

Resúmenes de artículos

Comparación de la eficacia y seguridad de la combinación de tenecteplasa con enoxaparina, heparina no fraccionada o abciximab con dosis reducidas de heparina no fraccionada

Las combinaciones de tenecteplasa con enoxaparina con abciximab y dosis reducidas de heparina no fraccionada son más eficaces que la combinación de tenecteplasa con heparina no fraccionada a dosis anticoagulantes en el tratamiento del infarto agudo de miocardio. La enoxaparina se asocia con menor incidencia de hemorragias graves.

Artículo: The 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 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-13.

Antecedentes: se han propuesto diferentes tratamientos antitrombóticos que, asociados al empleo de agentes trombolíticos en el infarto agudo de miocardio (IAM), podrían disminuir la incidencia de efectos adversos y de la reoclusión temprana.

Estas estrategias incluyen el empleo de heparinas de bajo peso molecular y/o inhibidores de los receptores plaquetarios IIb/IIIa, pero hasta el momento, la eficacia y seguridad de estas estrategias no han sido evaluadas en ensayos clínicos con un elevado número de pacientes.

Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de tres estrategias antitrombóticas aplicadas juntamente con tenecteplasa.

Diseño: ensayo clínico con asignación aleatoria.

Lugar: 575 hospitales en 26 países.

Pacientes (tabla 1 y fig. 1)

Criterios de inclusión: edad ≥ 18 años, con comienzo de los síntomas < 6 h de la asignación aleatoria y elevación de segmento ST de al menos 0,1 mV en ≥ 2 derivaciones de extremidades o $\geq 0,2$ mV en ≥ 2 derivaciones precordiales o bloqueo de rama izquierda.

Criterios de exclusión:

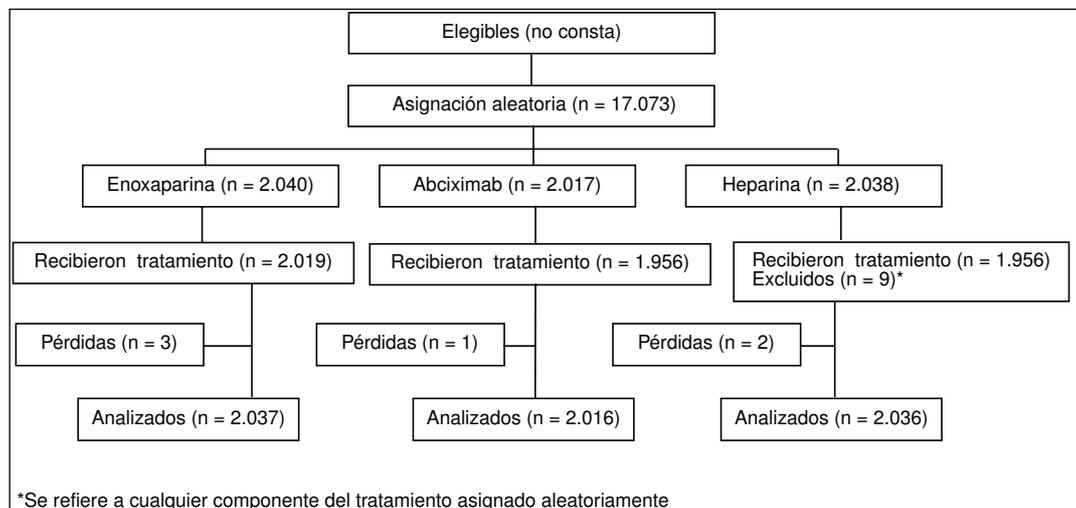
1. HTA definida como TA sistólica >180 mm Hg; PA diastólica >110 mmHg o ambas, en medidas repetidas.
2. Empleo de un inhibidor IIb/IIIa en los 7 días previos.

Tabla 1. Características generales

	Enoxaparina (n = 2.040)	Abciximab* y heparina** (n = 2.017)	Heparina** (n = 2.038)
Edad (años) (media)	61	61	61
Pacientes > 75 años (%)	13	12	13
Género (varón) (%)	77	76	77
Tiempo desde el comienzo de los síntomas a la asignación aleatoria (h) (media)	2,7	2,7	2,8
Tiempo desde la asignación aleatoria a la fibrinólisis (h) (media)	0,26	0,40	0,27
IAM localización anterior (%)	39	39	38
Antecedentes			
HTA	41	41	41
Diabetes	19	18	18
IAM previo	14	13	14
Otra medicación (%)			
Aspirina	97	97	97
IECA	62	60	63
Bloqueadores beta	84	84	83
Antagonistas del calcio	11	10	11
Nitratos intravenosos	73	71	73

*El grupo abciximab recibió dosis reducidas de tenecteplasa, abciximab y dosis reducidas de heparina no fraccionada. **Heparina no fraccionada. IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidor de la enzima conversiva de la angiotensina.

