos
Alexandra Arias Mendoza
Félix Damas de los Santos

Se analizan diferentes tratamientos con base en diferentes estudios sobre la angioplastia primaria. De distintos ensayos, se presentan los beneficios en puntos clínicos específicos de diferentes terapias. Se incluyen las recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Cardiología para angioplastia primaria.

<i>Recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Cardiología para angioplastia primaria</i>	55
<i>Fármacos coadyuvantes durante la intervención coronaria:</i>	
<i>heparina no fraccionada</i>	55
Recomendaciones para la utilización de heparina no fraccionada en angioplastia primaria	56
<i>Enoxaparina</i>	56
Recomendaciones para la utilización de heparina de bajo peso molecular	56
<i>Fondaparinux</i>	57
<i>Terapia antiagregante plaquetaria peri y post angioplastia</i>	57
Recomendaciones para la utilización de la terapia antiagregante plaquetaria	58
<i>Recomendaciones para el uso de stents en el infarto agudo de miocardio</i>	58
Stent metálico desnudo	58
Stents liberadores de fármaco	59

XII

8. Estrategia farmacoinvasiva	65
-------------------------------------	----

Marco Antonio Martínez Ríos
Yigal Piña Reyna

Se hace hincapié en la estrategia farmacoinvasiva como uno de los métodos de perfusión cuyo objetivo es disminuir el número de pacientes no tratados, se promueve el uso oportuno y adecuado del método de perfusión cuya instauración sea más fácil y rápida. En el contexto de la estrategia farmacoinvasiva, el objetivo de la trombólisis es restablecer el flujo coronario; el objetivo de la intervención coronaria percutánea es asegurar y mantener la arteria abierta por métodos mecánicos.

<i>Antecedentes y fundamento</i>	65
<i>Definición de farmacoinvasión</i>	68
<i>Resultados de la estrategia farmacoinvasiva</i>	69
<i>Nordistemi</i>	69
<i>GRACIA-3</i>	70
<i>Metaanálisis</i>	71
<i>La estrategia farmacoinvasiva como estrategia de salud</i>	
Experiencia de la Mayo Clinic	72
<i>Resumen</i>	73
<i>Recomendaciones para la organización de los centros de primer contacto</i>	74
<i>Recomendaciones para la estrategia farmacoinvasiva y la angioplastia de rescate</i>	75

9. Seguro popular y tratamiento farmacoinvasivo en México 79

Marco Antonio Martínez Ríos
Guillermo Fernández de la Reguera
José Luis Briseño de la Cruz

Se presenta la creación del Seguro Popular, como un mecanismo para garantizar el derecho a la salud para todas las personas, buscando evitar el empobrecimiento causado por gastos catastróficos y gastos personales en salud, mediante el otorgamiento de servicios médicos de alta especialidad a personas que no cuentan con Seguridad Social. Se estudia el protocolo de atención establecido en el Seguro Popular para los casos de infarto agudo de miocardio.

<i>Antecedentes legales</i>	79
Artículo 77 bis 30	80
<i>Seguro Popular y Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos</i>	81
<i>Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos</i>	81
<i>Seguro popular e infarto agudo de miocardio</i>	82
Diagnóstico	83
Tratamiento médico general	84
Estrategia de reperfusión farmacológica	85
Tratamiento postrombólisis	85

XIII

10. Políticas de salud 89

Marco Antonio Martínez Ríos
Yigal Piña Reyna

Se presenta la propuesta del Instituto Nacional de Cardiología relacionada con la adopción y universalización de la estrategia farmacoinvasiva, en la atención del infarto agudo de miocardio, para lograr el objetivo primordial de la reperfusión rápida, oportuna y sostenida. Se explican los puntos generales y específicos que sustentan la factibilidad y reproducibilidad para aplicar la farmacoinvasión a escala nacional en el tratamiento del infarto agudo de miocardio.

<i>Puntos generales</i>	89
Promoción a la salud	89
Educación médica continua	90
Coordinación y cooperación entre los diferentes niveles de atención médica	90
<i>Puntos específicos</i>	91
Reconocimiento de los síntomas del IAM, su diagnóstico diferencial y características de alto riesgo	91
Reconocimiento electrocardiográfico del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST	92
Decisión de reperfundir.....	92
<i>Conclusiones sobre políticas de salud</i>	94

11. Propuesta del Instituto Nacional de Cardiología	95
---	----

Marco Antonio Martínez Ríos

El tiempo es miocardio. Este principio justifica que en todo sistema de salud se adopte como objetivo primordial el disminuir el retraso que existe entre la aparición de los primeros síntomas y la recuperación del flujo coronario. La estrategia farmacoinvasiva es una respuesta lógica, probada y factible para solucionar el principal problema en la atención del infarto miocárdico en México: el elevado número de pacientes no reperfundidos o que reciben reperfusión demasiado tarde.

Índice	97
--------------	----

XIV

PRESENTACIÓN

Desde enero de 1912, la Academia Nacional de Medicina ha sido “Cuerpo Consultivo del Gobierno Federal” por disposición del presidente Francisco I. Madero. A través de más de cien años ha desempeñado este papel en diferentes momentos a solicitud de diversas autoridades. A casi un siglo de haber recibido esta encomienda, la Mesa Directiva en turno, bajo la presidencia del doctor David Kershonovich, tomó la decisión de adoptar una posición proactiva que demostrase el interés de la Academia de contribuir a la solución de importantes problemas de salud pública, sin esperar peticiones expresas para hacerlo. De esta manera, entre 2011 y 2012 se elaboraron y publicaron dos documentos de postura sobre sendos problemas altamente prioritarios, dadas las condiciones demográficas y epidemiológicas de la población mexicana, uno sobre envejecimiento y el otro sobre obesidad. En ese mismo periodo se inició la realización de otro sobre diabetes mellitus.

A partir del inicio de 2013 y con miras a celebrar el CL Aniversario de la Fundación de la Academia en 2014, la actual Mesa Directiva 2013-2014 decidió establecer un proyecto específico para desempeñar de manera activa y permanente el papel de órgano consultivo. Para ello se creó el Programa de análisis y propuestas sobre grandes problemas nacionales de salud (PRAP) con un importante apoyo del CONACyT, sin precedente. El propósito del PRAP es fomentar el encuentro de científicos, miembros de nuestra Corporación, pero también de otros ámbitos, para desarrollar documentos de postura que deben tener dos características: estar fundamentados en la evidencia científica sobre el tema en cuestión y hacer propuestas concretas de política pública para su solución. Por otra parte, el PRAP tiene dos grandes subprogramas: Problemas de salud y Problemas del sistema de salud. En torno a estos dos grandes ámbitos versan todos los documentos producidos.

Como resultado del trascendente financiamiento del CONACyT, de la entusiasta respuesta de los académicos, de todas las personalidades que aceptaron participar en la elaboración de estos documentos y con objeto de dar el merecido realce a la celebración del sesquicentenario, en el periodo correspondiente a esta Mesa Directiva habrán de ser publicados cerca de 20 Documentos de Postura, un hecho inédito en la historia de la Academia. El que tiene usted en sus manos es un claro testimonio de ello. De esta manera, la Academia Nacional de Medicina no sólo cumple a cabalidad el encargo presidencial de 1912 sino que, además, demuestra una actitud responsablemente proactiva y un alto compromiso con la salud de la nación mexicana.

XVI

Enrique Ruelas Barajas

Presidente

PRÓLOGO

Las complicaciones de la aterosclerosis son la primera causa de muerte en México y en el mundo en general. La cardiopatía aterosclerosa, en particular su manifestación en forma de infarto de miocardio, es la que tiene mayor relevancia por su impacto en la salud pública.

Consideramos que la revisión terapéutica de infarto de miocardio en la actualidad es la de mayor trascendencia en la salud pública del México moderno.

En esta obra se hace una revisión a fondo para la fisiopatología clínica de laboratorio y gabinete, por cardiólogos egresados del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, en su mayoría miembros de la Academia Nacional de Medicina de México.

Específicamente se hacen las recomendaciones terapéuticas, en particular el manejo farmacoinvasivo ideal para México.

El documento de postura intenta influir en las políticas de salud en el Estado mexicano.

Asimismo, este libro es parte de una estrategia nacional que, a su vez, es pieza fundamental del esquema de trabajo de nuestro Instituto. De hecho, hemos implementado un programa de consulta para tratar de reperfundir con el concepto de farmacoinvasión a un mayor número de pacientes.

Carlos Martínez Sánchez

Jefe del Departamento de Urgencias
y Unidad Coronaria
Académico Numerario

INTRODUCCIÓN

Marco Antonio Martínez Ríos

1

Las enfermedades cardiovasculares han incrementado progresivamente su presencia en el mundo, de tal modo que han llegado a ser la primera causa de mortalidad entre los países de altos ingresos y los de medianos y bajos ingresos, según se desprende de los últimos datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

México sufre también los cambios epidemiológicos actuales; las enfermedades cardiovasculares son, en su conjunto, la primera causa de muerte en nuestro país. De ellas, la cardiopatía isquémica ocupa un lugar preponderante, y su prevalencia se extiende a todas las regiones y estratos sociales de la población.

Para el tratamiento de la cardiopatía isquémica, en especial en el caso del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, se han desarrollado en los tiempos recientes una serie de técnicas eficientes, complejas y avanzadas que han hecho posible reducir no sólo la correspondiente mortalidad, sino también su repercusión a mediano y largo plazos en la calidad de vida de quien lo ha padecido.

Desafortunadamente la posibilidad de aplicar los tratamientos más novedosos, complejos y avanzados a toda la población que sufre un infarto de miocardio está limitada por la necesidad de infraestructura compleja y costosa, por lo que se hace necesario establecer políticas de atención en este grupo de pacientes que puedan ser benéficas y que permitan ganar tiempo para el acceso a tratamientos definitivos y de óptimo beneficio.

Diversas sociedades cardiológicas nacionales e internacionales han manifestado sendas opiniones sobre estos temas y han emitido guías y lineamientos al respecto. La Academia Nacional de Medicina de México, consciente de su papel modulador y rector de políticas de salud en México, no podía mantenerse al margen de esta situación; por ello, solicitó a un grupo de académicos y especialistas

del Instituto Nacional de Cardiología, bajo la coordinación de su director general, la elaboración de este documento de postura sobre el tratamiento del infarto agudo de miocardio en nuestro país.

En este trabajo se analizan los fenómenos fisiopatológicos y la influencia de los factores de riesgo que llevan al desarrollo del infarto de miocardio. Los mecanismos que permiten el desarrollo del trombo que ocluye la arteria coronaria y los tratamientos que permiten disolver dicho coágulo y recuperar el flujo hasta poder establecer tratamientos definitivos que puedan disminuir, limitar y minimizar el efecto de las placas de ateroma en las arterias coronarias que son la causa de este tipo de infartos en la mayoría de las ocasiones.

El objetivo de la Academia Nacional de Medicina de México es que este tipo de documentos promuevan líneas de acción definidas, esclarezcan dudas y favorezcan la interrelación entre los diferentes niveles de atención médica del país para obtener resultados rápidos, oportunos, seguros y eficaces en el tratamiento del infarto agudo de miocardio.

PANORAMA DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN MÉXICO

*Carlos Martínez Sánchez
Juan Verdejo París*

2

3

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que la principal causa de muerte en el mundo es la enfermedad aterotrombótica, que se manifiesta sobre todo por el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y cuyo impacto es mayor al de las enfermedades infecciosas y al cáncer.^{1,2}

Según la definición universal del infarto de miocardio, se divide en cinco tipos. Aquí prácticamente nos referimos al Tipo I, que es el secundario a aterotrombosis, ya sea por ruptura de la placa y trombosis de la arteria coronaria, o bien al secundario a erosión y microembolismo al lecho capilar coronario.³

El síndrome coronario agudo (SICA) se clasifica en sin elevación del segmento ST (SICASEST) o con elevación del segmento ST (SICACEST), cuando no hay expresión de marcadores de necrosis miocárdica, se llama angina inestable (AI).

El más frecuente es el SICACEST, seguido del SICASEST y, después, de la AI. De éstos, el que requiere atención inmediata es el SICACEST, con la intención de restablecer la perfusión sanguínea del tejido infartado.

La reperfusión modifica la historia natural del SICACEST, básicamente por dos razones: 1) ha disminuido la mortalidad histórica de 20% a menos de 10%, y 2) previene o disminuye la ocurrencia de insuficiencia cardíaca secundaria a la pérdida de masa muscular miocárdica. Las posibilidades de “salvar vidas” están en estrecha relación con el tiempo. La reperfusión durante la primera hora de evolución del SICACEST disminuye la mortalidad al máximo, y conforme nos alejamos de esta primera hora “dorada” de reperfusión, el beneficio disminuye. Por lo que la primera aseveración es que mientras más temprana sea la reperfusión, es mejor. De este modo, el objetivo primordial debe ser disminuir el tiempo total de isquemia. La ventana temporal aceptada para la reperfusión del SICACEST es un tiempo total de isquemia menor de 12 horas (h), desde el momento en que

empiezan los síntomas hasta que se inicia la reperfusión. En situaciones clínicas especiales, como inestabilidad hemodinámica o áreas de miocardio en riesgo muy extensas, se extiende más allá de 12 horas.⁴

Reperusión farmacológica

Es muy importante la fisiopatología del SICA en donde la ruptura de la placa, la presencia de hemorragia y trombosis son protagonistas importantes.⁵ Al conocer que en la fase aguda la causa más frecuente de oclusión vascular es la trombosis, se justificó a plenitud la reperfusión farmacológica con agentes trombolíticos. En la fisiopatología, participa también la presencia de trombina y plaquetas, por lo que es indispensable el tratamiento antitrombótico adjunto a la trombólisis, que se divide en: antitrombínico con heparina no fraccionada (HNF) o con heparina de bajo peso molecular (HBPM, como la enoxaparina) y antiplaquetario, básicamente con aspirina y clopidogrel.⁴

Para su indicación, es muy importante establecer si existen contraindicaciones o factores que aumentan el riesgo de sangrado y conocer el perfil clínico en donde se debe equilibrar el riesgo de trombosis con el de complicaciones hemorrágicas.

Reperusión mecánica o angioplastia primaria

El otro método de reperfusión es el mecánico, conocido como angioplastia primaria (ACTP-P). En la evolución de la reperfusión, sin duda hoy en día es el método de elección. La tasa de éxito es elevada, la efectividad de la reperfusión se puede evaluar y determinar en el mismo procedimiento, permite conocer con exactitud la anatomía coronaria, el efecto es sostenido y se asocia con menor isquemia residual. Sin embargo, estos beneficios se tienen que contrastar con sus principales limitantes: baja disponibilidad, costo elevado y necesidad de personal médico y paramédico altamente especializado.

En México, el Registro Nacional de SICA (RENASICA)⁶ en su segunda etapa hasta 2005 demostró que 37% de los pacientes se reperfundía farmacológicamente y sólo 15% con ACTP-P, con una mortalidad global de 10%. Sin duda, en fechas recientes este dato se ha modificado al aumentar la reperfusión con ACTP-P, en la medida en que ha disminuido, en paralelo, el uso de la trombólisis. Sin em-

bargo, el problema más serio es que 44% no atañe a reperfundidos y esto, muy probablemente, persiste sin cambios, lo que lo convierte en un problema de gran magnitud en nuestro país. Estos datos se reproducen en 2010 con el registro ACCESS⁷ realizado en países con economías emergentes, donde participa México, y destaca que 50% de los pacientes no recibe ninguna estrategia de reperusión.

Hay dos razones básicas por las que estos pacientes no se reperfundan: la primera es por retraso y pérdida de la ventana de tiempo adecuada para obtener la reperusión; la otra es la falta de un diagnóstico adecuado.

Características clínicas de los pacientes mexicanos con SICA y resultados

5

Por su parte, el RENASICA II⁶ nos permitió conocer un poco más de las características clínicas de los pacientes mexicanos. La población mexicana con síndrome coronario agudo corresponde a 43% de pacientes diabéticos y 50% de hipertensos, además de que la tercera parte son de sexo femenino, grupo que debe considerarse de alto riesgo, ya que su mortalidad es mayor. Además, observamos en este grupo de pacientes la alta frecuencia de tabaquismo. Hay que agregar que recientemente en el ENSANUT 2012,⁸ la prevalencia de obesidad o sobrepeso en población mayor de 20 años es de 80%.

Cuando comparamos nuestros resultados con otros registros en el ámbito mundial, vemos que con mayor frecuencia existe el antecedente de diabetes y que tenemos la misma frecuencia de HAS que los países de altos ingresos, por lo que este es un reto más por resolver en nuestro sistema de salud.^{6,7,9} Además de reperfundir de manera oportuna y en mayor número, los programas de prevención primaria en enfermedades cardiometabólicas, como obesidad, diabetes mellitus, HAS y tabaquismo, son una necesidad apremiante en nuestro país.

Tan sólo en el Departamento de Urgencias y Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, se ingresan alrededor de 1 400 pacientes con diagnóstico de SICA de un total aproximado de 14 000 consultas, y representan 50% de los ingresos hospitalarios. De nuestros pacientes, 35% son diabéticos, 50% tiene antecedente de HAS y un alto porcentaje tiene antecedente de tabaquismo y dislipidemia, hallazgos que replican las tendencias nacionales e internacionales.

Desde el estudio ISIS 2,¹⁰ se demostró con claridad el beneficio de la trombólisis al disminuir la mortalidad y cómo la combinación farmacológica de trombolítico con aspirina disminuía en mayor grado la mortalidad por un efecto sinérgico. Esta lección tan importante permitió establecer la necesidad de fármacos coadyuvantes a la trombólisis, gracias a lo cual se ha podido aumentar la posibilidad de lograr una reperfusión óptima, la cual debe ser temprana, completa y sostenida.

Sin duda, el concepto de reperfusión ha evolucionado desde la farmacológica hasta la mecánica a través de la ACTP-P. Sin embargo, en un país como el nuestro se debe tener conciencia plena de los alcances y limitaciones que imponen las alternativas disponibles para el tratamiento del infarto agudo de miocardio, entendiendo y buscando que al menos una de las opciones esté siempre al alcance tanto de los servicios médicos como del paciente.

Referencias

1. World Health Statistics 2011. WHO's annual compilation of data from its 193 Member States, including a summary of progress towards the health-related Millennium Development Goals and Targets. Disponible en: <http://www.who.int/whosis/whostat/2011/en/index.html>
2. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119:e21-181.
3. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K. Writing group on behalf of the participating experts of the WHO consultation for revision of WHO definition of myocardial infarction. World Health Organization definition of myocardial infarction. *Int J Epidemiol*. 2011;40:139-46.
4. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST segment elevation: the Task Force on the Management of ST segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2909-45.
5. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (part I). *N Engl J Med*. 1992;326:242-50, 310-8.
6. Garcia A, Jerjes-Sanchez C, Martinez BP, et al. Renasica II. Un registro Mexicano de los síndromes coronarios agudos. *Arch Cardiol Mex*. 2005;75(supl 2): S6-S19.

7. ACCESS Investigators. Management of acute coronary syndromes in developing countries: acute coronary events-a multinational survey of current management strategies. *Am Heart J.* 2011 Nov;162(5):852-9.
8. Barquera S, Campos I, Hernández-Barrera, et al. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, ENSANUT 2012. *Salud Pub Mex.* 2013;55(supl 2):151-60.
9. GRACE Investigators Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events). Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2001;141:190-9.
10. Collaborative Group. Randomized 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.

FISIOPATOLOGÍA DE LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Carlos Martínez Sánchez
Alfredo Altamirano Castillo

3

9

El síndrome coronario agudo (SCA) comprende un conjunto de entidades nosológicas que representan distintos estadios de un proceso fisiopatológico único: la isquemia miocárdica aguda, secundaria en general (pero no exclusiva) a aterosclerosis coronaria complicada con fenómenos trombóticos.

La base de este proceso es la complicación de una placa de aterosclerosis previamente existente en un vaso coronario que desencadena los procesos de adhesión, activación y agregación plaquetaria con activación de la cascada de la coagulación y la consecuente formación de un trombo que provocará distintos grados de obstrucción al flujo coronario.^{1,2} Su forma de presentación está determinada por la severidad del daño de la placa, el estado de la sangre en ese momento (proinflamación-procoagulación), la asociación o no de vasoespasmo y el estado previo del miocardio;^{3,4} puede presentarse, según su magnitud, como angina inestable (AI), infarto miocárdico agudo sin elevación del segmento ST (IMASEST) o, en el extremo de mayor gravedad, como infarto miocárdico agudo con elevación del segmento ST (IMACEST).

La placa aterosclerótica: el primer eslabón de la cadena

La aterosclerosis humana es un proceso patológico de origen multifactorial, con participación multisistémica y de extraordinaria complejidad, se comporta como un desorden inflamatorio crónico que involucra el sistema vascular, inmunológico y endocrinometabólico que termina en manifestaciones locales y sistémicas.^{4,5}

En esencia, la aterosclerosis se compone de dos fenómenos interrelacionados:⁵

1. **Aterosis:** *acumulación focal de lípidos intracelulares y extracelulares, formación de células espumosas y reacción inflamatoria*
2. **Esclerosis:** *endurecimiento cicatrizal de la pared arterial, caracterizado por el aumento del número de miocitos, distrofia de la matriz extracelular y más tardíamente por calcificación, necrobiosis y mayor infiltración inflamatoria*

La lesión aterosclerosa es de muy lenta evolución, pues los cambios prelesionales comienzan en la infancia; el desarrollo de la verdadera lesión (la placa responsable del IAM tipo 1 puede llevar decenios, de modo que en el horizonte clínico de la enfermedad puede observarse a partir de la cuarta o quinta décadas de la vida.⁶

10

En condiciones fisiológicas, las lipoproteínas que penetran en el espacio subendotelial se devuelven a la sangre circulante por un mecanismo de transporte inverso del colesterol, en el cual participan las HDL.^{5,7} Cuando se produce disfunción endotelial, el aumento de la permeabilidad de la pared de los vasos origina un aumento en la penetración de las LDL en la pared vascular, que excede la posibilidad del sistema de transporte inverso del colesterol para devolverlo al torrente sanguíneo. Unido a esto, algunos factores de riesgo como la diabetes y el hábito de fumar reducen la cantidad de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y disminuyen aún más la eliminación de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Por último, el proceso puede exacerbarse en pacientes con diabetes, en quienes la glucosilación de las LDL reduce el reconocimiento de estas lipoproteínas por los receptores de LDL, de modo que su eliminación disminuye.^{5,8}

Todos estos hechos originan un aumento en el periodo en que permanecen las lipoproteínas dentro del espacio subendotelial, donde se someten a una oxidación leve, sobre todo por las células endoteliales, lo que produce unas LDL mínimamente modificadas (MM-LDL) que, junto con el estrés oxidativo presente en el ambiente, la presencia de angiotensina II y la reducción de la fuerza de cizallamiento en las zonas con propensión a la aterosclerosis, son capaces de activar el factor nuclear kappa-B (NF- κ B), factor de transcripción que aumenta la expresión de moléculas que participan en los pasos de captación de monocitos.^{5,8} Dichas moléculas se pueden dividir en los siguientes dos grupos:

1. *Moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, selectina E): responsables del movimiento y de la adhesión de monocitos a la pared de los vasos*
2. *Moléculas quimioafines (MCP-1, IL-8): que provocan la entrada de monocitos en la pared de los vasos*

Una vez en el espacio subíntimo, los monocitos se transforman en macrófagos, los cuales oxidan las MM-LDL y producen oxLDL. Este proceso se ve favorecido por la angiotensina II y por la glucosilación previa de las LDL. Los macrófagos captarán estas ox-LDL, en un proceso mediado por el factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF) y estimulado por angiotensina II. Los macrófagos así activados pueden estimular la expresión celular de enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la síntesis de angiotensina II, lo que lleva a un ciclo de retroalimentación positiva. Además, debido a que no existe ningún mecanismo de saturación en los macrófagos, seguirán captando lípidos y se someterán a una sobrecarga que producirá una degeneración en ellas hasta convertirse en las denominadas células espumosas,^{5,6} que finalmente morirán y liberarán los lípidos que formarán el núcleo lipídico, junto con sustancias tóxicas, como enzimas, radicales libres y aniones superóxido.

