



Departamento de Medicina

**NUEVO MODELO DE DOBLE ANTIAGREGACIÓN Y  
ANTICOAGULACIÓN EN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO  
SOMETIDO A INTERVENCIONISMO CORONARIO  
PERCUTÁNEO PRIMARIO**

Tesis Doctoral presentada por **D. Francisco Manuel Zafra Cobo**, Licenciado en Medicina, para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Sevilla

DIRECTORES:

**Profesor Dr. D. Eduardo Lissen Otero  
Dr. D. Luis Salvador Díaz de la Llera**



## ABREVIATURAS

ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACC	American College of Cardiology
ACD	arteria coronaria derecha
ACTP	angioplastia coronaria transluminal percutánea
ACV	accidente cerebrovascular
ACX	arteria circunfleja
ADA	arteria descendente anterior
ADP	adenosindifosfato
AHA	American Heart Association
AINE	antiinflamatorio no esteroideo
ARI	arteria responsable del infarto
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CI	cardiopatía isquémica
COX	ciclooxigenasa
CPK	creatincinasa
DM	diabetes mellitus
DS	desviación estándar
EAC	enfermedad arterial coronaria
EAP	enfermedad arterial periférica
ECV	enfermedades cardiovasculares
ECG	electrocardiograma
ESC	European Society of Cardiology
IRC	insuficiencia renal crónica
FEVI	fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FRCV	factores de riesgo cardiovascular
GP	glicoproteína
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
HBPM	heparina de bajo peso molecular
HDL	lipoproteínas de alta densidad
HNF	heparina no fraccionada
HTA	hipertensión arterial

IAM	infarto agudo de miocardio
IAMEST	infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
IAMSEST	infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
ICC	insuficiencia cardiaca congestiva
ICP	intervencionismo coronario percutáneo
ICPp	intervencionismo coronario percutáneo primario
IDL	lipoproteínas de densidad intermedia
LDL	lipoproteínas de baja densidad
NACO	nuevos anticoagulantes orales
PAD	presión arterial diastólica
PAS	presión arterial sistólica
PMC	primer contacto médico
RI	resistencia a la insulina
RR	riesgo relativo
SCA	síndrome coronario agudo
SCASEST	síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
SLF	stent liberador de fármacos
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TCA	tiempo de coagulación activada
TCI	tronco común izquierdo
TG	triglicéridos
TVR	target vessel revascularization
TXA <sub>2</sub>	tromboxano A <sub>2</sub>
UCC	unidad de cuidados coronarios
VI	ventrículo izquierdo
VLDL	lipoproteínas de muy baja densidad
WHF	World Heart Federation

# ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN .....	9
1.1. Generalidades .....	10
1.1.1. Antecedentes históricos .....	10
1.1.2. Epidemiología de la cardiopatía isquémica .....	16
1.1.3. Factores de riesgo en enfermedades cardiovasculares .....	22
1.1.3.1. Niveles de colesterol .....	23
1.1.3.2. Presión arterial sistémica .....	27
1.1.3.3. Diabetes .....	31
1.1.3.4. Obesidad, síndrome metabólico .....	36
1.1.3.5. Tabaco y otras drogas.....	39
1.2. Síndrome Coronario Agudo.....	43
1.2.1. Definición del síndrome coronario agudo.....	43
1.2.2. Fisiopatología.....	45
1.2.3. Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.....	50
1.2.4. Manejo del síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST .....	57
1.3. Evidencia científica acerca de los tratamientos de reperfusión en el infarto agudo de miocardio .....	66
1.3.1. Fisiopatología de la reperfusión del miocardio.....	66
1.3.2. Fármacos fibrinolíticos .....	68
1.3.3. Intervencionismo coronario percutáneo primario .....	72
1.3.4. Reperfusión quirúrgica.....	76
1.3.5. Selección de la estrategia de reperfusión: fibrinólisis frente a intervencionismo coronario percutáneo primario .....	77
1.4. Fármacos en cardiopatía isquémica aguda .....	79
1.4.1. Fármacos antitrombóticos: antiplaquetarios y anticoagulantes .....	79
1.4.1.1. Fármacos antiplaquetarios.....	79
1.4.1.2. Fármacos anticoagulantes.....	90
1.4.2. Fármacos antiisquémicos.....	94
1.4.2.1. Bloqueantes de los receptores $\beta$ -adrenérgicos .....	94
1.4.2.2. Antagonistas de los canales del calcio.....	95
1.4.2.3. Nitratos .....	96
1.4.3. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	96
1.4.4. Hipolipemiantes.....	98
1.5. Evidencia científica acerca de los métodos de estratificación pronóstica.....	99

1.5.1. Evaluación de la función ventricular izquierda e isquemia residual.....	99
1.5.2. Evaluación de la inestabilidad eléctrica .....	101
II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	103
2.1. Justificación e hipótesis .....	104
2.2. Objetivos.....	105
III. PACIENTES Y METODOLOGÍA .....	107
3.1. Tipo de estudio .....	108
3.2. Selección de pacientes .....	108
3.2.1. Criterios de inclusión .....	108
3.2.2. Criterios de exclusión.....	108
3.3. Medicación y procedimiento .....	109
3.4. Análisis angiográfico .....	110
3.5. Análisis estadístico .....	111
3.6. Seguimiento .....	112
3.7. Definiciones.....	112
IV. RESULTADOS .....	114
4.1. Características basales de la población de estudio.....	115
4.2. Características del infarto y del procedimiento .....	118
4.2.1. Características del infarto.....	118
4.2.2. Características del procedimiento .....	118
4.3. Resultados del objetivo principal .....	122
4.3.1. Resultados a los 30 días y a los 12 meses en la población de estudio global.....	122
4.3.2. Resultados a los 30 días y a los 12 meses en la población de estudio tras realizar propensity score matching.....	123
4.4. Resultados de objetivos secundarios .....	124
4.4.1. Mortalidad .....	124
4.4.2. Trombosis del stent .....	124
4.4.3. Reinfarto .....	125
4.4.4. Necesidad de nueva revascularización sobre la ARI .....	125
4.4.5. Complicaciones hemorrágicas .....	126
4.4.5.1. Sangrados mayores.....	126
4.4.5.2. Sangrados menores.....	127

4.4.6. Disfunción sistólica VI postinfarto .....	130
V. DISCUSIÓN .....	131
5.1. Objetivo principal .....	132
5.1.1. Resultados inmediatos y a los 30 días.....	132
5.1.2. Resultados a los 12 meses .....	133
5.2. Objetivos secundarios .....	134
5.2.1. Mortalidad .....	134
5.2.2. Trombosis del stent .....	135
5.2.3. Reinfarto.....	137
5.2.4. Complicaciones hemorrágicas .....	138
5.2.5. Subgrupos especiales .....	140
5.2.6. Disfunción sistólica VI postinfarto .....	140
5.3. Perspectivas futuras .....	141
5.4. Limitaciones del estudio .....	144
VI. CONCLUSIONES .....	145
VII. BIBLIOGRAFÍA .....	148
VIII. ANEXOS .....	186
Anexo 1. Clasificación de las lesiones coronarias según ACC/AHA .....	187
Anexo 2. Clasificación de la angina inestable según Braunwald .....	188
Anexo 3. Escala NYHA de valoración funcional de la insuficiencia cardiaca.....	189
Anexo 4. Clasificación del IAM según Killip-Kimball .....	190
Anexo 5. Estudio preliminar: A comparative study of bivalirudin plus clopidogrel versus bivalirudin plus prasugrel in primary angioplasty using propensity score matching .....	191

# **I. INTRODUCCIÓN**

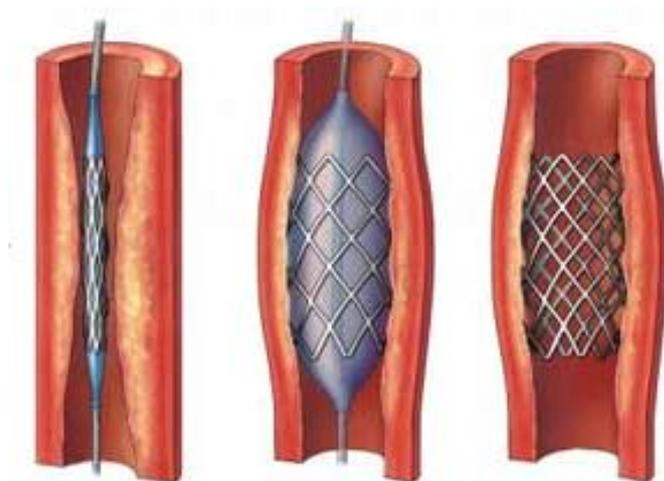
## 1.1. GENERALIDADES

### 1.1.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La intervención coronaria percutánea (ICP) para tratar la enfermedad arterial coronaria isquémica es una técnica con tan sólo 30 años de antigüedad. El origen se encuentra en el desarrollo del cateterismo cardiaco como técnica para la exploración del corazón. Fueron Werner Forssmann, André F. Cournand y Dickinson W. Richards quienes desarrollaron esta técnica siendo reconocidos con el premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1956. En 1959, Mason Sones avanzó en el estudio invasivo del corazón y desarrolló la coronariografía como técnica para la visualización del árbol coronario. Las primeras experiencias en el campo del intervencionismo las realizaron Charles Dotter, Melvin Judkins y Eberhart Zeitler en 1964 a nivel de la circulación periférica<sup>1</sup>. Los sistemas para el tratamiento de las oclusiones seguían un principio de generación de fuerzas coaxiales y la dilatación se realizaba mediante la introducción sucesiva de catéteres de mayor tamaño. Esta práctica fue abandonada tras la aparición de los sistemas que generan una fuerza axial mediante el inflado de balones<sup>1</sup>. La primera ICP realizada con estos nuevos sistemas de dilatación con balón fue realizada por Andreas Gruntzig en 1977<sup>2</sup>. Esta técnica quedó indicada para un subgrupo muy específico de pacientes con cardiopatía isquémica: aquellos con lesiones coronarias focales, proximales, no calcificadas y de un solo vaso, lo que limitaba su aplicación a menos de un 10% de los casos. La angioplastia con balón aumentaba la luz coronaria al estirar y rasgar la placa aterosclerótica y la pared vascular y, en menor grado, al redistribuir la placa aterosclerótica a lo largo del eje longitudinal. Aunque la isquemia mejoraba generalmente (>90%) tras la angioplastia con balón en las primeras series, la retracción

elástica de la pared vascular dejaba una estenosis promedio residual del 30 – 35%, de forma que cuanto mayor era la estenosis residual, mayor era la reestenosis posterior (15 – 30% de los casos en los 6 – 9 meses de la intervención inicial). Por otra parte, el proceso de estiramiento de la pared vascular como consecuencia de la ICP con balón, daba lugar a disecciones coronarias que se propagaban y provocaban un cierre vascular brusco en un 5 – 8% de los pacientes y requerían cirugía de bypass aortocoronario en el 3 – 5%<sup>3</sup>.

