

# Actualizaciones bibliográficas en urgencias prehospitalarias

Nº 23 / AÑO 2023

COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN. BASE DE PONTEVEDRA (elaborado por María Victoria Barreiro Díaz)

## Programa Gallego de Atención al Infarto Agudo de Miocardio (Progaliám)

**Protocolo de actuación para pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) con elevación del segmento ST en Galicia. Año 2022. Servicio Gallego de Salud. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Subdirección General de Atención Hospitalaria. Xunta de Galicia**

[https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Documents/1581/PROTOCOLO\\_PROGALIAM\\_2022\\_FINAL\\_cas.pdf](https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Documents/1581/PROTOCOLO_PROGALIAM_2022_FINAL_cas.pdf)

[https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Documents/1581/PROTOCOLO\\_PROGALIAM\\_2022\\_Guia\\_rapida\\_es.pdf](https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Documents/1581/PROTOCOLO_PROGALIAM_2022_Guia_rapida_es.pdf)

### Resumen

En el ámbito de la Comunidad Autónoma de Galicia se puso en marcha en mayo de 2005 el Programa Gallego de Atención al Infarto Agudo de Miocardio (Progaliám).

Sus objetivos fundamentales eran:

- Disminuir la morbimortalidad y mejorar la expectativa de calidad de vida del paciente con Scacest.
- Promover la equidad en el acceso a las prestaciones del sistema sanitario para disminuir la variabilidad en el uso de recursos y tecnologías diagnósticas y terapéuticas.

La actividad asistencial del Progaliám se ha recogido a partir del año 2015 en el Registro Gallego del Infarto Agudo de Miocardio (Regaliám), con datos de pacientes atendidos en centros sanitarios pertenecientes al Sistema Público de Salud de Galicia y Povisa, así como por la Fundación Pública Urgencias Sanitarias de Galicia-061 (FPUSG-061). Como factores diferenciadores destaca que se trata de un registro global, exhaustivo y auditado. En él se incluyen no sólo los pacientes reperfundidos mediante angioplastia primaria o fibrinólisis, sino todos los Scacest (reperfundidos o no). Se incluyen los casos de éxitus antes de la reperusión, así como pacientes en *shock* cardiogénico y los que sufren parada cardiorrespiratoria por causa del Scacest.

El análisis de la actividad de los primeros años del Progaliám indica que, a pesar de la dispersión poblacional y la complejidad orográfica de la Comunidad Autónoma gallega, es posible trasladar a los pacientes que sufren un Scacest de forma rápida y segura hasta la sala de Hemodinámica, logrando una baja mortalidad gracias, fundamentalmente, a unas elevadas tasas de reperusión coronaria.

Durante el año 2022, un grupo de trabajo integrado por representantes de los servicios de Cardiología, 061, Urgencias y Atención primaria, con el apoyo de la Administración Sanitaria revisó el protocolo inicial, la evidencia científica actual y los datos obtenidos del Regaliám para elaborar un nuevo protocolo de actuación para los pacientes incluidos en el Progaliám, así como una Guía Rápida.

El resumen de las actuaciones se contempla en los siguientes cuadros:

FIGURA 1. ALGORITMO DE REPERFUSIÓN EN PACIENTES CON SCAEST

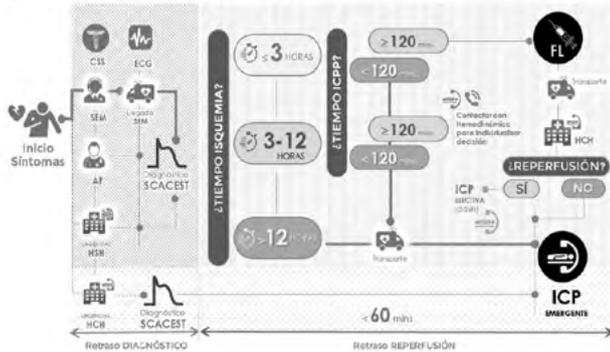


FIGURA 3. Tiempos de demora y vías preferentes (líneas más gruesas), en pacientes reperfundidos mediante ICPP (Intervencionismo Coronario Percutáneo Primario).

