

Estrategias para mejorar la reperfusión con terapia fibrinolítica en infarto con elevación del ST-T

Carlos Jerjes-Sánchez D,* Edgar Sosa del Angel,** Anabel García Sosa,*** Esteban Reyes Cerezo,*** Angel Garza Ruiz***

Resumen

Las estrategias de reperfusión en la fase temprana del infarto con elevación del ST-T tienen como principal objetivo restituir y mantener la perfusión tisular. La terapia fibrinolítica puede considerarse como el tratamiento estándar por su accesibilidad y efectividad para disminuir daño miocárdico y mortalidad. La principal imperfección de esta estrategia de reperfusión radica en el porcentaje no despreciable de fracaso terapéutico y reoclusión por fenómenos de resistencia y retrombosis. La terapia fibrinolítica asociada al ácido acetilsalicílico, puede considerarse como el avance más importante en el tratamiento del infarto con elevación del ST-T. En el sitio del daño vascular, la trombosis inducida por trombina y agregación plaquetaria son los factores más importantes en la fisiopatología de los SCA y el principal mecanismo que puede limitar la efectividad de la terapia fibrinolítica. El conocimiento actual de la fisiopatología subyacente a la trombosis coronaria sugiere que la terapia fibrinolítica puede fracasar para inducir lisis óptima del trombo y refuerza el raciocinio para la combinación de estrategias antitrombóticas y de reperfusión. Podría mejorar su efectividad, un tratamiento adjunto antiplaquetario y antitrombínico intenso y moderno, que a través de diferentes mecanismos modificaría los principales componentes del trombo coronario. El propósito de este artículo es revisar y discutir los mecanismos de resistencia a la terapia fibrinolítica, las estrategias modernas para mejorar la perfusión que incluyen dosis aceleradas de fibrinolíticos, fibrinólisis facilitada, experiencia con heparina de bajo peso molecular y el posible papel

Summary

STRATEGIES TO IMPROVE REPERFUSION WITH FIBRINOLYTIC THERAPY IN ST-T ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

The main targets in reperfusion strategies in early ST-T elevation acute myocardial infarction phase are to improve and sustain tisular perfusion. Due to its accessibility and effectiveness in reducing myocardial damage and mortality, fibrinolytic therapy has been considered as the standard treatment. The most serious fibrinolytic therapy dilemma is the high failure and reoclusion rate, secondary to resistance and rethrombosis phenomena. In ST-T elevation acute myocardial infarction, therapy fibrinolytic in combination with aspirin could be considered the most important treatment advance. In the injury vascular setting, thrombosis induced by thrombin and platelet aggregability is the responsible mechanism and could limit the effectiveness of fibrinolytic therapy. The current knowledge of coronary thrombus physiopathogenesis establishes the limitations of fibrinolytic therapy in the achievement of optimal lysis, and suggests the necessity of anti-thrombotic and reperfusion strategy combination. Through this synergism it is feasibly to modify thrombus components improving efficiently. The propose of this review is to deeply analyze the fibrinolytic therapy resistance mechanisms, the modern approach to improve tisular perfusion, including accelerated fibrinolytic regimens, facilitated fibrinolysis, low molecular weight heparin experience and the role of new antithrombotic drugs, that has

* Jefe del Servicio de Urgencias.

** Residente de 3er año de Cardiología.

*** Departamento de Urgencias.

Correspondencia:

Carlos Jerjes Sánchez D. Hospital de Enfermedades Cardiovasculares y del Tórax No 34, Centro Médico del Norte, IMSS, Monterrey, Nuevo León. Av. San Angel 130 Depto 5, Col. Valle de San Angel CP 66290, San Pedro Garza García, NL.
Teléfono y Fax: (81) 8303-1641. E-mail: jerjes@infosel.net.mx

Recibido: 19 de junio de 2001

Aceptado: 26 de noviembre de 2001

de los nuevos antitrombóticos que han demostrado efectividad en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST-T.

proved effectiveness in non-ST elevation acute myocardial syndromes treatment.
(Arch Cardiol Mex 2003; 73:46-58).

Palabras clave: Síndromes coronarios agudos. Infarto agudo con elevación del ST-T. Terapia fibrinolítica farmacológica. Fibrinólisis facilitada. Clopidogrel.

Key words: Acute coronary syndromes. ST-T elevation acute myocardial infarction. Pharmacologic fibrinolytic therapy. Facilitated fibrinolysis. Clopidogrel.

Introducción

Las estrategias de reperfusión en la fase temprana del infarto con elevación del ST-T tienen como principal objetivo restituir y mantener la perfusión tisular. La terapia fibrinolítica (TF) por su accesibilidad y efectividad para disminuir daño miocárdico y mortalidad puede considerarse como el tratamiento estándar. La principal imperfección de esta estrategia de reperfusión radica en el porcentaje no despreciable de fracaso terapéutico y reoclusión por fenómenos de resistencia y retrombosis. El conocimiento actual de la fisiopatología subyacente a la trombosis coronaria sugiere que la TF puede fracasar para inducir lisis óptima del trombo y refuerza el raciocinio para combinar estrategias antitrombóticas y de reperfusión. Podría mejorar su efectividad, un tratamiento adjunto antiplaquetario y antitrombínico intenso y moderno, que a través de diferentes mecanismos modifique los principales componentes del trombo coronario.

El propósito de este artículo es revisar y discutir los mecanismos de resistencia a la TF, estrategias modernas para mejorar la perfusión y el posible papel de los nuevos antitrombóticos que han demostrado efectividad en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos (SCA) sin elevación del ST-T.

Panorama general de los SCA

En Estados Unidos de Norteamérica aproximadamente 12,000,000 tienen diagnóstico de cardiopatía isquémica. Para el año 2001 se consideraron 1,100,000 nuevos casos. De éstos, 650,000 corresponderían a un primer evento y 450,000 a isquemia recurrente con una mortalidad aproximada de 220,000.¹ Por otra parte, existe evidencia previa que sugiere que aproximadamente 750,000 pacientes con infarto y elevación del ST-T fallecen durante la primera hora sin alcanzar el beneficio de ninguna estrategia de reperfusión aguda.² Por el contrario, en el grupo que recibe

TF la mortalidad ha disminuido cerca de un 30%.² A pesar de que en México no conocemos con exactitud mortalidad, morbilidad, ni el impacto de las estrategias de reperfusión, podría existir una tendencia similar.

Análisis del problema

La TF asociada al ácido acetilsalicílico (AAS), puede considerarse como el avance más importante en el tratamiento del infarto con elevación del ST-T. Durante la fase aguda, esta combinación demostró preservar función ventricular y disminuir mortalidad. Cuando se comparó con placebo, el sinergismo entre AAS y heparina no fraccionada disminuyó mortalidad en un 23%. Cuando a esta estrategia se agregó estreptoquinasa, la mortalidad se redujo en 42%.³ El tratamiento trombolítico que incluye un antiadhesivo plaquetario, un antitrombínico indirecto y un fibrinolítico, tuvo el mismo impacto en infartos anteriores (22%) e inferiores. (11%).⁴ Sin embargo, como cualquier otra forma de tratamiento cardiovascular, la TF tiene limitaciones como: a) el fenómeno de resistencia, b) alto porcentaje de reoclusión durante la fase aguda (5 a 30%),^{5,6} c) un bajo porcentaje de apertura de la arteria relacionada con el infarto (90 minutos) se relaciona con mayor morbilidad y mortalidad^{5,6} y d) sólo se obtiene flujo TIMI 3 en 30 a 50% de los casos. Sin embargo, cuando se logra flujo coronario óptimo, existe relación directa con mejor función ventricular y menor mortalidad.⁵⁻⁸

Antecedentes

A pesar de los históricos resultados de la TF en el tratamiento del infarto con elevación del ST-T, este procedimiento en los últimos 15 años⁹ prácticamente no se ha modificado, a diferencia de la angioplastía coronaria, en donde la aparición de las mallas endovasculares y el empleo endovenoso de los antagonistas de los receptores de las glucoproteínas IIb/IIIa (AGIIb/IIIa) han reducido significativamente la presencia de eventos cardiovasculares adversos.