El stent es una prótesis intravascular metálica, que además de incrementar la fuerza radial del balón, proporciona un soporte mecánico que impide el prolapso de la placa hacia la luz del vaso y fija el endotelio vascular (Figura 1.1). La introducción del stent fue sin duda el gran avance del intervencionismo coronario que logró una mejora espectacular de los resultados a largo plazo, ya que soluciona los dos grandes problemas que suscitaba la angioplastia con balón: la oclusión aguda y la reestenosis. Los primeros stents fueron probados a finales de los años 80<sup>4</sup>. Precisaban ser montados manualmente por el operador y presentaban una elevada tasa de trombosis aguda<sup>5</sup>. En 1994 apareció el stent montado sobre balón de serie y fue entonces cuando se generalizó su uso<sup>6</sup>.



**Figura 1.1. Liberación de un stent en el interior de un vaso coronario.**

Este aumento en el empleo de stents posiblemente se debió a los resultados a largo plazo que mostraron los primeros ensayos clínicos, con un descenso de la tasa de reestenosis de cerca del 50% de la angioplastia con balón hasta menos de una cuarta parte de los casos (Tabla 1.1)<sup>7-12</sup>. Los buenos resultados a largo plazo, unidos al desarrollo del diseño y características técnicas, con perfiles de cruce y navegabilidad cada vez mejores, lograron que esta técnica fuese aplicable a finales de los años 90 a pacientes con anatomías coronarias más complejas, desplazando a la cirugía como método de revascularización de elección y reservándola para casos concretos. Aún así, a pesar de todos los avances técnicos, el mayor problema que existía tras el implante y que condicionaba de forma radical el resultado a largo plazo seguía siendo la relativamente alta tasa de reestenosis, secundaria fundamentalmente a la hiperplasia neointimal. El intento de tratamiento de lesiones reestenóticas intrastent con un nuevo dispositivo aumentaba las posibilidades de generar una nueva reestenosis.

La tercera revolución en el intervencionismo coronario llegó en el año 2000 con el nacimiento de los primeros stents recubiertos de drogas citostáticas que eran liberadas localmente en la pared vascular (stents farmacoactivos o stents liberadores de fármacos [SLF]). Estos dispositivos añadían a la matriz metálica del stent una molécula citostática que pretendía hacer efecto sobre la musculatura lisa de la pared arterial y evitar la proliferación celular responsable de la hiperplasia neointimal, reduciendo así la tasa de reestenosis (Figura 1.2). Los primeros estudios con la primera generación de SLF (sirolimus o paclitaxel) mostraron resultados espectaculares, reduciendo la tasa de reestenosis a menos del 10% en comparación con los stents no farmacoactivos o convencionales<sup>13-20</sup>. Los cardiólogos intervencionistas comenzaron entonces a tratar lesiones cada vez más complejas y en pacientes de mayor riesgo, como los diabéticos o la enfermedad de tronco común izquierdo (TCI).

**Tabla 1.1. Resultados de los estudios que comparan ACTP con stent versus ACTP con balón simple a largo plazo.**

Variable	STRESS		BENESTENT		BENESTENT -II		REST		SAVED		TOSCA	
	ACTP	Stent										
<b>Tipo lesión</b>	De novo, vaso nativo											
<b>Años</b>	1991-1993		1991-1993		1995-1996		1991-1996		1993-1995		1996-1997	
<b>Nº</b>	202	205	257	259	410	413	176	178	107	108	208	202
<b>Éxito angiográfico %</b>	92,6	99,5	98,1	96,9	99	99	93,2	98,9	86	97	NA	NA
<b>Éxito clínico %</b>	89,6	96,1	91,1	92,7	95	96	100	100	69	92	87,9	94,6
<b>Uso stent %</b>	6,9	96,1	5,1	94,6	13,4	96,6	6,8	98,9	7,0	97	9,6	96
<b>Seguimiento</b>	15-240 días		7 meses		12 meses		6 meses		240 días		180 días	
<b>Muerte %</b>	0	1,5	0,4	0,8	1,0	1,0	1,1	1,1	9	7	0	0
<b>IAM con Q %</b>	0,5	1,0	1,6	2,7	1,5	1,9	0,6	2,8	4	5	NR	NR
<b>Revasc. %</b>	15,4	10,2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	15,4	8,4
<b>Re-ACTP %</b>	11,4	9,8	20,6	10,0	15,6	9,4	26	10,3	16	13	14,4	6,9
<b>Cirugía %</b>	4,5	2,4	2,3	3,1	1,5	1,9	0,6	2,2	12	7	1,4	1,5
<b>Restenosis %</b>	42,1	31,6	32	22	31	16	32	18	47	36	70	55

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea. IAM: infarto agudo de miocardio. NR: no reseñable. ND: no disponible.

Pero los SLF inhiben no sólo el crecimiento de las células responsables de la hiperplasia neointimal, sino también el de las células endoteliales encargadas de cubrir las mallas metálicas del stent, con lo que el empleo de estos dispositivos conlleva un mayor riesgo de trombosis, sobre todo tardía (más allá de un mes tras el implante) y muy tardía (más allá de un año tras el implante). Tras la primera generación de SLF, han aparecido nuevos dispositivos que han conseguido reducir aún más la tasa tanto de reestenosis como de trombosis<sup>21</sup>. Hay que destacar que en esta reducción de la trombosis ha sido clave el empleo de una antiagregación más potente y eficaz.

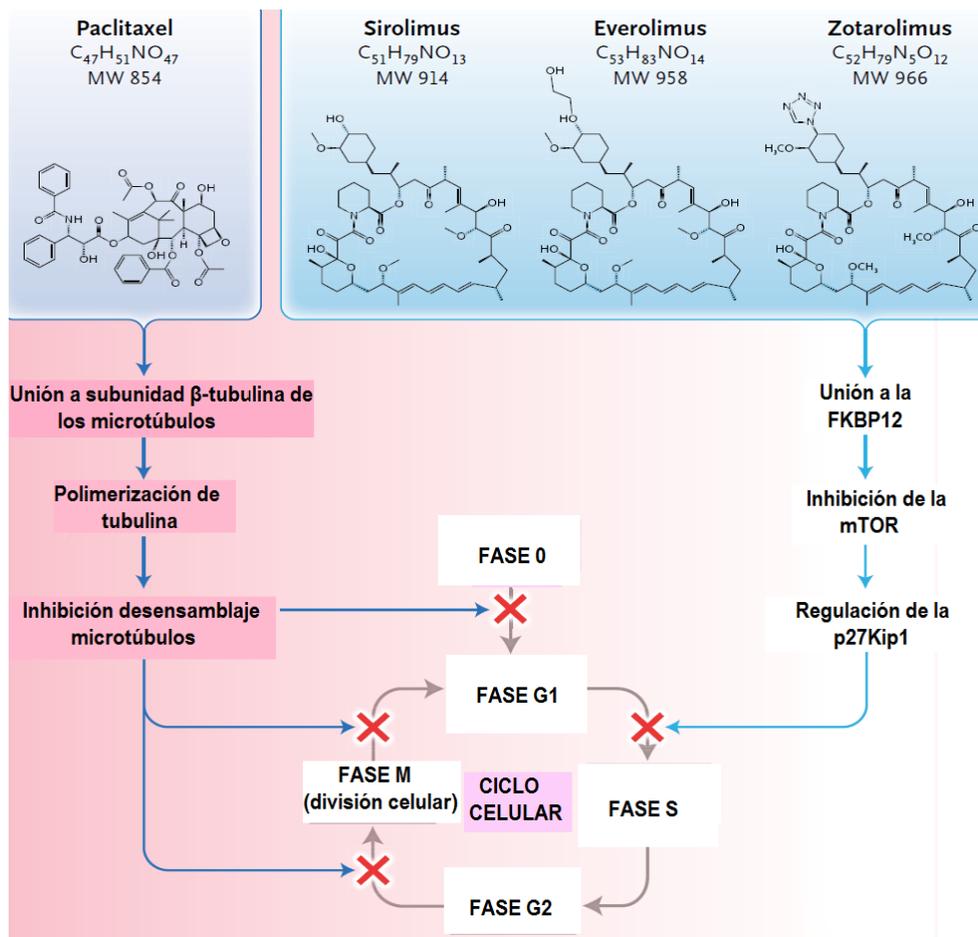


Figura 1.2. Mecanismo de acción de las drogas citostáticas sobre el ciclo celular.

El síndrome coronario agudo (SCA) es uno de los marcos donde el ICP juega un papel primordial. Los pacientes con elevación persistente del segmento ST son candidatos a reperfusión, bien farmacológica (fibrinólisis) o mediante intervencionismo coronario percutáneo primario (ICPp), para restablecer el flujo en la arteria epicárdica relacionada con el infarto<sup>22</sup>. En este contexto, se define como angioplastia primaria o ICPp aquella intervención percutánea emergente realizada como tratamiento de un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST), siendo la terapia de elección si es posible su realización de forma precoz<sup>23</sup>. En la década de los 80 se publican numerosos estudios en los que se emplean diferentes agentes fibrinolíticos como terapia de reperfusión en el IAMEST<sup>24-27</sup>. Algunos habían demostrado que la terapia fibrinolítica exitosa afectaba favorablemente al pronóstico<sup>28,29</sup>, pero la mejoría en la función ventricular había sido más difícil de demostrar<sup>30-36</sup>. La fibrinólisis intravenosa o intracoronaria conducía a una rápida restauración del flujo sanguíneo coronario debido a ruptura del trombo, pero no mejoraba la estenosis subyacente en la pared arterial<sup>37-43</sup>. Pero se observó que el empleo de la angioplastia no sólo resultaba en rápida restauración del flujo en el miocardio isquémico, sino que habitualmente mejoraba la estenosis crítica, consiguiéndose valores de estenosis residual por debajo del 50% del diámetro de referencia del vaso<sup>38-43</sup>.

En 1985, el grupo de Donald A. Rothbaum<sup>44</sup> publicó un estudio preliminar que demostraba que la angioplastia frente a fibrinólisis con estreptoquinasa presentaba una mayor tasa de recanalización exitosa, menor estenosis residual del vaso y, lo que es más importante, una morbilidad y mortalidad más bajas. En 1987, este mismo autor publicó el primer estudio en el que se empleaba la angioplastia emergente como primera terapia de reperfusión ante un IAMEST, manteniéndose buenos resultados en cuanto a función sistólica de ventrículo izquierdo (VI), estenosis residual del vaso y mortalidad<sup>45</sup>.