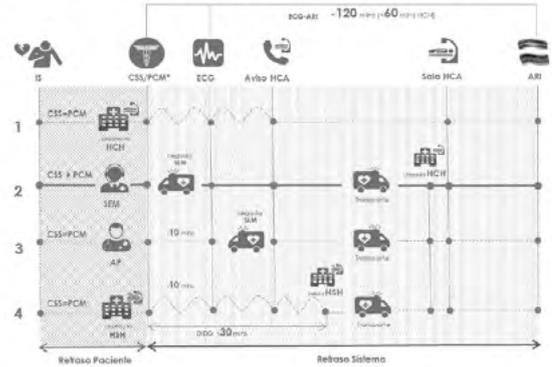


FIGURA 2. TERAPIA INICIAL SEGÚN LA ESTRATEGIA DE REPERFUSIÓN

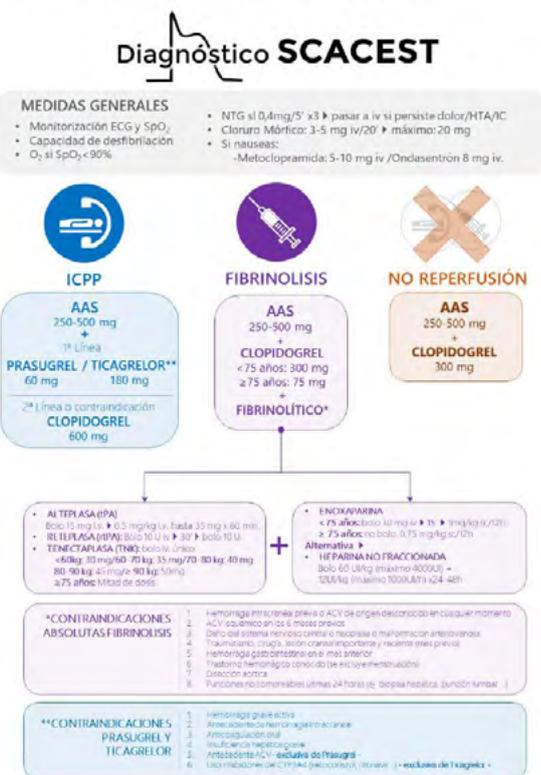
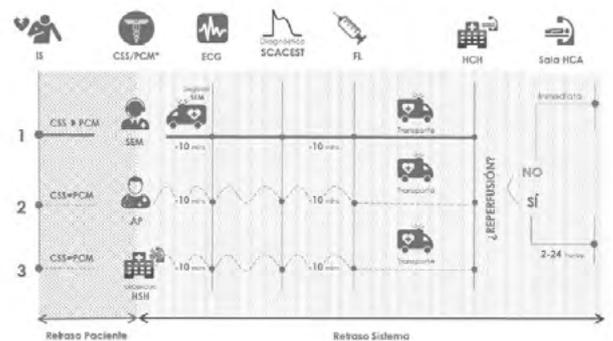


FIGURA 4. Tiempos de demora y vías preferentes (líneas más gruesas), en pacientes reperfundidos mediante FIBRINOLISIS.



### ¿Por qué nos parece interesante?

La asistencia a los pacientes con SCA representa una de las actuaciones con más relevancia de nuestro servicio, siendo imprescindible un correcto funcionamiento de la red asistencial para su correcto manejo. La revisión del Progaliam se ha basado en la evidencia científica actual y en el aprendizaje obtenido de los datos de su funcionamiento en el mundo real a través del Regaliam.

### Aplicabilidad en nuestro trabajo

La aplicación en el manejo de estos pacientes de los cambios en el manejo asistencial de estos pacientes propuestos en el protocolo, con la menor variabilidad posible en nuestra actuación entre recursos, al mismo tiempo que continúa la recogida de datos en el Regaliam, permitirá analizar en un futuro el impacto de los mismos.

Los principales estudios en los que se han basado los cambios en el protocolo son los siguientes:

## 1. Inclusión de algoritmo diagnóstico de valoración de clínica y criterios de Sgarbossa para los pacientes con sospecha de SCA y bloqueo de rama izquierda (BRI)

Tabas JA, Rodriguez RM, Seligman HK, Goldschlager NF. Electrocardiographic criteria for detecting acute myocardial infarction in patients with left bundle branch block: a meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2008;52(4):329-336 e321.

[https://www.annemergmed.com/article/S0196-0644\(07\)01857-4/fulltext](https://www.annemergmed.com/article/S0196-0644(07)01857-4/fulltext)

Este estudio realiza una revisión sistemática y un metanálisis de los ensayos que evalúan el algoritmo de ECG descrito por Sgarbossa et al. para predecir el infarto agudo de miocardio en presencia de bloqueo de rama izquierda.

Se identificaron 11 estudios con 2.100 pacientes que cumplieron los criterios para al menos 1 componente del análisis.

La conclusión de esta revisión indica que una puntuación del algoritmo de ECG de Sgarbossa mayor o igual a 3, que representa una elevación del ST concordante mayor o igual a 1 mm o una depresión del ST mayor o igual a 1 mm en las derivaciones V1 a V3, es útil para diagnosticar el infarto agudo de miocardio en pacientes que presentan bloqueo de rama izquierda en el ECG. El sistema de puntuación demuestra una variabilidad general entre observadores de buena a excelente. Una puntuación de 2, que representa 5 mm o más de desviación ST discordante, demostró cocientes de probabilidad positivos ineficaces. Una puntuación de 0 en el algoritmo de ECG de Sgarbossa no es útil para excluir el infarto agudo de miocardio.

