

Comparación de los efectos de la bivalirudina y de la heparina no fraccionada sobre la mortalidad de los pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con estreptocinasa

En los pacientes tratados con estreptocinasa por infarto agudo de miocardio, el tratamiento con bivalirudina no reduce la mortalidad a los 30 días cuando se compara con el tratamiento con heparina no fraccionada, aunque se asocia con una disminución absoluta del 0,8% en la tasa de reinfarto y un aumento absoluto del 0,3% en la hemorragia que necesita transfusión.

Artículo: The Hirulog and Early Reperfusion of Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855-63.

Antecedentes: la bivalirudina es un inhibidor directo de la trombina, tanto de la circulante como de la unida al coágulo, a diferencia de la heparina, que únicamente inhibe la trombina circulante. Por ello se ha considerado que el tratamiento con bivalirudina podría ser más eficaz que el tratamiento con heparina para aumentar las tasas de reperfusión y prevenir la nueva oclusión temprana. En el ensayo clínico HERO-1, que incluyó a 412 pacientes con infarto agudo de miocardio, el porcentaje de pacientes con flujo TIMI 3* tras fibrinólisis con estreptocinasa fue del 35% en el grupo tratado con heparina no fraccionada y del 48% en el grupo tratado con bivalirudina.

Objetivo: analizar el efecto de la bivalirudina sobre la mortalidad a los 30 días de los pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con estreptocinasa, en comparación con la heparina no fraccionada.

Diseño: ensayo clínico con asignación aleatoria.

Lugar: 539 hospitales en 46 países.

Pacientes (tabla 1 y fig. 1):

Criterios de inclusión: dolor torácico de

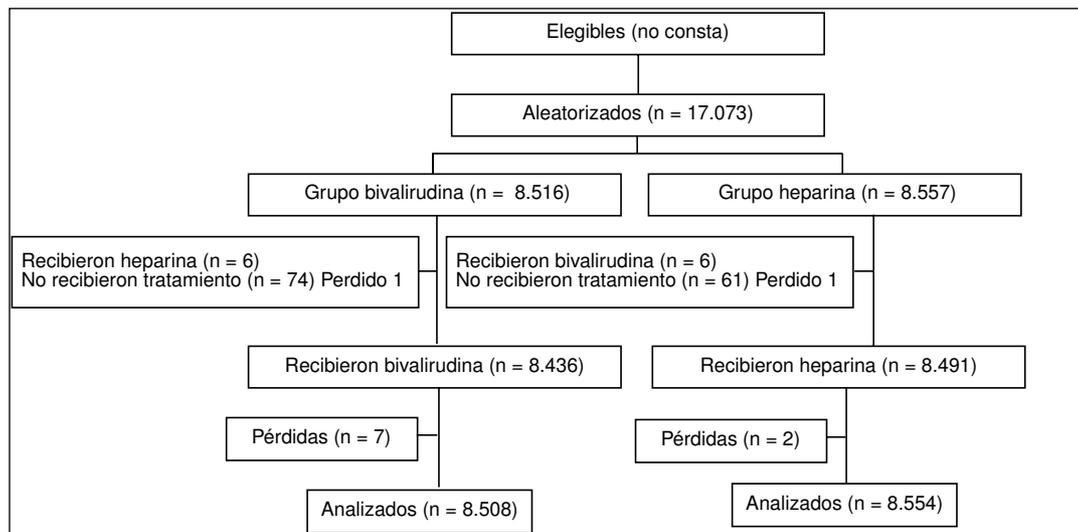
Tabla 1. Características generales

	Grupo bivalirudina (n = 8.516)	Grupo heparina (n = 8.557)
Edad (años) (mediana)	62	62
≥ 75 años (%)	12,9	12,4
Género (varones) (%)	71	73
Antecedentes (%)		
Hipertensión	52	52
Diabetes mellitus	14	14
Infarto de miocardio	15	15
Angina	47	47
Ictus	0,4	0,4
Localización del infarto agudo de miocardio (%)		
Anterior	45	44
Inferior	50	51
Otra	5	6
Tiempo desde comienzo de los síntomas hasta la asignación aleatoria (%)		
≤ 2 h	21	21
2-4 h	49	51
4-6 h	29	28
> 6 h	0,2	0,2
Administración de bloqueadores beta (%)	12	13

duración > 30 min de comienzo en las últimas 6 h y elevación del segmento ST ≥ 1 mm en ≥ 2 derivaciones estándar contiguas o elevación del segmento ST ≥ 2 mm en dos derivaciones precordiales contiguas en V₁-V₃

*Clasificación del flujo coronario de acuerdo con la escala de Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI): TIMI 0 = ausencia de flujo anterógrado; TIMI 1: débil flujo anterógrado y llenado incompleto del lecho distal; TIMI 2: flujo anterógrado retrasado con llenado completo del lecho distal; TIMI 3: flujo normal con llenado completo del lecho distal. Esta escala ha sido validada como marcador de eficacia de reperfusión.

Figura 1



o bloqueo de rama izquierda nuevo. No existía límite de edad.