Inicialmente para mejorar la reperfusión el estudio GUSTO I aceleró el régimen de alteplasa (fibrinolítico de segunda generación) de 3 horas a 90 minutos. Este nuevo régimen demostró ser superior a la infusión tradicional de estreptoquinasa al disminuir la mortalidad en la fase aguda en un 1%. (5.9% vs 7.1%). Sin embargo, este resultado debe analizarse con cuidado sobre la base de que en este estudio existe: a) diseño abierto, b) mayor porcentaje de procedimientos de revascularización urgente en el grupo alteplasa (9.5% vs 8.5%), c) en pacientes no-norteamericanos, la disminución en la mortalidad no pudo reproducirse (6.9% y 7.3%, p NS) y d) en Norteamérica la mayor parte del grupo alteplasa ingresó en las primeras tres horas del inicio de los síntomas. (media 2.8 horas).¹⁰⁻¹¹

En México, en un intento por mejorar la reperfusión y siguiendo la tendencia de una infusión rápida, como propuso el estudio GUSTO I,^{5,11} se aceleró el régimen convencional de estreptoquinasa y alteplasa a 20 y 60 minutos respectivamente. El régimen acelerado de estreptoquinasa tuvo el mismo margen de seguridad en términos de complicaciones hemorrágicas y de efectos colaterales (hipotensión), en relación con la infusión de 60 minutos. Los pacientes en el régimen acelerado tuvieron mejor fracción de expulsión (p 0.001) con mortalidad a 5 y 30 días similar para ambos grupos. En el grupo con infusión acelerada de estreptoquinasa, se identificaron variables de seguridad que podrían evitar un estado de hipotensión grave como: edad < 60 años, peso > 70 kg, tensión arterial diastólica entre 80 y 100 mmHg y no haber recibido vasodilatadores, diuréticos ni analgésicos por vía endovenosa.¹² Este perfil de seguridad limita el empleo de este régimen a un número muy reducido de pacientes.

El estudio multicéntrico que aceleró la infusión de alteplasa a 60 minutos, observó signos indirectos de reperfusión (80%), complicaciones hemorrágicas (8%) y a 30 días excelente sobrevida. (95%).¹³ Este estudio, además de conocer en nuestro medio seguridad y efectividad, simplifica aún más la infusión de alteplasa. En nuestro medio, ambos regímenes acelerados (estreptoquinasa y alteplasa) demostraron un grado similar de seguridad y efectividad en relación con los tradicionales. La baja incidencia de hipotensión y anafilaxia observada con alteplasa, establece a este régimen como una alternativa atractiva.

Los primeros ensayos clínicos que compararon fibrinolíticos de tercera generación como tecneplasa (bolo en 10 segundos) y lanoteplasa (bolo en 1 minuto) con el régimen tradicional de alteplasa, no demostraron ningún beneficio en términos de mortalidad y eventos adversos cardiovasculares.^{14,15} Considerando que estos fibrinolíticos tienen vida media más prolongada y mayor fibrino-especificidad que alteplasa, estos resultados podrían expresar la necesidad de modificar el tratamiento antitrombótico tradicional (AAS más heparina no fraccionada)^{3,14,15} con antitrombóticos modernos que permitan disminuir fenómenos de resistencia, retrombosis y mejoren la perfusión.

Mecanismos de resistencia y retrombosis

Los dos principales mecanismos que pueden limitar la efectividad de la TF son la generación de trombina sistémica (enzima clave de la cascada de la coagulación) y la actividad plaquetaria en el sitio del daño vascular. No obstante, deben considerarse otros mecanismos: 1) lisis incompleta del trombo (la TF sólo actúa en la porción de fibrina); 2) exposición de la trombina ligada a la superficie del trombo genera nueva trombina y mayor producción de fibrina; 3) la adhesión y agregación plaquetaria producen cambios estructurales en los receptores de las glucoproteínas IIb/IIIa, originando un trombo dominanteamente plaquetario.¹⁶ Esta activación plaquetaria es inducida por liberación de sustancias como tromboxano A2, inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1, serotonina, etcétera; 4) actividad plaquetaria secundaria a TF por incremento del tromboxano A2 y del factor activador plaquetario;⁴ 5) la liberación del inhibidor plaquetario del activador tisular del plasminógeno tipo 1 puede inhibir la acción de los fibrinolíticos, induciendo retrombosis y reoclusión aguda,¹⁷ y 6) el fenómeno de compresión en los trombos murales puede impedir la difusión del fibrinolítico.¹⁸

Fibrinólisis facilitada

Ante una oclusión completa por aterotrombosis, el objetivo de cualquier estrategia de reperfusión es mejorar el flujo de la arteria epicárdica y la perfusión tisular, para lograr mejor evolución. Evidencias recientes sugieren la coexistencia de flujo TIMI III con mala perfusión tisular, esto establece la necesidad de reconsiderar la “hipótesis

de la arteria abierta" y extenderla a un concepto más moderno y funcional: la "*hipótesis de la vasculatura abierta*".¹⁹ Esta se caracteriza por un flujo dependiente de tiempo, temprano y completo en la circulación epicárdica y completo y sostenido en la microcirculación. Lo primero puede alcanzarse con estrategias de reperfusión mecánica y lo segundo a través de reperfusión farmacológica. Los límites de la reperfusión con TF¹⁷ podrían romperse al combinar lo mejor de la reperfusión farmacológica (rapidez y mejor perfusión tisular) y mecánica. (mejor y definitivo flujo).¹⁹

Antagonistas de los receptores de las glucoproteínas IIb/IIIa

La trombosis y la agregación plaquetaria pueden considerarse como los factores más importantes en la fisiopatología de los SCA. Dentro de los mecanismos de resistencia a la TF, la actividad plaquetaria es uno de los mecanismos más importantes, por lo que intentar inhibir en forma directa la vía final de la actividad plaquetaria a través de los AGIIb/IIIa podría disminuir el fenómeno de retrombosis y el índice de reoclusión y mejorar el flujo TIMI III.²⁰ Por otra parte, el empleo de TF en dosis reducidas podría disminuir la incidencia de complicaciones hemorrágicas.²⁰ Los siguientes son los mecanismos a través de los cuales los AGIIb/IIIa podrían facilitar la fibrinólisis y mejorar la perfusión tisular: a) al bloquear aproximadamente el 80% de los receptores de superficie plaquetaria,²¹ se evita la agregación plaquetaria y se reduce el tamaño del trombo (fundamental para la generación de trombina); b) inhiben la liberación de gránulos plaquetarios densos y alfa, disminuyendo la concentración de los inhibidores del activador tisular del plasminógeno tipo 1 y plasmático alfa 2;²⁰ c) debilitan la estructura del trombo al bloquear la unión del factor XIII con las plaquetas y disminuyen los enlaces cruzados de las bandas de fibrina y del inhibidor plasmático alfa 2 con la fibrina; y d) al reducir el crecimiento e incrementar la porosidad del trombo, atenúan la retracción de la porción plaquetaria, facilitando la penetración del fibrinolítico.²²