### ¿Por qué nos parece interesante?

El ECG con BRI en pacientes con sospecha de SCA representa un reto diagnóstico en nuestro trabajo, no disponiendo en muchas ocasiones de ECG previos.

### Aplicabilidad en nuestro trabajo

El Progaliam propone dos puntos clave en los pacientes con BRIHH como son: criterios electrocardiográficos de Sgarbossa y la situación hemodinámica del paciente.

Los criterios de Sgarbossa tienen alta especificidad (98%), pero baja sensibilidad (20%), por lo que deben ser tomados con precaución. Nos ayudan a derivar pacientes para ICPP, pero su ausencia no descarta la necesidad de ICPP. Por ello, en el Progaliam se propone un algoritmo de manejo basado en la clínica del paciente.

## 2. Precaución en el uso de morfina

Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(7):630-635.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109713062049?via%3Dihub>

Se plantea la hipótesis de que la morfina reduce los niveles plasmáticos del metabolito activo de clopidogrel, así como sus efectos sobre las plaquetas.

Veinticuatro sujetos sanos recibieron una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel junto con placebo o 5 mg de morfina por vía intravenosa en un ensayo cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. La farmacocinética se determinó mediante espectrometría de masas en tándem de cromatografía líquida y los efectos del clopidogrel se midieron mediante pruebas de función plaquetaria.

La inyección de morfina retrasó la absorción de clopidogrel ( $p = 0,025$ ) y redujo los niveles del área bajo la curva de su metabolito activo en un 34% ( $p = 0,001$ ). La morfina retrasó la inhibición máxima de la agregación plaquetaria en un promedio de 2 h ( $n = 24$ ;  $p < 0,001$ ). La agregación plaquetaria residual fue mayor de 1 a 4 h después de la inyección de morfina ( $n = 24$ ;  $p < 0,005$ ). Además, la morfina retrasó la inhibición de la formación de tapones plaquetarios a altas tasas de cizallamiento (P2Y-Innovance;  $n = 21$ ;  $p < 0,004$ ) y eliminó la prolongación de 3 veces en los tiempos de cierre inducidos por colágeno adenosina difosfato observados en metabolizadores rápidos y extensos ( $n = 16$ ;  $p = 0,001$ ).

En conclusión, la morfina retrasa la absorción de clopidogrel, disminuye los niveles plasmáticos del metabolito activo de clopidogrel y retarda y disminuye sus efectos, lo que puede llevar al fracaso del tratamiento en individuos susceptibles.

Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulou I, et al. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(1).

La morfina se recomienda en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST, incluidos los que se someten a una intervención coronaria percutánea primaria. El efecto antiplaquetario subóptimo durante y después de la intervención coronaria percutánea primaria se asocia con un aumento de las complicaciones trombóticas. Se planteó la hipótesis de una posible interacción fármaco-fármaco entre la morfina y los agentes antiplaquetarios. Se intentó evaluar la inhibición plaquetaria después de una dosis de carga de los agentes antiplaquetarios actualmente recomendados en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST según el uso de morfina.

Se evaluó la reactividad plaquetaria de 300 pacientes que se sometieron a una intervención coronaria percutánea primaria que recibieron una dosis de carga de prasugrel (n=95) o ticagrelor (n=205) 1, 2 y 4 horas después de la dosis de carga. Los pacientes tratados con morfina (n=95; 32 %) tuvieron una mayor incidencia de vómitos (15 % frente a 2 %; P=0,001). Las unidades de reactividad de P2Y12 2 horas después de la dosis de carga fueron 187 (153-221) y 133 (102-165) en pacientes con y sin morfina (P <0,001); la diferencia persistió después de excluir a los pacientes con vómito (P<0,0001). Se encontró una alta reactividad plaquetaria residual (P2Y12 unidades de reactividad  $\geq$ 208) a las 2 horas en el 53% y el 29% de los pacientes con y sin morfina (P<0,001) y sin diferencia entre los pacientes con prasugrel y ticagrelor. Los predictores independientes de alta reactividad plaquetaria residual a las 2 horas fueron el uso de morfina (odds ratio, 2,91 [1,71–4,97]; P<0,0001) y la edad (odds ratio, 1,03 [1,01–1,05]; P=0,010). La morfina permaneció asociada con una reactividad plaquetaria residual alta después del ajuste de la puntuación de propensión (estadística c, 0,68; intervalo de confianza del 95 %, 0,66–0,70; P = 0,879 para la prueba de Hosmer-Lemeshow).