Desde entonces y hasta el momento actual han sido numerosos los trabajos publicados evaluando la efectividad de la terapia fibrinolítica frente al ICPp, así como otras estrategias combinando ambos regímenes de tratamiento, a fin de mejorar los resultados obtenidos y de confirmar que el ICPp es la terapia de elección<sup>46</sup>. La fibrinólisis fue, hasta el desarrollo de la angioplastia primaria, el único tratamiento disponible para la reperfusión y actualmente continúa estando vigente, quedando reservada para aquellos casos en los que no es posible la realización de ICPp en los primeros 90 – 120 minutos posteriores al primer contacto médico<sup>23</sup>.

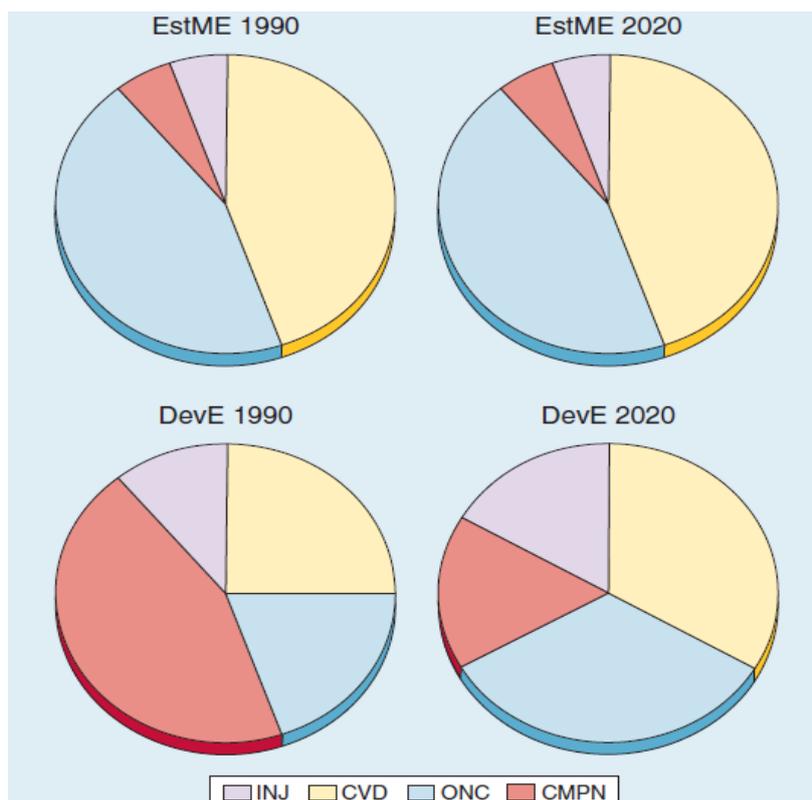
### **1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

A comienzos del siglo XX las enfermedades cardiovasculares (ECV) suponían menos del 10% de todas las muertes en el mundo. A comienzos del siglo XXI suponen casi la mitad de las muertes en los países desarrollados y el 25% en los países en vías de desarrollo<sup>47</sup>. Se prevé que en 2020 las ECV provocarán 25 millones de muertes anuales y que la cardiopatía isquémica (CI) superará a las enfermedades infecciosas como primera causa mundial de muerte y discapacidad<sup>48</sup>. Se ha producido una transformación sin precedentes en el perfil de enfermedades predominantes y la distribución de las enfermedades responsables de la mayoría de los casos de muerte. Antes de 1900 las enfermedades infecciosas y la desnutrición eran las causas más frecuentes de muerte. Han sido sustituidas de modo gradual en algunos países (los más desarrollados) por enfermedades crónicas como las ECV y el cáncer. Conforme esta tendencia se propaga y continúa en los países en vías de desarrollo, las ECV serán predominantes como causa principal, siendo responsables de uno de cada tres fallecimientos (Figura 1.3)<sup>47</sup>.

En los últimos años se han publicado 4 estudios poblacionales de incidencia de cardiopatía isquémica en algunas zonas de España (proporción de la población en estudio que sufre un primer episodio de la enfermedad en un periodo de tiempo determinado, en general un año)<sup>49-53</sup>. Según estos trabajos, la incidencia poblacional de infarto agudo de miocardio (IAM) en España para personas de 25 a 74 años oscila entre 135 y 210 casos por 100.000 personas-año en hombres y entre 29 y 61 casos por 100.000 personas-año en mujeres. Esta incidencia se multiplica por 10 a partir de los 75 años, e incluso por 20 en las mujeres, con cifras de 830 en mujeres y 1.500 en hombres por 100.000 en el único estudio disponible que incluye a la población anciana (Tabla 1.2).

Marrugat, en base a estas cifras estimó la incidencia de CI para el total nacional en 68.500 nuevos casos en el año 2002<sup>51</sup>. Sin embargo, en algunas poblaciones específicas las cifras son mucho mayores. En la cohorte de Manresa<sup>54</sup> la incidencia de CI fue de 500/100.000, ya que se trata de una cohorte constituida por trabajadores varones de la industria petroquímica con una elevadísima proporción de fumadores y seguidos durante 28 años, lo que hace envejecer a la cohorte. De igual forma, el estudio DRECE<sup>55</sup>, realizado con 1.800 personas atendidas en centros de atención primaria de toda España, encontró que la incidencia de CI en población de alto riesgo cardiovascular era de 690/100.000, cuatro veces superior a la de la población de bajo riesgo, y ambas superiores a las tasas en población general.

El estudio ZACARIS<sup>56</sup>, de diseño similar al DRECE<sup>55</sup> pero de ámbito local (Zaragoza), obtiene resultados de 640/100.000 en hombres y de 400/100.000 en mujeres.



**Figura 1.3. Patrón cambiante de la mortalidad, 1990 a 2020.**

EstME: economías de mercado establecidas; DevE: economías de mercado en vías de desarrollo; INJ: lesión; CVD: enfermedad cardiovascular; ONC: otras enfermedades no contagiosas; CMPN: enfermedades contagiosas, maternas, perinatales y nutricionales.

A pesar de la notable estandarización metodológica lograda en los estudios de incidencia de CI debe señalarse que los resultados publicados no son totalmente comparables, ya que en unos casos se publican tasas de incidencia y en otros tasas de ataque, en unos se presentan tasas crudas y en otros ajustadas por edad y, dentro de estos últimos, se emplean diferentes poblaciones para la estandarización. Según los datos de la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria, la CI causó algo más de 150.000 altas hospitalarias en el año 2002, con tasas de hospitalización ajustadas por edad de 476 y 148 casos por 100.000 habitantes en hombres y mujeres respectivamente, tasas que son aproximadamente un 55% mayores a las de 1991.

**Tabla 1.2. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica en España.**

	Año	Ámbito	Edad	Hombres	Mujeres
	Ambos sexos				
<i>Incidencia poblacional IAM</i>					
<b>Estudio IBERICA</b>	<b>1997-98</b>	<b>7 CCAA</b>	<b>25-74</b>	<b>207 x10<sup>5</sup> p-a.</b>	<b>45 x10<sup>5</sup> p-a.</b>
<b>Estudio IBERICA (Murcia)</b>	<b>1997-98</b>	<b>Murcia</b>	<b>25-74</b>	<b>191 x10<sup>5</sup> p-a.</b>	<b>61 x10<sup>5</sup> p-a.</b>
<b>Registro REGICOR (Girona)</b>	<b>1990-92</b>	<b>Local</b>	<b>25-74</b>	<b>135 x10<sup>5</sup> p-a.</b>	<b>29 x10<sup>5</sup> p-a.</b>
<b>Estudio MONICA (Área Barcelona)</b>	<b>2005</b>	<b>Local</b>	<b>25-74</b>	<b>209 x10<sup>5</sup> p-a.</b>	<b>56 x10<sup>5</sup> p-a.</b>
<b>Registro REGICOR (Girona)</b>	<b>1997</b>	<b>Local</b>	<b>&gt;74</b>	<b>1500 x10<sup>5</sup> p-a.</b>	<b>830 x10<sup>5</sup> p-a.</b>
<i>Incidencia hospitalaria CI</i>					
<b>CMBD</b>	<b>1999</b>	<b>Nacional</b>	<b>Todas</b>	<b>111.291 altas</b>	
<b>Encuesta Morbilidad Hospitalaria</b>	<b>2000</b>	<b>Nacional</b>	<b>Todas</b>	<b>101.736 altas</b>	<b>44.284 altas</b>
				<b>167 x10<sup>5</sup> p-a.</b>	<b>64 x10<sup>5</sup> p-a.</b>
<i>Incidencia cohortes CI</i>					
<b>Manresa</b>	<b>1968-96</b>	<b>Ocupacional</b>	<b>&gt;30</b>	<b>500 x10<sup>5</sup> p-a.</b>	<b>-</b>
<b>Estudio ZACARIS-I</b>	<b>1994-99</b>	<b>Multic. At. 1<sup>a</sup></b>	<b>&gt;25</b>	<b>640 x10<sup>5</sup> p-a.</b>	<b>400 x10<sup>5</sup> p-a.</b>
<b>Estudio DRECE</b>	<b>1992-97</b>	<b>Multic. At. 1<sup>a</sup></b>	<b>5-60</b>	<b>Con riesgo CV: 690 x10<sup>5</sup> p-a.</b>	
				<b>Sin riesgo CV: 170 x10<sup>5</sup> p-a.</b>	
<i>Prevalencia pobl. angina</i>					
<b>Estudio PANES</b>	<b>1995-96</b>	<b>Nacional</b>	<b>45-74</b>	<b>7,3%</b>	<b>7,7%</b>

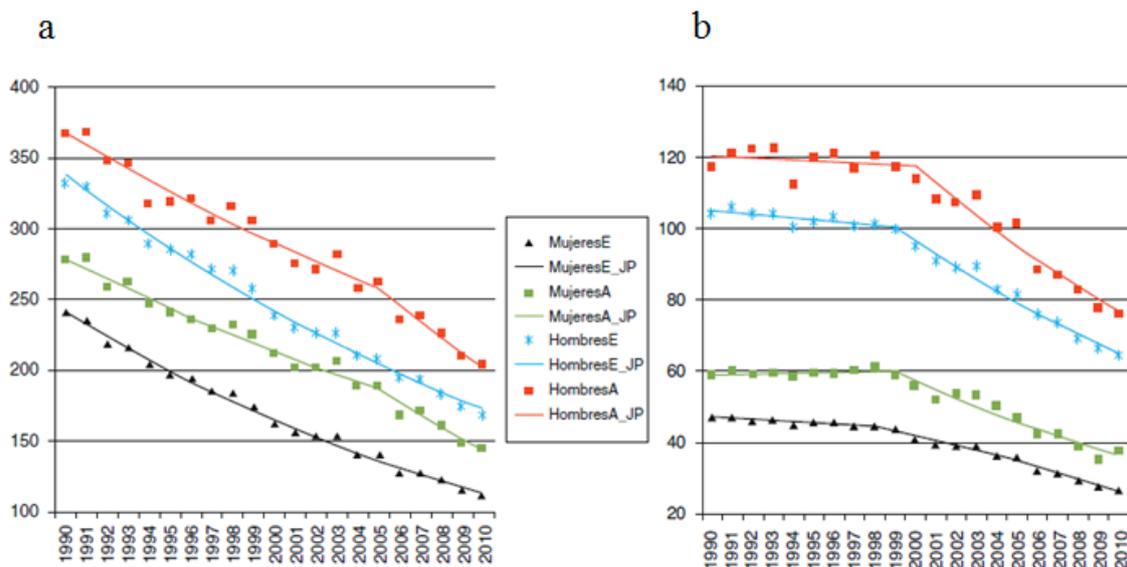
CCAA: Comunidades Autónomas. IAM: Infarto Agudo de Miocardio. CI: Cardiopatía Isquémica. CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos. Multic. At. 1<sup>a</sup>: Muticéntrico Atención Primaria. p-a: personas-año. Incidencia anual por 100.000 personas-año. Prevalencia expresada en %.