Evidencia clínica

Todos los estudios de fase II que han analizado la utilidad de combinar un fibrinolítico (dosis completa o reducida) con un AGIIb/IIIa, han demostrado angiográficamente mejor permeabilidad y en el electrocardiograma una resolución

más rápida del ST-T. Sin embargo, la incidencia alta de complicaciones hemorrágicas y trombocitopenia disminuyó el impacto de estos resultados.^{20,23-28}

A diferencia de lo observado en fase II, las investigaciones clínicas de fase III que evaluaron el sinergismo entre reteplasa²⁹ o tecneplasa³⁰ con un AGIIb/IIIa, muestran ciertas inconsistencias en sus resultados. El GUSTO V²⁹ fue un estudio (n = 16,058) abierto de no-inferioridad, que analizó la mortalidad a 30 días entre el régimen estándar de reteplasa *versus* la mitad de la dosis del fibrinolítico más dosis estándar de abciximab. Todos los pacientes recibieron AAS y la dosis de heparina no fraccionada fue más baja de lo recomendado. El porcentaje de mortalidad en ambos grupos (5.9% vs 5.6%, p = NS) estableció la no-inferioridad de la combinación de reteplasa más abciximab en comparación con reteplasa sola. Al igual que en los estudios de fase II, la incidencia de complicaciones hemorrágicas, incluyendo hemorragia no-intracraneal moderada o grave, fue mayor para reteplasa más abciximab que para el régimen de reteplasa estándar. (24.6% vs 13.7%, p < 0.001). Esta tendencia fue similar para trombocitopenia (2.9% vs 0.7%, p < 0.001) y transfusiones. (5.7% vs 4.0%, p < 0.001). Se realizó intervención coronaria percutánea y cirugía de revascularización dentro de las primeras 6 horas o 7 días en el 40.3% del grupo reteplasa más abciximab y en el 34.1% del grupo reteplasa.

El estudio ASSENT-3³⁰ se diseño (n = 6,095) para probar el sinergismo entre tecneplasa (dosis ajustada al peso corporal) y tres antitrombóticos con mecanismos únicos y específicos sobre componentes del trombo y su relación con mortalidad a 30 días. Todos recibieron AAS y los tres grupos de tratamiento incluyeron dosis completa de tecneplasa con enoxaparina o heparina no fraccionada (dosis baja recomendada) y la mitad de la dosis del fibrinolítico con dosis estándar de abciximab. A 30 días la mortalidad para tecneplasa más enoxaparina fue de 5.4% -el porcentaje de mortalidad más bajo observado en un estudio de infarto agudo y fibrinólisis-, para tecneplasa y heparina no fraccionada de 6% y para la mitad del fibrinolítico con abciximab 7% (p = NS). La incidencia de hemorragias no-cerebrales (p = 0.0002), transfusiones (p = 0.001) y trombocitopenia (p = 0.0001) fue mayor para la fibrinólisis facilitada en relación al grupo con dosis completa del fibrinolítico y heparina no fraccionada. Esta tendencia fue similar en mayores de 75 años diabéticos en donde se observó un incremento tres veces

mayor para complicaciones hemorrágicas. En los tres grupos existió un alto porcentaje de angioplastia o revascularización urgente o no, (enoxaparina 32.5%, abciximab 32.1% y heparina no fraccionada 35.3%) sin ninguna diferencia estadísticamente significativa. El grupo tecneplasa y heparina no fraccionada tuvo el mayor porcentaje de angioplastia urgente. (14.4%, p < 0.0001).

El estudio STOPAMI-2³¹ mostró una tendencia similar al comparar un AGIIb/IIIa y malla endovascular con alteplasa. En la fase aguda la reperfusión mecánica más abciximab preservó mayor porcentaje de miocardio, sin embargo, no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en términos de mortalidad y reinfarto. Al egreso todos recibieron tratamiento antitrombótico (clopidogrel 75 mg/4 semanas 100% y AAS 99%) y antiisquémico máximo, (bloqueadores beta 97%, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina 93% y estatinas 90%) observando a 6 meses mortalidad de 5% para la reperfusión mecánica y 9% para alteplasa (p = 0.35).

Toda esta evidencia sugiere que la fibrinólisis facilitada sobre la macro y micro circulación únicamente disminuyó eventos cardiovasculares adversos, (isquemia recurrente o reinfarto) sin mejorar mortalidad. Esto se logró a expensas de un alto índice de procedimientos de revascularización coronaria, complicaciones hemorrágicas y trombocitopenia.²⁹⁻³¹ Paradójicamente la combinación entre AGIIb/IIIa y revascularización coronaria percutánea a 30 días disminuyó isquemia recurrente y mortalidad.³²⁻³⁶ Esto sugiere que la mayor efectividad de los AGIIb/IIIa se logra durante la trombosis aguda (alta actividad plaquetaria) por la lesión del endotelio que se genera durante la revascularización mecánica.³⁷ La inconsistencia de los AGIIb/IIIa en estudios de fase III en infarto con elevación del ST-T y en SCA de alto riesgo sin elevación del ST-T³⁸ podría atribuirse a bajos niveles de inhibición plaquetaria en ausencia de revascularización temprana, estableciendo clínicamente mecanismos paradójicos protrombóticos y proinflamatorios, inducidos por presencia de CD40L, activación endotelial y plaquetaria, así como agregación de leucocitos y plaquetas.³⁷

Utilidad del AAS en infarto con elevación del ST-T

Una característica fundamental de la aterosclerosis coronaria, es la tendencia a la formación de trombos con obstrucción coronaria e isquemia secundaria. En el infarto con elevación del ST-T

el principal objetivo terapéutico debe ser inducir e inhibir con efectividad y rapidez, fibrinólisis, actividad plaquetaria y producción de trombina.

Ventajas. El AAS inhibe indirectamente la activación plaquetaria al inactivar en forma irreversible la enzima ciclooxygenasa y detener producción de tromboxano A2 y agregación plaquetaria.^{39,40} Estudios de fase III demostraron que el AAS solo o combinado con estreptoquinasa disminuye mortalidad y reinfarto no fatal en 1%, sin incrementar el riesgo de complicaciones hemorrágicas.³ En pacientes con enfermedad vascular reduce eventos adversos como infarto, accidente cerebral y muerte cardiovascular. Meta-análisis recientes sugieren que independientemente del fibrinolítico utilizado y del éxito o fracaso terapéutico, el AAS disminuyó isquemia recurrente (56%), reoclusión angiografía (39%), reinfarto (25%), accidente vascular cerebral (25%) y muerte cardiovascular (15%).⁴¹ Este antiadhesivo plaquetario por su bajo costo, fácil administración, mínimos efectos secundarios y el beneficio demostrado como prevención secundaria durante la fase aguda y en el seguimiento, puede considerarse como el medicamento más importante y completo en el tratamiento del infarto con elevación del ST-T.