Los productos tóxicos lesionan el endotelio, que en algunas zonas puede ser incluso destruido y desaparecer. Los macrófagos y algunas plaquetas activadas segregan factores de crecimiento, como PDGF (del inglés *platelet-derived growth factor*), que estimulan la proliferación y migración de las células musculares lisas de la media.

Esta fase proliferativa aumenta con el descenso de la molécula antiproliferativa óxido nítrico (NO) y con el incremento de angiotensina II. Las células del músculo liso también secretan factores de crecimiento y, además, cubren el núcleo ateromatoso y producen proteínas de matriz (colágeno, elastina y proteoglicanos) que formarán la cubierta fibrosa.^{5,9}

Una vez formadas, las placas ateroscleróticas pueden crecer con lentitud si se mantiene el proceso aterogénico o bien puede complicarse de forma brusca. Stara^{7,8} clasificó las placas ateroscleróticas en seis tipos, según su estadio de evolución. Estas placas se pueden dividir en tres grupos:

1. *Lesiones iniciales: placas tipos I, II y III*
2. *Lesiones avanzadas: placas tipo IV y V*
3. *Lesión complicada: placa tipo VI*

La placa vulnerable

Como se mencionó antes, la presentación y evolución de un síndrome coronario agudo está determinada por tres factores clave:

la placa vulnerable, el estado de la sangre (sangre vulnerable) y el estado del miocardio (miocardio vulnerable).⁴

Los conceptos de placa vulnerable han evolucionado conforme se van ampliando los conocimientos. En la actualidad, se define como aquella que por sus características está propensa a una rotura/fisura o a una rápida progresión que limite en forma parcial o que obstruya en su totalidad el flujo coronario, originando así un síndrome coronario agudo.^{4,9,10} La complicación de una placa vulnerable es, por tanto, el sustrato fisiopatológico común de los SICA.¹¹ Una placa vulnerable no es necesariamente una placa blanda, no calcificada, no estenótica o una placa tipo IV de la AHA (American Heart Association).⁴ El término vulnerabilidad abarca todos aquellos aspectos que puedan provocar que una placa se complique, pero aunque de nuevo se le ha dado valor al tamaño de la placa, el principal determinante de su vulnerabilidad es su composición, lo que se ha demostrado mediante revisiones extensas y metaanálisis. Éstos, a su vez, han señalado que alrededor de 68% de los infartos ocurre en lesiones con estenosis menores de 50%; 18% en lesiones entre 50 y 70%, y sólo 14% en lesiones mayores de 70%, por lo que, en general, los SICA son más dependientes del trombo que de la placa. El tamaño del trombo determina el compromiso total del flujo al miocardio, lo que explica el beneficio de los agentes trombolíticos. La aparente paradoja del predominio de lesiones no estenóticas se explica, en esencia, por dos aspectos:

1. **Número y estabilidad.** *Las lesiones no estenóticas son mucho más numerosas y menos estables que las estenóticas*
2. **Teoría de Glagov.** *A diferencia de la teoría clásica del crecimiento de una lesión aterosclerótica, a finales de la década de los años ochenta, Glagov propuso que el crecimiento de la lesión aterosclerótica se acompañaba de remodelado adaptativo “positivo” de la arteria lesionada, de forma que al inicio la lesión crecía hacia el exterior. En esta fase, el análisis de la luz coronaria no permite identificar ninguna alteración, mientras que el análisis de la pared arterial sí, pues muestra su existencia. Únicamente se hará visible por “luminografía”, cuando la arteria agote su capacidad de remodelado. En este estadio, la lesión ya tiene un diámetro > 50% del lumen arterial. Por tanto, cuando en una coronariografía se observan arterias sin lesiones angiográficas significativas no debemos pensar necesariamente en arterias coronarias sanas.^{12,13} Esto ha puesto de manifiesto la necesidad de técnicas de imagen que puedan identificar no sólo el grado de estenosis de las lesiones ateromatosas, sino también su composición y niveles*

de inflamación, para poder identificar las posibles placas de alto riesgo (placas vulnerables) antes de su manifestación clínica. Dentro de estas técnicas de imagen, las hay invasivas: ecografía intravascular (IVUS), angioscopia, tomografía por coherencia óptica; y no invasivas: resonancia magnética (RM), tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computada (TC)⁸

Muchos estudios han sugerido que el remodelado “positivo” puede ser un marcador de vulnerabilidad de la placa.^{14,15}

Se ha propuesto la inflamación como el principal contribuyente en los mecanismos que debilitan la cobertura fibrosa de la placa y regula la trombogenicidad de las lesiones ateroscleróticas.^{16,17} La rotura de una placa depende del equilibrio entre la síntesis y la degradación del tejido conectivo, y puede estar en una zona de bajo o de alto riesgo, dependiendo de la inclinación hacia alguno de estos extremos.

La evidencia del proceso inflamatorio en la placa vulnerable viene dada por el alto contenido de linfocitos y macrófagos activados (células espumosas). Los linfocitos expresan una citocina, el interferón gamma, que interfiere con la síntesis del colágeno en la capa o en la matriz de la capa, debilitando su estructura. A su vez, el interferón gamma activa los macrófagos, capaces de producir proteinasas, del tipo de las metaloproteiniasas (colagenasas, gelatinasas y estromeolisinas), que ayudan a digerir la placa y contribuir así a la rotura de ésta.¹⁶

En la disminución de las células musculares lisas también desempeña un papel importante la inflamación. Las citocinas proinflamatorias, incluidos el interferón alfa, la interleucina 1 beta y el factor de necrosis tumoral alfa,¹⁷ estimulan la apoptosis o muerte celular.

Aunque la vulnerabilidad de la placa viene dada por sus características intrínsecas, la actividad proinflamatoria y procoagulante en la sangre circulante puede desempeñar un papel importante en este proceso, al hacer que la placa sea más vulnerable –con la presencia de más monocitos preparados para iniciar la apoptosis– o forme un coágulo sin que se haya roto.¹⁷ A continuación, se presentan los criterios de placa vulnerable propuestos por Naghavi, Libby y otros.⁴

Criterios mayores

La presencia de un criterio mayor⁴ define la placa como vulnerable.

1. *Inflamación activa: acúmulo de macrófagos*
2. *Cubierta fina con gran núcleo lipídico*
3. *Denudación endotelial con agregación plaquetaria superficial*

4. *Placa fisurada/lesionada*
5. *Estenosis severa (> 90%): a este grado de estenosis, el estrés impone un riesgo elevado de lesión y por tanto de trombosis, con mayor probabilidad de oclusión total, y es menos susceptible a la trombólisis (depende más de la placa que del trombo)*

Criterios menores

1. *Nódulos superficiales calcificados*
2. *Color amarillo reluciente en la angioscopia*
3. *Hemorragia intraplaca*
4. *Disfunción endotelial*
5. *Remodelado positivo de la placa⁴*

14

Así, existen distintos tipos de placa vulnerable.

Aunque estos aspectos pueden evaluarse de forma invasiva o no invasiva por métodos modernos (angiografía, resonancia magnética sola o con contraste, tomografía computada de alta resolución –multicorte o *electron beam*–, tomografía con emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa, inmunoescintigrafía, tomografía con coherencia óptica, ultrasonido intravascular, elastografía, espectroscopia con acercamiento infrarrojo, angioscopia con tinción, termografía, etc.), lamentablemente esto dista mucho de ser una actividad de la práctica médica habitual, pues se limita a algunos centros de atención terciaria.

Sin embargo, a pesar de poder clasificar una placa como vulnerable, aún no se conocen los mecanismos fisiopatológicos que expliquen el inicio de un SICA, pero es muy probable que esté relacionado con:

1. *Rotura de la placa: desencadenada por la elevación brusca de la presión intravascular, de la frecuencia del pulso, de la contracción cardíaca y del flujo sanguíneo coronario, aunque puede ser también espontánea⁴*
2. *Trombosis, que puede ser espontánea si existe tendencia trombótica sistémica, ya sea por la activación plaquetaria, la hipercoagulabilidad y/o el deterioro de la fibrinólisis (sangre vulnerable)⁴ o secundaria a activación de la coagulación por una rotura previa de la placa*
3. *Vasoconstricción, que representa un obstáculo funcional, generalizado o de carácter local alrededor de una placa coronaria, producto de disfunción endotelial¹³*

La erosión superficial de la capa endotelial sin rotura de la capa fibrosa ocasiona hasta una cuarta parte de las trombosis coronarias

agudas. Quizá los mismos procesos que causan la rotura de la capa fibrosa puedan contribuir también a la erosión superficial, o sea, la proteólisis y la muerte celular (apoptosis). De esta forma, la inflamación puede promover, tanto la erosión superficial como la trombosis y la rotura de la placa, lo cual aumenta la degradación local de los constituyentes de la matriz extracelular y la muerte celular.¹⁸

La placa complicada

Al lesionarse una placa vulnerable, se exponen componentes altamente trombogénicos. Se destacan el factor hístico y los activadores plaquetarios de los macrófagos; sin embargo, una hipercoagulabilidad sistémica puede incluso iniciar la trombogénesis sin lesión significativa de la placa; o bien, en el extremo contrario, no formarse un trombo con presencia de una lesión de una placa por un sistema fibrinolítico muy activo.^{19,20}

15

A la sangre con características que favorecen el desarrollo de un SICA se le denomina sangre vulnerable;^{4,20} los dos aspectos clave en ésta son la tendencia procoagulante y proinflamatoria.

El sistema de coagulación es clave en la evolución de una placa complicada, lo que han resaltado Karnicki y otros,²¹ quienes demostraron el importante papel de los factores de la coagulación en la progresión del trombo. Esta trombogenicidad de la sangre de algunos pacientes está dada por diversos factores como la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia, el hábito de fumar, los polimorfismos genéticos, las concentraciones y las características de los factores V y VII, niveles de fibrinógeno, inhibidor del activador de plasminógeno, déficit de antitrombina III, déficit de proteína C o S, factor V Leiden y síndrome antifosfolipídico, entre otros.^{4,20,22}

El otro aspecto es la proinflamación, cuya relación con el SICA ya se ha demostrado mediante marcadores sanguíneos que pueden predecir el riesgo de un paciente a padecer de un síndrome coronario agudo.

La interacción de la placa con la sangre (ya sea iniciada por la lesión de la placa o por trombofilia) da como resultado la formación de un trombo. Para fines didácticos, podemos dividir este proceso en tres estadios:^{25,26}

1. *Adhesión, activación y agregación plaquetaria*
2. *Activación de los factores de la coagulación*
3. *Propagación y organización del trombo*

Fisiopatología del infarto de miocardio

Los subtipos de SICA (angina inestable, IMASEST, IMACEST y MSI) son la expresión de las distintas fases del frente de onda del infarto cardiaco, son etapas de un mismo proceso que varía dependiendo de la intensidad de la isquemia y de las características individuales del miocardio al momento de iniciarse ésta. La angina inestable es la consecuencia de una trombosis coronaria parcial en aproximadamente 60 a 70% de los casos, el resto es la consecuencia de un incremento del consumo miocárdico de oxígeno por distintas causas.^{8,13,27,28}

El IMASEST tiene su base fisiopatológica en la fragmentación de un trombo inicial de gran tamaño en porciones relativamente grandes que producen embolizaciones distales y llevan a necrosis de áreas parcheadas dentro de un territorio concreto, sin repercusión electrocardiográfica de necrosis transmural. El mismo fenómeno ocurre cuando se reperfunde un vaso que permaneció ocluido por completo durante un periodo no muy corto, se circunscribe la necrosis al endocardio.^{8,12,28}

Una oclusión trombótica total, aguda y relativamente persistente dará como resultado un IMACEST o una MSI, dependiendo de la magnitud y el estado cardiaco previo. Sin embargo, la obstrucción coronaria total de lesiones tipo Vb y Vc sin trombosis aguda (que es un hecho frecuente) pocas veces va asociada con un infarto agudo de miocardio, tal vez porque la presencia de isquemia previa ha ido desencadenando el desarrollo de circulación colateral.^{8,12}

Tras el proceso agudo permanecen, dentro de la luz de la coronaria, remanentes del trombo que causó dicho episodio, lo que supone un elemento de alta trombogenicidad. Se cree que el trombo residual es el responsable de las oclusiones tardías de la arteria responsable del infarto o de las recurrencias de la angina inestable.^{23,24}

Necrosis miocárdica y remodelación ventricular

La necrosis miocárdica se produce por obstrucción total y sostenida de las arterias coronarias, lo que conlleva a la muerte de la célula miocárdica. No todas las células mueren en el área infartada. La onda de muerte celular se inicia en el subendocardio y progresa hacia el subepicardio. La necrosis miocárdica aguda después del infarto conlleva a una pérdida abrupta de tejido, lo que produce un incre-

mento en la sobrecarga ventricular, con lo cual comienza el proceso de remodelación. Estos dos factores (la necrosis miocárdica y la sobrecarga) desencadenan una serie de procesos bioquímicos intracelulares que inician una serie de cambios moduladores y reparativos: dilatación, hipertrofia y formación de una cicatriz de colágena.

La remodelación ventricular puede continuar durante semanas o meses hasta que la resistencia de la tensión en la cicatriz de colágena contrarresta las fuerzas de distensión. Este balance está determinado por el tamaño, localización, transmuralidad, extensión del miocardio aturdido, permeabilidad de la arteria responsable del infarto y factores locales. El infarto de miocardio produce migración de macrófagos, monocitos y neutrófilos dentro de la zona infartada, activa una respuesta inflamatoria y neurohormonal. Los cambios hemodinámicos están determinados por la cantidad de miocitos necrosados, la estimulación del sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la liberación de péptidos natriuréticos.

La remodelación ventricular se ha dividido en remodelación temprana (las primeras 72 horas) y tardía (posterior a las 72 horas).²⁹

Expansión del infarto o remodelación temprana

La expansión del infarto o remodelación temprana es producto de la degradación de la colágena entre los miocitos por proteasas séricas y de la activación de las metaloproteasas liberadas por los neutrófilos.

La expansión del infarto, que ocurre dentro de las primeras horas de la lesión del miocito, produce adelgazamiento y dilatación ventricular, lo cual causa elevación del estrés parietal sistólico y diastólico, el estímulo más importante de la hipertrofia mediado por angiotensina II.²⁹

La expansión del infarto se caracteriza por una alteración de la topografía ventricular, consecuencia del adelgazamiento y la dilatación del segmento infartado, lo cual incrementa el área de superficie ventricular del miocardio necrótico. Este proceso ocurre en 35 a 42% de los infartos transmurales, en especial en los de localización anterior.

Se presentan respuestas de adaptación para mantener el volumen latido. La expansión del infarto causa deformación de los bordes infartados y del miocardio cercano, lo cual altera la relación Frank/Starling, con lo que se disminuye el acortamiento. Estas alteraciones hemodinámicas se caracterizan por caída del gasto cardíaco, se manifiestan por la disminución de la presión arterial sis-

témica; activan el sistema adrenérgico, estimulan la producción de catecolaminas a partir de la médula suprarrenal y las terminaciones simpáticas, y activan en forma directa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como la producción de péptidos natriuréticos auricular y cerebral. El aumento del acortamiento y el incremento de la frecuencia cardíaca provocan hipercinesia de la zona no infartada y compensación circulatoria temporal; los péptidos reducen el volumen intravascular y la resistencia vascular sistémica, de modo que se normaliza la presión de llenado y la función ventricular.²⁹

Remodelación tardía

La remodelación tardía comprende la hipertrofia ventricular y las alteraciones en la arquitectura ventricular para distribuir el incremento del estrés parietal, hasta que la matriz extracelular forme la cicatriz de colágena, con el objeto de estabilizar las fuerzas y prevenir deformaciones futuras. Este proceso se inicia después de los primeros tres días del infarto y puede durar hasta meses.

Referencias

1. Rioufol G, Finet G, André-Fouet X, Rossi K, Vialle E, Desjoyaux E. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three vessel- intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2002;106:804-8.
2. Poveda JJ, Berrazueta JR. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. *Miocardio*. 2002;4(4):172-80.
3. Almeida Gómez J, Álvarez Toledo O. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. *Rev Cubana Med*. 2006;45(3).
4. Naghavi M, Libby P, Falk E, Ward S, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation*. 2003;108:1664-72.
5. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (part I). *N Engl J Med*. 1992;326:242-50, 310-8.
6. Tuñón J, Hernández-Presa M, Ortego M, Blanco-Colio L, et al. Aterogénesis y complicación de la placa. *J Cardiovasc Risk Fact*. 2000;9:77-89.
7. Lupu F, Heim DA, Bachamann F, Hurni M, Kakkar VV, Kruithof EK. Plasminogen activator expression in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:1444-55.

8. Ibáñez B, et al. Nuevas técnicas de imagen para la cuantificación de la carga aterosclerótica global. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(3):299-309.
9. Li Z, Li L, Zielke HR, Cheng L, Xiao R, Crow MT, et al. Increased expression of 72-kd type IV collagenase (MMP-2) in human aortic atherosclerotic lesions. *Am J Pathol*. 1996;148:121-8.
10. Wood KM, Cadogan MD, Ramshaw AL, Parums DV. The distribution of adhesion molecules in human atherosclerosis. *Histopathology*. 1993;23:437-44.
11. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore R, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92:1355-74.
12. Gaxiola E. Detección y tratamiento de la placa vulnerable. *Arch Cardiol Mex*. 2007;77(S4):178-84.
13. Antman E, Braunwald E. Infarto de miocardio con elevación del ST: anatomía patológica, fisiopatología y manifestaciones clínicas. En: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E (ed). *Braunwald Tratado de Cardiología*. 7a ed. Madrid: Elsevier; 2006: p. 1141-63.
14. Hernández S. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. *Arch Cardiol Mex*. 2007;77(S4):219-24.
15. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-5.
16. Lupi E, Chuquiure E, Gaspar J, Férrez M. De la placa vulnerable solitaria, a la coronariopatía de múltiples vasos. De sus fundamentos, a las implicaciones terapéuticas modernas. Una realidad clínica en el espectro de los SICA. *Arch Cardiol Mex*. 2006;76(supl 1):S6-S34.
17. Giroud D, Li JM, Urban P, et al. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol*. 1992;69:729-32.
18. Moreno P, Falke E, Palacios I, Newell J, et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994;90:775-8.
19. Malpartida F, Vivancos R, Urbano C, Mora J. Inflamación y placa inestable. *Arch Cardiol Mex*. 2007;77(S4):16-22.
20. Virmani R, Burke A, Farb A. Plaque rupture and plaque erosion. *Thromb Haemost*. 1999;82(suppl 1):1-3.
21. Naghavi M, Libby P, Falk E, Ward S, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003;108:1772-8.
22. Karnicki K, Owen WG, Miller RS, et al. Factors contributing to individual propensity for arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22:1495-9.

23. Ross R, Fuster V. The pathogenesis of atherosclerosis. En: Fuster V, Ross R, Topol EJ (ed). *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996: p. 441-60.
24. Konkle B, Schafer AI. Hemostasia, trombosis, fibrinólisis y enfermedades cardiovasculares. En: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E (ed). *Braunwald Tratado de Cardiología*. 7a ed. Madrid: Elsevier; 2006: p. 2069-90.
25. Nieswandt B, Watson SP. Platelet-collagen interactions: is GpVI the central receptor? *Blood*. 2003;102(2):449-61.
26. Kroll MH, Resendiz JC. Mechanisms of platelet activation. En: Loscalzo, Schafer AI (ed). *Thrombosis and hemorrhage*. 3a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003: p. 187-205.
27. Jackson SP, Nesbitt WS, Kulkarni S. Signaling events underlying thrombus formation. *J Thromb Haemost*. 2003;1(7):1602-12.
28. Kern M. Flujo sanguíneo coronario e isquemia miocárdica. En: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E (ed). *Braunwald Tratado de Cardiología*. 7a ed. Madrid: Elsevier; 2006: p. 1103-26.
29. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation*. 2001;103:934-40.

REPERFUSIÓN FARMACOLÓGICA: TROMBÓLISIS

*Carlos Jerjes Sánchez Díaz, Marco Antonio Martínez Ríos,
Jesús Martínez Sánchez, Héctor González Pacheco*

4

21

La trombólisis modificó la historia natural del infarto con elevación del ST al reducir de manera significativa la morbilidad y mortalidad. Sin embargo, en la práctica clínica, este método de reperfusión –el más accesible en nuestro medio– se encuentra subutilizado (< 40%). A pesar de su uso relativamente limitado en México, la trombólisis se ha sostenido durante los últimos 25 años como el tratamiento estándar del infarto agudo.¹⁻³

En términos ideales, la trombólisis debe iniciarse en un tiempo menor a 30 minutos (min), después de que el paciente establece contacto médico, periodo conocido como “puerta-aguja” o, más recientemente, “primer contacto médico-aguja”. El tratamiento adjunto con dosis de carga de ácido acetilsalicílico (aspirina) y clopidogrel asociado con bolos de heparina no fraccionada o de bajo peso molecular, seguido de una infusión endovenosa o por vía subcutánea, ha demostrado en la fase aguda y a 30 días reducir la mortalidad y eventos adversos. Estos resultados se han sostenido con fibrinolíticos de 1a., 2a. y 3a. generaciones.⁴ En el caso de los dos primeros, la infusión debe ser por vena periférica y evitar, a menos que sea necesario, el uso rutinario de catéteres endovenosos, punciones en vasos mayores y gasometrías arteriales. La decisión de utilizar trombólisis farmacológica se basa en la presencia de elevación del segmento ST en el ECG, las características del dolor y en el riesgo de hemorragia. El tratamiento antitrombótico se debe iniciar al terminar la infusión.

En los apartados subsecuentes se encontrarán, cuando sea pertinente, las recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Cardiología sobre los temas correspondientes.

Indicaciones para el uso de trombólisis: Recomendaciones MX1⁴

- *Dolor torácico sugestivo de isquemia > 20 min*
- *Elevación persistente del segmento ST*
 - *> 0.01 mV en dos o más derivaciones bipolares contiguas*
 - *> 0.02 mV en dos derivaciones precordiales contiguas*
- *Clases Killip y Kimbal I y II*
- *Bloqueo de rama izquierda y derecha⁵ del haz de His*
- *Menos de 6 horas (h) de inicio de los síntomas*
- *Ausencia de alguna contraindicación absoluta*

Los pacientes con disfunción ventricular grave (KK III y IV) tienen indicación absoluta de reperfusión mecánica; si no existe accesibilidad, es posible utilizar reperfusión farmacológica.⁶ **Recomendación MX3**

22

Cuadro 4.1. Contraindicaciones para trombólisis

Absolutas

Hemorragia activa

Hemorragia intracraneal de cualquier fecha

Síndrome aórtico agudo

Cirugía mayor vascular neurológica, aórtica o intramedular en las últimas 3 semanas

Hemorragia de tubo digestivo en las últimas 4 semanas

Hipertensión arterial grave sin control (TA diastólica > 110 mm Hg; TA sistólica > 180 mm Hg)

Relativas

Cirugía mayor, parto, biopsia o punción en órgano no compresible o hemorragia digestiva en los últimos 10 días

Evento vascular cerebral isquémico en los últimos 2 meses

Traumatismo grave en los últimos 15 días

Cirugía neurológica reciente (30 días)

Descontrol hipertensivo que responde a tratamiento

Punción arterial o venosa

Reanimación cardiopulmonar traumática

Trombocitopenia < 100 000/mm³

Embarazo

Anticoagulación oral con INR > 3.0

TA, tensión arterial.

Modificado de la referencia 4.