Datos publicados sugieren la hipótesis de que en los países del norte de Europa la CI se presenta en edades más jóvenes de la vida, mientras que en los países mediterráneos del sur de Europa su aparición se retrasa<sup>57</sup>. Si comparamos la mortalidad de CI en la Unión Europea, observamos que España junto con Francia y Portugal son los países con menor mortalidad, tanto en hombres como en mujeres<sup>58</sup> (Tabla 1.3). Sin embargo, la exposición a los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) conocidos no es menor en España que en otros países<sup>59</sup>. Este fenómeno, conocido como la paradoja francesa, está presente en otros países del mediterráneo, por lo que se ha propuesto la posible existencia de factores protectores en la dieta mediterránea<sup>60</sup>.

**Tabla 1.3. Mortalidad por cardiopatía isquémica en la Unión Europea en 1997-1999. Tasas ajustadas por la población mundial, por 100.000 personas-año.**

	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>
<b>Alemania</b>	150,9	76
<b>Austria</b>	153,9	77,7
<b>Bélgica</b>	93,2	43,1
<b>Dinamarca</b>	148,9	72,9
<b>España</b>	78,2	34,3
<b>Finlandia</b>	213,8	94,9
<b>Francia</b>	60,4	23,9
<b>Grecia</b>	98,8	42,2
<b>Holanda</b>	111,7	47,9
<b>Irlanda</b>	215,8	100,8
<b>Italia</b>	92,9	43,7
<b>Luxemburgo</b>	103,6	44,6
<b>Portugal</b>	78,9	38,5
<b>Reino Unido</b>	174,4	81,7
<b>Suecia</b>	159,9	72

Todavía existe poca información del efecto de los FRCV sobre las bajas tasas de incidencia y mortalidad<sup>61</sup>, por lo tanto se ha pensado que el efecto de los principales FRCV en estas poblaciones puede ser diferente al de las poblaciones con altos niveles de mortalidad<sup>62</sup>. En este sentido es conocido que los FRCV clásicos explican entre el 50 y el 60% de las ECV en España y existen marcadas diferencias geográficas en la distribución de su prevalencia, con una mayor presencia en las zonas del sureste de la península y menor en las del norte y centro. De igual modo, la mortalidad por ECV tampoco es homogénea, con un gradiente norte-sur parecido a la distribución de los factores de riesgo, con una tendencia general decreciente<sup>63</sup>. También existe una desigualdad en mortalidad general entre Andalucía y España, debida fundamentalmente a las ECV, que hacen que las tasas de mortalidad general en Andalucía, tanto en mujeres como en hombres, sean más elevadas que las del conjunto de España (Figura 1.4a).



**Figura 1.4. Tendencia de mortalidad entre 1990 y 2010 en Andalucía y España: por enfermedades cardiovasculares (a) y por cardiopatía isquémica (b).**

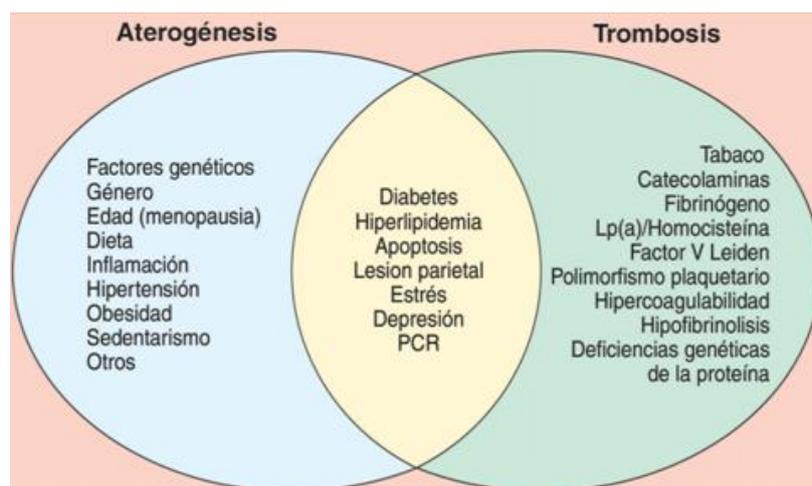
JP: regresión logística “joinpoint”. A: Andalucía. E: España.

La CI es la primera causa de mortalidad por ECV en hombres en Andalucía y España, mostrando desde hace dos décadas una tendencia descendente (Figura 1.4b), al igual que los accidentes cerebrovasculares (ACV). En estas enfermedades la intervención de los servicios sanitarios una vez instaurada la enfermedad parece que tiene una importancia relativa en el descenso de la mortalidad. Por estudios realizados en otros países se atribuye la mitad del descenso de la mortalidad a la reducción de los factores de riesgo y la otra mitad a las terapias médicas basadas en las evidencias científicas<sup>64</sup>. Aún con el mencionado descenso, la CI cada vez va a representar una mayor magnitud en morbilidad debido al proceso de envejecimiento de la población española en los próximos años, lo que convendría tenerlo en cuenta para disponer de los recursos adecuados para una correcta atención del problema.

### 1.1.3 FACTORES DE RIESGO EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Se definen como FRCV aquellas condiciones cuya presencia facilita el desarrollo de las ECV y cuya erradicación o atenuación resulta en una menor incidencia de esta patología (Figura 1.5). El estudio Framingham<sup>65</sup> confirmaba que la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial (HTA) y el sexo varón eran factores de riesgo coronario. Posteriormente, múltiples estudios añadirían el tabaquismo y la diabetes mellitus (DM) a la lista de los FRCV conocidos como clásicos<sup>66</sup>.

A partir de estudios como el “4S” (Scandinavian Simvastatin Survival Study)<sup>67</sup>, se observó que a pesar del buen control de FRCV como la hipercolesterolemia, los pacientes seguían falleciendo, lo que llevó a pensar que debían existir además otros factores hasta ahora desconocidos<sup>68</sup>. Apareció así el término de nuevos FRCV para referirse a un grupo de circunstancias que presumiblemente podrían ser causantes de enfermedad coronaria, como la hiperhomocisteinemia, el fibrinógeno y la lipoproteína (a)<sup>69</sup>.



**Figura 1.5. Factores involucrados en la aterotrombosis.**

PCR: proteína C reactiva. Lp: lipoproteína.

### 1.1.3.1 NIVELES DE COLESTEROL

Actualmente, la relación entre colesterol y aterosclerosis está ampliamente aceptada<sup>70</sup>. Los conocimientos sobre la bioquímica del metabolismo del colesterol han progresado durante todo el siglo XX. La aparición de la ultracentrífuga permitió caracterizar las fracciones lipoproteicas de la sangre y proporcionó el fundamento para el estudio detallado del metabolismo de los lípidos. En el plasma, los lípidos como el colesterol y triglicéridos (TG) son transportados por varias proteínas (apoproteínas), formando a su vez lipoproteínas. Existen tres tipos fundamentales de lipoproteínas: lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)<sup>71</sup>. Otra clase de lipoproteína es la de intermedia densidad, que en la práctica clínica se incluye dentro de las LDL. El colesterol unido a LDL (LDL-c) supone un 60-70% del colesterol sérico total. La apolipoproteína a la que se asocia es la apo B-100 (apo B). El colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) supone el 20-30% del colesterol sérico total y las apolipoproteínas más importantes a las que se asocia son las apo AI y AII. Las VLDL son lipoproteínas ricas en triglicéridos, pero contienen un 10-15% del colesterol sérico total. Las mayores apolipoproteínas de las VLDL son apo B-100, apo C (I, II y III) y apo E. Las VLDL son fabricadas en el hígado y precursoras de LDL<sup>72</sup>.

Diferentes estudios epidemiológicos en humanos han identificado el elevado nivel de LDL-c como uno de los factores aterogénicos más importantes. El Framingham Heart Study<sup>73</sup>, el MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial)<sup>74</sup> y el estudio LRC (Lipid Research Clinics)<sup>75,76</sup> encontraron una relación directa entre niveles de LDL-c (o colesterol total) y la tasa de CI “de novo” en hombres y mujeres libres de enfermedad

hasta ese momento. La misma relación fue hallada para recurrencia de eventos en individuos con enfermedad coronaria establecida<sup>77-79</sup>.

La aterosclerosis generalmente puede ser identificada en un examen anatomopatológico macroscópico en arterias coronarias de adolescentes y adultos jóvenes. El mayor o menor desarrollo de aterogénesis será proporcional a la severidad del resto de FRCV, incluido el colesterol sérico. En tres estudios clínicos prospectivos se observó que la detección de colesterol sérico elevado en adultos jóvenes era predictor de una elevada incidencia de enfermedad coronaria en la mediana edad<sup>80-82</sup>.

El poder aterogénico del LDL-c se hace más evidente en personas con formas genéticas de hipercolesterolemia<sup>83</sup>. En estos individuos la aterosclerosis coronaria avanzada y CI precoz ocurren comúnmente incluso en ausencia de otros FRCV. La evidencia de que la reducción del LDL-c reduce el riesgo de ECV es inequívoca, como muestran el resultado de estudios epidemiológicos así como ensayos con objetivos clínicos y angiográficos<sup>71</sup>. Los ensayos más recientes han confirmado que el descenso del LDL-c  $\leq 1.8$  mmol/L (70 mg/dl) se asocia con el más bajo riesgo de recurrencia de ECV en prevención secundaria, por lo que deben ser las cifras objetivo en individuos de muy alto riesgo cardiovascular<sup>84</sup>.