Limitaciones. A pesar de su efectividad como prevención primaria,⁴² secundaria,⁴³ y en el infarto agudo,³ en un grupo imposible de identificar clínicamente, existe fracaso terapéutico expresado por eventos isquémicos recurrentes. Esto puede atribuirse a los siguientes factores: a) débil inhibición plaquetaria; b) no evita la adhesión plaquetaria inicial en el daño endotelial, c) no impide que el fibrinógeno se adhiera a su receptor, d) no evita la inhibición de la síntesis de prostaciclina; f) por su baja actividad plaquetaria, las catecolaminas pueden atenuar su efecto; g) no inhibe agregación plaquetaria en áreas de alta fricción y estenosis (lesiones críticas);⁴³ h) falta de respuesta (recurrencia 30 a 40%) y resistencia (a 7 días, 10% sin ningún efecto); i) cualquier dosis puede causar gastritis o hemorragia; y j) posible interacción adversa con otros medicamentos, como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.⁴²

Nuevos antitrombóticos que podrían utilizarse como tratamiento adjunto a la terapia fibrinolítica

Inhibidores del difosfato de adenosina

Las tienopiridinas son un grupo de antiadhesivos plaquetarios que inhiben la función plaquetaria al

interferir con la activación inducida por el difosfato de adenosina (DFA).^{44,45} La combinación de AAS y ticlopidina ha demostrado disminuir el porcentaje de retrombosis posterior a la colocación de una malla endovascular coronaria. La principal limitación de la ticlopidina bajo estas condiciones, es el tiempo tan prolongado que requiere para alcanzar su máxima actividad (7 días).⁴⁶ El clopidogrel es una nueva tienopiridina con mejor perfil farmacológico y menos efectos adversos.^{47,48} Su mecanismo de acción consiste en bloquear la activación plaquetaria a través del DFA, al inhibir en forma selectiva e irreversible la unión de este agonista con su receptor plaquetario, afectando la activación dependiente del DFA al nivel de los AGIIb/IIIa, principales receptores del fibrinógeno en la superficie plaquetaria.^{49,50} Dos horas después de administrar 75 mg por vía oral, se metaboliza en el hígado dando lugar a una inhibición selectiva de la agregación plaquetaria mediada por el DFA.⁴⁷ Su principal ventaja farmacocinética consiste en alcanzar el 80% de su máxima actividad noventa minutos después de administrar una dosis oral de 300 mg y este efecto es posible extenderlo como una efectiva preventión secundaria.^{47,48}

Raciocinio para evaluar el sinergismo entre AAS y clopidogrel en infarto con elevación del ST-T

Evidencia experimental

Estudios recientes demuestran un sinergismo antitrombótico benéfico entre AAS y clopidogrel.⁵¹ Experimentalmente, al combinar las dosis de carga de AAS (325 mg) y clopidogrel (300 mg) se observó desde los primeros 90 minutos un importante efecto antitrombótico sostenido ($p = 0.001$), con importante disminución de la actividad plaquetaria (61%) y de la fibrina (75%). Este efecto se sostuvo desde las primeras 6 horas hasta el décimo día. A los diez días, no se observó ninguna diferencia entre 75 y 300 mg sobre actividad plaquetaria (71%) y fibrina (74%).⁵² Esto sugiere que la dosis de carga de estos antiadhesivos plaquetarios, podría atenuar los mecanismos de retrombosis y mejorar la perfusión en pacientes llevados a TF. Como ventaja adicional, esta asociación podría ofrecer una preventión secundaria más efectiva.⁴⁸

Evidencia clínica

Al evaluar con diferentes dosis de AAS y clopidogrel, la inhibición sobre la agregación y activación plaquetaria mediada a través de agonis-

tas, (trombina y DFA) se demostró que clopidogrel solo o en combinación con AAS, tiene una mejor inhibición plaquetaria en comparación a solo AAS ($p < 0.001$). También disminuyó la agregación por colágena ($p < 0.001$) y trombina, ($p = 0.03$), ofreciendo un mejor perfil antitrombótico. Después de estimular la actividad plaquetaria, suprimió ($p < 0.001$) marcadores de activación plaquetaria, como CD 62p, CD 63 y PAC-1. El sinergismo entre estos antiadhesivos plaquetarios podría atribuirse a un antagonismo simultáneo con el tromboxano A2 y DFA.⁵²

Prevención secundaria

El estudio CAPRIE⁴⁸ comparó clopidogrel (75 mg/día) con AAS (325 mg/día) en 19,185 pacientes con un evento aterotrombótico reciente (enfermedad vascular cerebral, infarto y enfermedad arterial periférica). El objetivo final, fue disminuir la incidencia de accidentes vasculares isquémicos, infarto o muerte cardiovascular. A un año de seguimiento, el riesgo de eventos aterotrombóticos para clopidogrel fue de 5.3%, en comparación a 5.8% con AAS ($p = 0.04$). No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos. Aunque la superioridad estadística del clopidogrel sobre el AAS es relativa, este estudio es el primero en probar una prevención secundaria efectiva con un antiadhesivo plaquetario diferente al AAS.⁴⁸

Intervención coronaria percutánea

El estudio CLASSICS evaluó en 1,020 pacientes sin infarto agudo, la seguridad y tolerabilidad de AAS más clopidogrel comparado con AAS y ticlopidina. El objetivo primario fue complicaciones hemorrágicas, neutropenia, trombocitopenia e intolerancia y el secundario analizó eventos cardiovasculares adversos. El grupo clopidogrel tuvo dos brazos, el primero utilizó las dosis de carga de clopidogrel y AAS seguido de 75 mg y 325 mg respectivamente. El segundo empleó 75 mg de clopidogrel con 325 mg de AAS. El grupo control recibió 250 mg de ticlopidina más 325 mg de AAS. En todos se realizó con éxito angioplastía coronaria y colocación de malla endovascular (planeada o no). En el grupo clopidogrel (dosis de carga) el porcentaje de eventos adversos fue menor (4.6%) en comparación con ticlopidina (9.1%) ($p = 0.005$). No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa al analizar el objetivo secundario. Los resultados sugieren ma-

yor seguridad y tolerabilidad del clopidogrel en relación con ticlopidina.⁵³

Seguridad

Como prevención secundaria ha sido bien tolerado y el perfil de eventos adversos es similar al del AAS.⁵⁴ También se han reportado eventos menores como erupción, equimosis y diarrea. Aunque no se ha demostrado riesgo de neutropenia o trombocitopenia, un reporte sugiere que podría inducir trombocitopenia en un porcentaje similar a ticlopidina. No obstante, el corte de este estudio no permite sustentar con evidencia científica conclusiones finales.⁵⁵

SCA sin elevación del ST-T

El estudio CURÉ⁵⁶ probó en 12,562 SCA sin elevación del ST-T, de riesgo alto y en las primeras 24 horas del inicio de los síntomas, 300 mg de clopidogrel seguido de 75 mg ($n = 6,259$) o placebo ($n = 6,303$) asociado a AAS por 3 a 12 meses. En relación con eventos adversos como muerte por causa cardiovascular, infarto no mortal o enfermedad vascular cerebral, en el grupo clopidogrel se observó un 9.3% en comparación con 11.4% del grupo placebo ($p < 0.001$). Al analizar el objetivo secundario (muerte por causa cardiovascular, infarto no mortal, enfermedad vascular cerebral o isquemia refractaria) también se observó un menor porcentaje para clopidogrel (16.5%) en relación con el control (18.8%) ($p < 0.001$). Este beneficio se obtuvo a expensas de un mayor porcentaje de complicaciones hemorrágicas en el grupo clopidogrel, (3.7% vs 2.7%, $p = 0.001$) con un porcentaje similar de revascularización coronaria en ambos grupos (36% vs 36%). En el grupo que se llevó a revascularización coronaria (912) y a pesar de suspender el clopidogrel cinco días previos al procedimiento, se observó un incremento en hemorragias mayores (9.6%) en comparación con el control (6.3%, $p = 0.06$).

La evidencia aportada por este estudio sugiere un perfil clínico para identificar el grupo que podría obtener el mayor beneficio: SCA dentro de las primeras 24 horas del inicio de los síntomas, con desnivel negativo del ST-T (42%) y ondas T negativas mayor de 2 mm, (25.4%), sin disfunción ventricular (3.7%) y con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular, (72.3%) bloqueadores beta (58.8%) y nitratos por vía endovenosa (45.3%).