Contraindicaciones

Las complicaciones hemorrágicas son el evento adverso más grave. La hemorragia intracraneal es la complicación más temida por ser potencialmente mortal. Sin importar el régimen trombolítico, es de vital importancia identificar al paciente de alto riesgo por medio de una estratificación de riesgo hemorrágico (contraindicaciones absolutas y relativas), como se muestra en el Cuadro 4.1.⁴ En cada caso específico, se debe analizar el riesgo en comparación con el beneficio.

Trombolíticos

En nuestro medio, contamos con estreptocinasa, alteplasa y tenecteplasa. Los regímenes se pueden analizar en el Cuadro 4.2.⁴

23

Estreptocinasa 1 500 000 UI en 30 a 60 minutos

Esta proteína bacteriana producida por el estreptococo es el prototipo de los llamados no fibrinoespecíficos o fibrinolíticos indirectos, se une al plasminógeno y convierte el plasminógeno en plasmina. Activa tanto la plasmina circulante como la ligada al plasminógeno, lo que induce un estado de plasminemia sistémica con depleción secundaria del fibrinógeno, plasminógeno y factores V y VIII. Esta “lisis sistémica” crea un estado sostenido de hipocoagulabilidad que puede reducir el riesgo de retrombosis. Los pacientes que reciben estreptocinasa pueden desarrollar anticuerpos antiestreptocinasa y alcanzar niveles máximos 10 días después de la infusión.

Las reacciones alérgicas en las formas leves son: eritema cutáneo, escalofríos y otros; en las graves, un estado de anafilaxia. La liberación de bradicinina contribuye a la hipotensión, que se puede observar al inicio de la infusión o después de las primeras 750 000 UI.

Cuadro 4.2. Regímenes de trombolíticos

Estreptocinasa 1 500 000 UI 30 a 60 minutos. MX1

Alteplasa 100 mg en 60 min: bolo de 10 o 20 mg en 5 min seguido de infusión de 90 u 80 mg en 55 minutos. MX1

Tenecteplasa bolo en 5 o 10 segundos. MX1 < 60 kg: 30 mg; 61-70 kg: 35 mg; 71-80 kg: 40 mg; 81-90 kg: 45 mg; > 91 kg: 50 mg

Se recomienda iniciar con una infusión de 30 min; en caso de hipotensión, se sugiere incrementar el tiempo de infusión a 60 min; de persistir la hipotensión, conviene usar soluciones endovenosas (si el estado clínico lo permite) y, en caso necesario, aminas vasoactivas. Si este abordaje no tiene éxito, debe suspenderse, aun con el riesgo de inducir retrombosis.

En el estudio GISSI I,⁷ el beneficio de la estreptocinasa en la supervivencia respecto al placebo se mantuvo por más de 10 años, particularmente en pacientes tratados dentro de las primeras 3 horas del inicio de los síntomas, aunque la tasa de mortalidad continúa siendo alta en ciertos subgrupos de pacientes, incluido el de ancianos, en presencia de hipotensión o insuficiencia cardiaca a la admisión.

Alteplasa 100 mg en 60 minutos

Es una molécula dominante de cadena única del rt-PA, clonada y producida por tecnología recombinante del DNA. Deriva de una proteasa serina natural fisiológicamente idéntica al activador del plasminógeno endógeno humano y, en su estado natural, se produce en el endotelio vascular. Es el prototipo de los llamados fibrinoespecíficos o fibrinolíticos directos. Los inhibidores del activador del plasminógeno inhiben su efecto en humanos y no es antigénica por lo que reacciones alérgicas y anafilaxia son poco frecuentes. Su administración rara vez se suspende por hipotensión secundaria. En pacientes con tensión arterial en límites inferiores por causa no cardiogénica (vasodilatadores, hipovolemia, etc.) es posible iniciar la infusión.⁶ Por su mayor especificidad sobre la fibrina, induce reperfusión coronaria más temprana con depleción moderada del fibrinógeno, pero la incidencia de hemorragia intracraneal es mayor. Otra ventaja sobre la estreptocinasa es su fibrinoespecificidad con mayor lisis de la fibrina ligada al trombo.

En México, la seguridad y efectividad del régimen de alteplasa en 60 min se demostró a través de un registro y un estudio multicéntrico. En el REALSICA se observó una incidencia de: hemorragia mayor, 7%; hemorragia menor, 1%; hemorragia intracraneal, 0%, con una sobrevida de 89%.⁶ En el estudio cooperativo se demostró una reperfusión de 80%, complicaciones hemorrágicas en 8%, hemorragia intracraneal de 0.04% y a 30 días una sobrevida de 95%.⁸ Por estos resultados, en México este régimen debe considerarse como la opción terapéutica de elección.

En el estudio GUSTO 1⁹ los pacientes que recibieron alteplasa tuvieron una mortalidad de 6.3% a 30 días. Comparada con estrepto-

cinasa, hubo una reducción de 1% de mortalidad. Además, en el subestudio angiográfico de este ensayo¹⁰ se demostró que la permeabilidad de la arteria causante del infarto fue de 59% en el grupo tratado con estreptocinasa y de 81% en el que recibió una pauta acelerada de rt-PA. Uno de los hallazgos más importantes fue que la función ventricular y la supervivencia eran paralelas a la tasa de permeabilidad y a la calidad del flujo coronario a los 90 min. Así, la fracción de eyección media fue de 55% en los pacientes con flujo TIMI 1, de 56% en aquellos con un TIMI 2 y de 62% con un TIMI 3, mientras que la mortalidad fue de 8.9, 7.4 y 4.4% en cada grupo, respectivamente.

Tenecteplasa bolo único de 5 a 10 segundos en dosis ajustada al peso

25

Es similar a la forma nativa del rt-PA y difiere por tres sustituciones en la cadena del aminoácido. Tiene mayor vida media (de 11 a 20 min), especificidad a la fibrina y mayor resistencia a la inhibición inducida por el inhibidor del activador del plasminógeno 1. Los niveles de plasminógeno y fibrinógeno sistémico caen en mayor proporción e induce un mayor consumo de alfa-2 antiplasmina y del inhibidor de plasmina.

Aunque en la actualidad no contamos con el trombolítico “ideal”, tenecteplasa es lo más cercano: rápida reperusión, mayor porcentaje de flujo TIMI 3, administración en bolo, fibrinoespecífico, no antigénico, sin efecto en la tensión arterial, resistente al inhibidor del activador tisular del plasminógeno.

El estudio ASSENT 2¹¹ comparó alteplasa y tenecteplasa en 16 000 pacientes, todos los cuales recibieron aspirina y heparina intravenosa por un periodo de 48 a 72 horas. No hubo diferencia entre los dos fármacos en cuanto a mortalidad y hemorragia. Sin embargo, la mortalidad a los 30 días y al año en el grupo de tenecteplasa que recibió el tratamiento con más de 4 horas de inicio de los síntomas fue menor (7 *versus* 9% y 12 *versus* 14%).

Variantes de trombólisis

En el Cuadro 4.3 se pueden analizar las diferentes variantes aceptadas, además se describen las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los trombolíticos disponibles en México.¹² Entre 6 y 12 horas puede mejorar sobrevida, obtener una mayor re-vascularización de la arteria responsable, inducir menor remodelación

Cuadro 4.3 Características farmacocinéticas

Característica	Estreptocinasa	Alteplasa	Tenecteplasa
Origen	Estreptococo BH	Recombinante DNA	Recombinante DNA
Peso molecular	47 000 Da	70 000 Da	70 000 Da
Inmunogenicidad	Sí	No	No
Vida media plasmática	18 min	4-8 min	20-25 min
Fibrinoespecificidad	No	++	+++
Activación de plasminógeno	Indirecta	Directa	Directa
Activación Fbg ligada al Plg	No	++	+++
Limita actividad del Fbg y Plg	No	++	+++
Resistencia al IAP-1	No	No	Sí
Efecto paradójico procoagulante	+++	++	+
No depleción de A2-Aplm	+++	++	+
Bolo	No	10-20 mg	Único
Régimen	1 500 000 UI	90-80 mg	Ajustado a peso
Infusión	60-30min	60-90 min	No

A2-Aplm, alfa 2 antiplasmina; Fbg, fibrinógeno; Plg, plasminógeno.
Modificado de la referencia 4.

ventricular y el beneficio parece extenderse a aquellos con bloqueo de la rama izquierda del haz de His.¹³ En países de altos ingresos, la trombólisis prehospitalaria, al reducir el tiempo de reperusión, ha demostrado resultados similares a la intervención coronaria percutánea primaria.⁴ En nuestro medio, no existe ninguna evidencia con esta estrategia; sin embargo, por sus resultados favorables sería benéfico implementar mecanismos para que se convierta en un abordaje rutinario, independientemente de que exista o no accesibilidad a un laboratorio de hemodinamia.

El término de retrombólisis no se encuentra bien definido en la bibliografía especializada.^{4,14} Podría ser una alternativa si después de un procedimiento de reperusión farmacológica o mecánica con éxito se observa un nuevo evento con un dolor con perfil isquémico y elevación persistente del ST, y no existe accesibilidad a un laboratorio de hemodinamia. Se recomienda emplear un régimen trombolítico diferente; en el caso de estreptocinasa, es posible administrar una nueva dosis en los siguientes 10 días.

Subgrupos especiales

Diabetes mellitus

No obstante que es un predictor independiente de mortalidad temprana, la trombólisis se encuentra subutilizada en este subgrupo de pacientes por la percepción de una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas, y porque en algunos casos no es fácil sistematizar el dolor torácico. Toda la evidencia demuestra la utilidad y seguridad de la trombólisis.^{15,16} Por el nivel de evidencia, debe considerarse ésta en todo paciente con diabetes mellitus y elevación persistente del ST, sin acceso a un laboratorio de hemodinamia (Cuadro 4. 4).

Mayores de 75 años de edad

27

Históricamente todos o la inmensa mayoría de los estudios multicéntricos realizados de forma aleatoria controlados han excluido este grupo por la relación directa con hemorragia intracraneal vascular cerebral y muerte.⁴ Varios subestudios sugieren que la trombólisis mejora la sobrevida, sin importar la edad.⁴ En nuestro medio, se ha descrito menor mortalidad, reinfarto, ruptura cardiaca, recurrencia y muerte súbita.^{15,17} El candidato ideal debe tener: a) superficie corporal óptima; b) estado biopsíquico satisfactorio; c) entorno socioeconómico apropiado, y d) sin contraindicaciones absolutas. Con este perfil clínico es posible que los tres trombolíticos disponibles sean seguros y efectivos.¹⁷ En pacientes con características diferentes de las mencionadas, el trombolítico recomendado parece ser la es-

Cuadro 4.4. Subgrupos especiales

	MX1	MX2	MX3	MX4
Diabetes mellitus	X			
Mayores de 75 años		X		
Descontrol hipertensivo		X		
Infarto previo		X		
Revascularización coronaria previa		X		
Infarto sin elevación del ST				
Reanimación cardiopulmonar		X		
Choque cardiogénico		X		

treptocinasa por una menor incidencia de enfermedad hemorrágica vascular cerebral.⁴ Como tratamiento adjunto, ácido acetilsalicílico, clopidogrel y el régimen de heparina no fraccionada adaptado al peso pueden considerarse de utilidad.

Descontrol hipertensivo

Historia de hipertensión y descontrol hipertensivo (diastólico o sistólico) son variables estrechamente relacionadas con complicaciones hemorrágicas, en especial en el sistema nervioso central. En pacientes que se presentan con urgencia hipertensiva, el objetivo es llevar las cifras de presión arterial por debajo de 180/110 mm Hg y después dar inicio a la trombólisis; práctica que ha demostrado ser segura y eficaz. En nuestro medio, un grupo de pacientes con edad mayor a 75 años, infarto con elevación del segmento ST y una urgencia hipertensiva recibieron el régimen estándar de estreptocinasa, una vez controlada las cifras de tensión arterial, sin ninguna complicación hemorrágica.^{18,19}

Infarto previo

La mayoría de los estudios multicéntricos internacionales han excluido a los pacientes con infarto previo, por lo que la evidencia es limitada.⁴ En este grupo el diagnóstico tiene mayor grado de dificultad; un nuevo evento índice sugiere viabilidad miocárdica residual, representa una nueva área de miocardio en riesgo y mayor detrimento de una fracción de expulsión posiblemente ya deteriorada. La trombólisis debe considerarse cuando no exista accesibilidad a una estrategia de reperfusión mecánica.^{4,16}

Revascularización coronaria previa

En el momento actual no existe evidencia que demuestre que el antecedente de una revascularización coronaria sea un criterio de exclusión. Por otra parte, este grupo no ha sido incluido en estudios multicéntricos por la dificultad que existe para identificar electrocardiográficamente la arteria responsable. En 80% el mecanismo del infarto en el injerto aortocoronario es una placa inestable y en 20% el fenómeno de aterotrombosis se localiza en una arteria coronaria nativa.⁴ Aunque la evidencia sugiere que la trombólisis ha demostrado efectividad y segu-

ridad, esta es limitada en este subgrupo de pacientes.¹⁶ Esto no excluye su utilización en el intento de preservar viabilidad miocárdica, sostener función ventricular y disminuir la mortalidad.¹⁶

Infarto sin elevación del ST

El estudio TIMI-IIIb (1994) describió en pacientes con angina inestable o infarto sin elevación del ST la utilización de una dosis reducida de alteplasa. Este abordaje no fue seguro ni efectivo. Fueron limitaciones importantes del estudio el tamaño de la muestra (error tipo II), carencia de biomarcadores de micronecrosis, no se usó doble tratamiento antiplaquetario ni heparina de bajo peso molecular, y el régimen trombolítico no se había utilizado antes. Otro problema fue la ausencia de criterios electrocardiográficos de diagnóstico y de reperusión.²⁰ En los registros mexicanos RENASICA 2 y RENASCA 3, al igual que en el ACCESS global²¹ y el Latinoamericano,²² la trombólisis se utilizó en este grupo (IAM sin elevación del segmento ST) en 4, 4, 3 y 3%, respectivamente. Se desconoce si estos registros reflejan el uso de la trombólisis en el infarto posterior, o bien su uso y utilidad en los SICA sin elevación del ST, pero complicados con disfunción ventricular y sin acceso a un laboratorio de hemodinamia; a pesar de estar aceptada de manera amplia la falta de utilidad de la trombólisis en infartos sin elevación del segmento ST, no hay evidencia en la bibliografía especializada, ya sea a favor o en contra, de su uso potencial en pacientes que se presentan con un SICA sin elevación del segmento ST, pero con compromiso hemodinámico importante.

En nuestro medio, el régimen de estreptocinasa en 30 o 60 min se utilizó con seguridad y efectividad en pacientes con perfil de riesgo alto: a) isquemia aguda de reposo > 20 min; b) desnivel negativo del ST; c) área extensa de miocardio en riesgo (ECG o ecocardiograma); d) signos de inestabilidad clínica (disfunción del ventrículo izquierdo, bajo gasto cardíaco, etc.); e) datos ecocardiográficos de inestabilidad inminente (fracción de expulsión < 35%, hipocinesia global del ventrículo izquierdo, con o sin datos de isquemia a distancia; f) mala respuesta a tratamiento farmacológico máximo, y g) inaccesibilidad a coronariografía de diagnóstico.²⁰ En el momento actual, y según las conclusiones de hace dos décadas (estudio TIMI-IIIb), no se recomienda utilizar trombólisis en este grupo. Sin embargo, los resultados de los registros,^{2,3} nacionales e internacionales,^{21,22} sugieren la necesidad de mayor evidencia (objetiva y actual)

que incluya biomarcadores de daño celular agudo y evaluación por métodos de imagen que reflejen mejor la recuperación miocárdica (RMN y otros), además de la incorporación de nuevos agentes trombolíticos, antitrombóticos y antiplaquetarios.

Reanimación cardiopulmonar

La trombólisis se recomienda cuando la reanimación es menor a 10 min y no se genera un trauma torácico importante. Con estas características, la incidencia de complicaciones hemorrágicas no es diferente a la observada en aquellos que reciben trombólisis y no requieren RCP. Después de un episodio de fibrilación ventricular la incidencia de hemorragia mayor es muy reducida. La decisión para iniciar trombólisis después de una reanimación cardiopulmonar depende exclusivamente de una evaluación clínica cuidadosa que permita excluir un traumatismo torácico importante.⁴

30

Choque cardiogénico

El choque cardiogénico es indicación absoluta para una intervención coronaria mecánica percutánea. En nuestro medio, aún en centros con disponibilidad de salas de hemodinámica, por diferentes circunstancias un porcentaje importante de pacientes en choque cardiogénico recibe trombólisis.⁶ Aceptando que los datos son limitados, parece existir menor mortalidad con estreptocinasa; si bien la explicación no es clara, es posible que al inducir un estado lítico sistémico y no requerir de perfusión coronaria como los fibrinoespecíficos, se logre lisis del trombo.^{4,15,16} Otra explicación podría ser la baja viscosidad de la sangre generada por la estreptocinasa al consumir fibrinógeno en forma masiva. En los casos en los que no existe la posibilidad de acceder a una reperfusión mecánica se debe mejorar, en lo posible, las cifras de presión arterial, el estado ácido-base y dar inicio a la trombólisis a la brevedad, buscando su implementación en las primeras 6 horas de iniciados los síntomas.

Referencias

1. Grupo Cooperativo RENASICA. El Registro Nacional de los Síndromes Coronarios Agudos (RENASICA). *Arch Cardiol Mex.* 2002;72:S45-S64.
2. Garcia A, Jerjes-Sanchez C, Martinez BP, et al. Renasica II. Un registro mexicano de los síndromes coronarios agudos. *Arch Cardiol Mex.* 2005;75(supl 2):S6-S19.
3. Borrayo-Sánchez G, Madrid-Miller A, Arriaga-Nava R, et al. Riesgo estratificado de los síndromes coronarios agudos. Resultados del primer RENASCA-IMSS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2010;48:259-64.
4. Garcia CA, Jerjes-Sánchez C, Martínez-Sánchez C, et al; Grupo de Trabajo de la Sociedad Mexicana de Cardiología y Asociación de Cardiólogos de México. Guías clínicas para el manejo del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. *Arch Cardiol Mex.* 2006;76(S3):1-113.
5. Juárez-Herrera U, Jerjes-Sanchez C, González-Pacheco H, et al. In-hospital outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction and right bundle right branch block. *Arch Cardiol Mex.* 2010;80:154-8.
6. Iturbe M, Jerjes-Sánchez C, García-Sosa A, et al. Registro de alteplasa en síndromes coronarios agudos con elevación del ST. (REALSICA). *Arch Cardiol Mex.* 2008;3:255-64.
7. Gruppo Italiano per lo Studio Streptochinasinell Infarto Miocardio (GISSI). Long term effects of intravenous thrombolysis: Final report of the GISSI Study. *Lancet.* 1987;2:2871-4.
8. Martínez-Sánchez C, Domínguez JL, Aguirre SJ, et al. Tratamiento del infarto agudo al miocardio con rt-PA en 60 minutos. Estudio Cooperativo. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1997;67:126-31.
9. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;329:673-82.
10. 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;329:1650-2.
11. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators; Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. *Lancet.* 1999 Aug 28;354(9180):716-22.
12. Juárez HU, Jerjes-Sánchez C. ¿Cuál es el mejor régimen fibrinolítico? En: Verdejo-Paris J (ed). *Clínicas Mexicanas de Cardiología.* México: Planeación y Desarrollo Editorial SA de CV; 2012;4:39-54.
13. Romero MA, Espinoza VA, Ramos CMA, et al. Limitación de la expansión miocárdica con trombólisis tardía evaluada por ecocardiografía bidimensional. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1996;66:484-8.

14. Arriaga NR, Olivas BM, Jerjes-Sánchez C. Trombólisis de rescate con dosis repetidas de estreptoquinasa en el infarto agudo del miocardio. Reporte preliminar. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1995;65:323-9.
15. Jerjes-Sánchez C, Garza-Ruíz A, Gutiérrez-Fajardo P. Trombólisis farmacológica en el infarto agudo del miocardio: lecciones aprendidas después del ISIS-2 y GUSTO I. (Parte I). *Arch Inst Cardiol Mex.* 1999;69:478-87.
16. Jerjes-Sánchez C, Garza-Ruíz A, Gutiérrez-Fajardo P. Trombólisis farmacológica en el infarto agudo del miocardio: lecciones aprendidas después del ISIS-2 y GUSTO I. (Parte II). *Arch Inst Cardiol Mex.* 1999;69:570-9.
17. Estrada-Alfani, Jerjes-Sánchez C. Mortalidad intra y extrahospitalaria después de IAM en mayores de 75 años comparados con pacientes de 60 a 74 años. *Rev Mex Cardiol.* 1992;3(supl 1):8S.
18. Ruiz-Gastelum E, Jerjes-Sánchez C. Prevalencia de complicaciones hemorrágicas e indicadores de riesgo para hemorragia intracraneana en pacientes con IAM sometidos a trombólisis farmacológica. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1993;61:85.
19. Narváez J, Martínez-Enríquez A, Jerjes-Sánchez C. Trombólisis en el infarto agudo del miocardio e hipertensión arterial grave. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1993;61:58.
20. Jerjes-Sánchez C, Páez FJR, Arriaga-Nava R, et al. Trombólisis en angina inestable. Una perspectiva antes y después del TIMI IIIB. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1996;66:254-64.
21. Jerjes-Sánchez C, Martínez-Sánchez C, Nicolau JC. On behalf of the ACCESS Investigators Acute Coronary Syndromes in Latin-America. Lessons from the ACCESS (A Cute Coronary Events -a multinational Survey of current management Strategies) Registry. *J Am Coll Cardiol.* En revision.
22. The ACCESS Investigators. Management of acute coronary syndromes in developing countries: A Cute Coronary Events—a multinational Survey of current management Strategies. *Am Heart J.* 2011;162:852-9.e22.

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO ADJUNTO A LA TERAPIA DE REPERFUSIÓN FARMACOLÓGICA

*Carlos Martínez Sánchez, Alexandra Arias Mendoza,
Úrsulo Juárez Herrera, José Luis Leyva Pons*

5

33

El tratamiento farmacológico del infarto agudo de miocardio tiene como pieza fundamental el uso de agentes trombolíticos o fibrinolíticos. Su efectividad en la reducción de la morbimortalidad, tanto a corto como a mediano y largo plazos, se ve influida de manera favorable por el uso de diversos fármacos coadyuvantes que actúan sobre las plaquetas y la generación de trombo. Se describen a continuación estos medicamentos, se agrega en los casos donde es pertinente la recomendación de la Sociedad Mexicana de Cardiología.

Aspirina

El tratamiento antiplaquetario es primordial en la reperfusión farmacológica; la aspirina (ácido acetilsalicílico) ejerce su acción con el bloqueo irreversible de COX-1, enzima que cataliza la síntesis de tromboxano A₂¹ (TXA₂) a partir del ácido araquidónico. Ingresa a la circulación plasmática en 30 min, después de su administración por vía oral o masticada, y logra inhibición plaquetaria en 60 minutos.

El estudio GISSI² mostró el beneficio de la aspirina junto a los fibrinolíticos en el tratamiento del infarto agudo de miocardio. El estudio ISIS 2 incluyó 17 187 pacientes con infarto agudo de miocardio, los cuales recibieron aspirina o estreptocinasa o la combinación de ambos o ninguno de los dos. Los pacientes que recibieron aspirina sola tuvieron una reducción de 23% en mortalidad,³ similar al efecto logrado con estreptocinasa sola (25%), con la combinación de ambos, la reducción fue de 42%. La combinación es obligatoria. Este estudio demostró que la asociación de aspirina y trombolíticos no aumentó el riesgo de hemorragia, y su uso fue benéfico por los años subsecuentes.

La aspirina reduce la tasa de reinfarcto intrahospitalario en los pacientes que reciben fibrinolíticos, ya que la trombólisis (TL) produce activación plaquetaria, por tanto previene la agregación plaquetaria inducida por TL, así como la reoclusión arterial y el reinfarcto.