En conclusión, en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST, el uso de morfina se asocia con un inicio de acción retardado de los agentes antiplaquetarios orales. Esta asociación persistió después de ajustar por la propensión a recibir morfina y después de excluir a los pacientes con vómito.

Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J.* 2016;37(3):245-252.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4712351/>

Los datos actualmente disponibles indican una interacción farmacológica entre la morfina y los inhibidores orales del receptor P2Y12, cuando se administran juntos. El objetivo de este ensayo fue evaluar la influencia de la infusión de morfina en la farmacocinética y la farmacodinámica del ticagrelor y su metabolito activo (AR-C124910XX) en pacientes con infarto agudo de miocardio.

En un ensayo doble ciego, aleatorizado y de un solo centro, los pacientes fueron asignados en una proporción de 1:1 para recibir morfina (5 mg) o placebo por vía intravenosa, seguido de una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor. La evaluación farmacocinética y farmacodinámica se realizó en 70 pacientes (35 en cada grupo de estudio). La morfina redujo la exposición total a ticagrelor y su metabolito activo en un 36 % (AUC(0–12): 6307 frente a 9791 ng h/ml; P = 0,003) y en un 37 % (AUC(0–12): 1503 frente a 1503). 2388 ng h/mL; P = 0,008), respectivamente, con un retraso concomitante en la concentración plasmática máxima de ticagrelor (4 vs. 2 h; P = 0,004). El análisis de regresión múltiple mostró que los valores más bajos de AUC (0-12) para ticagrelor se asociaron de forma independiente con la administración de morfina (P = 0,004) y la presencia de infarto de miocardio con elevación del segmento ST (P = 0,014). Los tres métodos de evaluación de la reactividad plaquetaria mostraron un efecto antiplaquetario más fuerte en el grupo de placebo y una mayor prevalencia de reactividad plaquetaria alta en pacientes que recibieron morfina.

El estudio concluye que la morfina retrasa y atenúa la exposición y acción de ticagrelor en pacientes con infarto de miocardio.

## Conclusiones

Estos tres estudios analizan las interacciones entre la morfina y el clopidogrel, ticagrelor y prasugrel, y ticagrelor solo, respectivamente, a nivel de la antiagregación plaquetaria. Los tres estudios concluyen que la morfina disminuye esta acción antiplaquetaria.

## ¿Por qué nos parece interesante?

En los últimos tiempos se está cuestionando el uso del cloruro mórfico como analgésico en el SCA. Parece haberse demostrado que éste interacciona disminuyendo la actividad antiplaquetaria de los antiagregantes de segunda línea (clopidogrel, prasugrel y ticagrelor) en estos pacientes, aunque ninguno de ellos evalúa el impacto sobre mortalidad ni morbilidad.

## Aplicabilidad en nuestro trabajo

El Proglialm referencia esta posible interacción con la actividad antiplaquetaria del cloruro mórfico, pero mantiene la indicación del cloruro mórfico como analgésico si persiste el dolor tras la administración de nitratos. Estos datos nos deben orientar hacia un uso juicioso en nuestro medio del cloruro mórfico en estos pacientes.

Iglesias JF, Valgimigli M, Carbone F, Lauriers N, Masci PG, Degrauwe S. Comparative effects of fentanyl versus morphine on platelet inhibition induced by ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Full results of the PERSEUS randomized trial. *Cardiol J.* 2022;29(4):591-600. doi: 10.5603/CJ.a2022.0049. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35762079; PMCID: PMC9273249. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30101278/>

La evidencia reciente demuestra que la morfina intravenosa reduce significativamente la absorción y retrasa el inicio de la acción

de los inhibidores orales del receptor P2Y12 en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) sometidos a una intervención coronaria percutánea primaria (IPC).

Se evalúa la influencia del fentanilo intravenoso en comparación con la morfina en la farmacocinética y la farmacodinámica del ticagrelor y su metabolito activo (AR-C124910XX) en pacientes sometidos a IPC por STEMI.

Estudio controlado aleatorizado, prospectivo, abierto, de un solo centro que asignó aleatoriamente en una proporción de 1:1 a pacientes con lamcest sometidos a ICP para recibir fentanilo o morfina por vía IV después de una dosis de carga prehospitalaria de 180 mg de ticagrelor.

Los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos se realizaron al inicio y 1, 2, 4, 6 y 12 h después de la dosis de carga.

El criterio principal de valoración es la reactividad plaquetaria evaluada por PRU a las 2 h después de la dosis de carga de ticagrelor.

El estudio se detuvo prematuramente en junio de 2017 después de la inscripción de 38 de los 56 pacientes planificados. La PRU a las 2 horas de la LD de ticagrelor fue de  $173,3 \pm 89,7$  en el grupo de fentanilo y de  $210,3 \pm 76,4$  en el grupo de morfina ( $p = 0,179$ ). A las 4 horas, la PRU fue significativamente menor entre los pacientes tratados con fentanilo en comparación con los tratados con morfina ( $90,1 \pm 97,4$  vs.  $168,0 \pm 72,2$ ;  $p = 0,011$ ).

