Documento descargado de http://www.elsevier.es el 22/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Eficacia y seguridad de los inhibidores directos de la trombina comparados con la heparina en el síndrome coronario agudo

En los pacientes con síndrome coronario agudo, los inhibidores directos de la trombina reducen la incidencia combinada de muerte e infarto de miocardio en un 0,8%, sin aumentar el riesgo de sangrado, cuando se comparan con heparina.

Artículo: The 'Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patient's data. Lancet 2002;359:294-302.

Antecedentes: el papel crucial de la trombina en la patogenia de la trombosis hace que su inhibición sea una vía importante en el tratamiento de los procesos trombóticos. La heparina no es capaz de producir inactivación de la trombina cuando ésta se encuentra unida a la fibrina. Por el contrario, los inhibidores directos de la trombina pueden acceder e inactivar la trombina unida al coágulo. Existen más de 40 ensayos clínicos con asignación aleatoria que han evaluado la eficacia y la seguridad de los inhibidores directos de la trombina en pacientes con síndrome coronario agudo. Sin embargo, todavía existen dudas sobre si el riesgo de sangrado sobrepasa el beneficio que se puede obtener de los inhibidores directos de la trombina en relación con la heparina.

Objetivo: estimar el efecto obtenido con algún inhibidor directo de la trombina sobre la mortalidad, el desarrollo de infarto de miocardio y de ictus en pacientes con síndrome coronario agudo o con intervención coronaria percutánea cuando se compara con heparina, así como los efectos adversos que conlleva este tratamiento (sangrado mayor y hemorragia intracraneal).

Tipo de estudio: revisión sistemática y metaanálisis de pacientes.

Intervenciones específicas incluidas en la revisión: comparación de un inhibidor directo de la trombina (hirudina, bivalirudina, argatrobán, efegatrán, inogatrán) con heparina no fraccionada, ambos administrados en bolo intravenoso seguido de una infusión intravenosa continua durante un tiempo que varió de 1 a 7 días entre los diferentes estudios.

Tipo de pacientes incluidos en la revisión:
Criterios de inclusión: pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST que fueran elegibles para recibir tratamiento fibrinolítico, con angina inestable, o con infarto de miocardio sin onda Q, o con síndrome coronario agudo y revascularización coronaria percutánea.
Criterios de exclusión: se asume que son los de cada uno de los estudios incluidos.

Desenlaces principales: *1.* Muerte o infarto de miocardio en tres momentos: *a)* al finalizar el tratamiento; *b)* a los 7 días, y *c)* a los 30 días. *2.* Sangrado grave (incluye hemorragia intracraneal) durante el período de tratamiento o en las siguientes 24 h tras finalizar la administración. La definición de sangrado grave que se utilizó fue la que constaba en cada uno de los estudios incluidos.

Tipo de estudios incluidos en la revisión:
Criterios de inclusión: ensayos clínicos con asignación aleatoria con un mínimo de 200 pacientes y con al menos 100 controles, que presentaran resultados sobre mortalidad e infarto de miocardio, que compararan un inhibidor directo de la trombina con heparina y que incluyeran a pacientes con las características previamente descritas.
Criterios de exclusión: empleo de una dosis excesiva de heparina o de inhibidor directo de la trombina. No se define el término "dosis excesiva".

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 22/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Estrategia de búsqueda:
Fuentes:
1. MEDLINE.
2. EMBASE.
3. Registro de ensayos clínicos de la Colaboración Cochrane.
4. Revisión de las citas bibliográficas de los estudios encontrados.
5 Consulta a los fabricantes de los inhibidores directos de la trombina.
Términos de búsqueda: no constan.
Idioma: no se especifica.

¿Cómo se seleccionaron los artículos primarios?: no consta.

Criterios usados para estimar la calidad de los estudios primarios incluidos: no consta.

¿Cómo se extrajeron los datos?: no es aplicable puesto que es un metaanálisis de pacientes.

Estudios incluidos (fig. 1)

Resultados principales: Se exponen en tablas 1 y 2.

Información sobre costes: no consta.

Tabla 1. Mortalidad o infarto de miocardio a los 30 días

Grupo inhibidores de la trombina	1.399/18.786 (7,4%)
Grupo heparina	1.409/17.184 (8,2%)
Odds ratio	0,91 (0,84-0,99)
NNT	133 (76-509)

La mortalidad a los 30 días fue de 3,6% en el grupo de inhibidores de la trombina y de 3,7% en el grupo de la heparina.

Figura 1

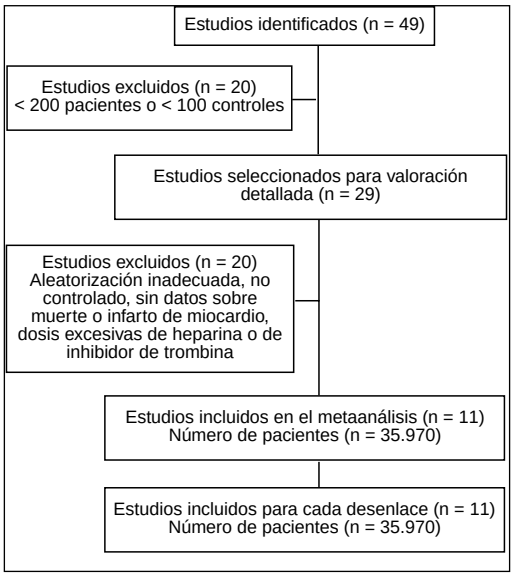

Tabla 2. Sangrado mayor durante el período de tratamiento

Grupo inhibidores de la trombina*	360/18.786 (1,9 %)
Grupo heparina	403/17.184 (2,3 %)
Odds ratio	0,75 (0,65-0,87)
NNT	233 (137-772)

*Posiblemente la diferencia encontrada se limite al subgrupo en que se practicó reperfusión y a un estudio en el que se administraron dosis altas de heparina (bolo de 175 U/kg)
La tasa de hemorragia intracraneal durante el tratamiento fue 0,11% en el grupo de inhibidores de la trombina y 0,16% en el grupo de heparina.

Financiación del estudio: Hoechst Marion Roussel (ahora Aventis).

Conclusiones de los autores: los inhibidores directos de la trombina son superiores a la heparina en la prevención de la muerte o del infarto de miocardio en los pacientes con síndrome coronario agudo.

Conclusiones de los revisores: existe un posible sesgo de selección debido a la exclusión de los ensayos clínicos de tamaño muestral inferior a 200, lo que supone 11 estudios excluidos y 2.700 pacientes, pero no es posible conocer de qué manera hubiera afectado a los resultados del metaanálisis la inclusión de estos estudios.
Con posterioridad al período de búsqueda de esta revisión sistemática, se ha publicado el estudio HERO-2 (véase el resumen siguiente) que es el de mayor tamaño muestral de los publicados hasta el momento (17.073 pacientes) y cuyos resultados son, en parte, superponibles a los del metaanálisis: el riesgo de infarto a los 30 días se reduce de manera absoluta en un 0,8% pero no se reduce el riesgo de muerte. Sin embargo, el metaanálisis demuestra que el riesgo de hemorragia mayor durante el tratamiento es menor con los inhibidores directos de la trombina que con la heparina (*Odds ratio* 0,75; IC del 95%, 0,65-0,87), en tanto que el estudio HERO-2 demuestra que los pacientes tratados con bivalirudina tienen mayor riesgo de sangrado moderado que los tratados con heparina.

Otras referencias

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