Recomendaciones con aspirina

La dosis de carga vía oral masticada que debe utilizarse es de 150 a 325 mg, sin capa entérica para favorecer la absorción rápida. Se debe administrar lo antes posible, y continuar con 100 a 165 mg diarios. **Recomendación MX1**

Vigilancia especial requieren los pacientes con alergia conocida a la aspirina, hemorragia digestiva activa, asma y enfermos con trastornos de la coagulación.

Se sugiere evitar la asociación con antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de COX-2, ya que ocupan el sitio catalítico de inhibición. **Recomendación MX1**

34

Clopidogrel

El clopidogrel es una tienopiridina e inhibe de manera irreversible, selectiva y específica la agregación mediada por el ADP a su receptor específico, el P2Y₁₂. Otra acción importante es que bloquea la interacción entre el fibrinógeno y el receptor de la glucoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) en la membrana plaquetaria. Las tienopiridinas también pueden inhibir de manera indirecta la actividad de otros antagonistas plaquetarios, como son el ácido araquidónico, la colágena, la trombina, la epinefrina y la serotonina.

En el estudio CLARITY-TIMI 28,⁴ que incluyó a 3 491 pacientes con SICA con elevación del segmento ST (SICACEST), con indicación para TL en asociación con aspirina y heparina, elegidos de forma aleatoria para recibir una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg, seguida de 75 mg diarios o para recibir placebo. El punto final primario (PFP) fue la evaluación de la arteria responsable del infarcto (ARI) ocluida (evaluada mediante coronariografía entre los días dos y ocho después del infarcto) y muerte o reinfarcto antes de la angiografía. El grupo que recibió clopidogrel tuvo reducción de 36% del PFP, y menor incidencia de isquemia recurrente. A los 30 días, el empleo de clopidogrel redujo el porcentaje de muerte cardiovascular, reinfar-

to⁴ e isquemia recurrente, así como la necesidad de revascularización urgente en 20%. Aunque el estudio excluyó pacientes mayores de 75 años, esta estrategia se ha adoptado de igual manera en esta población, con el riesgo de incrementar el sangrado.

Otro estudio, el COMMIT,⁵ incluyó 45 mil 852 pacientes con SICACEST, reperfundidos o no, de menos de 24 horas de evolución, comparó el empleo de clopidogrel (75 mg/día, sin dosis de carga) contra placebo, además de aspirina. Los que recibieron clopidogrel y aspirina tuvieron reducción de 7% en mortalidad y 9% en muerte, reinfarto o evento vascular cerebral, lo cual fue estadísticamente significativo.

Estos dos estudios muestran que en pacientes sometidos a trombólisis u otra terapia de reperfusión debe considerarse el uso temprano de clopidogrel.

Uso de clopidogrel con terapia fibrinolítica: dosis de carga oral de 300 mg, administrar lo antes posible, junto con la aspirina y la terapia antitrombínica definida, antes de la trombólisis y continuar con 75 mg diarios. No se acepta la dosis de carga de 600 mg, sólo en casos de pacientes que serán llevados a angioplastia primaria.

Al igual que la aspirina, todo paciente con SICACEST deberá recibir clopidogrel, la dosis cambiará según el tipo de reperfusión. En pacientes con infarto no reperfundido, administrar 75 mg diarios por un tiempo que es variable, se puede recomendar al menos un mes de acuerdo con COMMIT.

35

Recomendaciones con clopidogrel

Dosis de carga de 300 mg asociado con la reperfusión farmacológica y continuar terapia de mantenimiento de 75 mg. **Recomendación MX1**

Clopidogrel 75 mg diarios para pacientes no reperfundidos tratados médicamente, un año. **Recomendación MX1**

Dosis de cargas mayores a 300 mg. **Recomendación MX3**

Nuevos antiagregantes plaquetarios

Hay nuevos antiplaquetarios como el prasugrel que es una tienopiridina de tercera generación con efecto antagonista irreversible del receptor P2Y₁₂. Su principal estudio en síndromes coronarios agudos es el *Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel* (TRITON-TIMI 38)⁶ para

pacientes con SICACEST y SICASEST (de riesgo moderado o alto) programados para intervención coronaria percutánea (ICP). En este estudio se demostró beneficio con prasugrel en pacientes llevados a ICP. No hay evidencia en la actualidad del uso de prasugrel asociado con TL. Por ello, no debe extenderse el empleo de prasugrel a la TL.

El ticagrelor, actúa directamente sobre el receptor P2Y₁₂. Tiene un inicio de acción rápido y constituye el primer antagonista directo y reversible del receptor P2Y₁₂ que puede administrarse por vía oral.⁸ A dosis de carga de 180 mg, seguido de 90 mg, se observó mayor rapidez del efecto y mayor inhibición de la agregación plaquetaria.

El estudio PLATO⁷ encontró disminución de los puntos finales en pacientes tratados mediante intervención o con tratamiento médico, pero al igual que en el caso de prasugrel, no hay estudios que hayan investigado el beneficio de ticagrelor en pacientes sometidos a TL. Como con el prasugrel, no deberá extenderse el empleo de ticagrelor asociado con trombólisis.

Inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa

Los inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa han demostrado beneficio en su empleo durante angioplastia primaria, donde se pueden usar en pacientes que van a ICP, a consideración del operador, ante la presencia de trombo.

Martínez Ríos *et al.*⁸ compararon la terapia de reperfusión habitual, ya sea con trombólisis con base en alteplasa dosis acelerada o angioplastia primaria, con media dosis de alteplasa a dosis de 50 mg (bolo inicial de 20 mg, seguido de infusión de 30 mg para 30 min) más tirofiban (dosis de 0.4 µg/kg/min por 30 min, seguido de infusión a 0.1 µg/kg/min hasta por 36 horas) o angioplastia facilitada con tirofiban. Se incluyeron 144 pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST de menos de 6 horas de evolución. El punto final primario fue el flujo TIMI 3 a los 90 min. El punto final secundario fue el TMP (TIMI *myocardial perfusion*) y un punto compuesto por muerte, reinfarto, isquemia refractaria, falla cardiaca o revascularización).

La tasa de flujo TIMI 3 a los 90 min fue de 42% en el grupo con alteplasa y de 64% para el grupo que recibió esquema combinado de alteplasa más tirofiban, en el grupo de angioplastia primaria fue de 81% comparado con el flujo TIMI 3 de 92% alcanzado en el grupo de

angioplastia facilitada con tirofibrán. La tasa de TMP 3 fue significativamente mayor en los grupos con tirofibrán tanto en TL (66 *versus* 47%) como ICP (73 *versus* 55%). Sin diferencias en el punto final compuesto a 30 días de muerte, infarto y necesidad de revascularización, así como en el de falla cardiaca y EVC. En la actualidad, no existe recomendación acerca de TL facilitada por inhibidores de glucoproteínas.

Antitrombóticos

La heparina es un compuesto glucosaminoglucano de administración intravenosa que ejerce su efecto anticoagulante al interactuar con la antitrombina III y la trombina. La inhibición de la trombina por la heparina requiere que esté unida a la antitrombina III mediante un segmento pentasacárido único y la unión de la heparina a la trombina por otras 13 unidades sacáridas. El complejo heparina-antitrombina II también inhibe el factor Xa y otros factores de coagulación.

Asociada con TL, sin aspirina, la heparina mostró mejor permeabilidad de la ARI y disminución de la mortalidad, pero con un aumento de la incidencia de hemorragias.

Datos del GISSI-2⁹ e ISIS-3¹⁰ mostraron disminución de la mortalidad en 7% (7.3 a 6.8%); sin embargo, a 35 días la diferencia no fue significativa (10.2 a 10.0%). Esto se puede explicar porque la heparina en el estudio GISSI-2⁹ sólo se administró después de 12 horas de la TL y en el ISIS-3¹⁰ después de 4 horas, en los dos estudios la vía de administración fue subcutánea. Un metaanálisis¹¹ mostró que no existe diferencia significativa en reducción de la mortalidad ni en el porcentaje de reinfarto o isquemia recurrente, aunque también hubo incremento en la tasa de sangrado. Cuando se observan estos estudios de manera independiente, se distingue un grupo heterogéneo, puesto que algunos no recibieron aspirina. Los que recibieron aspirina no obtuvieron beneficio de la administración de heparina, pero en el grupo de quienes no la recibieron la heparina se asoció con un beneficio. Cuando la estreptocinasa se usa como TL (GUSTO-1),¹² la heparina IV no da mayor beneficio sobre la heparina subcutánea, o cuando se compara la heparina subcutánea con placebo (ISIS-3,¹⁰ GISSI-2⁹). Al contrario, cuando se emplea alteplasa como trombolítico, la heparina intravenosa se debe utilizar como terapia adjunta. Debe subrayarse que la menor tasa de mortalidad alcanzada cuando se utiliza alteplasa es cuando se usa heparina intravenosa (GUSTO-1).¹²

Recomendaciones del uso de heparina no fraccionada

Como tratamiento adjunto a la TL se debe usar por vía intravenosa. Primero un bolo de 60 U/kg de peso, máximo 4 000 unidades, seguidos por una infusión de 12 U/kg, máximo 1 000 U/h, modificada para mantener un TTP entre 65 y 85 s, conforme a un nomograma (Cuadro 5.1), por 48 horas, o más, en caso de existir una indicación como fibrilación auricular, infarto anterior extenso, documentación de trombo intracavitario en el ventrículo izquierdo o bien a juicio del médico tratante. **Recomendación MX1**

El monitoreo 3, 6, 12 y 24 horas debe ser en las primeras 24 horas o hasta lograr niveles terapéuticos; si en las primeras 24 horas se logra la meta de anticoagulación, no es necesario continuar con tomas seriadas con tan poco tiempo de diferencia. **Recomendación MX1**

38

Heparinas de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular son fragmentos de la heparina no fraccionada, y tienen un peso molecular de 4 000 a 6 000 Da. La enoxaparina es la más utilizada y probada en la clínica. En cualquier escenario de síndromes isquémicos agudos, ha sido probada con una consistencia de resultados en eficacia y seguridad. Tiene un efecto más predecible, no requiere monitoreo o ajuste de la dosis, y es menor promotora de adhesión y agregación plaque-

Cuadro 5.1. Nomograma para ajuste de heparina

TPT	TPT valor segundos	Bolo heparina	Cerrar infusión*	Cambio infusión MI ^a	Cambio infusión UI/h	Repetir TPT
< 1.25	< 39	3 000 UI	0	+1 mL/h	+100 UI/h	4-6 h
1.25-1.49	39-46	0	0	+0.5 mL/h	+50 UI/h	6 h
1.5-2.0	47-62	0	0	Sin cambios	Sin cambios	Siguiente AM
2.01-2.74	63-85	0	0	-0.5 mL/h	-50 UI/h	Siguiente AM
2.75-3.30	86-102	0	30 min	-1 mL/h	-100 UI/h	Siguiente AM
3.31-5.0	103-155	0	60 min	-1.5 mL/h	-150 UI/h	6 h
> 5.0	> 155	0	60 min	-3 mL/h	-300 UI/h	4-6 h

^a Infusión 100 UI/mL.
Rango terapéutico TPT 1.5-2.

taria. Su principal desventaja es la imposibilidad de revertirla en forma rápida y completa. Tienen mayor biodisponibilidad y vida media plasmática más larga. Su actividad, al igual que la heparina no fraccionada, se debe a la secuencia de pentasacáridos unidos a la antitrombina III, y al efecto antifactor X activado (anti Xa).

Los estudios con enoxaparina: AMI SK¹³ (estreptocinasa, se comparó con placebo), HART II¹⁴ (alteplasa, comparado con heparina intravenosa), y ASSENT-3¹⁵ (tenecteplasa [TNK] y enoxaparina; TNK y heparina IV y TNK media dosis y abciximab) mostraron que cuando se usó enoxaparina como anticoagulante hubo reducción de los eventos isquémicos, con mínimo incremento del sangrado. También obtuvieron mejor flujo en la ARI. Según estos resultados, el uso de enoxaparina junto a TL puede ser una buena opción de reperfusión, ya que se asocia con mayor porcentaje de flujo TIMI 3 en la ARI. El estudio EXTRACT TIMI 25¹⁶ demostró una reducción significativa de muerte y reinfarto a 30 días en comparación con HNF, no obstante el tipo de TL elegida.¹⁷ No hubo incremento significativo de hemorragias totales, ni hemorragia cerebral. El esquema de reperfusión con TL de este estudio mejoró los resultados, no sólo en el grupo que recibió enoxaparina, sino también el que recibió HNF.

Recomendaciones del uso de enoxaparina

Dosis de 30 mg IV en bolo, seguidos de 1 mg/kg de peso subcutáneo cada 12 horas, administrados 15 min después del bolo. No más de 100 mg cada 12 horas durante 8 días, independientemente del fármaco trombolítico utilizado y de la edad del paciente. **Recomendación MX1**

En mayores de 75 años no administrar bolo IV, y la dosis de mantenimiento será 0.75 mg/kg de peso, cada 12 horas, máximo 75 mg al día, hasta el egreso hospitalario. **Recomendación MX1**

En pacientes con depuración de creatinina menor a 30 mL/kg/min, la dosis se ajusta a 1 mg/kg cada 24 horas sin bolo. **Recomendación MX1**

No hay contraindicación para que el paciente continúe con enoxaparina durante la ICP posterior a la trombólisis.

Fondaparinux

El fondaparinux es un inhibidor indirecto del factor Xa, de administración subcutánea. En casos de infarto de miocardio con elevación

del ST, el uso de fondaparinux fue de beneficio en pacientes tratados médicamente sin terapia de reperfusión o en asociación con TL, con disminución significativa de los puntos finales de mortalidad o reinfarto a los 30 días, sobre todo en pacientes de edad avanzada o en los que recibieron heparina previa a la elección aleatoria.¹⁸ En pacientes tratados mediante ICP primaria hubo un incremento no significativo en muerte e infarto a los 30 días, atribuido a una mayor frecuencia de complicaciones coronarias, principalmente trombosis de stents; se observó además una ocurrencia mayor a la habitual de trombosis en los catéteres guía. Estas complicaciones disminuyen con el uso previo de HNF. En la actualidad, fondaparinux no debe utilizarse en angioplastia primaria fuera de estudios de investigación clínica. Estos resultados se observaron en el estudio OASIS-6.¹⁸

Recomendaciones para fondaparinux

La dosis a utilizar es 2.5 mg intravenosa, seguida de 2.5 mg/día por vía subcutánea. **Recomendación MX2**

Fondaparinux asociado como antitrombínico en angioplastia. **Recomendación MX4**

Bivalirudina

La bivalirudina es un inhibidor directo de trombina, de administración parenteral, sin efecto estimulante sobre las plaquetas. Es un péptido sintético con 20 aminoácidos, cuyo peso molecular es 873 Da. Se ha demostrado su eficacia en diferentes escenarios de ICP electiva o de urgencia y síndromes coronarios agudos. La bivalirudina es segura y costo-efectiva aceptable en pacientes con alto riesgo de sangrado. Se estudió con estreptocinasa (HERO-2),¹⁹ y se observó que los pacientes que recibieron bivalirudina obtuvieron mejor flujo TIMI 3 a los 90 y 120 min, y menos reinfartos a las 96 horas, sin reducción de mortalidad ni aumento de la tasa de sangrado. No se recomienda con agentes fibrínoespecíficos. A la fecha no está disponible en México. Se espera para el futuro próximo una comparación entre enoxaparina *versus* bivalirudina en ICP primaria con las mismas definiciones de hemorragia, stents y acceso radial.

Antagonistas de vitamina K

No están indicados como terapia adjunta a tratamiento fibrinolítico.

Recomendación MX4

Nuevos anticoagulantes orales

No hay estudios clínicos de la asociación de estos fármacos (apixaba, dabigatrán y rivaroxabán) con TL. **Recomendación MX4**

Recomendaciones en el paciente no reperfundido

41

Terapia antitrombótica en pacientes que no se sometieron a reperfusión o que llegan después de 12 horas: deben iniciarse ASA, clo-

Cuadro 5.2. Recomendaciones del uso de antiagregantes y antitrombóticos asociados con la terapia de reperfusión farmacológica

MX1	Aspirina: dosis de carga vía oral, masticada, de 150-325 mg, sin capa entérica para favorecer la absorción rápida. Administrar lo antes posible Aspirina: continuar 100-165 mg diarios; preferir la dosis más baja de aspirina, por tiempo indefinido Clopidogrel: dosis de carga de 300 mg asociado con la reperfusión farmacológica Clopidogrel: terapia de mantenimiento 75 mg diarios posfibrinólisis El tiempo dependerá si es sometido a ICP con implante de stent Clopidogrel: 75 mg diarios para pacientes no reperfundidos, tratados médicamente, un año
MX4	Clopidogrel: dosis de carga mayores a 300 mg Inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa asociados con terapia lítica
MX1	Heparina no fraccionada (HNF): bolo máximo 60 U/kg de peso, máximo 4 000 unidades, seguidos por una infusión de 12 U/kg, máximo 1 000 U/h modificada para mantener un TTP entre 50 y 70 segundos, conforme a un nomograma, por 48 horas o más a juicio del médico tratante Enoxaparina: dosis de 30 mg IV en bolo, seguidos de 1 mg/kg de peso subcutáneo (SC) cada 12 horas, administrados 20 minutos después del bolo. No más de 100 mg cada 12 horas. No más de 8 días Enoxaparina modificación en mayores de 75 años: no administrar bolo IV, y la dosis de mantenimiento será 0.75 mg/kg de peso, cada 12 horas, máximo 75 mg dosis, hasta el egreso hospitalario Enoxaparina en pacientes con depuración de creatinina (Fórmula de Cockroff-Gault) menor a 30 mL/min: no administrar bolo; dosis de mantenimiento 1 mg/kg SC una sola dosis diaria, cada 24 horas
MX2	Fondaparinux: con estreptocinasa bolo IV 2.5 mg seguido de dosis SC 2.5 mg cada 24 horas, durante 8 días o hasta el egreso del paciente. Contraindicada en pacientes con creatinina ≥ 3 mg/dL
MX4	Fondaparinux asociado con trombolíticos fibrinoespecíficos Antagonistas de vitamina K como terapia adjunta a tratamiento fibrinolítico Nuevos anticoagulantes (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán) orales asociados con trombólisis

pidogrel y antitrombóticos, en cuanto sea posible, aun cuando el paciente esté asintomático. **Recomendación MX1**

En el Cuadro 5.2 se resumen las recomendaciones con antiagregantes y antitrombóticos.

Referencias

42

1. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the platelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001;345:1809-17.
2. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Long term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI Study. *Lancet.* 1987;2(8564):871-4.
3. 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; ISIS-2. *Lancet.* 1988;ii:349-60.
4. Sabatine MS, Cannon CP. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation CLARITY-TIMI 28. *N Engl J Med.* 2005;352:1179-89.
5. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1607-21.
6. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *TRITON-TIMI 38. N Engl J Med.* 2007 Nov 15;357(20):2001-15.
7. Wallentin L, Becker. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes PLATO trial. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-57.
8. Martinez-Rios MA, Rosas M, Gonzalez H, et al; SASTRE Investigators. Comparison of reperfusion regimens with or without tirofiban in ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2004;93:280-7. Erratum in: *Am J Cardiol.* 2004;94:150.
9. GISSI-2: 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 Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet.* 1990 Jul 14;336(8707):65-71.
10. Collaborative Group ISIS-3. 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 Mar 28;339(8796):753-70.

11. Collins R, MacMahon S, Flather M, et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomized trials. *BMJ*. 1996 Sep 14;313(7058):652-9.
12. Lesnefsky EJ, Lundergan CF. Increased left ventricular dysfunction in elderly patients despite successful thrombolysis: the GUSTO I- angiographic experience. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:331-7.
13. Simoons ML, Krzeminska-Pakula M, Alonso A, et al; AMI-SK investigators. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunctive to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2002;23:1282-90.
14. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, Knudtson M, 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 (HARTII). *Circulation*. 2001 Aug 7;104(6):648-52.
15. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomized trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001;358(9282):605-13.
16. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006 Apr 6;354(14):1477-88.
17. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J*. 2007;28:1566-73.
18. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1519-30.
19. White H. Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomized trial. *Lancet*. 2001 Dec 1;358(9296):1855-63.

TERAPIA FARMACOLÓGICA ADJUNTA A LA REPERFUSIÓN

*Sergio González Romero, Guillermo Llamas Esperón,
Miguel Beltrán Gámez, Gustavo Rojas Velasco*

6

45

El objetivo del tratamiento del infarto agudo de miocardio es restablecer la circulación coronaria a la brevedad posible y, de esta forma, disminuir el daño miocárdico ocasionado por la oclusión coronaria. En los dos capítulos previos se describieron los fármacos utilizados para este fin. Sin embargo, el manejo del infarto demanda atención a otros aspectos, como la remodelación cardíaca, la extensión del infarto, la reducción o pérdida de la fuerza contráctil, las alteraciones de la relajación y el riesgo u ocurrencia de arritmias cardíacas, entre muchos otros aspectos que deben alertar, tanto al médico como al paciente, a reconocer que el tratamiento del infarto miocárdico no termina una vez que se ha abierto una arteria coronaria obstruida. A continuación, se describen estos medicamentos y se agrega, en los casos donde es pertinente, la recomendación de la Sociedad Mexicana de Cardiología.

Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) son efectivos en el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SICACEST), al reducir la precarga y poscarga ventricular, limitar la remodelación ventricular, restaurar la función endotelial y, por sus efectos antiproliferativos y antiaterogénicos, estabilizar la placa y potenciar la fibrinólisis. Estas propiedades únicas permiten disminuir la morbimortalidad a corto y largo plazos. El beneficio de los IECA es relevante en los casos considerados de alto riesgo, por lo que no hay duda en su indicación en pacientes

con manifestaciones de insuficiencia cardiaca, fracción de expulsión menor a 40% o en infarto anterior extenso. Ellos son los más beneficiados de la administración del fármaco; en los pacientes infartados que no presentan alguna de estas características, el beneficio del IECA es modesto.

Los IECA han demostrado su utilidad cuando se administran en las primeras 24 horas como lo muestran los estudios GISSI-3,¹ ISIS-4,² *Chinese Cardiac Study (CCS-1)*³ con una disminución significativa de la mortalidad a los 30 días. Al administrar los IECA en el paciente infartado, deberá monitorearse la presión arterial y la función renal principalmente dentro de las primeras 24 horas. **Recomendación MX1**

Cabe señalar la utilidad de los IECA en aquellas subpoblaciones de pacientes con hipertensión arterial sistémica y/o diabetes que cursan con infarto agudo de miocardio, sin manifestaciones de insuficiencia cardiaca. **Recomendación MX1**

Si no se toleran los IECA, administrar antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II). **Recomendación MX1**

No hay evidencia de beneficio en los pacientes normotensos sin falla cardiaca o FEVI < 40%.

Los bloqueadores de la aldosterona en pacientes posinfartados con FEVI < 40% e insuficiencia cardiaca. **Recomendación MX1**

En el Cuadro 6.1 se resumen las dosis y los principales estudios clínicos⁴⁻⁸ que han demostrado beneficio en reducción de mortalidad y eventos cardiovasculares mayores en el paciente con infarto agudo de miocardio.

Cuadro 6.1. Dosis de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en ensayos clínicos, tras el infarto de miocardio

	Dosis inicial	Dosis máxima
GISSI-3 ¹ lisinopril	5 mg	hasta 10 mg
ISIS-4 ² captopril	6.25 mg, 12.5 mg en 2 horas (h), 25 mg en 12 h	hasta 50 mg/12 horas (h)
CHINESE ³ captopril	6.25 mg, 12.5 mg 2 h, si se tolera	12.5 mg o +/8 h
AIRE ⁴ ramipril	2.5 mg/12 h, aumentar a 5 mg/12 h, si se tolera	hasta 5 mg/12 h
SAVE ⁵ captopril	6.25 mg hasta 25 mg/8 h	hasta 50 mg/8 h
VALIANT ⁶ valsartán	20 mg	hasta 160 mg/12 h
OPTIMAAL ⁷ losartán	12.5 mg	hasta 50 mg/24 h
EPHESUS ⁸ eplerenona	25 mg	hasta 50 mg/24 h

Nitratos

Durante las fases iniciales del infarto, la nitroglicerina IV tiene efectos benéficos en el paciente con insuficiencia cardiaca o descontrol hipertensivo, al reducir la precarga y la poscarga, producir vasodilatación coronaria e incrementar la perfusión del miocardio isquémico. Por lo tanto, tiene un papel preponderante en el infarto, cuando existe evidencia de isquemia activa, insuficiencia cardiaca o hipertensión arterial sistémica descontrolada.