La asociación de clopidogrel y AAS disminuyó un 20% el riesgo relativo para eventos cardiovas-

culares adversos sin trombocitopenia demostrada, a expensas de un incremento moderado de complicaciones hemorrágicas. Sin embargo, estos resultados no pueden extenderse a otros grupos de pacientes que no fueron incluidos como aquellos con riesgo alto para hemorragia, disfunción ventricular grave, uso de anticoagulantes orales, revascularización coronaria en los últimos tres meses y uso de AGIIb/IIIa en las últimas 72 horas. En ambos grupos existió un porcentaje alto de abandono de tratamiento (clopidogrel 21.1% y placebo 18.8%). Estos resultados sugieren que el sinergismo entre estos inhibidores indirectos de la agregación plaquetaria podría explorarse en SCA con elevación del ST-T.

Raciocinio para utilizar heparina no fraccionada antes de EQ

Hipótesis de la trombina

La fibrinólisis y la trombosis son un proceso simultáneo y dinámico,⁵⁷ en donde diferentes factores derivados de la TF pueden amplificar el fenómeno de retrombosis. El trombo mural residual con trombina ligada a la fibrina, induce mayor formación de fibrina y es un estímulo potente para la activar la agregación plaquetaria.⁵⁸ Hasta el momento, no existe evidencia que demuestre que los antiadhesivos plaquetarios en monoterapia o combinados inhiban este mecanismo. Además, la TF genera plasmina, un pro-coagulante por activación de los factores V y Va, el cual acelera la formación de trombina a través del complejo protrombinasa.⁵⁹ Por otra parte, los dos fibrinolíticos más utilizados (EQ y alteplasa) pueden inducir activación plaquetaria⁶⁰⁻⁶³ y específicamente, la EQ genera anticuerpos anti-estreptoquinasa que estimulan la agregación plaquetaria.⁶³ Para que la TF tenga éxito, se requiere que el balance entre los fenómenos dinámicos de lisis y retrombosis se incline a favor de la lisis.

En el infarto con elevación del ST-T, la utilidad de la heparina no fraccionada como tratamiento adjunto a la TF para mantener permeabilidad de la arteria es controvertida.⁶⁴ Evidencia angiográfica (90 minutos) sugiere que la administración de heparina no fraccionada posterior a EQ o alteplasa, no ofrece ningún beneficio.^{64,65} Sin embargo, otros estudios demuestran que mejora el flujo coronario.⁶⁶

Las limitaciones de la heparina no fraccionada son: a) no actúa sobre la trombina ligada a la fibrina;⁶⁷ b) el factor Xa en el complejo protrombinasa se encuentra protegido por el complejo

heparina-antitrombina III;⁶⁸ c) se neutraliza a través del factor 4 plaquetario; d) el monómero fibrina II inhibe el complejo heparina-antitrombina III;⁶⁸ d) fenómeno de reactivación, activado al suspender la infusión y al desaparecer el efecto terapéutico. Clínicamente se expresa por incremento de eventos cardiovasculares adversos (isquemia recurrente, infarto y revascularización urgente;⁶⁹ y e) riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Durante la TF se genera trombina, la cual activa plaquetas e induce vasoconstricción coronaria.⁷⁰ La producción de trombina y la actividad plaquetaria incrementan la formación de protrombina,^{71,72} lo cual incrementa 300,000 veces la actividad de la trombina. La trombina inducida por la TF, establece un estado altamente protrombótico que condiciona fracaso terapéutico mediado por fenómenos de retrombosis y reoclusión. Hipotéticamente un inhibidor directo o indirecto de trombina podría tener mayor efectividad si se administra antes de la TF.

El estudio HERO 2 incluyó 17,073 pacientes con infarto y elevación del ST-T e intentó revalidar esta hipótesis.⁷³ Todos recibieron el régimen estándar de EQ, un grupo se aleatorizó a bivalirudina ($n = 919$) y otro a heparina no fraccionada ($n = 931$). Antes del régimen de EQ todos recibieron un bolo e infusión de bivalirudina o heparina no fraccionada. El objetivo primario fue mortalidad a 30 días y el secundario incluyó reinfarto y complicaciones hemorrágicas. El porcentaje de cardiopatía isquémica previa, (62% vs 62%) infarto inferior, (50% vs 51%) y Killip y Kimbal I y II (96% vs 96%) fueron similares para ambos grupos. El 70% en ambos grupos ingresó en las primeras 4 horas del inicio de los síntomas. La mortalidad en ambos no tuvo diferencia estadísticamente significativa, ($p = 0.85$) pero en el grupo bivalirudina existió reducción de eventos adversos ($p = 0.001$). Este beneficio se obtuvo a expensas de un incremento de hemorragias graves, (no intracraneal) (1% vs 0.5%, $p = 0.07$) moderadas (1.4% vs 1.1%, ($p = 0.05$) y menores ($p < 0.0001$). Sin embargo, no hubo diferencia en relación con el número de transfusiones (1% vs 1%). El bajo índice de hemorragia intracraneal (0.4% vs 0.6%) podría estar en relación con el empleo de EQ y la inclusión de grupos de bajo riesgo. Aunque este estudio probó que el uso de un inhibidor directo de trombina disminuye eventos cardiovasculares en infarto agudo con elevación del ST-T de bajo riesgo, falló en disminuir

mortalidad. La falta de un grupo con control con y sin heparina no fraccionada, impidió revalidar la hipótesis de la trombina. La interrogante relacionada con la utilidad de la heparina no fraccionada antes o después de utilizar EQ continúa.

Heparina de bajo peso molecular en el infarto con elevación del ST-T

Comparada con heparina no fraccionada, la de bajo peso molecular (HBPM) tiene las siguientes ventajas: a) vida media más prolongada; b) mayor y más predecible biodisponibilidad; c) no requiere laboratorio para monitorizar efectividad, ni bomba de infusión continua. Como profilaxis en trombosis venosa profunda, la HBPM es una eficaz alternativa a la heparina no fraccionada y en infarto con elevación del ST-T ha disminuido el porcentaje de trombosis en el ventrículo izquierdo. En el contexto de una enfermedad coronaria inestable, dalteparina cada 12 horas con AAS, disminuyó más del 50% el riesgo de muerte o infarto cuando se comparó con AAS. En pacientes con enfermedad coronaria aguda inestable, la HBPM ha demostrado por los menos tener la misma efectividad que la heparina no fraccionada.⁶⁹

Raciocinio para utilizar HBPM como tratamiento adjunto a TF con EQ

Existe suficiente evidencia que apoya el beneficio de la TF en SCA con elevación del ST-T o bloqueo de rama izquierda, en las primeras 6 horas del inicio de los síntomas. Considerando que no existe el fibrinolítico ni el régimen ideal, al elegir un régimen fibrinolítico se debe buscar un equilibrio entre rápida reperfusión, sobrevida y complicaciones hemorrágicas. Los fibrinolíticos fibrino-específicos, aceleran reperfusión con incremento de hemorragia intracraniana. El estudio GUSTO-I, demostró que una reperfusión rápida y temprana tiene una estrecha relación con mejor evolución y que, en términos de sobrevida, el régimen acelerado de alteplasa es superior al de EQ. Sin embargo, dos importantes estudios, ISIS-2 e ISIS-3, no demostraron ninguna diferencia entre EQ y alteplasa en relación con mortalidad.⁶⁹