Las concentraciones plasmáticas máximas de ticagrelor y su metabolito activo AR-C124910XX tendieron a retrasarse y fueron numéricamente más bajas entre los pacientes tratados con morfina en comparación con los tratados con fentanilo. Las exposiciones totales a ticagrelor y AR-C124910XX dentro de las 6 horas posteriores a la LD de ticagrelor fueron numéricamente mayores entre los pacientes tratados con fentanilo en comparación con los tratados con morfina.

## Conclusiones

En pacientes con STEMI sometidos a ICP primaria después del pretratamiento con ticagrelor, el fentanilo no mejoró la inhibición plaquetaria a las 2 horas en comparación con la morfina.

Teniendo en cuenta la pérdida de poder debido a la terminación prematura del estudio, se encontró evidencia farmacodinámica y farmacocinética de que el fentanilo tiene el potencial de reducir el retraso en la absorción de ticagrelor y mejorar la inhibición plaquetaria en comparación con la morfina.

## ¿Por qué nos parece interesante?

Este estudio plantea una alternativa a la analgesia con cloruro mórfico en los pacientes con Scacest.

Los resultados del Perseus se publicaron con posterioridad a la revisión del protocolo del Progaliam, por lo que no pudieron tenerse en cuenta para la elaboración del mismo.

## Aplicabilidad en nuestro trabajo

Estos resultados parecen abrir la posibilidad de utilizar fentanilo como alternativa a la morfina para disminuir la interacción de la analgesia con opiáceos en el efecto antiagregante plaquetario de los inhibidores orales del receptor P2Y12, y podrían ser tenidos en cuenta en las próximas revisiones de las guías de manejo del Scacest.

## 3. Administración de oxígeno

Stub D, Smith K, Bernard S, et al. Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2015;131(24):2143-2150.

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circulationaha.114.014494>

El oxígeno se administra comúnmente a pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST, a pesar de que estudios previos sugirieron un posible aumento de la lesión miocárdica como resultado de la vasoconstricción coronaria y el aumento del estrés oxidativo.

Se realizó un ensayo multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado que comparó el oxígeno (8 l/min) con ningún oxígeno suplementario en pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST diagnosticado en un ECG de 12 derivaciones. De 638 pacientes aleatorizados, 441 pacientes tenían infarto de miocardio con elevación del segmento ST confirmado y se sometieron a un análisis de punto final primario. El punto final primario fue el tamaño del infarto de miocardio evaluado por las enzimas cardíacas, la troponina I y la creatina quinasa. Los puntos finales secundarios incluyeron infarto de miocardio recurrente, arritmia cardíaca y tamaño del infarto de miocardio evaluado por resonancia magnética cardíaca a los 6 meses. La troponina máxima media fue similar en los grupos de oxígeno y sin oxígeno (57,4 versus 48,0 µg/L; proporción, 1,20; intervalo de confianza del 95 %, 0,92–1,56;  $P = 0,18$ ). Hubo un aumento significativo en la creatina quinasa máxima media en el grupo de oxígeno en comparación con el grupo sin oxígeno (1948 frente a 1543 U/L; relación de medias, 1,27; intervalo de confianza del 95 %, 1,04–1,52;  $P=0,01$ ). Hubo un aumento en la tasa de infarto de miocardio recurrente en el grupo de oxígeno en comparación con el grupo sin oxígeno (5,5% frente a 0,9%;  $P=0,006$ ) y un aumento en la frecuencia de arritmia cardíaca (40,4% frente a 31,4%;  $P=0,05$ ). A los 6 meses, el grupo de oxígeno

tuvo un aumento en el tamaño del infarto de miocardio en la resonancia magnética cardíaca (n = 139; 20,3 versus 13,1 g; P = 0,04).

El ensayo concluye que la oxigenoterapia suplementaria en pacientes con elevación del ST-infarto de miocardio, pero sin hipoxia puede aumentar la lesión miocárdica temprana y se asoció con un infarto de miocardio de mayor tamaño evaluado a los 6 meses.

### ¿Por qué nos parece interesante?

Las guías de manejo del SCA han ido reduciendo la indicación de la administración de oxígeno en los pacientes con Scacest. El Progaliam indica la administración de oxígeno sólo en caso de que la saturación de oxígeno sea menor de 90% y con un objetivo de mantener 95%.