Los nitratos están contraindicados en pacientes con presión sistólica menor a 90 mm Hg, infarto del ventrículo derecho o uso reciente de inhibidores de fosfodiesterasa tipo cinco. La administración de nitratos para disminuir la mortalidad no está demostrada como lo reportan dos grandes estudios. El estudio GISSI-3,¹ con 19 394 pacientes con nitroglicerina IV durante las primeras 24 horas y posteriormente con nitroglicerina transdérmica, no demostró disminución significativa de la mortalidad. El estudio ISIS-4,² con 58 050 pacientes en quienes se administró mononitrato de isosorbida dentro de las primeras 24 horas y durante 30 días, no mostró beneficios.

El uso rutinario de nitratos en la fase aguda del SICACEST no está indicado. **Recomendación MX3**

47

Bloqueadores beta

El efecto farmacológico de los bloqueadores beta se explica mediante varios mecanismos: reducen la presión arterial y la frecuencia cardiaca, con lo que disminuyen el consumo miocárdico de oxígeno, por lo tanto, reducen el tamaño del infarto, la incidencia de arritmias y la probabilidad de ruptura cardiaca. Limitan la extensión del infarto al prolongar la diástole e incrementar el flujo sanguíneo al miocardio isquémico. El efecto antiarrítmico consiste en modular la hiperactividad simpática inducida por la disfunción parasimpática, a fin de retomar la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Los bloqueadores beta orales deberán administrarse, a no ser que exista una contraindicación como el estado de choque, bradicardia, disfunción ventricular izquierda severa, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Por lo tanto, los bloqueadores beta son útiles después del infarto, en la prevención secundaria y se de-

berán de mantener en forma indefinida en aquellos pacientes con grandes infartos, con isquemia residual y extrasístoles ventriculares. Sin embargo, no se deben administrar bloqueadores beta en aquellos pacientes con hipotensión arterial o insuficiencia cardiaca. Sólo deberán ser indicados cuando el paciente se considere hemodinámicamente estable y sin datos de insuficiencia cardiaca (congestión pulmonar).

Existe duda sobre el beneficio de bloqueadores beta intravenosos. El reducido tamaño de dos estudios aleatorios sobre el uso de bloqueadores beta IV en pacientes posfibrinólisis, no permite recomendarlos de manera sistemática en la fase aguda del infarto.^{9,10}

En el estudio COMMIT CCS^{2,11} la administración de metoprolol IV seguida de la administración oral por un mes, en 45 852 pacientes con sospecha de infarto, no mejoró la sobrevida al compararlo con placebo, incluso se observó un incremento significativo de choque cardiogénico. El beneficio del tratamiento con bloqueadores beta orales tras el SICACEST está bien establecido, si no existe una contraindicación como la hipotensión o insuficiencia cardiaca descompensada. **Recomendación MX1**

Calcioantagonistas

En un metaanálisis publicado por Yusuf et al.¹² en el que se evaluó el papel de los antagonistas del calcio en la fase inicial del SICACEST, se demostró una tendencia adversa con su empleo, por lo tanto, no se recomiendan en la fase aguda del infarto. **Recomendación MX4**

En pacientes en quienes están contraindicados los bloqueadores beta, los inhibidores de los canales de calcio con acción sobre el nodo AV, como el verapamilo o el diltiazem, pueden ser considerados una alternativa viable.

Estatinas

Las estatinas, además de bajar los niveles de LDL, mejoran la función vascular por efectos independientes del colesterol, tales efectos se denominan *pleiotrópicos* y se relacionan con la inhibición de la isoprenilación de pequeñas proteínas G. De tal forma que la inhibición de la HMG-CoA reductasa bloquea al mismo tiempo la síntesis de colesterol y la de isoprenoides. Los efectos dependen-

tes de isoprenoides pueden ser especialmente importantes para los efectos agudos del tratamiento con estatinas. Estos medicamentos previenen el estrés oxidativo producido por el anión superóxido O_2^- y el peroxinitrito $ONOO^-$, al incrementar la tetrahidrobiopterina y favorecer la sintasa de óxido nítrico, reduciendo con ello la concentración de radicales libres, por la presencia de más concentración de óxido nítrico, con lo que se obtiene una mejoría en la función vascular.

El efecto benéfico de las estatinas se logra al disminuir el colesterol LDL en el tratamiento crónico y los efectos benéficos en la fase aguda, tanto experimental como clínico por sus efectos pleiotrópicos. La mejoría en la función vascular se refleja en la disminución de los marcadores séricos de estrés oxidativo y de inflamación que se observan, independientemente de la disminución del colesterol sérico.

Las estatinas deberán recomendarse en la fase aguda SICACEST sin importar el nivel de colesterol, a la dosis máxima tolerada por el paciente.¹³ **Recomendación MX1**

49

Hipoglucemiantes orales e insulina

La hiperglucemia al ingreso de pacientes con SICACEST es común y es un poderoso predictor de supervivencia y de complicaciones intrahospitalarias en pacientes con o sin diabetes mellitus. En la actualidad, el método más efectivo para controlar la glucemia en las unidades coronarias o de cuidados intensivos es la infusión de insulina. Existen protocolos para la administración de insulina que deben ser llevados con un monitoreo estricto para evitar la hipoglucemia.¹⁴

En los pacientes ingresados por SICACEST el nivel de glucosa deberá ser monitoreado y buscar un control intensivo, cuando la glucemia sea mayor de 180 mg/dL.¹⁵

En relación con la concentración de HbA1c, ésta deberá ser igual o menor a 6,5%, dado que la alteración en el metabolismo de la glucosa es un factor significativo de riesgo de futuros eventos cardiovascularmente tras el SICACEST.

En este contexto, no existe contraindicación para el uso de insulina en la etapa aguda del infarto y/o hipoglucemiantes orales en la etapa de mantenimiento. **Recomendación MX1**

Glucosa-insulina-potasio

El concepto de modulación metabólica en el SICACEST con infusión de glucosa-insulina-potasio (GIK) fue propuesta en la década de los años 1960 por Sodi en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.¹⁶

Los estudios sugieren que la administración IV inmediata de una infusión de GIK reduce las arritmias relacionadas con la isquemia y la lesión miocárdica. Los ensayos clínicos no han mostrado sus beneficios, probablemente por su administración tardía.

El estudio IMMEDIATE¹⁷ con 911 pacientes valoró la administración prehospitalaria de GIK controlada con placebo. En el estudio no se redujo la progresión a infarto, no hubo mejoría en la supervivencia a 30 días, pero se asoció con una menor tasa del compuesto de paro cardíaco y mortalidad intrahospitalaria.

El estudio CREATE-ECLA¹⁸ multicéntrico internacional, con 20 201 pacientes, tuvo un efecto neutro en la mortalidad, paro cardíaco y choque cardiogénico.

La infusión de GIK tiene **Recomendación MX3**.

50

Magnesio

El magnesio en el IAM, al menos experimentalmente tiene propiedades antiarrítmicas, modula el flujo de entrada de calcio a la célula

Cuadro 6.2. Terapia profiláctica en el SICACEST

	Recomendaciones	Clase	Nivel
Aspirina	Mantenimiento 75-100 mg	MX1	A
Clopidogrel	Mantenimiento 75 mg	MX1	A
Agentes selectivos y no selectivos COX2		MX4	C
Bloqueadores beta IV		MX3	A
Bloqueadores beta orales		MX1	A
IECA oral, para todos los pacientes sin contraindicación			
Primeras 24 horas		MX2	A
Para los pacientes de alto riesgo		MX1	A
Nitratos		MX3	A
Calcioantagonistas		MX4	B
Magnesio		MX4	A
Glucosa-insulina-potasio IV		MX3	B

que previene el daño por reperfusión, además de ser vasodilatador coronario y disminuir la poscarga.

En los dos grandes estudios sobre el uso de magnesio en el infarto agudo de miocardio (ISIS-4² y MAGIC¹⁹) no se confirmó su utilidad. Por lo tanto, no existe indicación para administrar magnesio IV en los pacientes con IAMCEST. **Recomendación MX4**

En el Cuadro 6.2 se muestra la terapia sugerida para la prevención secundaria en el SICACEST.

Referencias

1. 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;343:1115-22.
2. ISIS-4. A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1995;345:669-85.
3. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac study (CCS-1). *Lancet*. 1995;345:686-7.
4. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993;342:821-8.
5. Pfeffer MA, Braunwald E, Moya LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:669-77.
6. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-906.
7. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet*. 2002;360:752-60.
8. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-21.

9. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, et al; TIMI Investigators. Immediate versus deferred betablockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation*. 1991;83:422-37.
10. Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T, Mortelmans L, Wackers FJ, Willems GM, et al. Short-term effects of early intravenous treatment with a beta-adrenergic blocking agent or a specific bradycardiac agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:407-16.
11. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1622-32.
12. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol*. 1991;67:1295-7.
13. Laufs U, Adam O. Acute effects of statins. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:71-3.
14. Prakash D, Mikhail K, Barret E, Certelo A, Isley W, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome. *Circulation*. 2008;117:1610-9.
15. Lau A, Tang T, Halapy H, Thorpe K, Yu C. Initiating insulin in patients with type 2 diabetes. *CMAJ*. 2012;184:767-75.
16. Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fishleder BL. Effects of intravenous infusion of potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1962;9:166-81.
17. Selker HP, Beshansky JR, Sheehan PR, Massaro JM, Griffith JL, D'Agostino RB, et al. Outof-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes. The IMMEDIATE randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 March 27 [citado el 27 de marzo de 2012]. DOI: 10.1001/jama.2012.426. Disponible en: <http://jama.ama-assn.org/content/early/2012/03/21/jama.2012.426.full>.
18. Mehta S, Yusuf S, Diaz R, et al. Effect of glucose insulin potassium infusion on mortality in patient with acute ST segment elevation myocardial infarction, The CREATE -ECLA randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(4):437-446.
19. Fatovich D, Prentice D, Dobb G. Magnesium in cardiac arrest (the magic trial). *Resuscitation*. 1997;35:237-41.

ANGIOPLASTIA PRIMARIA

Marco Antonio Martínez Ríos
Alexandra Arias Mendoza
Félix Damas de los Santos

7

La angioplastia primaria, según su definición tradicional, es la angioplastia coronaria con colocación de stent sin la previa administración de medicamentos fibrinolíticos o inhibidores de las glicoproteínas IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) en pacientes con SICACEST. Estos pacientes reciben de manera habitual terapia con aspirina, una dosis de carga de clopidogrel, prasugrel o ticagrelor junto con heparina, enoxaparina o bivalirudina al momento de la intervención. La angioplastia facilitada está casi en desuso porque la administración sola de inhibidores IIb/IIIa combinada con trombolíticos no brinda beneficios en puntos clínicos importantes y aumenta el riesgo de complicaciones, sobre todo hemorrágicas.¹

Diversos ensayos establecieron que la terapia fibrinolítica en el SICACEST, iniciada dentro de las primeras 3 horas de comenzados los síntomas, muestra una reducción de la mortalidad temprana de 25%, en comparación con el tratamiento conservador, y la arteria permanece abierta con un flujo epicárdico TIMI 3 en 29 a 54% de los pacientes.^{1,2} Sin embargo, la trombólisis no puede considerarse como el tratamiento de elección, a pesar de su elevada disponibilidad y facilidad de uso, pues hasta 27% de los pacientes tiene contraindicaciones para fibrinólisis,¹ la disolución del trombo no ocurre en 15% de los casos, y en 25% se presenta reoclusión de la arteria responsable del infarto dentro de los primeros 3 meses después del evento agudo, lo que conduce a un reinfarto miocárdico. Desde la generalización de la angioplastia coronaria para el tratamiento de la enfermedad coronaria, se reconoció su elevada tasa de éxito; conforme se mejoraron las técnicas y la tecnología de los dispositivos en el terreno de la intervención coronaria percutánea primaria, la angioplastia coronaria se asoció con un flujo epicárdico TIMI 3 muy superior al obtenido con la reperfusión farmacológica, además de la disminución de la tasa de reoclusión y reinfarto.³⁻⁶

En un metaanálisis que incluyó 23 estudios realizados de forma aleatoria controlados que compararon la intervención coronaria percutánea (3 872 pacientes) con la terapia fibrinolítica (3 867 pacientes), la tasa de muerte a las 4 a 6 semanas después del tratamiento fue significativamente menor en los pacientes que recibieron intervención coronaria percutánea primaria: 7 *versus* 9% en aquellos con fibrinólisis. También las tasa de reinfarto y evento vascular cerebral fueron menores.⁷

El análisis publicado por Boersma *et al.*⁸ incluyó 22 estudios aleatorios con 6 763 pacientes de los cuales 3 383 recibieron terapia trombolítica intrahospitalaria con estreptocinasa o r-TPA y 3 380 pacientes intervención coronaria percutánea. Se analizó la relación entre el tiempo de inicio de los síntomas, la presentación del paciente con el primer contacto médico y la administración de la terapia de reperfusión con eventos cardiovasculares adversos. La tasa de muerte a 30 días fue de 7.9% en los pacientes que recibieron fibrinólisis y 5.3% en aquellos asignados a intervención coronaria percutánea primaria ($p < 0.001$). En los pacientes elegidos al azar para la fibrinólisis, la mortalidad a 30 días se incrementó dos veces según el retraso en la presentación del paciente, de menos de una hora a más de 6 horas ($p < 0.001$). El reinfarto se presentó en 6.7% de los pacientes con fibrinólisis y en 2.4% de los pacientes con intervención coronaria percutánea a los 30 días ($p < 0.001$).

El desenlace combinado de muerte y reinfarto a los 30 días se presentó en 13.5% de los pacientes que recibieron trombólisis y en 7.3% de los pacientes llevados a intervención coronaria percutánea ($p < 0.001$). En ambos grupos de tratamiento hubo una tendencia a mayor riesgo de muerte o infarto a los 30 días, conforme mayor fue el tiempo de retraso para recibir la terapia de reperfusión; esta diferencia alcanzó significancia estadística sólo en el grupo de trombólisis ($p < 0.001$).

La reducción absoluta en la mortalidad debido a la intervención coronaria percutánea fue mayor (1.3%) en los pacientes elegidos al azar dentro de la primera hora del inicio de los síntomas en comparación con la observada (4.2%) en aquellos asignados de forma aleatoria después de 6 horas de inicio de los síntomas.

Dados los beneficios de la estrategia de la angioplastia primaria comparada con el tratamiento de reperfusión farmacológica, se desprenden las recomendaciones para indicar la angiografía coronaria en los pacientes con infarto agudo de miocardio con la realización subsecuente, de ser considerada adecuada, de la intervención coronaria percutánea.

Recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Cardiología para angioplastia primaria

La angioplastia primaria está indicada en los pacientes con SICACEST dentro de las primeras 12 horas del inicio de los síntomas.

Recomendación MX1

En las instituciones que cuenten con las instalaciones y el personal para angioplastia primaria, ésta se debe llevar a cabo dentro de los primeros 90 min a partir del contacto del paciente con el médico de urgencias. **Recomendación MX1**

La angioplastia primaria debe realizarse en pacientes con SICACEST que desarrollan insuficiencia cardiaca congestiva grave o choque cardiogénico y que no tienen contraindicaciones para el procedimiento. En este subgrupo de pacientes se debe buscar la reperfusión mecánica lo más pronto posible, independientemente del tiempo de retraso. **Recomendación MX1**

La angioplastia primaria debe ser llevada a cabo lo más pronto posible en pacientes con SICACEST y contraindicaciones para terapia fibrinolítica con síntomas de isquemia con menos de 12 horas de evolución. **Recomendación MX1**

La angioplastia primaria se recomienda para los pacientes con SICACEST que se presentan entre las 12 y las 24 horas después del inicio de los síntomas y que presentan evidencia clínica o electrocardiográfica de isquemia activa. **Recomendación MX2**

Se podrá considerar angioplastia primaria en los pacientes asintomáticos con SICACEST con alto riesgo y que se presentaron entre las 12 y las 24 horas después del inicio de los síntomas.

Recomendación MX3

No se deberá realizar angioplastia en la arteria no relacionada con el infarto en el momento de hacer la angioplastia primaria en pacientes con SICACEST sin compromiso hemodinámico.

Recomendación MX4

Fármacos coadyuvantes durante la intervención coronaria: heparina no fraccionada

Durante muchos años la heparina se utilizó como el único anticoagulante disponible para llevar a cabo la angioplastia. Una particularidad

a documentar en los pacientes sometidos a angioplastia primaria es que muchos de ellos previamente ya recibieron una dosis de anticoagulante por lo que si la dosis fue administrada en el transcurso de la hora antes de la angioplastia se deberá completar la dosis calculada a peso para la realización de la angioplastia de 70 a 100 UI/kg en bolo, si no se planea utilizar inhibidor IIb/IIIa con la finalidad de mantener el TCA entre 300 y 350 segundos. En los casos en los que se planea utilizar los inhibidores IIb/IIIa, la dosis de heparina recomendada es de 50 a 70 UI/kg para mantener un TCA entre 250 y 300 segundos.

Recomendaciones para la utilización de heparina no fraccionada en angioplastia primaria

56

La heparina es de utilidad y se puede administrar en los pacientes que van a ser llevados a angioplastia en cualquiera de sus estrategias de reperfusión. **Recomendación MX1**

Se recomienda que si antes se administró al paciente con infarto agudo de miocardio heparina, enoxaparina o un antitrombínico, no se deberá cambiar a otro fármaco diferente del inicialmente administrado, a no ser que ocurra un evento adverso asociado con éste, ya que al hacer el cambio de fármaco sólo se incrementa el riesgo de sangrado o complicaciones. **Recomendación MX4**

Enoxaparina

En el contexto de la angioplastia la evidencia principal acerca del uso de la enoxaparina proviene de la intervención en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. En el estudio STEEPLE,⁹ la administración de enoxaparina a dosis de 0.5/mg/kg IV en bolo en pacientes que van a angioplastia electiva se asoció con una reducción significativa en el riesgo de sangrado, comparado con heparina no fraccionada.

Recomendaciones para la utilización de heparina de bajo peso molecular

Existe información suficiente para considerar como una opción el uso de enoxaparina como terapia anticoagulante, en el contexto de la angioplastia en el infarto agudo de miocardio, aun sin el peso para susti-

tuir por completo el uso de heparina no fraccionada. Se puede sugerir para pacientes con alto riesgo de sangrado. **Recomendación MX2**

Fondaparinux

La fondaparinux no ha demostrado ser segura durante la angioplastia en el contexto del infarto agudo de miocardio y no debe usarse sola como anticoagulante, sin la adición de un fármaco con actividad anti-IIa.¹⁰ **Recomendación MX4**

Terapia antiagregante plaquetaria peri y post angioplastia

57

En este apartado se centra la atención en las tienopiridinas y triazolopirimidinas (clopidogrel, prasugrel y ticagrelor). No se discutirá acerca de la utilización o no de aspirina, ya que forma parte de la terapia farmacológica estándar, y su uso en el infarto agudo de miocardio ya se ha comentado, además de que su utilidad está establecida en todos los protocolos.

La administración de clopidogrel en el ámbito de la angioplastia y uso de stent está ampliamente descrita y resumida en el metaanálisis publicado por Siller Matula *et al.* en 2011.¹¹ En el contexto del infarto agudo de miocardio, la dosis de 600 mg mejora los desenlaces clínicos y angiográficos a un año de seguimiento. En el estudio HORIZONS-AMI,¹² la dosis de 600 mg redujo de manera significativa la mortalidad a 30 días de 1.9 *versus* 3.1% ($p = 0.02$).

En el estudio TRITON-TIMI 38,¹³ con 13 608 pacientes con síndrome coronario agudo, la dosis de carga de prasugrel fue de 60 mg, para continuar con dosis de mantenimiento de 10 mg cada 24 horas. En el subgrupo de pacientes con IAMCEST (3 534 pacientes) que fueron llevados a angioplastia antes de las 12 horas del inicio de los síntomas, prasugrel fue superior a clopidogrel en el punto primario compuesto (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o EVC no fatal) a 30 días y 15 meses, con una reducción de riesgo de 21% (10 *versus* 12.4%, $p = 0.022$). De igual manera, hubo una reducción en la incidencia de trombosis de stents a favor de prasugrel. Como se esperaba, el sangrado mayor por escala TIMI se presentó

con mayor frecuencia en el grupo de prasugrel (18.8 *versus* 2.2%, $p = 0.0033$), pero sin afectar de manera directa el beneficio sobre la mortalidad en este subgrupo de pacientes.¹⁴

En el ensayo clínico PLATO,^{15,16} con 18 000 pacientes, la dosis de carga de ticagrelor de 180 mg y dosis de mantenimiento de 90 mg dos veces al día mostró, en comparación con clopidogrel 300 mg en dosis de carga y mantenimiento de 75 mg, beneficios en mortalidad y trombosis del stent.

Recomendaciones para la utilización de la terapia antiagregante plaquetaria

Se deberá administrar aspirina 150 a 325 mg en dosis de carga por vía oral a todos los pacientes llevados a angioplastia, en cualquiera de sus estrategias de reperfusión. **Recomendación MX1**

Se recomienda dosis de carga de clopidogrel de 600 mg, en los pacientes que son llevados a angioplastia en cualquiera de sus modalidades, y mantenimiento de 75 mg al día. **Recomendación MX1**

La dosis recomendada de prasugrel es de 60 mg, con dosis de mantenimiento de 10 mg al día. **Recomendación MX1**

En el contexto del infarto agudo de miocardio, la duración de la terapia antiagregante recomendada, ya sea con stent metálico desnudo o con stent liberador de fármaco, es de un año. **Recomendación MX1**

Se recomienda ajustar la dosis de mantenimiento de prasugrel en pacientes con peso menor a 60 kg. **Recomendación MX2**

Prasugrel se encuentra contraindicado en los pacientes con antecedentes de eventos cerebrales isquémicos y ataques isquémicos transitorios. No se recomienda para pacientes mayores de 75 años de edad. **Recomendación MX4**

Recomendaciones para el uso de stents en el infarto agudo de miocardio

Stent metálico desnudo

En comparación con los pacientes sometidos a angioplastia con balón, la implantación de un stent metálico desnudo (SMD) en la arteria responsable del infarto redujo la incidencia de cierre abrupto y, por

consiguiente, disminuyó la necesidad de revascularización quirúrgica urgente.¹⁷ También el implante SMD disminuyó las tasas de reestenosis, angina recurrente y revascularización del vaso tratado, en comparación con angioplastia con balón. En los casos donde la carga de trombo es muy importante, aun después de la trombectomía con sistemas de aspiración, una nueva opción existente es la utilización de stents con malla. El contexto teórico de este stent es atrapar el trombo y evitar la embolización de éste durante el implante del stent.^{18,19}

Recomendaciones para la utilización de stent metálico desnudo en el infarto agudo de miocardio

Uso de stent metálico desnudo en el ámbito de la angioplastia en pacientes con infarto agudo de miocardio en cualquiera de las estrategias de reperfusión. **Recomendación MX1**

En los casos en los que la carga de trombo sea muy importante, se podría utilizar stent con malla para reducir embolización.