Figura 1



3. Cirugía mayor o biopsia parenquimatosa o traumatismo grave en los 2 meses previos.
4. Cualquier traumatismo craneal o en otra localización, producido después de la aparición de los síntomas del episodio isquémico en evolución.
5. Historia previa de accidente cerebrovascular o isquemia cerebral transitoria o demencia o daño estructural del sistema nervioso central.
6. Tratamiento anticoagulante previo.
7. Creatinina sérica > 2,5 mg/dl en varones y $\geq 2,0$ mg/dl en mujeres.
8. Resucitación cardiopulmonar prolongada >10 minutos en las 2 semanas anteriores.
9. Embarazo, lactancia o parto los 30 días anteriores.
10. Cualquier otra situación que aumente el riesgo.

Intervenciones que se comparan:

Dosis estándar de tenecteplasa: 30 mg para los pacientes con peso < 60 kg, 35 mg con peso 60-69 kg, 40 mg con peso 70 a 79 kg, 45 mg con peso 80 a 89 kg y 50 mg con peso ≥ 90 kg.

La dosis estándar fue administrada a los pacientes con enoxaparina y con heparina no fraccionada. Los pacientes tratados con abciximab y dosis reducidas de heparina no fraccionada recibieron la mitad de la dosis estándar.

Grupo enoxaparina: bolo de 30 mg intravenoso, seguido de 1 mg/kg subcutáneo cada 12 horas hasta el alta o hasta la revascularización durante un máximo de 7 días. Las dos primeras dosis subcutáneas no pudieron exceder los 100 mg.

Grupo abciximab + dosis reducidas de heparina no fraccionada: bolo de 0,25 mg/kg, seguido de perfusión a 0,125 μ g/kg/h durante 12 h.

(máximo 10 μ g/h). Además se administró heparina no fraccionada: bolo de 40 U/kg (máximo 3.000 U) seguido de la dosis intravenosa necesaria para mantener el tiempo parcial de tromboplastina activada 50-70 s.

Grupo heparina no fraccionada: bolo de 60 U/kg (máximo 4.000U) seguido de la dosis necesaria intravenosa para mantener el tiempo parcial de tromboplastina activada 50-70 s.

La primera dosis de los anticoagulantes se administró antes de la tenecteplasa. Todos los pacientes recibieron aspirina.

Asignación aleatoria: sí. Oculta.

Enmascaramiento: no. Los desenlaces reinfarto, isquemia refractaria y sangrado no fueron establecidos por investigadores enmascarados.

Desenlaces principales: combinación de mortalidad a los 30 días o reinfarto en hospital o isquemia refractaria durante hospitalización.

Análisis por intención de tratar: sí.

Resultados principales: se exponen en las tablas 2-4.

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: Boehringer Ingelheim; Genentech y Aventis.

RESÚMENES DE ARTÍCULOS

Tabla 2. Mortalidad a los 30 días o infarto agudo de miocardio intrahospitalario o isquemia refractaria intrahospitalaria

Enoxaparina	233/2.037 (11,4%)
Abciximab*	223/2.017 (11,1%)
Heparina no fraccionada	314/2.038 (15,4%)
RR (IC del 95%)	
Enoxaparina frente a abciximab*	1,03 (0,87-1,23)
Enoxaparina frente a heparina	0,74 (0,63-0,87)
Abciximab* frente a heparina	0,75 (0,64-0,87)
RRR (IC del 95%)	
Enoxaparina frente a abciximab*	-3% (-23-13)
Enoxaparina frente a heparina	26% (13-37)
Abciximab* frente a heparina	25% (13-36)
RAR (IC del 95%)	
Enoxaparina frente a abciximab*	-0,4% (-2,3-1,6)
Enoxaparina frente a heparina	4% (1,9-6,1)
Abciximab frente a heparina	3,9% (1,8-6,0)
NNT (IC del 95%)	
Enoxaparina frente a abciximab*	NA**
Enoxaparina frente a heparina	25 (17-53)
Abciximab* frente a heparina	26 (17-55)

*El grupo abciximab recibió dosis reducidas de tenecteplasa, abciximab y dosis reducidas de heparina no fraccionada. **No aplicable.