### Aplicabilidad en nuestro trabajo

En nuestro medio, un porcentaje importante de pacientes se encuentra en Killip I o II, por lo que en la mayor parte de pacientes no sería necesaria la administración de O<sub>2</sub>. Debemos tener en cuenta que la hiperoxia aumenta la morbimortalidad de estos pacientes, por lo que el uso de oxígeno debe estar limitado estrictamente a los pacientes que presentan una hipoxemia importante (SatO<sub>2</sub><90%) durante la asistencia, evitando la administración de concentraciones elevadas de O<sub>2</sub> y administrando la mínima concentración que mantenga una SatO<sub>2</sub> entre 90-95%.

## 4. Elección de la estrategia de reperfusión: angioplastia vs fibrinólisis

Boersma E, Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis G. 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):779-788.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16513663/>

Aunque los resultados después del infarto agudo de miocardio (IAM) parecían ser superiores con la intervención coronaria percutánea primaria (ICPP) en relación con la fibrinólisis (FL), no está claro hasta qué punto el retraso del tratamiento modula este efecto del tratamiento.

Se identificaron veinticinco ensayos aleatorios (n = 7743) que probaron la eficacia de ICPP frente a FL en artículos de revistas y listas de resúmenes publicados entre 1990 y 2002. De estos, datos de pacientes individuales de 22 ensayos (n = 6763) se agruparon y la regresión logística multinivel evaluó la relación entre el tratamiento, el retraso del tratamiento y la mortalidad a los 30 días. El retraso del tratamiento se dividió en "retraso de la presentación" [desde el inicio de los síntomas hasta la aleatorización; FL: mediana 143 (RIC: 91-225) min; PPCI: 140 (91-220) min] y 'retraso relacionado con PCI' específico del hospital [mediana de tiempo desde la aleatorización hasta PPCI menos mediana de tiempo hasta FL por hospital; mediana 55 (RIC: 37-74) min]. La ICPP se asoció con una reducción significativa del 37% en la mortalidad a los 30 días [OR ajustada, 0,63; IC 95% (0,42-0,84)]. Aunque no hubo heterogeneidad en el efecto del tratamiento por retraso en la presentación, la reducción absoluta de la mortalidad por ICPP se amplió con el tiempo (1,3% 0-1 h a 4,2% >6 h después del inicio de los síntomas). Cuando el retraso relacionado con la ICP fue <35 min, la reducción de la mortalidad relativa (67 vs. 28% p= 0,004) y absoluta (5,4 vs. 2,0%) fue significativamente mayor que aquellos con retrasos más prolongados.

### Conclusión

La ICPP se asoció con una mortalidad significativamente menor a los 30 días en relación con la LF, independientemente del retraso del tratamiento. Aunque las restricciones logísticas y económicas desafían la viabilidad de la 'ICPP para todos', el beneficio del tratamiento oportuno subraya la importancia de un enfoque integral y unificado para la prestación de la atención cardíaca en todos los pacientes con AMI.

Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2013;368(15):1379-1387.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1301092>

Ensayo clínico STREAM que evalúa en pacientes con menos 3 horas de evolución desde el inicio de los síntomas, si una estrategia prehospitalaria basada en la fibrinólisis asociada a antiplaquetarios y anticoagulantes actuales, junto con una coronariografía en el momento oportuno, proporciona resultados clínicos similares a los del intervencionismo coronario percutáneo (ICP) primario.

Para evaluar esto los autores del ensayo clínico STREAM (Strategic Reperfusion Early after Myocardial Infarction) plantearon la siguiente metodología: entre los 1.892 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) que acudieron dentro de las 3 primeras horas del inicio de los síntomas y en los que era imposible realizar un ICP primario en el plazo de una hora, se aleatorizaron a realizar un ICP primario o tratamiento fibrinolítico con un bolus de tenecteplasa (reducido a mitad de dosis en pacientes ≥75 años), clopidogrel, y enoxaparina antes del transporte a un hospital con capacidad para realizar ICP. Se realizó coronariografía urgente si la fibrinólisis fallaba; en caso contrario, la coronariografía se realizaba entre 6 a 24 horas después de la aleatorización. El objetivo primario era un combinado de muerte, *shock*, insuficiencia cardíaca congestiva o reinfarcto en los primeros 30 días.

Los resultados presentados fueron los siguientes: el objetivo primario ocurrió en 116 de los 939 pacientes (12,4%) en el grupo de fibrinólisis y en 135 de 943 pacientes (14,3%) en el grupo de ICP primario (riesgo relativo en el grupo de fibrinólisis 0,86; intervalo de confianza del 95% 0,68-1,09; P=0,21). La coronariografía de urgencia se necesitó en el 36,3% de los pacientes del grupo de fibrinólisis, mientras que los pacientes restantes realizaron la coronariografía en una mediana de 17 horas tras la aleatorización. Aparecieron más hemorragias intracraneales en el grupo de fibrinólisis respecto al grupo de ICP primario (1,0% vs. 0,2%, P=0,04; tras el ajuste del protocolo en cuanto a dosificación de tenecteplasa 0,5% vs. 0,3%, P=0,45). Las tasas de sangrado no intracraneal fueron similares en los dos grupos.