Criterios de exclusión:

1. Hemorragia o antecedente de diátesis hemorrágica.
2. Ictus previo.
3. Accidente isquémico transitorio en los 6 meses anteriores.
4. Tratamiento actual con warfarina.
5. Cirugía mayor o traumatismo en las 6 semanas anteriores.
6. Punción vascular reciente no compresible.
7. Presión arterial superior a 180/100 mmHg.
8. Tratamiento con heparina fraccionada en las últimas 12 h.
9. Tiempo parcial de tromboplastina activada (APTT) ≥ 50 s en pacientes que hubieran recibido heparina previamente.
10. Tratamiento previo con estreptocinasa.

Intervenciones que se comparan:

Grupo bivalirudina: bolo intravenoso de 0,25 mg/kg seguido de una infusión intravenosa continua de 0,5 mg/kg/h durante 12 h y después 0,25 mg/kg/hora durante las 36 h siguientes. El tiempo APTT fue medido a las 12 h. No se permitió la reducción de la dosis de bivalirudina después de las 12 h salvo en el caso de sangrado grave. Si el tiempo APTT >150 s, se repitió esta determinación a las 18 horas, si persistía el tiempo APTT >150 s, se permitió la reducción de la dosis. Después de las 24 h se permitió la reducción de la dosis en un tercio si el tiempo de APTT >120 s.

Grupo heparina no fraccionada: bolo intravenoso de 5.000 U seguido de una infusión continua de 1.000 U/h para los pacientes con peso ≥ 80 kg y de 800 U/h para los pacientes con peso < 80 kg, durante al menos 48 h. El tiempo APTT se mantuvo 50-75 s.

Todos los pacientes fueron tratados con estreptocinasa (1,5 millón de unidades en infusión intravenosa durante 30-60 minutos inmediatamente después de que se hubiera administrado la primera dosis del tratamiento antitrombótico asignado) y 150-325 mg de aspirina.

Asignación aleatoria: sí. Oculta.

Enmascaramiento: no. Sin embargo, los accidentes cerebrovasculares y los reinfartos fueron clasificados por investigadores que desconocían el tratamiento recibido.

Desenlace principal: mortalidad a los 30 días de la asignación aleatoria.

Análisis por intención de tratar: sí.

Resultados principales (tablas 2 y 3):

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: The Medicines Company of Cambridge, MA, EE.UU.

Tabla 2. Mortalidad a los 30 días

Grupo bivalirudina	919/8.508 (10,8%)
Grupo heparina	931/8.554 (10,9%)
RR (IC del 95 %)	0,99 (0,91-1,08)
RRR (IC del 95 %)	0,8% (-7,8%-9,3 %)
RAR (IC del 95 %)	0,1%(-0,9%-1,0 %)
NNT (IC 95 %)	NA

NA = no aplicable.

La probabilidad de muerte o reinfarto fue de 12,6% en el grupo de bivalirudina frente a 13,6% en el grupo de heparina.

La probabilidad de reinfarto en las primeras 96 horas fue del 1,6 y del 2,3%, respectivamente.

Tabla 3. Efectos adversos

	Grupo bivalirudina (n = 8.516)	Grupo heparina (n = 8.557)
Hemorragia (%)		
Grave	0,7	0,5
Moderada	1,4	1,1
Menor	12,8	9,0
Transfusión (%)	1,4	1,1
Accidente		
cerebrovascular (%)	1,3	1,0
Hemorragia cerebral	0,6	0,4
Con incapacidad moderada o grave	0,2	0,3

Hemorragia menor es la que no produce compromiso hemodinámico, ni requiere transfusión. Hemorragia moderada es la que requiere transfusión pero no produce compromiso hemodinámico. Hemorragia grave es la que produce compromiso hemodinámico, que requiere transfusión de sangre o expansión de volumen con fluidos, intervención quirúrgica o resucitación cardiopulmonar.

Conclusiones de los autores: la bivalirudina no reduce la mortalidad de los pacientes con infarto de miocardio cuando se compara con la heparina no fraccionada, pero disminuye un 0,8% la tasa de reinfartos en las primeras 96 h. Los pacientes tratados con bivalirudina presentan un pequeño aumento del riesgo de sangrado menor o moderado.

Conclusiones de los revisores: las conclusiones de los autores están adecuadamente sustentadas por los resultados del estudio. No obstante, la diferencia en el riesgo de reinfarto puede estar sobrestimada, ya que, a pesar de una definición precisa, su diagnóstico no fue ciego. No resulta evidente cuál es la aplicabilidad de los resultados de este estudio a la práctica clínica, ya que podría variar sustancialmente según la valoración individual del riesgo y de las preferencias del enfermo.

Bibliografía

White HD, Aylward PE, Frey MJ, Adgey AA, Nair R, Hillis WS, et al. Randomized, double-blind comparison of hirulog versus heparin in patients receiving streptokinase and aspirin for acute myocardial infarction (HERO). *Circulation* 1997;96:2155-61.

The Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes:

principal results of a meta-analysis based on individual patient's data. *Lancet* 2002;359:294-302.

Latour-Pérez J. Uso de los antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Importancia del riesgo individual y de las preferencias del paciente. *Med Intensiva* 2001;25:229-35.