Recomendación MX3

Stents liberadores de fármaco

En procedimientos electivos, el uso de stents liberadores de fármaco ha demostrado una reducción importante en el riesgo de reestenosis, en comparación con los stents metálicos desnudos. En registros observacionales, se observó que el uso de stents liberadores de fármaco en intervención coronaria percutánea primaria es seguro y se asocia con una reducción en el riesgo de reestenosis y revascularización repetida.²⁰⁻²²

En un metaanálisis²³ que incluyó siete estudios efectuados de forma aleatoria, en donde se comparó el uso de stents metálicos desnudos con el de stents liberadores de fármaco, se documentó que los eventos cardiovasculares mayores se presentaron en 9.3% de los pacientes con stents liberadores de fármaco y en 17.6% de los pacientes con stent metálico desnudo ($p < 0.001$), lo que dio como resultado una reducción significativa de riesgo (riesgo relativo de 0.53 IC 95% 0.43-0.66). Una diferencia en el riesgo absoluto de -8% (IC 95% -6% a -11%), lo que corresponde a un número necesario para tratar de 13 pacientes para evitar un evento cardiovascular mayor adverso agudo (IC 95% NNT 9-17). Sin embargo, ningún estudio mostró una diferencia significativa en la incidencia de muerte o

infarto de miocardio. El mayor beneficio con stents liberadores de fármaco se observó en la reducción de revascularización del vaso involucrado, en comparación con el uso de stents metálicos desnudos (4.8 *versus* 12%, $p < 0.0001$, IC 95% -9% a -5%), una diferencia de riesgo absoluto de -7% (IC 95% -9% a -5%), lo que corresponde a un número necesario para tratar de 14 pacientes para evitar un evento de revascularización del vaso tratado. Tampoco hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en el riesgo de trombosis del stent a un seguimiento de 12 meses.

El único estudio que proporciona un seguimiento mayor a 12 meses es el seguimiento a 3 años de los registros RESEARCH y T-SEARCH.²⁴ A 3 años, la tasa de mortalidad acumulada fue similar entre los tres grupos; 13.3% stent metálico desnudo, 11.5% stent liberador de sirolimus y 12.4% stent liberador de paclitaxel. La tasa de revascularización del vaso tratado fue 12.0% para stent metálico desnudo, 8.0% para stent liberador de sirolimus y 7.7% para stent liberador de paclitaxel ($p = 0.12$ stent metálico desnudo *versus* stent liberador de sirolimus, $p = 0.30$ stent metálico desnudo *versus* stent liberador de paclitaxel, $p = 0.62$ stent liberador de sirolimus *versus* stent liberador de paclitaxel).

La incidencia acumulada de muerte, infarto y revascularización del vaso tratado fue 25.5% en el grupo de stent metálico desnudo, 17.9% en el de stent liberador de sirolimus y 20.6% en el de stent liberador de paclitaxel ($p = 0.06$ stent metálico desnudo *vs.* stent liberador de fármaco, $p = 0.32$ stent metálico desnudo *vs.* stent liberador de paclitaxel, $p = 0.45$ stent liberador de sirolimus *vs.* stent liberador de paclitaxel). Con la evidencia disponible, se puede considerar que es seguro el uso de stents liberadores de droga en el contexto del infarto agudo de miocardio y que su beneficio sobre los stents metálicos desnudos se debe principalmente a la reducción de la tasa de reestenosis y de la revascularización del vaso tratado.

Recomendaciones para el uso de stents liberadores de droga en el infarto agudo de miocardio

Se puede utilizar los stents liberadores de droga en el contexto del infarto agudo de miocardio sin incrementar el riesgo de trombosis. **Recomendación MX1**

Se deberá valorar el riesgo y el posible apego de la doble terapia antiagregante plaquetaria prolongada (durante un año) para considerar el uso de stents liberadores de droga. **Recomendación MX1**

En pacientes con alto riesgo de sangrado con cirugías cardíaca o no cardíaca que se deba hacer a corto plazo se deberá optar por stent metálico desnudo. **Recomendación MX4**

Referencias

1. Ten Berg JM, Van't Hof AWJ, Dill T, et al. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short-and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2446-55.
2. Gibson CM. Time is myocardium and time is outcomes. *Circulation.* 2001;104:2632-4.
3. Armstrong PW, Welsh RC. Tailoring therapy to best suit ST segment elevation myocardial infarction: searching for the right fit. *CMAJ.* 2003;169:925-7.
4. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;329:1615-22.
5. Grines CL. Should thrombolysis or primary angioplasty be the treatment of choice for acute myocardial infarction? Primary angioplasty - the strategy of choice. *N Engl J Med.* 1996;335:1313-6.
6. Juliard JM, Himbert D, Golmard JL et al. Can we provide reperfusion therapy to all unselected patients admitted with acute myocardial infarction? *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:157-64.
7. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet.* 2003;361:13-20.
8. Boersma E; The Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis (PCAT)- Trialist Collaborative Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J.* 2006;27(7):779-88.
9. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2006;355:1006-17.
10. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA.* 2006;295:1519-30.
11. Siller-Matula JM, Huber K, Christ G, et al. Impact of clopidogrel loading dose on clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2011;97:98-105.
12. Dangas G, Mehran R, Guagliumi G, et al. Role of clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary

- angioplasty: Results from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1438-46.
13. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomized controlled trial. *Lancet.* 2009;373:723-31.
 14. Smith PK, Lawrebee TG, Goodnough LT, et al. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:388-96.
 15. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-57.
 16. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation.* 2010;122:2131-41.
 17. Yang EH, Gumina RJ, Lennon RJ, Holmes DR Jr, Rihal CS, Singh M. Emergency coronary artery bypass surgery for percutaneous coronary interventions: changes in the incidence, clinical characteristics, and indications from 1979 to 2003. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:2004-9.
 18. Dudek D, Dziewierz A, Rzeszutko L, Legutko J, Dobrowolski W, Rakowski T, et al. Mesh covered stent in ST-segment elevation myocardial infarction. *Euro Intervention.* 2010;6:582-9.
 19. Piscione F, Danzi GB, Cassese S, Esposito G, Cirillo P, Galasso G, et al. Multi-center experience with Guard net protective stent in ST-elevation myocardial infarction: safety, feasibility, and impact on myocardial reperfusion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75:715-21.
 20. Weber F, Schneider H, Schwarz C, Holzhausen C, Petzsch M, Nienaber CA. Sirolimus eluting stents for percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction Lesson from a case-controlled comparison of bare metal versus drug-eluting stents in thrombus laden lesions. *Z Kardiol.* 2004; 93(12):938-43.
 21. Lemos PA, Saia F, Hofma SH, Daemen J, Ong AT, Arampatzis CA, et al. Short- and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(4):704-8.
 22. Cheneau E, Rha SW, Kuchulakanti PK, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcomes of patients treated for acute myocardial infarction by primary angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;65:469-72.

23. Pasceri V, Patti G, Speciale G, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Meta-analysis of clinical trials on use of drug-eluting stents for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2007;153(5):749-54.
24. Daemen J, Tanimoto S, García García HM, Kukreja N, van de Sande M, Sianos G, et al. Comparison of three-year clinical outcome of sirolimus-and-paclitaxel-eluting stents versus bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the RESEARCH and T-SEARCH Registries). *Am J Cardiol.* 2007;99(8):1027-32.

Antecedentes y fundamento

La superioridad de la intervención coronaria percutánea primaria sobre la trombólisis ha quedado demostrada a plenitud y es, desde hace más de una década, el método de elección para el tratamiento de los enfermos con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). A pesar de su baja disponibilidad, su costo elevado y la necesidad de personal altamente calificado, en la comunidad médica se ha alojado de manera profunda la idea de que el infarto miocárdico debía ser tratado, sino en todos los casos sí en la mayoría de ellos, a través de la reperfusión mecánica. Para este fin se propuso, entre muchas otras medidas, aumentar (universalizar) el número de salas de cateterismo y el traslado inmediato de pacientes que se presentaban a hospitales sin servicio de hemodinámica a centros con capacidad para realizar intervencionismo coronario urgente. Esta actitud obcecada a favor de la angioplastia primaria dejó de lado el problema principal en el infarto agudo de miocardio (IAM), que es el número elevado de pacientes no reperfundidos, cifra que se estima en 44% en nuestro medio (registro RENASICA, 2005). Al intentar llevar la reperfusión mecánica a todos los escenarios de la vida diaria, ha quedado claro que se minimizaron, entre otros, dos aspectos fundamentales: 1) el tiempo entre la aparición de los síntomas y la recuperación del flujo coronario, y 2) la existencia de la alternativa farmacológica (trombólisis) para obtener la reperfusión.

Desde hace más de 50 años, por estudios experimentales en perros, se demostró que: a mayor tiempo entre el inicio de la oclusión coronaria, menor la posibilidad de recuperar un miocardio viable, y cuanto menor es el tiempo, mayor es la recuperación (en caso de ocurrir en los primeros 30 min, es posible abortar el daño miocárdico).

De estas observaciones, nace el concepto y principio fundamental en el tratamiento del infarto agudo de miocardio: “tiempo es músculo”.

A partir de las descripciones iniciales de la reperfusión farmacológica, adquirió gran relevancia medir los diferentes periodos que van desde el inicio del dolor hasta el momento en que se restablece el flujo coronario. Existen, por ejemplo, el tiempo “síntomas-ambulancia”, “ambulancia-urgencias”, “primer contacto médico-registro electrocardiográfico” y etc. Sin embargo, los más trascendentes son el tiempo “puerta-aguja” para la trombólisis y el tiempo “puerta-balón” para la angioplastia primaria. En 2006 el concepto del tiempo “puerta-balón” adquirió gran relevancia, y estableció como ideal una demora no mayor a 90 min, después de que el paciente ha entrado en contacto con el personal médico de urgencias y el comienzo de la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria. En ese año, comenzó en Estados Unidos una campaña para lograr que todos los hospitales con programas de angioplastia primaria lograran un tiempo “puerta-balón” menor a 90 min. El resultado ha sido favorable, el porcentaje de hospitales que alcanzaron el objetivo planteado aumentó de manera considerable. No obstante, la mortalidad no disminuyó.

Para explicar esta aparente contradicción, basta apreciar que el tiempo “puerta-balón” no contabiliza el tiempo desde el inicio de los síntomas, sino que el cronómetro comienza a correr una vez que el paciente es visto en el hospital; es decir, no considera el tiempo que el paciente tarda en reconocer los síntomas y solicita o acude a atención médica, este retraso, en particular en nuestro medio, es el principal responsable de una reperfusión tardía o de la falta completa de tratamiento. El tiempo “puerta-balón” se creó con la intención de evaluar la efectividad y rapidez de los centros hospitalarios con sala de hemodinámica en otorgar la atención a pacientes con IAM. A pesar de la idea muy difundida de disminuir el tiempo “puerta-balón” al máximo, con el fin de reducir los eventos adversos cardíacos mayores, esto es, en el mejor de los casos, sólo parcialmente correcto.

Cuando el tiempo entre el inicio de los síntomas y la reperfusión mecánica ocurre en el extremo de la ventana terapéutica, por ejemplo 11 horas después de iniciados los síntomas, la ICP primaria puede realizarse con un tiempo “puerta-balón” de sólo 20 min, pero el impacto clínico será básicamente nulo, pues a pesar de cumplir con el dogma de un tiempo menor a 90 min, la pérdida de masa muscular se habrá completado. Situación muy diferente se da en pacientes que después de iniciados los síntomas se presentan con un retraso mínimo, en estos casos el tiempo “puerta-balón” puede sobrepasar la barrera de los 90

min, pero si la ICP primaria ocurre 2 horas después de iniciados los síntomas su beneficio será indiscutible. A partir de 2012 ha aumentado el número de reportes que reconocen el error de usar el concepto “puerta-balón” como un subrogado de la eficacia, no sólo de la ICP primaria sino también de la calidad de la atención de los sistemas de salud.

Una vez más, ha quedado claro que el tiempo es músculo, el músculo es miocardio y la pérdida de miocardio es pérdida de vidas. Se ha reconocido –de nueva cuenta– que el objetivo debe ser disminuir al máximo el “tiempo total de isquemia”, y no sólo el tiempo “puerta-balón”. El tiempo total de isquemia va desde el comienzo de los síntomas hasta el momento en que se inician las maniobras mecánicas o farmacológicas necesarias para recuperar el flujo, por lo que refleja con claridad el daño miocárdico acumulado desde la aparición de los síntomas. El “tiempo total de isquemia” es y debe ser el foco de atención de los servicios de salud, debe buscarse disminuirlo con la incorporación de políticas adecuadas, con atención especial a la primera fase del tiempo total de isquemia, en donde los hospitales y la tecnología más refinada no tienen impacto, y esto es el retraso entre la aparición de síntomas y la evaluación del paciente por personal médico. Se debe educar al paciente, a sus familiares y a la sociedad en su conjunto, además de organizar los servicios de asistencia paramédica (ambulancias, enfermeras, etc.) y, por último, concientizar al personal médico para buscar una reperfusión expedita a través del método que se tenga disponible.

Una idea diferente de buscar intervencionismo percutáneo a cualquier precio surgió hace más de 20 años, y ha madurado desde entonces, en Francia bajo el concepto de “reperfusion universal”. Esta estrategia tiene como objetivo ofrecer a la mayor cantidad posible de pacientes alguna de las opciones de reperfusión disponibles, trombólisis, intervencionismo o cirugía, con el objetivo de disminuir al máximo el número de infartos no tratados. Una de las estrategias evaluadas es la fibrinólisis, seguida de manera sistemática de angiografía coronaria y angioplastia en los casos necesarios.¹ Las descripciones iniciales de esta estrategia no se replicaron fuera del ámbito francés y se abandonaron a favor de la ICP primaria. En las primeras descripciones, los resultados desalentadores² se atribuyeron al escaso desarrollo tecnológico de los dispositivos intracoronarios y de los fármacos antitrombóticos.

Sin embargo, a partir del año 2000, con el desarrollo de nuevos antiplaquetarios, anticoagulantes, trombolíticos, stents y dispositivos adyuvantes, se retomó la idea de combinar ambas estrategias. A partir de entonces, la combinación de trombólisis y angioplastia

tomó dos direcciones: 1) en un primer momento se intentó mejorar los resultados de la ICP primaria con la administración previa de fármacos antitrombóticos y/o trombolíticos (facilitación), y 2) más recientemente se ha buscado asegurar la permeabilidad coronaria después de la trombólisis, al realizar en forma temprana y rutinaria angiografía coronaria e intervencionismo coronario en los casos que lo ameritaran (farmacoinvasión).

Definición de farmacoinvasión

El significado contemporáneo del término *farmacoinvasión* se describe en forma inicial en el estudio FAST-MI.³ Sin embargo, se explica con mayor amplitud en una revisión de términos de las Guías europeas para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (2008). Aquí se describe la estrategia farmacoinvasiva (EFI) como la reperusión farmacológica con un “respaldo invasivo”. A nivel operativo significa que cuando se recibe al paciente, inicialmente, en un hospital sin servicio de hemodinámica y el tiempo de traslado a otro hospital con sala de cateterismo es largo, se debe administrar la trombólisis a la brevedad posible, para evitar la pérdida de tiempo y miocardio. Si la trombólisis es fallida, se traslada a los pacientes para una ICP de rescate y, cuando ésta es exitosa, se debe realizar por sistema coronariografía no urgente (3-24/48 h) con el objetivo de determinar la necesidad de intervencionismo coronario o cirugía de revascularización coronaria (CRVC)⁴ [Figura 8.1].

68

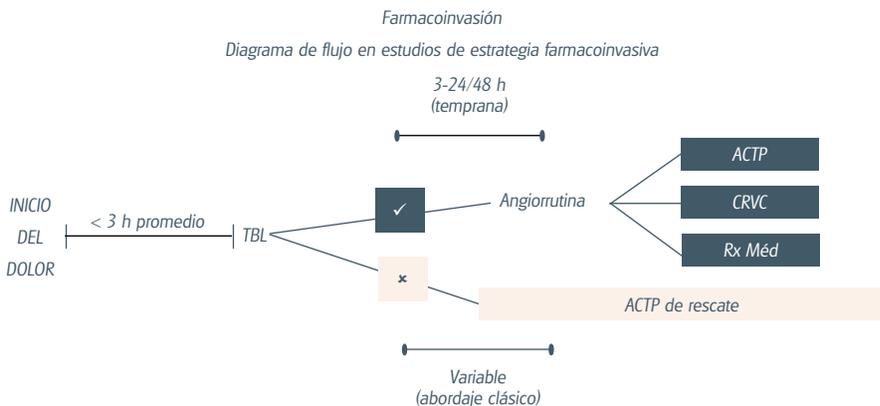


Figura 8.1. Diagrama de flujo que describe las características y caminos que siguen los pacientes dentro de la estrategia farmacoinvasiva.

Resultados de la estrategia farmacoinvasiva

El papel de la intervención coronaria percutánea rutinaria y temprana después de la trombólisis fue reevaluado al principio en los estudios SIAM-III, GRACIA-1 y CAPITAL-AMI. En todos ellos, la estrategia farmacoinvasiva se asoció con mejores resultados que los obtenidos con el manejo conservador. Más recientemente el estudio CARESS-in-AMI demostró que la intervención coronaria percutánea inmediata en comparación con la estrategia de sólo ICP de rescate ofreció mejores resultados clínicos en una población de pacientes con IAM y al menos una característica de alto riesgo.⁵

En TRANSFER-AMI se evaluaron 1 030 pacientes con IAM de menos de 12 horas de evolución inicialmente tratados con trombólisis y después seleccionados al azar a una de las siguientes estrategias: 1) traslado a un centro con sala de cateterismo dentro de las 6 horas siguientes para intervención coronaria percutánea o 2) intervención coronaria percutánea de rescate en caso de trombólisis fallida o ICP electiva en aquellos en quienes la trombólisis fue exitosa.

La mortalidad en el grupo de tratamiento estándar no fue diferente a la del grupo farmacoinvasivo (3.4 *versus* 4.5%, respectivamente; $p = 0.39$). Sin embargo, la reducción en la ocurrencia del punto compuesto de muerte, infarto miocárdico, isquemia recurrente, insuficiencia cardíaca nueva o progresiva y choque cardiogénico se asoció de manera favorable con la estrategia farmacoinvasiva (11.0 *versus* 17.2%, respectivamente; $p = 0.004$).⁶

Dos estudios de publicación reciente merecen especial atención por su impacto en la práctica clínica.

69

Nordistemi

Es un estudio noruego que incluyó 266 pacientes de áreas rurales con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y tiempos de traslados para intervención coronaria percutánea mayores a 90 min. Después de recibir TNK, enoxaparina, aspirina y clopidogrel, los pacientes fueron seleccionados de forma aleatoria a intervención temprana o al tratamiento conservador (intervención coronaria percutánea de rescate o coronariografía diferida y guiada por isquemia). El punto primario (compuesto de muerte, reinfarcto, evento vascular cerebral o isquemia recurrente a 12 meses) ocurrió

en 21% de los pacientes del grupo invasivo temprano y en 27% en el grupo de tratamiento conservador (HR: 0.72, IC 95%: 0.44-1.18, $p = 0.19$).

Al eliminar la isquemia recurrente del punto compuesto, los resultados favorecieron a la estrategia farmacoinvasiva (6 *versus* 16%, HR: 0.36, IC 95%: 0.16-0.81, $p = 0.01$). No hubo diferencias en la ocurrencia de complicaciones hemorrágicas ni en el tamaño del infarto. La mediana de tiempo entre la trombólisis y la coronariografía fue de 2.7 h (137 a 189 min). Se concluyó que en pacientes con tiempos de traslado largos, la estrategia farmacoinvasiva, a pesar de no mejorar el punto primario, redujo en forma significativa la ocurrencia de muerte, reinfarto y evento vascular cerebral (EVC) a 12 meses.⁷

70

GRACIA-3

El estudio GRACIA-1 exploró los beneficios de la estrategia farmacoinvasiva en la era de nuevos fármacos y dispositivos intracoronarios de finales de los años noventa y en GRACIA-2 se demostró la no inferioridad de la farmacoinvasión, en comparación con la intervención coronaria percutánea primaria. En tiempos recientes el estudio GRACIA-3 investigó la eficacia y seguridad de la administración de tirofibrán en el periodo que va del fin de la trombólisis hasta antes del inicio de la intervención coronaria percutánea, con la intención de mejorar los resultados de la estrategia farmacoinvasiva. En los pacientes en quienes se requirió implante de stent, se compararon los resultados de stent liberador de fármaco (SLF) con los del stent metálico desnudo (SMD). Reclutó 436 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST tratados inicialmente con TNK y enoxaparina, después se distribuyeron de forma aleatoria a uno de estos grupos: 1) SMD sin tirofibrán; 2) SMD con tirofibrán; 3) SLF sin tirofibrán, y 4) SLF con tirofibrán.

El inhibidor de la glucoproteína (IGP) IIb/IIIa se administró 2 horas después de la fibrinólisis, y el cateterismo se realizó entre 3 y 12 horas después de la inclusión en el protocolo. Los objetivos primarios fueron la tasa de reestenosis binaria entre los dos tipos de stent y el efecto del tirofibrán en el flujo TIMI epicárdico y miocárdico, antes y después de la revascularización mecánica. A 12 meses de seguimiento la tasa de reestenosis fue similar entre el SLF y el

SMD (10.1 *versus* 11.3%, RR: 1.06 IC 95%: 0.74-1.52; $p = 0.89$) y no se encontró ninguna asociación favorable entre el uso de tirofiban y la mejoría del flujo epicárdico o miocárdico, pero sí una ocurrencia más elevada de hemorragia mayor en los pacientes que recibieron tirofiban (6.1 *versus* 2.7%, hallazgo relevante en el aspecto clínico, pero estadísticamente no significativo (RR: 2.22 IC 95%: 0.86-5.73, $p = 0.14$).

Se concluyó que el uso de tirofiban no mejora la perfusión epicárdica ni miocárdica en la estrategia farmacoinvasiva y que el uso de SLF no se asoció con una menor tasa de reestenosis del segmento tratado, en comparación con los SMD.⁸

Metaanálisis

71

Un primer metaanálisis (Borgia, 2010) de siete estudios concluyó que en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST, en quienes no es posible ofrecer intervención coronaria percutánea primaria en la ventana de tiempo óptima, la ICP rutinaria y temprana, después de una fibrinólisis exitosa, se asocia con una reducción significativa, temprana y tardía, de eventos clínicos isquémicos sin un aumento considerable en la ocurrencia de eventos hemorrágicos.⁹ D'Souza (2011) publicó un segundo metaanálisis que incluyó 8 estudios ($n = 3\ 195$), donde documentaba una gran variación en el uso de IGP Ib/IIIa, pues no se utilizaron en CAPITAL-AMI o en PRAGUE-I y se usaron en 100% en CARESS-AMI. Encontró que la estreptocinasa se utilizó sólo en el estudio PRAGUE-I. El tiempo entre la fibrinólisis y la intervención coronaria percutánea temprana varió de una mediana de 2.7 a menos de 24 horas.

El compuesto de mortalidad, reinfarto e isquemia a 30 días ocurrió en 7.3% de los pacientes del grupo de intervención coronaria percutánea temprana y en 13.5% de los pacientes con ICP guiada por isquemia, después de la fibrinólisis (OR 0.47, IC 95%: 0.34-0.65, $p < 0.0001$; $Q = 8.6$, $P = 0.197$; $I^2 = 30\%$). La diferencia parece explicarse, en su mayor parte, por una reducción significativa en la tasa de reinfarto e isquemia, dado que la mortalidad no fue diferente entre los grupos. La ocurrencia de hemorragia mayor no fue diferente entre las estrategias. En tres estudios se reportó seguimiento a 6 meses, con una menor ocurrencia del punto compuesto a favor del grupo con intervención coronaria percutánea temprana.