Ante estos resultados, los autores concluyen que la fibrinólisis prehospitalaria con una coronariografía en el momento oportuno resulta en una reperfusión efectiva en pacientes con IAMEST en fase temprana en los que no se puede realizar un ICP primario en la primera hora tras el primer contacto médico. Sin embargo, la fibrinólisis se asoció con un riesgo ligeramente incrementado de sangrado intracraneal.

Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty. Data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation*. 2003 Nov 17

<http://178.79.142.153/cardioatrio2011/index.php/flashs/2344-subanalisis-del-estudio-captim-la-fibrinolisis-prehospitalaria-en-las-primeras-2-horas-mejor-que-la-icp-primaria-en-los-pacientes-con-infarto-agudo-con-elevacion-del-st>

Los resultados del estudio CAPTIM fueron publicados en la revista *Lancet* en el año 2002 y no demostraron diferencias significativas en el *end point* primario combinado de mortalidad, reinfarcto e ictus incapacitante a los 30 días entre la pauta acelerada de rt-PA administrada prehospitalariamente y la ICP primaria.

Steg y cols reexaminaron los datos de los pacientes del estudio CAPTIM tratados con fibrinolítico en las primeras 2 horas desde el inicio de los síntomas, encontrando una clara reducción de la mortalidad con el fibrinolítico frente a la ICP primaria (2,2% vs 5,7%; p=0.058), aunque no alcanzara significación estadística. Además en el grupo fibrinolisado en esas primeras 2 horas no se registraron casos de *shock* cardiogénico frente a 8 casos en el grupo tratado con ICP primaria.

Dado que la trombolisis prehospitalaria se aplica, al menos 45 minutos antes que la hospitalaria, no sorprenden estos magníficos resultados de este subestudio. En anteriores estudios se ha observado también que la superioridad de la ICP primaria sobre la trombolisis desaparece cuando los pacientes son fibrinolisados en las 2 primeras horas desde el inicio de los síntomas. Para los pacientes que se presentan muy pronto tras el inicio de los síntomas parece que la fibrinólisis en la ambulancia es la terapia más adecuada seguida de una ICP si se precisa. Los pacientes que no reciben trombolisis en las primeras 2 o 3 horas, deben ser tratados con ICP primaria, incluso aunque necesiten traslado a otro hospital. Los pacientes que se presentan más allá de las 6 horas desde el inicio de los síntomas no parecen beneficiarse de la trombolisis y deben ser tratados con ICP primaria.

### ¿Por qué nos parece interesante?

No existe duda de que el tratamiento *gold standard* del SCACEST es la ICPP en el tiempo adecuado.

Los datos del Regaliam nos muestran que la realización de la ICPP en el tiempo ideal (<120 min desde ECG diagnóstico) no puede cumplirse en todos los casos, especialmente dependiendo de la localización geográfica y la disponibilidad de recursos, por lo que debemos tener en cuenta la posibilidad de la realización de FBN prehospitalaria como el tratamiento más adecuado para estos pacientes, dependiendo de estas circunstancias.

Por otra parte, la efectividad de la ICPP ha demostrado ampliar su efecto más allá de las 12 horas que se incluían en los protocolos previos.

### Aplicabilidad en nuestro trabajo

El Progaliam establece la realización de FBN en los pacientes con un tiempo de presentación del SCA <3 horas en los que no es posible la realización de la ICPP en <120 minutos, con traslado directo inmediatamente posterior al centro de hemodinámica, por si la FBN no es efectiva.

Para los pacientes con duración del cuadro entre 3 y 12 horas en los que no haya disponibilidad de ICPP en <120 minutos, se individualizará la decisión con el hemodinamista.

Para los pacientes en los que se pueda realizar la ICPP en <120 minutos el tratamiento de elección será siempre la ICPP, así como los pacientes en los que el cuadro tenga >12 horas de evolución, independientemente del tiempo de traslado a la sala.

Esta estrategia supone un cambio en los criterios de reperfusión, con el objetivo de conseguir la estrategia de reperfusión más adecuada y deberán valorarse los resultados en análisis posteriores.

## 5. Elección de antitrombóticos

Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1524-1534.

Se analiza ticagrelor en comparación con prasugrel en pacientes con síndromes coronarios agudos para quienes se plantea un diagnóstico invasivo.

En este ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto, asignamos al azar a pacientes que presentaban síndromes coronarios agudos y para quienes se planeó una evaluación invasiva para recibir ticagrelor o prasugrel. El punto final primario fue el compuesto de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular al año. Un punto final secundario importante (el punto final de seguridad) fue el sangrado.