Al asociar HBPM como tratamiento adjunto a EQ, se ha observado disminución de reinfarto y angina, así como rápida elevación y actividad del antifactor Xa.^{74,75} Al utilizar dalteparina se obtiene un mejor flujo angiográfico, sin embargo, 24 a 72 horas posteriores a la suspensión, existe evi-

dencia que sugiere reactivación de la trombosis, expresada clínicamente por reinfarto. No existió diferencia de revascularización o muerte entre el grupo de estudio y el control. La HBPM fue bien tolerada y el evento adverso más frecuente fue equimosis en los sitios de punción.⁷⁶ El AMI-SK⁷⁷ fue un estudio de fase II que incluyó un total de 496 enfermos con infarto y elevación del ST-T que recibieron el régimen estándar de EQ. El objetivo primario fue un flujo TIMI 3 al 8avo día (rango 5 a 10 dfas) y el secundario incluyó resolución del ST-T y eventos adversos como isquemia recurrente, reinfarto y fallecimiento. Se aleatorizaron (n = 253) a enoxaparina (bole de 30 mg y 1 mg/kg/d/3 a 8 días) o placebo (n = 243). La media de duración del tratamiento fue de 5 días. La resolución del segmento ST-T a 90 (p = 0.01) y 180 minutos (p = 0.004) fue favorable para enoxaparina. En este grupo se obtuvo un flujo TIMI 3 de 70% en comparación a 58% en el grupo placebo (p = 0.004). Al analizar la combinación de TIMI 2 y 3 el resultado fue similar. (88% vs 72%, p = 0.001). Enoxaparina también disminuyó a 30 días eventos cardiovasculares adversos (13% vs 21%, p = 0.03). Aunque hubo mayor tendencia para complicaciones hemorrágicas en el grupo enoxaparina, (4.8% vs 2.5%, p = 0.02) no hubo diferencia estadísticamente significativa. Posiblemente por el uso de EQ el porcentaje de hemorragia intracraneana fue mínimo (0% vs 1.3%, p = 0.1). Aunque el estudio tiene limitaciones como el tiempo tan prolongado para realizar la angiografía coronaria, esta estrategia podría ser una alternativa. Es necesario esperar estudios de fase III con una mayor muestra para establecer conclusiones finales.

ERA (Estudio de reperfusión aguda)

El infarto con elevación del ST-T es la primera causa de mortalidad cardiovascular en México. La TF es el medicamento cardiovascular que más se ha estudiado en los últimos 30 años y su efectividad se ha probado en cientos de miles de pacientes al reducir significativamente mortalidad. En nuestro país es la única estrategia de reperfusión aguda que puede ofrecer la mayor cobertura a pacientes con infarto y elevación del ST-T. Por otra parte, el concepto moderno de trombolisis incluye una terapéutica antitrombótica más intensa para inducir lisis de la fibrina, inhibir trombina y disminuir la actividad plaquetaria, esto podría romper los límites de la reperfusión farmacológica.¹⁷

El estudio ERA se está llevando a cabo en el Hospital de Enfermedades Cardiovasculares y del Tórax de Monterrey en pacientes con infarto y elevación del ST-T. Se intenta probar con angiografía a los 90 minutos si la acción combinada de la dosis de carga de dos antiadhesivos plaquetarios y un antibombínico indirecto antes de la infusión de EQ o alteplasa puede mejorar el flujo coronario y la perfusión sin incrementar el riesgo de hemorragias mayores.

El objetivo secundario evaluará a 30 días si el empleo de HBPM por siete días asociado a dos antiadhesivos plaquetarios (clopidogrel 75 mg y AAS 150 a 300 mg) reducen eventos cardiovasculares adversos como angina postinfarto, reinfarto, choque cardiogénico y muerte cardiovascular. Si esta estrategia logra los objetivos diseñados sin incrementar el grado de complicaciones hemorrágicas, podría ser por su accesibilidad una atractiva alternativa en nuestro país.

Implicaciones

En términos de efectividad, la diferencia entre los regímenes fibrinolíticos, de primera, segunda y tercera generación es prácticamente mínima, por su bajo costo la EQ es el más accesible. Si los porcentajes de reperfusión y permeabilidad que se obtienen con TF pudieran mejorarse a través de una trombolisis más completa (dosis de carga de clopidogrel y AAS, heparina no fraccionada y bajo peso molecular), esta estrategia podría ser una alternativa accesible en infarto con elevación del ST-T.

Recomendaciones basadas en evidencia

En resumen, la evidencia disponible sugiere que el AAS con EQ tiene un efecto sinérgico el cual previene 52 fallecimientos vasculares por 1,000 pacientes tratados y disminuye significativamente el riesgo de reinfarto.⁷⁸ Los nuevos fibrinolíticos como tecneplasa,¹⁴ lanoteplasa¹⁵ y reteplasa,⁷⁹ no han mejorado los resultados obtenidos con alteplasa y entre éste, y EQ sólo existe un 1% de diferencia en mortalidad.¹¹ Evidencia demuestra que en nuestro medio el régimen de alteplasa de 60 minutos, es seguro y efectivo.¹³ La fibrinólisis facilitada^{20,23-30} también falló en disminuir mortalidad y sus resultados aún no son concluyentes.⁷⁹ La combinación de un antitrombínico directo⁷³ con EQ tampoco mejoró mortalidad y sólo disminuyó eventos adversos. No hay evidencia moderna a favor ni en contra para utilizar heparina no frac-

cionada con EQ.⁷³ Aunque el clopidogrel ha tenido resultados favorables en diferentes formas de enfermedad cardiovascular^{43,48,53,56} se requiere un estudio bien diseñado que demuestre su utilidad en infarto con elevación del ST-T. La combinación de tecneplasa con enoxaparina³⁰ parece incrementar la velocidad y calidad de reperfusión, disminuyendo isquemia recurrente, pero tampoco mejoró mortalidad. La dosis reducida de heparina (bolo de 60 U/kg máximo 4,000U con infusión de 12u/kg máximo 1000U/hora, hasta lograr un TTPa entre 50 y 70 segundos) sólo se ha ensayado en un estudio.³⁰ Para disminuir mortalidad con TF se requiere aleatorizar por lo menos 10,000 pacientes.⁷⁸ Los estudios de no-inferioridad no permiten establecer análisis comparativos con los de superioridad, requieren definir con exactitud la

frontera de la no-inferioridad, cuidadoso control, alta calidad y aún no es claro si el concepto conocido de placebo debe modificarse para estos estudios. Además, se requiere una discusión extensa entre clínicos, investigadores y reguladores en relación con el diseño y análisis para tener la seguridad de un beneficio clínico.³⁴ Posiblemente el objetivo de mortalidad en futuros estudios de reperfusión debe substituirse, ya que la importante reducción obtenida³⁰ (5.4%) posiblemente ya no puede mejorarse y ésta depende también de enfermedades intercurrentes. Se requiere mayor evidencia para establecer un sinergismo entre EQ y enoxaparina.⁷⁷ Cualquier estrategia que intente disminuir la retrombosis, mejorar flujo coronario y perfusión, incrementa el índice de hemorragias.^{15,20,21,29,30,56,73,77-80}