En términos generales podemos considerar cifras de LDL-c  $<100$  mg/dl como *óptimas* y asociadas a muy bajo riesgo de eventos cardiovasculares. Se consideran *casi óptimas* cifras de LDL-c entre 100 – 129 mg/dl, las cuales son capaces ya de dar lugar a aterogénesis. En el *límite alto de la normalidad* se consideran niveles de LDL-c entre 130 – 159. Niveles *altos* y *muy altos* de LDL-c son considerados entre 160 – 189 mg/dl y  $>190$  mg/dl, respectivamente, correspondiendo a aterogénesis marcadamente acelerada (Tabla 1.4)<sup>72</sup>. Estas cifras, extraídas de poblaciones de diversos ensayos clínicos, confirman la relación lineal que existe entre LDL-c y eventos

cardiovasculares<sup>85,86</sup>. Por lo tanto, la principal diana terapéutica para reducir el colesterol es actualmente el LDL-c mediante el empleo de estatinas, fármacos inhibidores del enzima hidroximetilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa, como se ha demostrado en múltiples metaanálisis.<sup>87-90</sup>

**Tabla 1.4. Clasificación del colesterol total y colesterol LDL según el ATP III.**

Colesterol Total (mg/dl)		Colesterol LDL (mg/dl)	
< 200	Deseable	< 100	Óptimo
200- 239	Límite alto	100 - 129	Casi óptimo
≥ 240	Alto	130 - 159	Límite alto
		160 - 189	Alto
		≥ 190	Muy alto

ATP: Adult Treatment Panel.

De manera contraria al LDL-c, los bajos niveles de HDL-c se relacionan con incremento de morbimortalidad por CI<sup>73,91,92</sup> y los niveles elevados actúan como un factor protector. Dicha relación se mantiene en consistentes estudios epidemiológicos y análisis prospectivos, tras ajustarse y corregirse para otras variables de riesgo en análisis multivariante<sup>93,94</sup>. Asimismo, los niveles elevados de HDL-c actúan como un factor protector. El mecanismo no es del todo conocido, pero en modelos in vitro el HDL-c parece promover la salida de colesterol fuera de las células espumosas presentes en lesiones ateroscleróticas (transporte reverso)<sup>95</sup>. Otros estudios confieren al HDL-c propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que protegen contra la aterosclerosis<sup>96-98</sup>.

Algunas causas identificables de HDL-c bajo serían: elevados niveles de TG, sobrepeso y obesidad, sedentarismo, tabaquismo, elevada ingesta de carbohidratos, DM tipo 2 (DM2), fármacos (betabloqueantes, esteroides y progestágenos) y factores genéticos<sup>99,100,101</sup>. Aproximadamente un 50% de la variabilidad en el HDL-c sérico se debe a factores genéticos y el otro 50% al resto de los enumerados anteriormente.

Actualmente se consideran *bajos niveles* de HDL-c los que se encuentran por debajo de 40 mg/dl (tanto en hombres como en mujeres) y *altos niveles* los que se encuentran por encima de 60 mg/dl<sup>72</sup>. No está claro que actuar sobre el HDL-c como diana terapéutica aumentando sus niveles reduzca el riesgo de CI. Modificar aquellos factores que reducen sus niveles en sangre (obesidad, sedentarismo, tabaquismo) probablemente proporcione más beneficio que el debido al aumento de HDL-c per se<sup>72</sup>.

En cuanto al resto de lípidos, los TG se han relacionado con un aumento en la incidencia de CI, sin embargo, en los análisis multivariante no se han identificado como un factor de riesgo independiente. El metabolismo de las lipoproteínas está integralmente vinculado, por lo que niveles elevados de TG pueden confundirse con correlaciones significativas con los niveles de colesterol total, LDL-c y HDL-c. Además, otros FRCV como la obesidad, HTA, DM y tabaquismo, también se han interrelacionado con los niveles de TG y otros FRCV emergentes (resistencia a la insulina [RI], intolerancia a la glucosa y estado protrombótico)<sup>102</sup>. Es por ello que individuos que presentan cifras elevadas de TG, presentan también un incremento del riesgo de CI, aunque no pueda ser explicado independientemente por las cifras de TG. Existe un interés renovado por demostrar que los TG son un FRCV independiente<sup>103,104</sup>. Esta independencia sugiere que algunos TG ricos en lipoproteínas son aterogénicos. De hecho, las principales candidatas a formar parte de dichos TG son las denominadas lipoproteínas residuales (VLDL e IDL). Algunos trabajos sugieren que estas lipoproteínas residuales son un fuerte predictor de aterosclerosis coronaria y CI<sup>102,105-108</sup>. Aunque se han desarrollado varios métodos para identificar las lipoproteínas residuales, la mayoría no son aplicables en la práctica clínica habitual. La medida del VLDL-c es lo que actualmente más se aproxima a la medida de las lipoproteínas residuales. De hecho, el VLDL-c, como marcador de lipoproteínas residuales, se ha convertido en una

potencial diana para la terapia hipolipemiente. Esta diana es denominada colesterol “no HDL” en pacientes con elevado nivel de TG (> 200 mg/dl) y equivale al VLDL-c + LDL-c (cuando es calculado también incluye a las IDL). De tal forma que el objetivo de colesterol “no HDL” será 30 mg/dl más elevado que el de LDL-c y se considera una diana terapéutica secundaria a tener en cuenta por el potencial aterogénico asociado con las lipoproteínas residuales en pacientes con hipertrigliceridemia<sup>72</sup>.

### 1.1.3.2. PRESIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

Históricamente se ha puesto mayor énfasis en la presión arterial diastólica (PAD) que en la sistólica (PAS) como predictor de los episodios de morbilidad y mortalidad cardiovascular<sup>110</sup>. Esto se refleja en las guías iniciales del *Joint National Committee*, que no tuvieron en cuenta la PAS y la HTA sistólica aislada en su clasificación de la hipertensión<sup>111,112</sup>. Lo mismo se reflejó también en el diseño de los primeros ensayos clínicos aleatorizados, que basaron casi invariablemente los criterios de selección de pacientes en los valores de la PAD<sup>113</sup>. Sin embargo, diversos estudios observacionales han puesto de manifiesto que la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares mantienen una relación continua tanto con la PAS como con la PAD<sup>110,114</sup>.

La mayoría de los casos de HTA no obedece a una causa única o específica conocida, por lo que la enfermedad recibe el nombre de primaria o esencial<sup>22</sup>. Como sólo en respuesta a un aumento del gasto cardiaco o a una elevación de la resistencia periférica puede desarrollarse una HTA persistente, las alteraciones pueden afectar a uno o varios de los múltiples factores que influyen sobre estas dos variables<sup>22</sup>.

En los últimos años, el concepto de una relación directa sencilla entre el riesgo cardiovascular y las presiones arteriales sistólica y diastólica se ha visto complicado por los resultados de los estudios observacionales que indican que, en los individuos ancianos, el riesgo es directamente proporcional a la PAS y que, para cada valor sistólico dado, la evolución clínica es inversamente proporcional a la PAD<sup>115-117</sup>, con un alto valor predictivo de la presión del pulso (PAS menos PAD)<sup>118-121</sup>. El valor predictivo de la presión del pulso puede variar en función de las características clínicas de los individuos. En el metaanálisis de datos de estudios observacionales más amplio realizado hasta el momento (61 estudios en casi 1 millón de individuos sin una enfermedad cardiovascular manifiesta, de los que un 70% son europeos)<sup>114</sup>, tanto la PAS como la PAD mostraron una predicción independiente y similar para el ictus y la mortalidad coronaria, y la contribución de la presión del pulso fue baja, en especial en los individuos de menos de 55 años de edad. En cambio, en los individuos hipertensos de mediana edad<sup>118,119</sup> y los ancianos<sup>120,121</sup> con factores de riesgo cardiovascular o trastornos clínicos asociados, la presión del pulso mostró un potente valor predictivo de episodios cardiovasculares<sup>118-121</sup>. Se ha propuesto cifras como 50 o 55 mmHg para la presión del pulso<sup>122</sup>, pero no se han establecido valores de corte prácticos que separen la normalidad de los valores anormales para diferentes edades. En la práctica, la clasificación de la hipertensión y la valoración del riesgo deben continuar basándose en la PAS y PAD. Sin embargo, puede utilizarse la presión del pulso para identificar a pacientes ancianos con HTA sistólica que presentan un riesgo especialmente elevado. En estos pacientes, una presión del pulso alta es un indicador de un aumento pronunciado de la rigidez de las grandes arterias y, por lo tanto, de una lesión de órganos avanzada<sup>122</sup>.

La presión arterial tiene una distribución unimodal en la población, así como una relación continua con el riesgo cardiovascular hasta valores sistólicos y diastólicos de tan sólo 110 – 115 y 70 – 75 mmHg, respectivamente<sup>110,114</sup>. Este hecho hace que la palabra hipertensión sea científicamente cuestionable y que su clasificación, basada en valores de corte, sea arbitraria. Sin embargo el uso de dichos valores de corte simplifica el abordaje diagnóstico y terapéutico en la práctica clínica diaria (Tabla 1.5)<sup>109</sup>.

**Tabla 1.5. Definiciones y clasificación de los valores de presión arterial (mmHg).**

<b>Categoría</b>	<b>PAS</b>		<b>PAD</b>
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120 - 129	y/o	80 - 84
Normal alta	130 - 139	y/o	85 - 89
Hipertensión de grado 1	140 - 159	y/o	90 - 99
Hipertensión de grado 2	160 - 179	y/o	100 - 109
Hipertensión de grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	y	≤ 90

PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica.

Si no se tratan, alrededor del 50% de los pacientes hipertensos morirán de CI, el 33% de ACV y el 10 – 15% de insuficiencia renal<sup>22</sup>. La agresividad biológica de determinados niveles de HTA varían de unas personas a otras y la mejor manera de valorar esta tendencia inherente a producir lesiones vasculares es el estudio de determinados órganos diana<sup>22</sup>:

➔ **Afectación ocular.** Tanto la retinopatía hipertensiva como la aterosclerótica provocan de forma evolutiva estrechamiento de las luces arteriolares (grado 1), esclerosis de la adventicia y engrosamiento la pared arterial (grado 2), roturas de vasos pequeños con hemorragias y exudados (grado 3) y, en último término, edema de papila (grado 4). Las alteraciones menores (grados 1 y 2) son proporcionales al riesgo de enfermedad coronaria<sup>123</sup>.

→ **Afectación cardíaca.** La HTA provoca un aumento de la tensión en el miocardio del VI que se manifiesta por rigidez e hipertrofia, que se aceleran con el desarrollo de la aterosclerosis de los vasos coronarios. La combinación de aumento de demanda y disminución de aporte aumenta las probabilidades de CI, determinando una mayor incidencia de IAM, arritmias (en especial fibrilación auricular) e insuficiencia cardíaca<sup>124</sup>.

Las primeras alteraciones en la función cardíaca en la HTA afectan a la función diastólica, con una alteración de la relajación del VI. La hipertrofia ventricular como respuesta al aumento de la poscarga asociada a elevación de la resistencia vascular sistémica puede considerarse necesaria y protectora hasta cierto punto. Sin embargo, pasado ese límite, la hipertrofia concéntrica da lugar a una menor capacidad de vasodilatación coronaria y depresión de la mecánica de la pared ventricular<sup>125</sup>. La mayoría de tratamientos antihipertensivos pueden producir una regresión de la hipertrofia, acompañada de mejoría de la función ventricular y reducción de la morbimortalidad cardiovascular<sup>126,127</sup>. Las alteraciones de la función diastólica y sistólica conducen al desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). La mayoría de los episodios de ICC en hipertensos se asocian a disfunción sistólica con reducción de la fracción de eyección del VI (FEVI), pero alrededor del 40% se asocian a disfunción diastólica con FEVI normal<sup>128</sup>.