Tabla 3. Otros desenlaces

	Enoxaparina	Abciximab*	Heparina
Mortalidad 30 días (%)	5,4	6,6	6,0
Infarto agudo de miocardio intrahospitalario (%)	2,7	2,2	4,2
Isquemia refractaria intrahospitalaria (%)	4,6	3,2	6,5

*El grupo abciximab recibió dosis reducidas de tenecteplasa, abciximab y dosis reducidas de heparina no fraccionada.

Tabla 4. Efectos adversos

	Enoxaparina (n = 2.040)	Abciximab* (n = 2.017)	Heparina (n = 2.038)
Trombocitopenia (%)	1,2	3,2	1,3
Episodios de sangrado mayor (%)	3	4,4	2,2
Necesidad de transfusión (%)	3,4	4,2	2,3

*El grupo abciximab recibió dosis reducidas de tenecteplasa, abciximab y dosis reducidas de heparina no fraccionada.

Conclusiones de los autores: el empleo de tenecteplasa con enoxaparina o abciximab y dosis reducidas de heparina disminuye la frecuencia de complicaciones isquémicas en el infarto agudo de miocardio. La facilidad de administración hace más aconsejable la administración de tenecteplasa y enoxaparina.

Conclusiones de los revisores: las conclusiones de los autores están fundamentadas en los hallazgos del estudio. Este ensayo clínico y el estudio GUSTO-V han valorado el efecto del empleo de fibrinolíticos, tenecteplasa (ASSENT-3) y reteplasa (GUSTO-V), asociado a abciximab. El desenlace principal en el GUSTO-V fue la mortalidad (5,6% en el grupo reteplasa con abciximab; 5,9% en el grupo reteplasa) que no es significativamente diferente de la hallada en este estudio. En el GUSTO-V las necesidades de transfusión fueron más altas en el grupo tratado con abciximab (3,9%) en comparación con el grupo no tratado, y similares a las encontradas en el grupo tratado con abciximab en el estudio ASSENT-3.

La eficacia demostrada en este ensayo clínico por la enoxaparina, similar a la del grupo abciximab pero con menor incidencia de hemorragia, la facilidad de administración y los costes favorecen el empleo de esta heparina de bajo peso molecular tras la fibrinólisis frente a las otras alternativas.

RESÚMENES DE ARTÍCULOS

Bibliografía

The GUSTO Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomized trial. *Lancet* 2001;357:1905-14.

Los autores de la sección *Resúmenes de artículos* durante el año 2002 han sido:
Inmaculada Alfá Robledo
Miguel A. de la Cal López
Enrique Cerdá Cerdá
Lluís Cabré Pericás
Enrique Calvo Herranz
Fernando Frutos Vivar
Federico Gordo Vidal
Luis Ruiz del Fresno

Glosario:

RR (Riesgo relativo): es el cociente entre el riesgo de que ocurra un suceso en el grupo tratado dividido por el riesgo de que ocurra el suceso en el grupo control (habitualmente placebo).

RRR (Reducción relativa del riesgo): es la reducción proporcional en el riesgo de que ocurra un hecho adverso (p. ej., muerte) expresada en porcentaje. Se calcula $(1-RR) * 100\%$.

RAR (Reducción absoluta del riesgo): es la diferencia entre el riesgo de que ocurra un hecho adverso en el grupo control menos el riesgo en el grupo tratado expresada en porcentaje. Se calcula $(R_c - R_t) * 100$.

IRR (Incremento relativo del riesgo): es el incremento proporcional en el riesgo de que ocurra un hecho adverso (p. ej., muerte) expresada en porcentaje. Se calcula $(RR-1) * 100\%$.

IAR (Reducción absoluta del riesgo): es la diferencia entre el riesgo de que ocurra un hecho adverso en el grupo tratado menos el riesgo en el grupo control expresada en porcentaje. Se calcula $(R_t - R_c) * 100$.

NNT (Número necesario para tratar): es el número de pacientes que hay que tratar para prevenir un efecto adverso. Se calcula $100/RAR$.

NNP (Número necesario para perjudicar): es el número de pacientes que hay que tratar para provocar un efecto adverso. Se calcula $100/IAR$.

OR (Odds Ratio): en el metaanálisis que consta en esta sección, OR debe considerarse como un estimador del riesgo relativo.