Los autores concluyeron que cuando la ICP primaria no es una opción viable, la evidencia apoya la trombólisis seguida de forma temprana y rutinaria de intervención coronaria percutánea en las 24 h siguientes a la trombólisis.¹⁰

La estrategia farmacoinvasiva como estrategia de salud

Experiencia de la Mayo Clinic

Con el objetivo de disminuir los retrasos para lograr la reperfusión del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), y reorganizar la interacción entre un centro de tercer nivel y 28 centros hospitalarios regionales sin sala de cateterismo, con tiempos de traslado menores a 90 min, se evaluó el protocolo de la Mayo Clinic (Estados Unidos) para la atención del IAMCEST. De 2004 a 2006 se incluyeron 494 pacientes.

Las estrategias de reperfusión se dividieron en tres grupos: 1) los pacientes que se presentaron de manera directa al centro de tercer nivel fueron llevados a intervención coronaria percutánea primaria; 2) los pacientes que se presentaron a centros regionales con síntomas por más de 3 horas o con contraindicaciones para fibrinólisis fueron trasladados vía aérea para ICP primaria y se llevaron directamente a sala de cateterismo para evitar la pérdida de tiempo en el departamento de urgencias, y 3) los pacientes que se presentaron a centros regionales con dolor por menos de 3 horas recibieron trombólisis y de inmediato fueron trasladados al centro de tercer nivel para intervención coronaria percutánea.

A su llegada, un cardiólogo evaluó los pacientes y, en caso de trombólisis fallida, pasaron a intervención coronaria percutánea de rescate; en caso de fibrinólisis exitosa, se realizó coronariografía rutinaria en las siguientes 24 a 48 horas. La mortalidad hospitalaria fue de 6.6% en pacientes admitidos directamente al centro de tercer nivel, de 5.7% en aquellos recibidos en centros regionales y trasladados para intervención coronaria percutánea primaria, y de 3.1% en los que fueron tratados habiendo recibido al inicio fibrinólisis. El tiempo total de isquemia fue mucho más corto en el grupo de trombólisis con 103 min, y aumentó de 188 min en el grupo de in-

tervención coronaria percutánea primaria en tercer nivel a 278 min en el grupo que fue trasladado en búsqueda de una ICP primaria.¹¹

Resumen

La estrategia farmacoinvasiva surge en respuesta a las observaciones de la vida real, en donde un número significativo de pacientes no son reperfundidos y otros, por la pérdida de tiempo en la búsqueda de la intervención coronaria percutánea primaria, sufren la anulación de los beneficios de la reperfusión temprana sobre la microcirculación.

En el diseño y aplicación de una estrategia farmacoinvasiva, se requiere que los sistemas de atención médica sean capaces de ofrecer en forma organizada fibrinólisis, angiografía electiva, intervención coronaria percutánea, intervención coronaria percutánea de rescate y cirugía de revascularización coronaria.

Cuando el paciente con IAM se presenta a un hospital sin sala de cateterismo o el tiempo de traslado a un hospital con servicio de hemodinámica sobrepasa un tiempo total de isquemia de 120 min, se debe administrar a la brevedad posible el agente trombolítico que esté disponible.

Después de una trombólisis exitosa, los pacientes deben llevarse sistemáticamente de 3 a 48 horas después a angiografía coronaria, en donde según las características anatómicas se decidirá tanto la necesidad de revascularizar como el método, ya sea por intervencionismo percutáneo (en la mayoría) o por cirugía (la minoría). En los casos donde la trombólisis fue fallida, se deberá buscar el traslado para una angioplastia de rescate.

Cuando el paciente con IAM se presenta a un hospital con sala de cateterismo y personal capacitado, se debe realizar ICP primaria usando el concepto “puerta-balón” como un indicador de calidad del hospital proveedor de la atención.

La estrategia farmacoinvasiva no busca demostrar superioridad de uno u otro métodos de reperfusión, su objetivo es disminuir el número de pacientes no tratados, promoviendo el uso oportuno y adecuado del método de reperfusión cuya instauración sea más fácil y rápida.

No se debe confundir la “actitud invasiva” temprana de un médico en particular con una “estrategia farmacoinvasiva”. Esta última implica un diseño preciso y elaborado en las políticas de salud y requiere de la participación consensuada, organizada y coordinada de todos los niveles de atención.

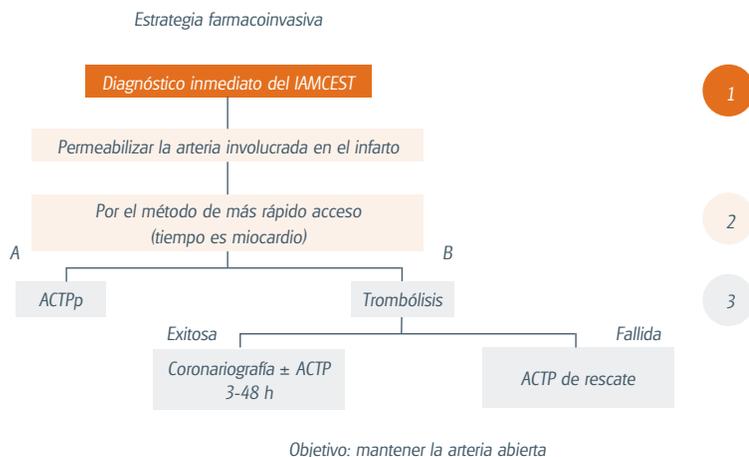


Figura 8.2. Propuesta general de los pasos a seguir y los objetivos a buscar en la estrategia farmacoinvasiva (EFI).

La trombólisis nunca debe ser considerada como un tratamiento definitivo. En el contexto de la estrategia farmacoinvasiva, su objetivo es restablecer el flujo coronario; el objetivo de la intervención coronaria percutánea es asegurar y mantener la arteria abierta por métodos mecánicos (Figura 8.2).

En los apartados subsecuentes se encuentran, cuando sea pertinente, las recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Cardiología sobre los temas correspondientes.

Recomendaciones para la organización de los centros de primer contacto

Las recomendaciones abarcan también el tratamiento y la referencia a centros con sala de hemodinámica. Cada hospital deberá desarrollar e individualizar el programa de atención para los pacientes con SICACEST, aun en centros sin equipo para realizar angiografía coronaria. **Recomendación MX1**

Formar equipos multidisciplinarios que incluyan el médico de primer contacto, médicos especialistas en urgencias, medicina interna o cardiología con programas de educación médica continua para todo el personal médico, técnico y de enfermería involucrados en la atención del paciente. **Recomendación MX1**

Establecer los procedimientos para la identificación de los pacientes y puesta en marcha de los protocolos de manejo del SICACEST. **Recomendación MX1**

Establecer las vías de comunicación para la transferencia de los pacientes de alto riesgo que son inelegibles para terapia fibrinolítica y/o choque cardiogénico. **Recomendación MX1**

Los pacientes que no son de alto riesgo y que fueron elegibles para terapia fibrinolítica con menos de 6 horas de inicio de los síntomas, en un centro sin instalaciones para angiografía coronaria, deberán ser trasladados a centros con instalaciones para angiografía, en las siguientes 3 a 48 horas para la realización de ésta, una vez corroborado el éxito de la fibrinólisis. **Recomendación MX1**

Es razonable para pacientes de alto riesgo con menos de 12 horas del inicio de los síntomas que recibieron terapia fibrinolítica en un centro sin angiografía establecer la comunicación para el traslado del paciente para angioplastia de rescate o como estrategia farmacoinvasiva, dependiendo del resultado de la fibrinólisis. **Recomendación MX2**

Es razonable para los pacientes que ingresan con IAMCEST con menos de 12 horas de evolución sean llevados a angioplastia primaria, si el centro tiene las capacidades para ello, y que se intente que el intervalo de tiempo puerta-balón sea menor a 90 min. **Recomendación MX2**

En pacientes con choque cardiogénico o de alto riesgo con menos de 12 horas de evolución del inicio de los síntomas, puede considerarse utilizar la terapia farmacológica fibrinolítica, en caso de no contar con las instalaciones para angiografía coronaria o de que el centro más cercano con instalaciones para angiografía coronaria se encuentre a más de 2 horas de traslado. **Recomendación MX3**

No se recomienda, independientemente de que se trate de un paciente de alto o bajo riesgo, mantenerlo hospitalizado sólo con terapia antitrombótica, si no se cuenta con facilidades para fibrinólisis o angiografía coronaria. **Recomendación MX4**

Recomendaciones para la estrategia farmacoinvasiva y la angioplastia de rescate

Los pacientes con infarto agudo de miocardio fibrinolizados dentro de las primeras 12 horas del inicio de los síntomas con criterios clínicos y electrocardiográficos de perfusión exitosa deberán llevar-

se a sala de cateterismo para angiografía coronaria y angioplastia, como parte de la estrategia farmacoinvasiva dentro de las 3 a 48 horas posteriores a la trombólisis. **Recomendación MX1**

Los pacientes con infarto agudo de miocardio fibrinolizados dentro de las 12 horas del inicio de los síntomas y que no presentan criterios clínicos o electrocardiográficos de éxito 90 min después de la administración del fármaco deberán llevarse a sala de hemodinámica para angioplastia de rescate. **Recomendación MX1**

A los pacientes con infarto agudo de miocardio que fueron fibrinolizados y que presentaron en un inicio criterios de éxito de la fibrinólisis a los 90 min y que después presentaron evidencia clínica, electrocardiográfica de reoclusión, se recomienda llevarlos a sala de hemodinámica, en caso de contar con las instalaciones, o trasladarlos al hospital más cercano que cuente con éstas. **Recomendación MX2**

No se recomienda que los pacientes con infarto agudo de miocardio que fueron fibrinolizados, con criterios de éxito y que se encuentren estables, sean sometidos a pruebas inductoras de isquemia, con la intención de decidir la conveniencia de realizar angiografía coronaria. **Recomendación MX4**

Referencias

1. Juliard JM, Golmard JL, Ducrocq G, Himbert D, Aubry P, Garbarz E, et al. Universal reperfusion therapy can be implemented: Lessons from 20 years of management of patients admitted within 6 hours of symptom onset with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102:259-67.
2. De Bono DP. What is the role of invasive intervention after coronary thrombolysis? *Eur Heart J.* 1991;12(suppl G):43-6.
3. Danchin N, Coste P, Ferrieres J, Steg PG, Cottin Y, Blanchard D, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: Data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (fast-mi). *Circulation.* 2008;118:268-76.
4. Tofield A. Pharmaco-invasive vs. facilitated percutaneous coronary intervention strategies for ST-segment-elevation acute myocardial infarction patients in the new ESC guidelines. *Eur Heart J.* 2009;30(23):2817.
5. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after

thrombolysis in the combined abciximab reteplase stent study in acute myocardial infarction (caress-in-ami): An open, prospective, randomized, multicentre trial. *Lancet*. 2008;371:559-68.

6. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2705-18.
7. Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the nordistemi (norwegian study on district treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:102-10.
8. Sánchez PL, Gimeno F, Ancillo P, Sanz JJ, Alonso-Briales JH, Bosa F, et al. Role of the paclitaxel-eluting stent and tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing postfibrinolysis angioplasty: The gracia-3 randomized clinical trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:297-307.
9. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, Cantor WJ, Piscione F, Le May MR, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: A meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31:2156-69.
10. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: A meta-analysis. *Eur Heart J*. 2011;32:972-82.
11. Ting HH, Rihal CS, Gersh BJ, Haro LH, Bjerke CM, Lennon RJ, et al. Regional systems of care to optimize timeliness of reperfusion therapy for ST-elevation myocardial infarction: The mayo clinic stemi protocol. *Circulation*. 2007;116:729-36.

SEGURO POPULAR Y TRATAMIENTO FARMACOINVASIVO EN MÉXICO

*Marco Antonio Martínez Ríos
Guillermo Fernández de la Reguera
José Luis Briseño de la Cruz*

9

79

Los sistemas de salud se organizan fundamentalmente en torno a dos modelos: sistemas de seguridad social, que vinculan el acceso a los servicios de salud con el estatus laboral, y los sistemas universales de salud, que vinculan el acceso a un derecho ciudadano.¹

México adoptó desde la institucionalización de los servicios de seguridad social y salud en 1943 un sistema mixto, con la seguridad social para los trabajadores asalariados, y servicios asistenciales para el resto de la población. Hasta principios del siglo XXI, el sistema de salud mexicano no había logrado expandir la cobertura en salud por medio del régimen de seguridad social. En respuesta a este problema, se creó en 2004 el Sistema de Protección Social en Salud (SPSS), mejor conocido como Seguro Popular (SP), como un mecanismo para garantizar el derecho a la salud para todas las personas.²⁻⁴

El SP es el mecanismo de financiamiento que, mediante contribuciones federales y estatales, busca proteger financieramente a la población sin acceso a los servicios de salud de la seguridad social, evitando así el empobrecimiento causado por gastos catastróficos y gastos personales en salud.¹

Antecedentes legales

La *Ley General de Salud*⁵ reglamenta el derecho a la protección de la salud que tiene toda persona, establece las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud y la concurrencia de la federación y las entidades federativas en materia de salubridad general. Es de aplicación en toda la República, y sus disposiciones son de orden público e interés social.

- El derecho a la protección de la salud tiene las siguientes finalidades:
- I. *El bienestar físico y mental del hombre, para contribuir al ejercicio pleno de sus capacidades*
 - II. *La prolongación y mejoramiento de la calidad de la vida humana*
 - III. *La protección y el acrecentamiento de los valores que coadyuvan a la creación, conservación y disfrute de condiciones de salud que contribuyan al desarrollo social*
 - IV. *La extensión de actitudes solidarias y responsables de la población en la preservación, conservación, mejoramiento y restauración de la salud*
 - V. *El disfrute de servicios de salud y de asistencia social que satisfagan eficaz y oportunamente las necesidades de la población*
 - VI. *El conocimiento para el adecuado aprovechamiento y utilización de los servicios de salud*
 - VII. *El desarrollo de la enseñanza y la investigación científica y tecnológica para la salud*

La Ley General de Salud establece en su Artículo 77 bis 29, como gastos catastróficos aquellas enfermedades (reguladas por el Consejo de Salubridad General) que, en virtud de su complejidad o alto grado de especialidad, las medidas terapéuticas o intervenciones necesarias tanto de tipo preventivo, diagnóstico, terapéutico, paliativo y de rehabilitación, seleccionadas con base en su seguridad, eficacia, costo, efectividad, con adherencia a normas éticas profesionales y de aceptabilidad social, impliquen un alto costo.

Con el objetivo de apoyar el financiamiento de la atención principalmente de beneficiarios del SP que sufran enfermedades de alto costo, de las que provocan gastos catastróficos, se constituirá y administrará por la federación un fondo de reserva, sin límites de presupuesto, con reglas de operación definidas por la Secretaría de Salud.

Artículo 77 bis 30

Con el objetivo de fortalecer la infraestructura médica de alta especialidad y su acceso o disponibilidad regional, la Secretaría de Salud, mediante un estudio técnico, determinará aquellas unidades médicas de las dependencias y entidades de la administración pública, tanto federal como local, que por sus características y ubicación puedan convertirse en centros regionales de alta especialidad o la construcción con recursos públicos de nueva infraestructura con el mismo propósito, que provean sus servicios en las zonas que determine la

propia dependencia. Los centros regionales recibirán recursos con base en los lineamientos que establezca la Secretaría de Salud. No se considerarán elegibles para la participación en los recursos del fondo las instalaciones médicas de alta especialidad que no cuenten con el certificado que para el efecto expida la Secretaría de Salud.

Seguro Popular y Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos

El SP es una política pública que tiene como metas la ampliación de la cobertura de salud, la disminución del gasto privado en salud, en especial el catastrófico, y el incremento del gasto público bajo criterios equitativos de distribución.

81

El principal mecanismo de aseguramiento subsidiario del SP, aunque no el único, es el Catálogo Universal de Servicios de Salud (CAUSES);⁶ los otros mecanismos con los que el sistema cuenta son: el programa Seguro Médico para una Nueva Generación (SMNG), Estrategia Embarazo Saludable, el Fondo de Previsión Presupuestal, el componente de salud del programa Oportunidades y el programa Cirugía Extramuros. El carácter del CAUSES como instrumento subsidiario radica en que opera por medio de un financiamiento general, no atado a eventos específicos, que paga a través de una transferencia a las entidades federativas para la compra de insumos y tratamientos médicos para el primer y segundo niveles de atención.

El mecanismo de seguro de gastos médicos se utiliza para financiar la atención en intervenciones de alto costo y baja incidencia, es decir, padecimientos cuya atención se da en unidades de alta especialidad, a diferencia de CAUSES. Este financiamiento se hace como pago por evento médico. Se cuenta con dos instrumentos: el Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos (FPGC) y las intervenciones de alto costo del SMNG.

Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos

Este fondo busca otorgar servicios médicos de alta especialidad a personas que no cuentan con Seguridad Social y que padecen enfermedades de alto costo, las cuales pueden poner en riesgo tanto

su vida como su patrimonio familiar. Una enfermedad catastrófica es aquella cuyo costo, derivado de tratamientos y medicamentos, es muy alto. Debido a su grado de complejidad o especialidad y la baja frecuencia con que ocurren, son definidas y priorizadas por el Consejo de Salubridad General.

Mediante la gestión de los servicios de salud a través de la Comisión Nacional de Protección Social en Salud, el Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos⁷ proporciona recursos monetarios por medio de un fideicomiso, a los prestadores de servicios acreditados y con convenios firmados de las 32 entidades federativas, para atender 58 intervenciones de alta especialidad (tercer nivel de atención) agrupadas en las siguientes 17 enfermedades:

1. *Cáncer cervicouterino*
2. *VIH/SIDA*
3. *Cuidados intensivos neonatales*
4. *Catarata*
5. *Todos los tipos de cáncer en niños y adolescentes (hasta los 18 años)*
6. *Trasplante de médula ósea en menores de 18 años*
7. *Trasplante de médula ósea en mayores de 18 años*
8. *Cáncer de mama*
9. *Cáncer testicular*
10. *Linfoma no Hodgkin = cáncer ganglionar*
11. *Trastornos quirúrgicos congénitos y adquiridos*
12. *Trasplante de córnea*
13. *Enfermedades lisosomales en menores de 10 años (éstas impiden procesar el azúcar y las proteínas)*
14. *Hemofilia en menores de 10 años*
15. *Infarto agudo de miocardio en menores de 60 años*
16. *Cáncer de próstata*
17. *Trasplante de riñón*

Seguro popular e infarto agudo de miocardio

A partir de la ampliación de cobertura en 2011, se incluyeron el trasplante de médula ósea, trasplante de catarata, hemofilia, cáncer testicular, infarto agudo de miocardio, enfermedades lisosomales, trasplante de córnea y linfoma no Hodgkin en adultos. En cuanto al infarto agudo de miocardio (Clave CIE-10: I21),⁷ en población menor de 60 años, la cobertura abarca el tratamiento médico e in-

Cuadro 9.1 Tabulador de pago en los diferentes niveles y fases de atención del Seguro Popular en el infarto agudo de miocardio (Clave CIE-10: I21).

Fases de atención		Tabulador por fase o ciclo (\$)	Periodicidad eventos	Total de eventos	Costo total máximo (\$)
Tratamiento médico general (incluye diagnóstico)		9 351.00	Única vez	1	9 351.00
Reperusión	Farmacológica	7 925.00	Única vez	1	7 925.00
	Mecánica ^a	32 528.00	Depende del caso	3	97 584.00
Seguimiento en instituciones de 2o. nivel		12 530.00	Anual	1	12 530.00
Seguimiento en instituciones de 3er. nivel		2 193.75	Anual	1	2 193.75

^a Considera los insumos necesarios para la colocación de un stent. Se podrá utilizar más de uno en un procedimiento, a consideración del médico tratante, hasta un máximo de tres.

tervenciones quirúrgicas, así como estudios complementarios de laboratorio y gabinete, siendo el tabulador de pago diferente con base en el nivel y fases de atención (Cuadro 9.1). Es importante remarcar que toda institución prestadora de servicios acreditada en atención al infarto agudo de miocardio deberá contar con equipo de rayos X e insumos, electrocardiógrafo, así como reactivos específicos para cada prueba.

El protocolo de atención establecido en el seguro popular basado en los lineamientos internacionales y por el comité de enfermedades cardiovasculares establece las siguientes etapas de tratamiento en el paciente con infarto agudo de miocardio: etapa de tratamiento, intervenciones, medicamentos, equipamiento y los insumos antes mencionados.

La etapa de tratamiento, considerada la más importante, se divide en: diagnóstico, tratamiento médico general, terapia de reperusión, hospitalización, identificación y manejo de complicaciones.

Diagnóstico

El diagnóstico incluye: exámenes de gabinete y exámenes de laboratorio.

Exámenes de gabinete

1. *Electrocardiograma de 12 derivaciones y círculo torácico*
2. *Radiografía de tórax posteroanterior y lateral*

Exámenes de laboratorio

1. *Marcadores bioquímicos cardiacos: mioglobina, creatinofosfocinasa total, su fracción MB, troponina I o troponina T cuantitativa*
2. *Biometría hemática completa*
3. *Tiempos de coagulación: tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina*
4. *Eletrólitos séricos (sodio, cloro, potasio)*
5. *Química sanguínea de 12 elementos*

Tratamiento médico general

Se basa en la vigilancia clínica continua y electrocardiográfica, según necesidad (signos vitales y datos de insuficiencia cardiaca), y la terapia farmacológica que ha demostrado impacto en el pronóstico y la sobrevida del paciente infartado.

Terapia antiplaquetaria

1. *Ácido acetilsalicílico 325 a 500 mg, vía oral, dosis única, posteriormente 100 mg/día*
2. *Clopidogrel 300 mg, vía oral, dosis de carga, seguido de 75 mg/día*

Terapia antitrombínica

1. *Enoxaparina 30 mg IV seguido 20 min después de su aplicación por 1 mg/kg, vía subcutánea, cada 12 horas (durante la hospitalización), o*
2. *Heparina no fraccionada: bolo inicial de 4 000 UI IV seguidas de 800 UI cada hora durante 48 horas*

Terapia antiisquémica

1. *Tartrato de metoprolol 25 a 100 mg vía oral, posteriormente 25 a 200 mg/día durante la hospitalización.*
2. *Mononitrato de isosorbida 5 mg vía sublingual, conforme a necesidad, o*
3. *Trinitrato de glicerilo 0.4 mg, vía sublingual, según necesidad, o*
4. *Trinitrato de glicerilo 5 a 200 µg/kg/min, vía intravenosa (única-mente por indicación médica específica)*
5. *Atorvastatina 80 mg/día, vía oral*

Terapia analgésica

1. *Sulfato de morfina 2.5 a 15 mg vía intravenosa cada 4 horas, máximo tres dosis, o*
2. *Clorhidrato de tramadol 100 mg cada 6 horas, máximo tres dosis*

Estrategia de reperfusión farmacológica

1. *Tenecteplasa (0.5 mg/kg)*
 - a. 30 mg en pacientes con menos de 60 kg
 - b. 35 mg en pacientes de entre 60 y 69 kg
 - c. 40 mg en pacientes de entre 70 a 79 kg
 - d. 45 mg en pacientes de entre 80 a 89 kg
 - e. 50 mg en pacientes con más de 90 kg o
2. *Estreptocinasa 1 500 000 UI en 60 min, vía intravenosa, dosis única, o*
3. *Alteplasa, dosis inicial de 20 mg vía intravenosa, seguidos de 80 mg en 60 minutos*

85

Tratamiento posttrombósis

Terapia antiplaquetaria

1. *Ácido acetilsalicílico 100 mg/día*
2. *Clopidogrel 75 mg/día*

Terapia antitrombínica

1. *Enoxaparina 1 mg/kg, vía subcutánea, cada 12 horas o*
2. *Heparina no fraccionada: en el caso de trombolítico: 800 U cada hora durante 48 horas, sin trombolítico 1 000 U cada hora durante 48 horas, con TTP cada 8 horas (para ajuste)*

Terapia antiisquémica

1. *Tartrato de metoprolol 25 a 200 mg/día*
2. *Mononitrato de isosorbida 5 mg vía sublingual, dosis única, o*
3. *Trinitrato de glicerilo 0.4 mg, vía sublingual, dosis única, o*
4. *Trinitrato de glicerilo 5 a 200 µg/kg /min, vía intravenosa*
5. *Atorvastatina 80 mg/día, vía oral*

Es importante hacer énfasis en algunas características de la reperfusión, donde a pesar de las diversas estrategias para mejorarla, continuamos con tasas de reperfusión de 40%, ya sea farmacológica o mecánica. En México la principal estrategia de reperfusión continúa siendo la trombólisis. La reperfusión debe ser rápida, eficaz y sostenida. La disponibilidad y acceso a estos servicios desempeña un papel fundamental, que debe considerarse al elegir una estrategia de reperfusión.