→ **Afectación renal.** El aumento continuado de la presión intraglomerular da lugar a lesiones estructurales y funcionales, que a menudo se manifiestan como microalbuminuria<sup>129</sup>. La nefrosclerosis inducida por la HTA acaba produciendo insuficiencia renal, aunque algunos investigadores ponen en duda esta relación y defienden que la lesión renal observada en pacientes hipertensos suele ser

secundaria a una nefropatía subyacente que se agrava cuando el paciente desarrolla HTA.

→ **Afectación cerebral.** La HTA acelera el deterioro cognitivo que acompaña al envejecimiento. Especialmente la PAS es un factor de riesgo importante tanto para el ACV isquémico como para la hemorragia intraparenquimatosa. Las lesiones en la sustancia blanca son una observación habitual en los estudios de resonancia magnética cerebral y se encuentran en el 41% de los pacientes hipertensos asintomáticos de edad media, mientras que la atrofia cerebral es más frecuente después de los 67 años en personas con HTA que normotensas<sup>130,131</sup>.

En cuanto a los niveles objetivo de presión arterial, hay suficiente evidencia para recomendar mantenerlos por debajo de 140 / 90 mmHg, PAS y PAD respectivamente. En publicaciones anteriores se proponía como objetivo una PAS < 130 mmHg en pacientes con DM y algún evento cardiovascular previo<sup>132</sup>. Pero dicha recomendación no se ha visto consistentemente soportada por la evidencia científica, ya que no se puede descartar un fenómeno en “curva J” con niveles de PAS < 130 mmHg. Por tanto, basándonos en la evidencia actual, quizás sea prudente recomendar niveles de presión arterial en rango de 130 – 139 / 80 – 85 mmHg en todos los pacientes con HTA<sup>132</sup>.

### 1.1.3.3. DIABETES

La DM es un grupo de enfermedades metabólicas que se caracterizan por hiperglucemia en relación con defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o en ambos. La hiperglucemia crónica de la DM se asocia con el paso del tiempo a daño, disfunción y fallo de varios órganos, específicamente los ojos, riñones,

nervios, corazón y vasos sanguíneos<sup>133</sup>. Los criterios diagnósticos de la DM han sido modificados en los últimos años. En 1997 se añadieron dos situaciones metabólicas intermedias entre la homeostasis normal de la glucosa y la DM: la intolerancia a la glucosa y la glucemia basal alterada, que son factores de riesgo de DM (prediabetes) y de ECV<sup>134</sup>. En 2009 diferentes sociedades científicas americanas y europeas recomendaron añadir los valores séricos de hemoglobina glicada A1C (HbA1C) como criterio diagnóstico de DM (Tabla 1.6)<sup>133</sup>.

**Tabla 1.6. Criterios diagnósticos de DM y categorías de elevado riesgo para DM (prediabetes).**

<b>DM</b>	Cualquiera de los siguientes: - HbA1C $\geq$ 6.5 %. - Glucemia plasmática basal (tras al menos 8 h de ayuno) $\geq$ 126 mg/dl. - Glucemia plasmática 2 h postsobrecarga oral de 75g de glucosa $\geq$ 200 mg/dl. - Síntomas propios de hiperglucemia y glucemia plasmática $\geq$ 200 mg/dl.
<b>Prediabetes</b>	Cualquiera de los siguientes: - Glucemia plasmática basal 100 – 125 mg/dl ( <i>Glucemia basal alterada</i> ). - Glucemia plasmática 2 h postsobrecarga oral con 75 g de glucosa 140 – 200 mg/dl ( <i>Intolerancia hidrocarbonada</i> ). - Hb A1C 5.7 – 6.4 %

DM: diabetes melitus. HbA1C: hemoglobina glicada. h: horas.

En la DM la aterosclerosis de los vasos coronarios, cerebrales y periféricos aparece a una edad más temprana y con mayor frecuencia que en los individuos no diabéticos y es responsable del 80% de la mortalidad entre los adultos diabéticos<sup>135</sup>. La DM2 se debe a la asociación de RI con variable grado de deficiencia insulínica y supone aproximadamente el 90% de los casos. Es un factor de riesgo independiente de ECV y se asocia a otros como la HTA, dislipemia y obesidad central<sup>136</sup>. Otros factores de riesgo como tabaquismo y sedentarismo también se aplican a los pacientes con DM. El riesgo de enfermedad coronaria aumenta de 2 a 4 veces en la DM2 y el de muerte tras

un IAM es 4 veces mayor. El riesgo aumentado de enfermedad coronaria de los pacientes con DM sin ECV preexistente es similar al que tienen pacientes no diabéticos con antecedentes de ECV. Ello ha dado origen al concepto de que la DM tiene un riesgo equivalente a la ECV, por lo que los pacientes diabéticos deben alcanzar los mismos objetivos terapéuticos de control de presión arterial y de lípidos que los pacientes sin DM con ECV<sup>137</sup>.

La DM tipo 1 (DM1) se debe a la destrucción selectiva de las células  $\beta$  del páncreas por mecanismos autoinmunes y supone aproximadamente el 10% de los casos. Suele tener un patrón lipídico más favorable que la DM2 y menos obesidad. No obstante, los pacientes con DM1 tienen un riesgo cardiovascular más de 4 veces mayor en varones y de 8 veces en mujeres en comparación con la población no diabética<sup>138</sup>. La albuminuria y la HTA son los principales factores de riesgo en estos pacientes. La hipertrigliceridemia es la alteración lipídica más frecuente en la DM1 y juega un papel en el riesgo de ECV<sup>138</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis asociada a la DM se producen en todos los territorios vasculares principales, destacando las arterias coronarias, cerebrales y periféricas (miembros):

➔ **Enfermedad coronaria.** Los diabéticos tienen un riesgo de 2 a 4 veces superior de sufrir enfermedad coronaria. En la población general las mujeres presentan una protección relativa frente al IAM y suelen sufrirlo unos 10 años después que los varones. Sin embargo la DM contrarresta este beneficio cardiovascular en el sexo femenino, aumentando más el riesgo de IAM frente a los varones<sup>139</sup>. Múltiples estudios apoyan la idea de que las complicaciones cardiovasculares agudas y a largo plazo han aumentado de forma importante en los diabéticos. En el estudio OASIS<sup>140</sup> los diabéticos que presentaron angina inestable o IAM sin

onda Q, tuvieron una mayor incidencia de ictus, ICC y muerte durante la hospitalización comparados con los no diabéticos. En el estudio GISSI-2<sup>141</sup> sobre tratamiento trombolítico en pacientes con IAM, se observó que la DM aumentaba el riesgo de muerte un 40% en varones y un 90% en mujeres. Por último, en el estudio SHOCK<sup>142</sup> sobre revascularización precoz en pacientes con un IAM y shock cardiogénico, un 31,1% de los pacientes tenían DM, porcentaje muy superior al observado en la población general.

→ **Enfermedad vascular cerebral.** La prevalencia de DM entre los pacientes que presentan un ictus es triple frente a los controles apareados por edad, y la DM aumenta el riesgo de ictus hasta 4 veces<sup>143</sup>. Los diabéticos presentan una aterosclerosis carotídea más grave en la ecografía y muestran una prevalencia 5 veces mayor de ateroma calcificado en la carótida que los no diabéticos<sup>22</sup>. Asimismo, la DM supone un riesgo especial de ictus en los jóvenes. Una de cada 10 víctimas de ictus tiene menos de 55 años y la DM aumenta el riesgo de ictus en este grupo de edad más de 10 veces<sup>144</sup>. Al igual que en la enfermedad coronaria, el riesgo de ictus en mujeres con DM es mayor que en los varones. La DM también empeora el pronóstico del ictus, duplicando el riesgo de ictus repetido, aumenta el riesgo de demencia asociada al ictus y también la mortalidad, tanto total como secundaria<sup>145</sup>.

→ **Enfermedad arterial periférica.** La DM aumenta la incidencia de enfermedad arterial periférica (EAP) de 2 a 4 veces<sup>146</sup>. Los diabéticos presentan con mayor frecuencia soplos femorales y ausencia de pulsos pedios. La duración de la DM y la gravedad de la hiperglucemia se correlaciona con la prevalencia y gravedad de la EAP<sup>147</sup>. La distribución típica de la EAP en los diabéticos es sobre arterias tibial y peronea, así como femoral y poplítea. La DM también aumenta la

probabilidad de sufrir una isquemia crítica de los miembros, así como el riesgo relativo (RR) de amputación<sup>148</sup>.

Las alteraciones metabólicas que se producen en la DM alteran la función arterial normal y condiciona que las arterias sean susceptibles a la aterosclerosis. Suele asociarse, sobre todo la DM2, a dislipemia (con exceso de ácidos grasos libres y aumento de las VLDL), obesidad e HTA. Además de los FRCV clásicos, los pacientes diabéticos presentan otra serie de alteraciones que los hace más vulnerables a la aterogénesis y ECV<sup>22</sup>:

- Resistencia a la insulina.
- Disfunción endotelial: aumento de sustancias vasoconstrictoras (endotelina-1, angiotensina II) y descenso de vasodilatadoras (óxido nítrico, prostaciclina).
- Alteraciones de la fibrinólisis y estado protrombótico: reducción de la fibrinólisis, activación y agregación plaquetaria.
- Inflamación: liberación de quimiocinas y citocinas.
- Microalbuminuria.
- Hiperhomocisteinemia.
- Alteraciones del lecho vascular y rigidez arterial.

La aterosclerosis y sus complicaciones producen la mayoría de las muertes y gran parte de la discapacidad en los enfermos diabéticos. El tratamiento intensivo de todo el espectro de alteraciones metabólicas, además de la propia hiperglucemia, reduce de forma significativa la frecuencia de complicaciones cardiovasculares<sup>22</sup>.