Referencias

1. American Heart Association 2001 Heart and stroke statistical update. Dallas, Texas. American Heart Association, 2000. Available at: <http://www.americanheart.org/statistics/index.htm>. Revisado en febrero 2001.
2. ATMAN EM, BRAUNWALD E: *Acute myocardial infarction*, in Heart Disease, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 1291-140.
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; 11: 349-360.
4. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative group. *Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction*. Lancet 1994; 343: 311-322.
5. The GUSTO angiographic investigators. *The Comparative 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: 1615-1622.
6. CANNON CP, McCABE CH, DIVER DJ, HERSON S, GREENE RM, SHAH PK, ET AL: *Loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction (TIMI) 4 trial*. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1602-10.
7. CALIFF RM, O'NEILL W, STACK RS, ARONSON L, DARK DB, MANTELL S, ET AL: *Failure of simple clinical measurements to predict perfusion status after intravenous thrombolysis*. Ann Intern Med 1988; 108: 658-62.
8. ANDERSON JL, KARAGOUNIS LA, BECKER LC, SØRENSEN SG, MENLOVE RL: *TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction. Ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 study*. Circulation 1993; 87: 1829-39.
9. ZHAN R, SCHIELE R, SCHNEIDER S, GIIT AK, WIEMBERGEN H, SEIDL K, ET AL: *Decreasing hospital mortality between 1994 and 1998 in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty but not in patients treated with intravenous thrombolysis*. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 2064-2071.
10. 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: 478-487.
11. JERJES-SÁNCHEZ C, GARZA-RUÍZ A, GUTIÉRREZ-FAJARDO: *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: 570-579.
12. JERJES-SÁNCHEZ C, ARRIAGA-NAVA R, MARTINEZ-ENRIQUEZ A: *Accelerated versus standard streptokinase infusion in acute myocardial infarction*. Chest 1996; 110: 107S.
13. MARTÍNEZ SC, DOMÍNGUEZ JL, AGUIRRE SJ, CARRILLO J, CHUQUIURE VE, FRANCO J, ET AL: *Tratamiento del infarto agudo al miocardio con rt-PA en 60 minutos. Estudio Cooperativo*. Arch Inst Cardiol Mex 1997; 67: 126-131.
14. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. *Single-*

- bolus tecneplase compared with front-loaded alteplasa in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial.* Lancet 1999; 354: 716-722.
15. The in Time-II Investigators. *Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early.* Eur Heart J 2000; 21: 2005-2013.
 16. VAN BELLE E, LABLANCHE JM, BAUTERS C, RENAUD N, MCFADDEN EP, BERTRAND ME: *Coronary angiographic findings in the infarct-related vessel within 1 month of acute myocardial infarction natural history and effect of thrombolysis.* Circulation 1998; 97:26-33
 17. CANNON C: Overcoming Thrombolytic resistance. *Rationale and initial clinical experience combining thrombolytic therapy and Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition for acute myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1395-402.
 18. RENTROP PK: *Thrombi in acute coronary syndromes.* Circulation 2000; 101: 1619-1637.
 19. GIBSON M: *A union in reperfusion: the concept of facilitated percutaneous coronary intervention.* J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1497-1499.
 20. ANTMAN EM, GIUGLIANO OR, GIBSON M, CAROLYN H, McCABE HC, COUSSEMENT P, ET AL: *Abciximab Facilitates the Rate and Extent of thrombolysis. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 Trial.* Circulation 1999; 99: 2720-32.
 21. COULTER SA, CANNON C, KENNETH KA, ANTMAN EM, VAN DE WERF F, ADGEY JJ: *High levels of platelet inhibition with abciximab despite heightened platelet activation and aggregation during thrombolysis for acute myocardial infarction. Results from TIMI 14.* Circulation 2000; 101: 2690-2695.
 22. COLLER BS: *GPIIb/IIIa antagonists: Pathophysiological and therapeutic insights from studies of c7E3 Fab.* Thrombo Haemost 1997; 78:730-755.
 23. OHMAN EM, KLEIMAN NS, GACIOCH G: *Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with untegrilin in acute myocardial infarction: results of a randomized, placebo-controlled, dose-ranging.* Circulation 1997; 32: 381-9.
 24. RONNER E, VAN KESTEREN H, ZIJNEN P: *Combined therapy with streptokinase and integrelin (abst).* J Am Coll 1998; 31suppl A: 191A.
 25. MOLITERNO DJ, HARRINGTON RA, KRUOFF MV: *For the investigators more complete and stable reperfusion with platelet IIb/IIIa antagonism plus thrombolysis for AMI: The PARADIGM trial.* Circulation 1996; 94 Suppl I: I-553.
 26. OHMAN EM, LINCOFF AM, BOODE C, CANDELA R, ELLIS S, GEORGE BL, ET AL: *Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for infarction acute myocardial.* Circulation 2000; 101: 2788-2794.
 27. HERRMANN HC, MOLITERNO DJ, OHMAN ME, STEBBINS AL, BODE C, BETRIU A, ET AL: *Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction (SPEED – GUSTO-4 Pilot Trial).* J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1489-1496.
 28. BRENER SJ, ZEYMER U, ADGEY JA, VROBEL TR, ELLIS SG, NEUHAUS KL, ET AL for the INTRO AMI investigators. *Eptifibatide and low-dose tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction (INTRO AMI) Trial.* J Am Coll Cardiol 2002; 39: 377.
 29. GUSTO V Investigators. *Reperfusión therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitions: the GUSTO V randomized trial.* Lancet 2001; 357: 1905-1914.
 30. Assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic regimen (ASSENT-3) Investigators. *Efficacy and safety of tecneplase in combination with enoxaparin, abciximab or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomized trial in acute myocardial infarction.* Lancet 2001; 358: 605-613.
 31. KASTRATI A, MEHILLI J, DIRSCHINGER J, SCHRICKE U, NEVERVE J, PACHE J, ET AL: *Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial.* Lancet 2002; 359: 920-25.
 32. TOPOL EJ, MOLITERNO DJ, HERRMAN HC, POWERS ER, GRINES CL, COHEN DJ, ET AL for the TARGET Investigators. *Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors tirofiban and abciximab for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization.* N Engl J Med 2001; 344: 1888-1894.
 33. MONTALESCOT G, BARRAGAN P, WITTENBERG O, ECOLLAN P, ELHADAD S, VILLAIN P, ET AL for the ADMIRAL Investigators. *Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction.* N Engl J Med 2001; 344: 1895-1903.
 34. THROCKMORTON DC: *Future trials of antiplatelet agents in cardiac ischemia.* N Engl J Med 2001; 1937-1938.
 35. Boden WE, McRay RG: *Optimal treatment of acute coronary syndromes. An evolving strategy.* N Engl J Med 2001; 1939-1942.
 36. KONG DE, CALIFF RM, MILLER DP: *Clinical outcomes of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease.* Circulation 1998; 28: 29-35.
 37. QUINN MJ, PLOW EF, TOPOL EJ: *Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Recognition of a two-edged sword.* Circulation 2002; 106: 379-385.
 38. The GUSTO IV-ACS Investigators. *Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on*

- outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: the GUSTO IV-ACS randomized trial.* Lancet 2001; 357: 1915-1924.
39. MARCUS AJ: *Aspirin as an antithrombotic medication.* N Engl J Med 1983; 309: 1515-1516.
 40. WEKSLER BB, TACK-GOLDMAN K, SUBRAMANIAN VA, GAT WA: *Cumulative inhibitory effect of low dose aspirin on vascular prostacyclin and platelet thromboxane production in patients with atherosclerosis.* Circulation 1985; 71: 332-340.
 41. ROUX S, CHRISTELLER S, LUDIN E: *Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: metaanalysis.* J Am Coll Cardiol 1992; 19: 671-675.
 42. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). *Low dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice.* Lancet 2001; 357: 89-95.
 43. BHATT D, HIRSCH A, RINGLEB PA, HACKE W, TOPOL E, on behalf of the CAPRIE investigators. *Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin.* Am Heart J 2000; 140: 67-73.
 44. SCRUTINIO D, CIMMINIELLO C, MARUBINI E, PITZALIS MV, DI BIASE M, RIZZON P, on behalf of the STAMI group. *Ticlopidine versus aspirin after myocardial infarction (STAMI) trial.* J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1259-1265.
 45. THEBAULT JJ, BLATRIX CE, BLANCHARD JF, PANAK EA: *Effects to ticlopidin, a new platelet aggregation inhibitor in man.* Clin Pharmacol Ther 1975; 18: 485-491.
 46. PENG V, BOSCHELLO M, MARZARI A, BACA M, SCHIVAZAPPA L, DALLA-VOLTA S: *Adenosine diphosphate (ADP)-induced alfa granules release from platelets of native whole blood is reduced by ticlopidine but not by aspirin or dipyridamole.* Thromb Haemost 1986; 56: 147-150.
 47. SAVI P, NURDEN P, NURDEN AT: *Clopidogrel: a review of its mechanism of action.* Platelets 1998; 9: 251-255.
 48. CAPRIE Steering Committee. *A randomised, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE).* Lancet 1996; 348: 1329-1339.
 49. VAN ZANTEN GH, DE GRAAF S, SLOOTWEG PJ: *Increased platelet deposition on atherosclerotic coronary arteries.* J Clin Invest 1994; 93: 615-632.
 50. SAKARIASSEN KS, ORNING L, STORMORKEN H: *Role of ADP and thromboxanes in human thrombus formation in ex vivo models.* Platelets 1997; 8: 385-390.
 51. HERBERT JM, DOL F, BENAT A: *The antiaggregating and antithrombotic activity of clopidogrel is potentiated by aspirin in several experimental models in the rabbit.* Thromb Haemost 1998; 80:512-518.
 52. CADROY Y, BOSSAVY JP, THALAMAS C, SAGNARD L, SAKARIASSEN K, BONEU B: *Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans.* Circulation 2000; 101: 2823-2828.
 53. BERTRAND M, RUPPRECHT HJ, URBAN P, GERSHICK A, for the CLASSICS Investigators. *Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting.* Circulation 2000; 102: 624-629.
 54. MOSFEGH K, REDONDE M, JULMY F, WUILLEMIN W, GEBAUER M, HAEBERLI, MEYER B: *Antiplatelet effects of clopidogrel compared with aspirin after myocardial infarction: enhanced inhibitory effects of combination therapy.* J Am Coll Cardiol 2000; 36: 699-705.
 55. BENNETT CL, CONNORS JM, CARWILE JM, MOAKE JL, BELL WR, TARANTOLO SF, ET AL: *Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel.* N Engl J Med 2000; 342: 1773-1777.
 56. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. *Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation.* N Engl J Med 2001; 345: 494-502.
 57. HACKETT D, DAVIES G, CHIERCHIA S, MASERI A: *Intermittent coronary occlusion in acute myocardial infarction: value of combined thrombolytic and vasodilator therapy.* N Engl J Med 1987; 317: 1055-1059.
 58. HERAS M, CHESEBRO JH, PENNY WJ, BADIMON L, FUSTER V: *Effects of thrombin inhibition on the development of acute platelet-thrombus deposition during angioplasty in pigs: heparin versus recombinant hirudin, a specific thrombin inhibitor.* Circulation 1989; 79: 657-665.
 59. JANG IK, GOLD HK, ZISKIND AA, LEINBACK RC, FALLON JT, COLLEN D: *Prevention of platelet-rich arterial thrombosis by selective thrombin inhibition.* Circulation 1990; 81: 219-225.
 60. LEE CD, MANN KG: *Activation/inactivation of human coagulation factor V by plasmin.* Blood 1989; 73: 185-190.
 61. FITZGERALD DJ, CATELLA F, ROY L, FITZGERALD GA: *Marked platelet activation in vivo after intravenous streptokinase in patients with acute myocardial infarction.* Circulation 1988; 77: 142-150.
 62. KERINS DM, ROY L, FITZGERALD GA, FITZGERALD DJ: *Platelet and vascular function during coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator.* Circulation 1989; 80: 1718-1725.
 63. VAUGHAN DE, VAN HOUTTE E, DECLERCK PJ, VAN DE WERF F, COLLEN D: *Prevalence and mechanism of streptokinase-induced platelet aggregation.* Circulation 1989; Suppl 11: 11-218 Abstract.
 64. COLLINS R, MACMAHON S, FLATHER M, BAIGENT C, REMVIG L, MORTENSEN S, ET AL: *Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomized trials.* Br Med J 1996; 313: 652-659.

65. SIMES RJ, TOPOL EJ, HOLMES DR, WHITE HD, RUTSCH WR, VAHANIAN A, ET AL, for the GUSTO I Investigators. *The link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion: the importance of early and complete infarct artery reperfusion.* Circulation 1995; 91: 1923-1928.
66. TOPOL EJ, GEORGE BS, KEREIAKES DJ, STUMP DC, CANDELA RJ, ABBOTTSWICH CW, ET AL, and the TAMI Study Group. *A randomized controlled trial of intravenous tissue plasminogen activator and early intravenous heparin in acute myocardial infarction.* Circulation 1989; 79: 281-286.
67. BLEICH SD, NICHOLS TC, SCHUMACHER RR. *Effect of heparin on coronary arterial patency after thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction.* Am J Cardiol 1990; 66: 1412-1417.
68. WEITZ JI, HUDOB M, MASSEL D, MARAGANO J. *Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III - independent inhibitors.* J Clin Invest 1990; 86: 385-391.
69. WEBSTER MWI, CHESEBRO JH, FUSTER V. *Anti-thrombotic therapy in acute myocardial infarction: enhancement of thrombolysis, reduction of reocclusion and prevention of thromboembolism.* In Gersh BJ Rahimtolla SH, Eds. Acute myocardial infarction. New York: Elsevier Science Publishing Co Inc; 333-348, 1991.
70. FROSTFELDT G, AHLBERG G, GUSTAFSSON G, HELMIUS G, LINDAHL B, NYGREN A, ET AL. *Low molecular weight heparin (dalteparin) as adjuvant treatment to thrombolysis in acute myocardial infarction-a pilot study: Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes (BIOMACS II).* J Am Coll Cardiol 1999; 33: 627-633.
71. FITZGERALD DJ, FITZGERALD GA. *Role of thrombin and thromboxane A2 I reocclusion following coronary thrombolysis with tissue-type plasmino-*
- gen activator.* Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 7585-7589.
72. MILETICH JP, JACKSON CM, MAJERUS PW. *Interaction of coagulation factor Xa with human platelets.* Proc Natl Acad Sci USA 1977; 74: 4033-4036.
73. The 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; 358: 1855-18632161.
74. ROSING J, VAN RIJN JLM, BEVERS EM, VAN DIEJEN G, COMFURIUS P, ZWAAL RFA, ET AL. *The role of activated human platelets in prothrombin and factor X activation.* Blood 1985; 5: 319-332.
75. GLICK A, KORNOWSKI R, MICHOWICH Y. *Reduction of reinfarction and angina with use of low-molecular-weight heparin therapy after streptokinase (and heparin) in acute myocardial infarction.* Am J Cardiol 1996; 77: 1145-1148.
76. STRANDBERG LE, KAHAN T, LUNDIN P. *Anticoagulant effects of low-molecular-weight heparin following thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a dose-finding study.* Haemostasis 1996, 26: 247-257.
77. SIMMONS ML, KRZEMIŃSKA-PAKULA M, ALONSO A, GOODMAN SG, KALIA, LOSS U, ET AL, for the AMISK investigators. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. Eur Heart J 2002; 23:1282-1290.
78. RIBICHINI F, WIJS W. *Acute myocardial infarction reperfusion treatment.* Heart 2002; 88: 298-305.
79. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction.* N Engl J Med 1997; 337: 1118-1123.
80. VAN DER WERF F, BAIM SD. *Reperfusion for ST-segment elevation myocardial infarction.* Circulation 2002; 105: 2813-2816.