Un total de 4.018 pacientes fueron aleatorizados. Se produjo un evento de criterio principal de valoración en 184 de 2012 pacientes (9,3%) en el grupo de ticagrelor y en 137 de 2006 pacientes (6,9%) en el grupo de prasugrel (razón de riesgo, 1,36; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,09 a 1,70; P=0,006). Las incidencias respectivas de los componentes individuales del punto final primario en el grupo de ticagrelor y el grupo de prasugrel fueron las siguientes: muerte, 4,5% y 3,7%; infarto de miocardio, 4,8% y 3,0%; y accidente cerebrovascular, 1,1% y 1,0%. La trombosis definitiva o probable del *stent* se produjo en el 1,3% de los pacientes asignados a ticagrelor y en el 1,0% de los pacientes asignados a prasugrel, y la trombosis definitiva del *stent* se produjo en el 1,1% y el 0,6%, respectivamente. Se observó hemorragia mayor (según la definición de la escala del Consorcio de Investigación Académica de Sangrado) en el 5,4% de los pacientes del grupo de ticagrelor y en el 4,8% de los pacientes del grupo de prasugrel (hazard ratio, 1,12; IC del 95%, 0,83 a 1,51; P= 0,46).

Entre los pacientes que presentaron síndromes coronarios agudos con o sin elevación del segmento ST, la incidencia de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fue significativamente menor entre los que recibieron prasugrel que entre los que recibieron ticagrelor, y la incidencia de hemorragia mayor no fue significativamente diferente entre los dos grupos.

Prior Myocardial Infarction and Treatment Effect of Ticagrelor Versus Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndromes - A Post-hoc Analysis of the ISAR-REACT 5 Trial. Journal of the American Heart Association, 14 Dec 2022, 11(24):e027257 DOI: 10.1161/jaha.122.027257 PMID: 36515247 PMCID: PMC9798807

<https://europepmc.org/article/pmc/9798807>

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del tratamiento con ticagrelor *versus* prasugrel según el estado de infarto de miocardio previo en pacientes con SCA.

Se incluyeron pacientes con síndrome coronario agudo planificados para una estrategia invasiva y aleatorizados a ticagrelor o prasugrel en el ensayo ISAR-REACT (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment) 5. El punto final primario fue el compuesto de muerte por todas las causas, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en 1 año; el punto final de seguridad secundario fue el compuesto de 1 año de sangrado del Consorcio de Investigación Académica de Sangrado tipo 3 a 5. El estudio incluyó a 4.015 pacientes (IM previo = 631 pacientes; sin MI previo = 3384 pacientes). En comparación con los pacientes sin infarto de miocardio previo, el criterio principal de valoración se produjo con mayor frecuencia en pacientes con infarto de miocardio previo (12,6% frente a 7,2%; cociente de riesgos instantáneos [HR], 1,78 [IC del 95%, 1,38-2,29]); el criterio de valoración secundario de seguridad parece diferir poco entre los pacientes con y sin IM previo (5,8% frente a 5,7%, respectivamente; HR, 1,02 [IC del 95%, 0,71-1,45]). Con respecto al punto final primario, ticagrelor *versus* prasugrel se asoció con un HR de 1,62 (IC 95%, 1,03-2,55) en pacientes con IM previo y un HR de 1,28 (IC 95%, 0,99-1,65) en pacientes sin IM previo. IM (Pinta = 0,37). Con respecto al criterio de valoración secundario de seguridad, ticagrelor *versus* prasugrel se asoció con un HR de 1,28 (IC 95%, 0,56-2,91) en pacientes con IM previo y un HR de 1,13 (IC 95%, 0,82-1,55) en pacientes sin IM previo (P=0,79).

Se concluye que los pacientes con síndrome coronario agudo e infarto de miocardio previo tienen un mayor riesgo de eventos isquémicos recurrentes pero no hemorrágicos. El prasugrel es superior al ticagrelor en la reducción del riesgo de eventos isquémicos sin una compensación en el sangrado, independientemente del estado de infarto de miocardio previo.

### ¿Por qué nos ha parecido interesante?

La elección del segundo antiagregante está condicionada por la presencia de riesgo hemorrágico o hepatopatía grave (en cuyo caso la elección sería el clopidogrel) y la existencia de alguna contraindicación, fundamentalmente la presencia de ictus previo (contraindicación del prasugrel) y el uso de inhibidores del CYP3A4, como ketoconazol o Ritonavir (contraindicación del ticagrelor).

Cuando no existen contraindicaciones no hay criterios claros del criterio de elección de un antiagregante frente al otro.

### Aplicabilidad en nuestro trabajo

En caso de no existir contraindicación, los resultados de este estudio parecen indicar la superioridad del prasugrel frente al ticagrelor, aunque habrá que esperar a estudios posteriores que confirmen estos resultados.