### 1.1.3.4. SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico, también conocido como síndrome de resistencia a la insulina, es un conjunto de FRCV que frecuentemente se asocia con la DM2. Reaven fue el primero que observó la asociación entre la resistencia a la insulina, obesidad, HTA, DM2, aumento de TG y disminución del HDL-c en plasma<sup>149</sup>. Desde su descripción original, se han referido datos epidemiológicos, clínicos y experimentales que apoyan su asociación con las ECV<sup>150</sup>. Adicionalmente se han añadido otros FRCV no clásicos en la descripción del síndrome, como la inflamación, fibrinólisis alterada y disfunción endotelial. Las causas cardinales de este síndrome son la obesidad/sobrepeso, el sedentarismo y factores genéticos. Algunos individuos están genéticamente predispuestos a la RI. En estas personas, factores adquiridos como el exceso de peso y el sedentarismo, promueven la aparición de RI y síndrome metabólico<sup>151</sup>. El mecanismo exacto por el que la RI causa ECV aún no es bien conocido. Los pacientes con DM2 y RI tienen FRCV que son más aterogénicos que aquellos sin RI y esto está sólo parcialmente relacionado con la obesidad y una distribución anormal de la grasa corporal. Se desconoce si los componentes de este síndrome se desarrollan independientemente los unos de los otros o aparecen desde alteraciones genéticas comunes<sup>152</sup>. En los últimos años se han propuesto diferentes definiciones de síndrome metabólico, algunas parece que se dirigen más a predecir el desarrollo de diabetes y otras al desarrollo de ECV (Tabla 1.7)<sup>72</sup>.

La insulina tiene propiedades vasodilatadoras y antiinflamatorias que deberían proteger de la aterosclerosis. Se han propuesto varios mecanismos para explicar esta controversia<sup>153</sup>. Algunas vías de señalización intracelular pueden seguir respondiendo a la hiperinsulinemia, estimulándose las vías que aumentan la transcripción de genes

implicados en el crecimiento de células como las vasculares o en la síntesis de proteínas de la matriz extracelular.

**Tabla 1.7. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico según el ATP III.**  
(Al menos deben estar presentes tres de ellos)

<b>FACTOR DE RIESGO</b>	<b>NIVELES</b>
Glucemia plasmática en ayunas	> 110 mg/dl
Obesidad abdominal	Perímetro cintura > 102 cm en varones y > 88 en mujeres
Triglicéridos	> 150 mg/dl
HDL-colesterol	< 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres
Presión arterial	> 130/85 mmHg

ATP: Adult Treatment Panel.

En sujetos sanos la insulina tiene efecto vasodilatador a través de mecanismos dependientes del óxido nítrico. Regula la enzima NOS (óxido nítrico sintasa) y esta acción puede estar alterada en sujetos insulínresistentes, alteración que puede ser atribuida a una inadecuada capacidad del endotelio para producir óxido nítrico o a una inactivación del óxido nítrico<sup>154</sup>. Dicho compuesto tiene un papel crítico en el mantenimiento de la salud vascular, por lo que esta alteración puede explicar parte del aumento de ECV en el síndrome metabólico<sup>155</sup>.

La morbimortalidad cardiovascular está aumentada en sujetos obesos independientemente de otros factores de riesgo. La mayoría de pacientes con DM2 tienen obesidad (índice de masa corporal >30 Kg/m<sup>2</sup>)<sup>156</sup>. A su vez el grado de obesidad y la distribución del tejido adiposo son factores que predisponen a la aparición de DM2. La RI es muy frecuente en sujetos obesos, pero también algunos individuos no obesos presentan RI, así como otros factores propios del síndrome metabólico. La distribución de la grasa corporal predice mejor que la masa grasa corporal la RI y el riesgo

cardiovascular. La RI, DM2 e HTA se asocian más con una distribución central de la grasa que con un aumento general de la masa grasa. La circunferencia de la cintura sirve como marcados de grasa intraabdominal y se correlaciona con los niveles de insulina y de RI<sup>157</sup>.

El aumento de ácidos grasos libres circulantes puede tener un papel etiológico en el desarrollo de la RI<sup>158</sup>. Los pacientes con DM2 tienen un aumento de la prevalencia de alteraciones lipídicas. Lo más característico es la hipertrigliceridemia y la disminución de HDL-c. Los ácidos grasos libres liberados desde los adipocitos, en particular de la grasa intraabdominal, son transportados hasta el hígado, donde estimulan la síntesis de TG y secreción de VLDL, que se intercambian con ésteres de colesterol desde HDL, resultando en una disminución del HDL-c en plasma<sup>158</sup>.

En cuanto a la HTA esencial, se asocia frecuentemente con este síndrome. La insulina plasmática en ayunas está elevada en algunos sujetos hipertensos y la sensibilidad a la insulina está disminuida. Se han propuesto múltiples mecanismos por los que la RI puede causar HTA: resistencia a la vasodilatación mediada por insulina, disfunción endotelial, hiperactividad de sistema nervioso simpático, retención de sodio, aumento de la sensibilidad vascular al efecto vasoconstrictor de las aminas presoras, aumento de la actividad del factor de crecimiento vascular permitiendo una proliferación de las células musculares lisas<sup>159</sup>.

Todos los factores que constituyen el síndrome metabólico han de convertirse en diana terapéutica para reducir al máximo el riesgo de ECV. Pero lo más efectivo, seguro, preferido por los clínicos y que ha demostrado reducir la RI es la reducción de peso en personas con sobrepeso/obesidad y el incremento de la actividad física. Estas dos variables contribuyen en gran medida al control del resto de factores de riesgo (TG, HDL y presión arterial)<sup>160</sup>.

### 1.1.3.5. TABACO Y OTRAS DROGAS

El consumo de cigarrillos continúa siendo el FRCV modificable más importante de la CI. Es responsable del 50% de las muertes evitables en individuos fumadores, la mitad de ellas son por ECV<sup>132</sup>. La relación entre el tabaco y la CI es dosis dependiente y afecta tanto a hombres como a mujeres<sup>72</sup>. Estudios observacionales, así como randomizados, sobre el cese de hábito tabáquico en prevención primaria, han revelado importantes reducciones de eventos cardíacos en aquellos individuos que dejaron de fumar<sup>161</sup>. Según el SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation Project), el riesgo de eventos cardiovasculares fatales a 10 años es el doble en individuos fumadores<sup>132</sup>. Sin embargo, mientras que el RR de IAM en fumadores > 60 años es el doble, el RR en fumadores < 50 años es 5 veces mayor que en no fumadores<sup>162</sup>.

Aunque las tasas de tabaquismo están descendiendo en Europa, aún es muy común sobre individuos que han recibido una pobre educación, así como en áreas de bajo nivel socioeconómico. En el EUROASPIRE III<sup>163</sup> el 30% de los participantes eran fumadores hasta el momento de su evento coronario y ello había descendido a la mitad después de una mediana de 1,5 años. Los investigadores también observaron una infrautilización de los tratamientos basados en la evidencia para abandonar el uso del tabaco.

Históricamente, el tabaco era consumido principalmente por los hombres, pero en los últimos años las mujeres han alcanzado o incluso superado el nivel de tabaquismo en muchas regiones. El riesgo asociado a fumar es proporcionalmente mayor en mujeres que en hombres<sup>163</sup>. Esto podría estar relacionado con las diferencias en el metabolismo de la nicotina, siendo más rápido en mujeres que en hombres,

especialmente las que toman anticonceptivos orales, debido a un efecto sinérgico en cuanto a la capacidad aterotrombótica<sup>164</sup>.

El riesgo asociado con el tabaquismo está principalmente relacionado con la cantidad de tabaco consumida al día, mostrando una clara relación dosis-respuesta sin existir un límite bajo el cual no haya efecto deletéreo. La evidencia muestra que el fumador pasivo también tiene un elevado riesgo de CI. Concretamente un individuo no fumador que conviva con un fumador, presenta un incremento del riesgo de CI del 30%<sup>165</sup>.

Aunque los mecanismos por los cuales el tabaco incrementa el riesgo de aterosclerosis no son totalmente conocidos, está claro que favorece los fenómenos de aterosclerosis y trombosis. Junto con los efectos agudos indeseables sobre la presión arterial, el tono simpático y la reducción del aporte de oxígeno al miocardio, el tabaquismo de larga duración podría potenciar la oxidación de LDL-c y alterar la vasodilatación coronaria dependiente del endotelio y relacionada con el óxido nítrico<sup>166</sup>. La oxidación de LDL-c activa la cascada de la inflamación sobre la pared arterial por estimulación de la adhesión de monocitos. El tabaco también se asocia a agregación plaquetaria espontánea, así como aumento en la concentración de fibrinógeno, aumentando el riesgo de trombosis. En estudios experimentales, algunos de estos efectos son total o parcialmente reversibles en poco periodo de tiempo. Una respuesta bifásica del cese del hábito tabáquico es compatible con el doble efecto del mismo, agudo y reversible sobre la homeostasis y estabilidad de la placa, y otro más prolongado sobre la formación de la placa aterosclerótica<sup>167</sup>. Este último efecto parece no ser totalmente reversible y, de hecho, los fumadores nunca alcanzarán un riesgo cardiovascular tan bajo como los individuos que nunca han fumado<sup>132</sup>.

Los beneficios del abandono del tabaco han sido extensamente documentados. Dejar de fumar tras un IAM es potencialmente la medida preventiva más efectiva. Un metaanálisis de 20 estudios de cohortes sobre el cese de tabaco tras IAM mostraron un beneficio en la mortalidad de 0.64 (intervalo de confianza al 95% [0.58 – 0.71]), comparado con los que continuaban fumando<sup>168</sup>. También se ha documentado en estudios randomizados<sup>169,170</sup>. La evidencia actual sitúa en unos 10 – 15 años el tiempo que tarda un fumador en reducir el riesgo de ECV hasta casi el de un individuo que nunca ha fumado, aunque nunca llega a estar al mismo nivel<sup>132</sup>. Dejar de fumar debe fomentarse en todos los fumadores. No existe límite de edad para beneficiarse del abandono del tabaco. Los individuos no fumadores de alto riesgo cardiovascular y aquellos con ECV establecida deberían ser advertidos sobre el efecto de ser fumador pasivo y evitar su exposición. Las medidas de salud pública tales como prohibición de fumar en determinados lugares públicos, aumento de impuestos y la acción de los medios de comunicación, suponen una ayuda eficaz tanto en la prevención como en el cese del consumo de tabaco<sup>132</sup>.

Otra droga con un importante potencial para provocar enfermedad coronaria, sobre todo IAM, es la cocaína. El creciente aumento del consumo de cocaína en los últimos años ha convertido a España en uno de los países más consumidores, junto a Estados Unidos y Reino Unido. Según el Informe Mundial sobre las Drogas del año 2009 publicado por la ONU, un 1,4% de la población de Europa occidental entre 15 y 64 años y un 3% de la española son consumidores de cocaína. Estos datos se acentúan en determinados grupos de edad, como los estudiantes de secundaria, entre los que el consumo de esta droga en España se ha multiplicado por cuatro en los últimos 10 años<sup>171-173</sup>. El dolor torácico es la complicación más frecuente tras el consumo de cocaína, estando presente en el 40% de los individuos que acuden a los servicios de

urgencias tras un consumo de cocaína. Aunque los datos reportados sobre tasas de IAM varían ampliamente (1 – 31%),<sup>174</sup> aquellos estudios diseñados específicamente para determinar la tasa de IAM en relación al consumo de cocaína son aproximadamente del 6%, uno de cada cuatro IAM en individuos entre 18 y 45 años pueden estar relacionados con el uso de cocaína<sup>175,176</sup>.