La angioplastia primaria tiene ventajas claras sobre la trombólisis, una tasa significativamente mayor de reperfusión, reducción en la tasa de recurrencia de la isquemia, menor necesidad de nueva revascularización, mortalidad y tasa de evento vascular cerebral (gracias a la disminución en la incidencia de hemorragia intracranial). Por ello, se admite a ésta como la estrategia de reperfusión de elección en el infarto; sin embargo, la falta de disponibilidad en muchos centros, el requerir un equipo multidisciplinario experto y el hecho de que su mayor beneficio se da al realizarla en menos de 90 min limitan su utilidad.

Los estudios de estrategia farmacoinvasiva han demostrado que en aquellos centros donde no hay disponibilidad de angioplastia primaria en los tiempos establecidos, el trombolizar con posterior traslado a un centro con sala de hemodinámica para realizar angiografía coronaria e intervención tiene beneficio similar a la angioplastia primaria. Es así que la trombólisis es un método de reperfusión vigente, accesible y reproducible. Siempre se deberá considerar que el paciente, una vez trombolizado, deberá ser trasladado a un centro con sala de hemodinámica y personal capacitado para completar la revascularización.

El Instituto Nacional de Cardiología y la Secretaría de Salud han establecido un programa de atención al paciente con infarto agudo de miocardio, con base en la estrategia farmacoinvasiva, por medio de la cual el paciente que acude a primer o segundo niveles de atención, y para el que se establece el diagnóstico de infarto (si el centro hospitalario presenta las condiciones y acreditación de atención en infarto ya comentadas), deberá recibir trombólisis con base en el protocolo terapéutico descrito. Después, en un lapso de 24 horas, deberá ser trasladado al Instituto Nacional de Cardiología para realizar angiografía coronaria y completar la revascularización. Con el objetivo de lograr así una estrategia eficaz, segura y sobre todo reproducible de atención en el infarto agudo de miocardio.

Para mejorar la tasa de reperfusión en el infarto es fundamental que los médicos cardiólogos, en conjunto con las instituciones de salud

tengamos como objetivos continuar con promoción de salud a la población en general, educación médica continua para profesionales de salud, incrementar el número de unidades acreditadas para trombólisis y contar con el equipamiento mínimo indispensable en el primer nivel de atención, a fin de poder establecer un diagnóstico temprano.

Referencias:

1. Chertorivski-Woldenberg S. Seguro Popular: logros y perspectivas. *Gaceta Médica de México*. 2011;147:487S-96.
2. Rodríguez de Romo AC, Pérez MER. Historia de la salud pública en México: siglos XIX y XX. *Historia, Ciencias, Saúde-Manguinhos*. 1998;5(2):293-310.
3. Frenk J, González-Pier E, Gómez-Dantés O, Lezana MA, Knaul FM. Comprehensive reform to improve health system performance in Mexico. *Lancet*. 2006;368:1524-34.
4. Segura-Ubiergo A. The political economy of the welfare state in Latin America globalization, democracy, and development. New York: Cambridge University Press; 2007.
5. Ley General de Salud, Cámara de Diputados, México, D.F. En: <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142.pdf>.
6. Comisión Nacional de Protección Social en Salud/Seguro Popular. Catálogo Universal de Servicios de Salud CAUSES 2012 <http://www.seguropopular.gob.mx/images/contenidos/Causes/CAUSES2012.pdf>.
7. Catálogo Universal de Servicios de Salud. Catálogo de Medicamentos del CAUSES. Fondo de Protección Contra Gastos Catastróficos. Seguro médico para una nueva generación. Anexo 1 2011. http://www.saludtab.gob.mx/images/ss_secciones/Archivos/Seg_pop/PDF/fpgc%202011.pdf

*Marco Antonio Martínez Ríos
Yigal Piña Reyna*

En la atención del infarto agudo de miocardio el objetivo primordial es la reperfusión rápida, oportuna y sostenida. Para lograr este objetivo, el Instituto Nacional de Cardiología propone la adopción y universalización de la estrategia farmacoinvasiva. En fechas recientes, el Instituto ha desarrollado directrices para su implementación y ha establecido comunicación con la Secretaría de Salud del Distrito Federal y con la Secretaría de Salud del Estado de Hidalgo para convertir la farmacoinvasión en una realidad con beneficios demostrables. Las propuestas de dicho Instituto, obtenidas a partir de experiencias recientes que sustentan su factibilidad y reproducibilidad para aplicarse a escala nacional, se resumen en los siguientes puntos.

89

Puntos generales

Promoción a la salud

Campañas de concientización dirigidas a la población general que describan los dos puntos esenciales del infarto agudo de miocardio que todo individuo debe conocer:

- *El reconocimiento de síntomas compatibles con un síndrome coronario agudo*
- *La búsqueda de atención médica lo más pronto posible*

A través de la promoción:

- A nivel nacional y regional, por medio de campañas en medios masivos de difusión en radio y televisión

- A nivel local, a través de pláticas, carteles, panfletos, etc., dirigidos a escuelas, centros de reunión, dependencias gubernamentales y centros de atención a la salud

Educación médica continua

El Instituto ha organizado y sugiere la réplica de cursos periódicos de educación médica continua, dirigidos a médicos de primer y segundo niveles de atención, con los siguientes objetivos:

- *Explicar los conceptos fisiopatológicos básicos y el reconocimiento de la importancia que tiene el tiempo en el tratamiento del infarto agudo de miocardio, en especial la diferencia entre el tiempo total de isquemia y el tiempo puerta-aguja/balón*
- *Reconocer los síntomas del infarto agudo de miocardio y su diagnóstico diferencial*
- *Reconocer los patrones de infarto agudo de miocardio en el electrocardiograma de 12 derivaciones*
- *Identificar la presencia de compromiso hemodinámico y las medidas iniciales para su tratamiento*
- *Explicar las características básicas de los diferentes trombolíticos (especialmente TNK, tenecteplasa), con una descripción completa y exhaustiva de las contraindicaciones para su uso*
- *Explicar de forma práctica cómo administrar trombólisis sistémica y saber identificar los criterios clínicos y electrocardiográficos para juzgar su éxito o falla en la reperfusión coronaria*

Coordinación y cooperación entre los diferentes niveles de atención médica

El Instituto promueve y sugiere la cooperación de los centros de atención de primer y segundo niveles con un tercer nivel que sea la referencia inmediata dentro de su ámbito de atención (seguridad social o salud universal) y área geográfica, con los siguientes objetivos:

- *Crear un sistema de referencia y contrarreferencia entre los diferentes niveles de atención para asegurar:*
 - El flujo correcto de información entre los centros de primer contacto y los centros de atención especializada
 - El transporte y manejo adecuado de pacientes con infarto agudo de miocardio en ambulancias con equipo y personal médico o paramédico capacitado

- *Crear unidades de evaluación y consulta a distancia a través de las diferentes modalidades existentes, fax, escaneo, fotografías a través de cámaras, teléfonos inteligentes o dispositivos portátiles con cualquiera de estas funciones, para el envío e interpretación de electrocardiogramas de pacientes con sospecha de un síndrome coronario agudo. Estas unidades deben estar disponibles 24 horas al día, 365 días al año y deben ser atendidas por especialistas en cardiología que determinaran la presencia de elevación del segmento ST compatible con infarto agudo de miocardio en evolución*
- *Crear, según cada sistema de atención y a las características de cada centro, formatos para documentar la información mínima necesaria que asegure la correcta identificación del paciente, el tiempo de inicio de los síntomas, el tiempo entre el inicio de los síntomas y el primer contacto médico, el tiempo entre el primer contacto médico y el inicio de la reperfusión, los signos vitales obtenidos en la evaluación inicial y los registrados al momento del traslado, los medicamentos administrados con especial atención a la dosis, vía y tiempo de administración de antiplaquetarios, anticoagulantes y trombolíticos*
- *Designar en el centro de tercer nivel a un líder de equipo que rutinariamente vigile y confirme el funcionamiento y respuesta adecuada de los elementos de la estrategia farmacoinvasiva que le son propios a su nivel de atención*

Puntos específicos

El personal operativo, médico y paramédico, responsable de la atención del IAM con elevación del segmento ST debe conocer y ser capaz de ofrecer la atención médica apropiada a través de tres acciones específicas: 1) reconocer los síntomas del infarto agudo de miocardio; 2) hacer el reconocimiento electrocardiográfico del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, y 3) decidir reperfundir.

Reconocimiento de los síntomas del IAM, su diagnóstico diferencial y características de alto riesgo

- *Dolor/malestar precordial: todo paciente con dolor o malestar precordial, con o sin irradiación a brazos, espalda, cuello, mandíbula o epigastrio; disnea, debilidad, diaforesis, náusea, mareo debe ser evaluado en un servicio de urgencias*

- *Otras causas graves de dolor torácico, sin isquemia miocárdica, son disección aórtica o tromboembolia pulmonar, por lo que han de considerarse siempre en el diagnóstico diferencial*
- *Compromiso hemodinámico: hipotensión arterial sostenida por más de 30 min y/o congestión pulmonar con estertores crepitantes en más de la mitad de los campos pulmonares*

Reconocimiento electrocardiográfico del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

- *Reconocer las características de una elevación patológica del segmento ST compatible con infarto agudo de miocardio y simplificar la identificación electrocardiográfica de la arteria responsable al dicotomizar los hallazgos del electrocardiograma en compatibles con infarto de localización anterior y localización no anterior (inferior, lateral, etc.)*

Decisión de reperfundir

Cuando los síntomas del paciente y los hallazgos electrocardiográficos sean compatibles con un infarto agudo de miocardio en evolución, cada unidad receptora del paciente tiene que establecer, en función de su cercanía al centro de tercer nivel con servicio de cateterismo, el método de reperfusión que menor demora ocasione.

a. Trombólisis

Se debe considerar como primera opción cuando:

- *El tiempo entre el inicio de los síntomas y la evaluación médica inicial sea menor a 2 horas y el tiempo de traslado a un tercer nivel sea mayor a 60 minutos*
- *El tiempo entre el inicio de los síntomas y la evaluación médica inicial en un centro sin servicio de cateterismo sea menor a 30 min. En este grupo de pacientes la trombólisis puede abortar el infarto y se debe administrar a la brevedad posible, independientemente de que el traslado a un centro de tercer nivel pueda ocurrir en 60 min o menos, excepto en los casos con compromiso hemodinámico*
- *El tiempo entre el inicio de los síntomas y la evaluación médica inicial esté en el rango de 0 a 12 horas y el paciente se presenta en un centro de atención que no cuente con un sistema de referencia a tercer nivel*

b. Intervencionismo coronario percutáneo

Se debe considerar como primera opción cuando:

- *El paciente acude, independientemente del tiempo entre el inicio de los síntomas y la evaluación médica inicial, a un centro con servicio de cateterismo*
- *El paciente cursa con compromiso hemodinámico grave, caracterizado por hipotensión arterial sostenida y congestión pulmonar –choque cardiogénico–, independientemente del tiempo entre el inicio de los síntomas y la evaluación médica inicial. Estos pacientes deben ser trasladados a un centro de tercer nivel para su atención a través de reperfusión mecánica y las medidas de soporte adecuadas (ventilación mecánica asistida, dispositivos de asistencia hemodinámica/ventricular y cuidados de terapia intensiva avanzada)*
- *La trombólisis es fallida, ya sea por la falta de resolución en la elevación del segmento ST, la persistencia de dolor precordial, compromiso hemodinámico o eléctrico (taqui o bradiarritmias)*

c. **Angiografía coronaria posttrombólisis**

En la estrategia farmacoinvasiva, la angiografía coronaria es el destino final de todos los pacientes inicialmente trombolizados. El cateterismo diagnóstico se debe realizar después de 3 horas de terminada la trombólisis, con el objetivo de disminuir complicaciones hemorrágicas y trombóticas, pero antes de 48 horas. En los casos donde el cateterismo se solicite después de dos días posterior a la reperfusión farmacológica, será necesario demostrar viabilidad miocárdica, antes del procedimiento.

La angiografía coronaria es una herramienta diagnóstico-terapéutica, que en función de los hallazgos anatómicos contempla tres escenarios: intervencionismo coronario, cirugía de revascularización coronaria y tratamiento médico conservador.

- **Intervencionismo coronario.** *Cuando la arteria responsable del infarto sea anatómicamente susceptible de ser tratada por este método, queda a juicio del operador y del centro de tercer nivel receptor del paciente la necesidad de tratar lesiones significativas en territorios anatómicos distintos en el mismo procedimiento*
- **Cirugía de revascularización coronaria.** *En los casos donde coexiste enfermedad plurivascular, con o sin lesión del tronco de la coronaria izquierda, con la arteria involucrada en el infarto*
- *Cuando existen complicaciones mecánicas asociadas con el infarto agudo de miocardio que tienen resolución quirúrgica*
- **Tratamiento médico conservador.** *En los casos donde la trombólisis haya sido resolutive y no se identifique una lesión responsable del infarto en la angiografía coronaria*

- *En los pacientes que, dado su avanzado estado de enfermedad coronaria, no son candidatos a ningún método de revascularización por considerarse fútil*

Conclusiones sobre políticas de salud

Las propuestas descritas resumen de manera sucinta la experiencia del Instituto Nacional de Cardiología para la implementación de políticas públicas en la atención del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. No son, en modo alguno, un trabajo terminado; representan, por el contrario, el esfuerzo inicial para la búsqueda de la reperfusión universal.

94

La Secretaría de Salud es finalmente la entidad que tiene la capacidad de hacer eco de estas propuestas y la que, mediante un estudio técnico, determinará aquellas unidades médicas de las dependencias y entidades de la administración pública, tanto federal como local que, por sus características y ubicación, puedan convertirse en centros regionales de alta especialidad. Dicha entidad indicará, de ser el caso, la construcción con recursos públicos de nueva infraestructura con el mismo propósito, para proveer sus servicios en las zonas que determine la propia dependencia y dar inicio a una nueva era en el tratamiento del infarto agudo de miocardio por medio de la estrategia farmacoinvasiva.

PROPUESTA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA

Marco Antonio Martínez Ríos

11

Al igual que hace cinco décadas, independientemente de los avances farmacológicos y el desarrollo de nuevos dispositivos intracoronarios, en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, *el tiempo es miocardio*.

Entender este principio justifica que sea objetivo primordial de todo sistema de salud disminuir el retraso que existe entre la aparición de los primeros síntomas y la recuperación del flujo coronario. La estrategia farmacoinvasiva es una respuesta lógica, probada y factible para solucionar el principal problema en la atención del infarto miocárdico en México: el elevado número de pacientes no reperfundidos o en quienes se obtiene demasiado tarde.

Sin embargo, el diseño que mejor se ajuste a una situación social, demográfica y geográfica en particular debe ser responsabilidad de los encargados de las políticas de salud en los ámbitos local, regional y nacional, con la participación de todos los involucrados.

La propuesta del Instituto Nacional de Cardiología, plasmada en esta postura, es buscar reperfundir a todos los pacientes con infarto agudo de miocardio en México.

95

ÍNDICE

La letra *c* refiere a cuadros; la *f*, a figuras.

A

- activadores plaquetarios, 15
- Angiografía coronaria posttrombólisis, 93
- angioplastia, 57
 - primaria, 53
 - coronaria, 53
 - metaanálisis, 54
 - Sociedad Mexicana de Cardiología, 55
 - recomendaciones, 58
 - terapia antiagregante, 57
- antagonistas de vitamina K, 41
- antiagregantes plaquetarios, 35
- antirombóticos, 37
- artículo 77 *bis*, 30, 80
- aspirina, 33
 - recomendaciones, 34
 - tratamiento antiplaquetario, 33
- aterosclerosis, 9, 10
 - aterosis, 10
 - composición, 10
 - esclerosis, 10
 - HDL, 10
 - LDL, 10
 - placa aterosclerótica, 9
 - placa vulnerable, 11, 12
 - proceso patológico, 9

B

bivalirudina, 40
 recomendaciones, 40
bloqueadores beta, 47

C

calcioantagonistas, 48
Catálogo Universal de Servicios de Salud, 81
células, 13
 espumosas, 13
 musculares lisas, 13
 miocárdicas, 16
choque cardiogénico, 30
citocinas, 13
clopidogrel, 34
 recomendaciones, 35
consecuencias del infarto de miocardio, 317
coherencia óptica, tomografía por, 13

D

descontrol hipertensivo, 28
diabetes mellitus, 27
 hipoglucemiantes orales, 49
 insulina, 49

E

ecografía intravascular (EI), 13
EI. Véase ecografía intravascular (EI)
Embarazo Saludable, estrategia, 81
emisión de positrones (PET), tomografía por, 13
enfermedad catastrófica, 82
enoxaparina, 39, 56
 recomendaciones, 39
estatinas, 48
Estrategia Embarazo Saludable, 81
estrategia farmacoinvasiva, 65
 antecedentes, 65
 como estrategia de salud, 72
 estudio, 70
 GRACIA-3, 70

- metaanálisis, 71
- resultados, 69
- expansión del infarto, 15
 - topografía ventricular, 15

F

- factor hístico, 15
- fisiopatología, 4
 - del infarto de miocardio, 3
- fondaparinux, 39, 57
 - recomendaciones, 40
- Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos, 81

G

- glucosa-insulina-potasio, 50

99

H

- heparina, 37
 - de bajo peso molecular, 38
 - fármacos coadyuvantes, 55
 - no fraccionada, 55
 - nomograma para ajuste de, 38 c
 - recomendaciones, 38, 56
- hipercoagulabilidad sistémica, 15
 - trombogénesis, 15
- hipertrofia ventricular, 18

I

- infarto previo, 28
- infarto sin elevación del ST, 29
- infartos, 12
 - transmurales, 17
- inhibidores de glucoproteína, 36
- Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, 45
- Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, 5
- interferón, 13
- ISSIS, 6

L

- lesión aterosclerosa, 10

Ley General de Salud, 79, 80
lipoproteínas, 10
luminografía, 12

M

magnesio, 50
metaloproteinasas, 13
moléculas, 10
 de adhesión, 10
 de quimioafines, 10
 macrófagos, 11
muerte, principal causa, 3
 aterotrombótica, 3
 síndrome coronario agudo, 3, 9

100

N

necrosis miocárdica, 16
 sobrecarga ventricular, 17
nitratos, 47
niveles de atención médica, 90
nordistemi, 69

O

obstrucción coronaria, 16
oclusión trombótica, 16

P

pacientes mexicanos, 5
 características clínicas, 5
 diabetes, 5
 ENSANUT, 5
 prevención primaria, 5
 RENASICA II, 5
 síndrome coronario agudo, 5, 9
 sistema de salud, 5
 tabaquismo, 5
PET. Véase tomografía por emisión de positrones
placa complicada, 15
placa vulnerable, 11
 definición, 12

- plaquetas, 4
- políticas de salud, 89
 - coordinación y cooperación entre los diferentes niveles de atención médica, 90
 - educación médica continua, 90
 - promoción a la salud, 89
- proceso inflamatorio, 13
- proinflamación, 15
- propuesta del Instituto Nacional de Cardiología, 95
- puerta-aguja, 66
- puerta-balón, 66

R

- reanimación cardiopulmonar, 30
- remodelación tardía, 18
 - hipertrofia ventricular, 18
- remodelación ventricular, 16, 17
- renina-angiotensina-aldosterona, inhibidores del sistema, 45, 46 c
- reperusión, 3, 6
 - decisión de, 92
 - farmacológica, 4, 41 c
 - isquemia, 3
 - mecánica, 4
 - trombólisis
- resonancia magnética (RM), 13
- revascularización coronaria previa, 28
- RM. *Véase* resonancia magnética, en técnicas de imagen

101

S

- sangre vulnerable, 15
- Seguro Médico, 81
- Seguro Popular, 79, 81
 - diagnóstico, 83
 - infarto agudo de miocardio, 82
 - protocolo de atención, 83
 - tratamiento médico general, 84
- síndrome coronario agudo, 11
 - criterios mayores, 13
 - criterios menores, 14
 - factores clave, 11

- predicción, 15
- síntomas del infarto agudo de miocardio, 91
- sistema de coagulación, 15
- sistema fibrinolítico, 15
- sistema renina-angiotensina-aldosterona, inhibidores, 45
- stents, 58
 - liberadores de fármaco, 59
 - metálico desnudo, 58
 - recomendaciones para su uso, 58, 59, 60
- sustancias tóxicas, 11

T

- TC. Véase tomografía computada
- técnicas de imagen, 13
 - angioscopia, 13
 - ecografía intravascular, 13
 - invasivas, 13
 - no invasivas, 13
 - resonancia magnética (RM), 13
 - tomografía computada (TC), 13
 - tomografía por coherencia óptica, 13
 - tomografía por emisión de positrones (PET), 13
- teoría de Glagov, 12
- tiempo es músculo, 66
- tiempo total de isquemia, 67
- tienopiridinas, 57
- tomografía computada (TC), 13
 - por coherencia óptica, 13
 - por emisión de positrones, 13
- tratamiento, antitrombótico, 33
 - médico general, 84
 - terapia analgésica, 85
 - t. antiisquémica, 84
 - t. antiplaquetaria, 84
 - t. estratégica de reperfusión farmacológica, 85
 - tratamiento posttrombólisis, 85
- triazolopirimidinas, 57
- trombina, 4
- trombo, 15
 - formación, 15

- fragmentación, 16
- trombogénesis, 15
 - sin lesión, 15
- trombólisis, 4, 21
 - contraindicaciones, 22 c, 23
 - farmacológica, 21
 - recomendaciones MX1, 22
 - Sociedad Mexicana de Cardiología, 21
 - variantes, 25
- trombolíticos, 23
 - alteplasa, 24
 - estreptocinasa, 23
 - regímenes, 23 c
 - tenecteplasa, 25

103

V

- ventricular, hipertrofia, 18

NOTAS

NOTAS

NOTAS

106

NOTAS

NOTAS

108

NOTAS

Este libro fue editado y producido por Intersistemas, S. A. de C. V.
Aguilar y Seijas 75, Col. Lomas de Chapultepec, 11000 México, D. F.
Teléfono 5520 2073. Fax 5540 3764. intersistemas@intersistemas.com.mx
Esta edición consta de 1000 ejemplares y terminó de imprimirse el 24 de septiembre de 2014
en Surtidora Gráfica, Calle Oriente 233 No. 297, Col. Agrícola Oriental,
México, D. F. Hecho en México.

La Academia Nacional de Medicina se congratula de festejar su sesquicentenario publicando, con el apoyo de CONACYT, una colección de libros de contenidos variados sobre temas trascendentes analizados desde diferentes perspectivas, que seguramente será lectura muy interesante para la comunidad médica no sólo de México sino también de otras latitudes en esta era global.

En los temas se entrelazan vivencias, pensamientos, ideas, inquietudes, sentimientos, todos escritos con erudición y amplio sentido humano y humanístico que se convierten en una aportación cultural y científica que exhibe la riqueza de experiencias de sus autores, quienes viven (o vivieron) en entornos fascinantes, enfrentando realidades y avances científicos y tecnológicos que los obligaron a desmitificar el halo con que habían sido cubiertos en el pasado para afrontar con objetividad los retos del nuevo milenio.

Con esta docta amalgama temática, la Academia Nacional de Medicina, fundada en 1864, honra la memoria de sus fundadores, notables pioneros del surgimiento de la medicina mexicana moderna.



150Años

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA / MÉXICO