La fisiopatología del IAM secundario al consumo de cocaína es multifactorial. La cocaína bloquea la recaptación de noradrenalina y dopamina a nivel presináptico, causando acumulación de catecolaminas y un potente efecto simpaticomimético dosis-dependiente (aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca)<sup>177</sup>. También produce un aumento de la tensión parietal en la pared ventricular, dando lugar junto con lo anteriormente descrito, a un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno. El consumo de pequeñas dosis de cocaína también ha sido relacionado con vasoconstricción coronaria. Ésta es más acentuada en individuos con enfermedad coronaria previa. La asociación de cocaína y consumo de tabaco es muy frecuente en individuos jóvenes, lo que resulta en mayor aumento de frecuencia cardíaca y mayor vasoconstricción<sup>177</sup>. El consumo de cocaína también se ha asociado con activación plaquetaria, que conduce a adhesión, agregación y desarrollo de trombosis coronaria, incluso en presencia de arterias coronarias sin lesiones ateroscleróticas<sup>178</sup>. Además de actuar sobre las plaquetas, la cocaína aumenta la concentración del inhibidor del activador del plasminógeno, aumentando así la tendencia a la trombosis<sup>179</sup>. Por último, los consumidores de cocaína presentan niveles más elevados de proteína C reactiva, factor de von Willebrand y fibrinógeno.

La cocaína, por tanto, puede causar isquemia miocárdica e IAM por diferentes mecanismos, los cuales están interrelacionados: (1) aumento de demanda miocárdica de oxígeno por aumento de la frecuencia cardíaca, presión arterial y contractilidad; (2)

disminución del aporte de oxígeno por vasoconstricción coronaria; (3) estado protrombótico por activación plaquetaria y desequilibrio entre factores procoagulantes y anticoagulantes; (4) aterosclerosis acelerada que da lugar a enfermedad coronaria prematura en individuos jóvenes<sup>177</sup>.

## **1.2. SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

### **1.2.1. DEFINICIÓN**

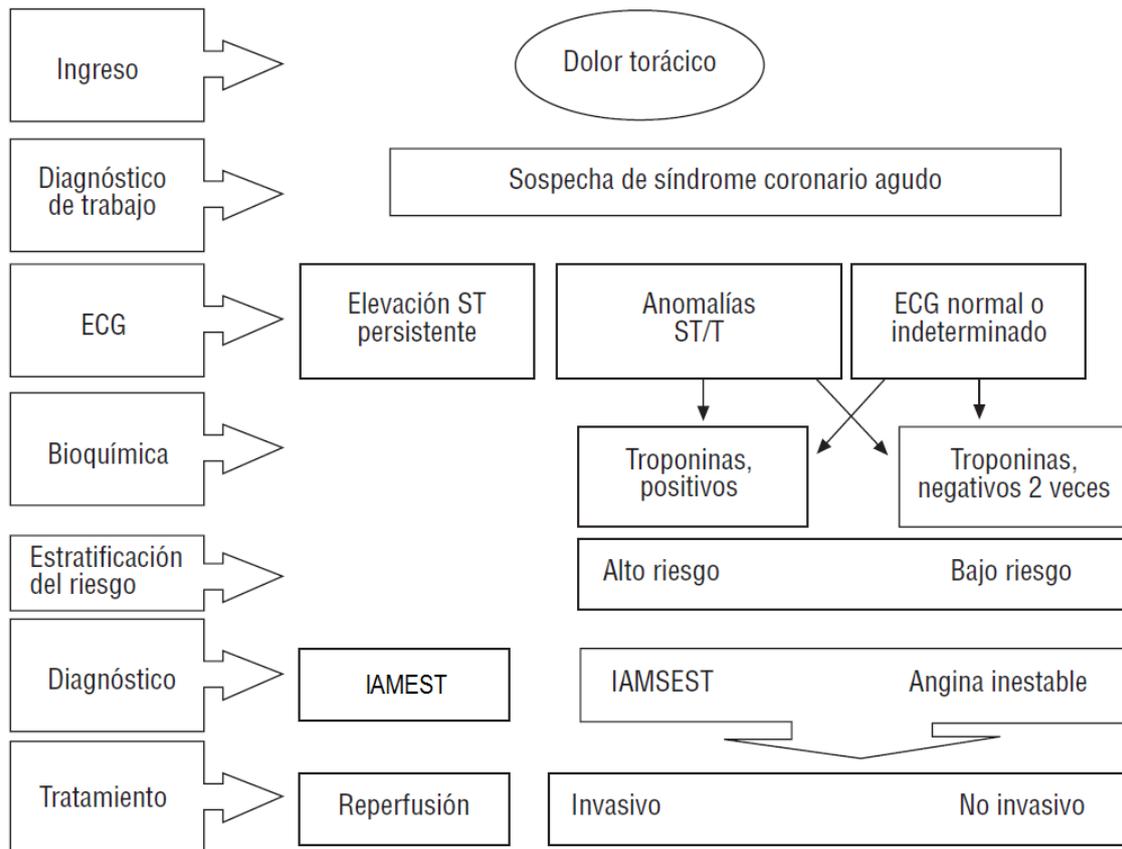
La presentación clínica de la CI incluye la isquemia silente o asintomática, angina de pecho estable, angina inestable, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y muerte súbita. Los pacientes con dolor torácico representan un porcentaje elevado de los individuos que acuden a un servicio de urgencias en Europa. Supone un reto diagnóstico diferenciar aquellos que presentan un SCA de entre toda la proporción de pacientes con sospecha de dolor torácico de origen cardíaco, especialmente en aquellos casos en los que los síntomas o hallazgos electrocardiográficos no son totalmente claros.

Está bien establecido que los pacientes con SCA en sus diferentes presentaciones clínicas comparten un sustrato fisiopatológico común. Las observaciones patológicas, angiográficas y biológicas han demostrado que la rotura o la erosión de la placa aterosclerótica, con los distintos grados de complicaciones trombóticas y embolización distal, que dan lugar a una perfusión miocárdica deficitaria, son el mecanismo fisiopatológico básico de la mayoría de los SCA.

El síntoma principal que pone en marcha la cascada diagnóstica y terapéutica es la aparición de dolor torácico, pero la clasificación de los pacientes se basa en el electrocardiograma (ECG). Se puede distinguir dos categorías de pacientes:

1) Pacientes con dolor torácico agudo típico y elevación persistente (> 20 min) del segmento ST. Esta entidad se denomina SCA con elevación del segmento ST (SCACEST) y generalmente refleja una oclusión coronaria aguda total. En la mayoría de estos pacientes se desarrollará en último término un IAMEST. El objetivo terapéutico es una reperfusión rápida, completa y sostenida mediante angioplastia primaria o tratamiento fibrinolítico<sup>18</sup>.

2) Pacientes con dolor torácico agudo pero sin elevación persistente del segmento ST. Suelen tener una depresión persistente o transitoria del segmento ST o una inversión de las ondas T, ondas T planas, seudonormalización de las ondas T o ausencia de cambios en el ECG cuando se presentan los síntomas. La estrategia inicial en estos pacientes es aliviar la isquemia y los síntomas, monitorizar al paciente con ECG seriados y repetir las determinaciones de los marcadores de necrosis miocárdica. En el momento de la aparición de los síntomas, el diagnóstico del SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) se concretará, según el resultado obtenido a partir de la determinación de las troponinas, en IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST), cuando existe elevación de troponinas, o angina inestable, cuando no existe elevación de troponinas (Figura 2.1). En algunos pacientes, se excluirá la cardiopatía isquémica como causa de los síntomas. El manejo terapéutico estará guiado por el diagnóstico final.



**Figura 2.1. Algoritmo diagnóstico de los síndromes coronarios agudos.**

ECG: electrocardiograma. IAMEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST

## 1.2.2. FISIOPATOLOGÍA

La aterosclerosis es una enfermedad fibroproliferativa, inmunoinflamatoria y multifocal crónica de las arterias de tamaño mediano o grande, causada principalmente por una acumulación lipídica<sup>180</sup>. La enfermedad arterial coronaria (EAC) incluye dos procesos distintos: un proceso constante y apenas reversible que produce un estrechamiento luminal (aterosclerosis) gradual y lento, en décadas, y un proceso dinámico y potencialmente reversible, que modifica la progresión lenta hacia una forma súbita e impredecible que causa una rápida oclusión coronaria parcial o completa (trombosis, vasoespasmos o ambos). Por lo tanto, las lesiones coronarias sintomáticas contienen una mezcla variable de aterosclerosis crónica y trombosis aguda. Puesto que

la naturaleza exacta de esta mezcla no se conoce en cada paciente, a menudo se utiliza el término aterotrombosis. Generalmente la aterosclerosis predomina en las lesiones que originan la angina estable crónica, mientras que la trombosis es el componente esencial de las lesiones que desencadenan los SCA<sup>180</sup>. Los SCA son una manifestación de la aterosclerosis que pone en riesgo la vida del paciente y normalmente se precipita por la aparición de una trombosis aguda, inducida por la rotura o la erosión de una placa aterosclerótica, con o sin vasoconstricción concomitante, que produce una reducción súbita y crítica del flujo sanguíneo. En el complejo proceso de rotura de una placa se ha demostrado que la inflamación es un elemento fisiopatológico clave. En casos esporádicos, los SCA pueden tener una etiología no aterosclerótica, como en la arteritis, el traumatismo, la disección espontánea, la tromboembolia, las anomalías congénitas, el consumo de cocaína y las complicaciones del cateterismo cardiaco. Algunos de los elementos clave de la fisiopatología de esta enfermedad son:

**1) La placa vulnerable.** La aterosclerosis no es un proceso lineal y continuo, sino más bien una enfermedad con fases alternativas de estabilidad e inestabilidad. Los síntomas súbitos e imprevistos parecen estar relacionados con la rotura de la placa. Las placas que tienen mayor propensión a la inestabilidad y la rotura tienen un núcleo lipídico grande, baja densidad de células musculares lisas, alta concentración de células inflamatorias y una delgada cápsula fibrosa que recubre el núcleo lipídico, en contraste con las placas estables<sup>181</sup>. La vulnerabilidad de la placa puede depender también del estrés circunferencial de la pared, la localización y el tamaño de la placa y el impacto del flujo contra la superficie luminal de la placa. Además de la rotura de la placa, la erosión de la placa es otro de los mecanismos subyacentes en los SCA. Cuando ocurre la erosión, el trombo se adhiere a la superficie de la placa, mientras que en los casos de

rotura de la placa el trombo afecta a las capas más profundas que se encuentran bajo el núcleo lipídico. Este fenómeno puede contribuir al crecimiento y la progresión rápida de la placa cuando el trombo queda modificado por el remodelado positivo. Normalmente, la cápsula fibrosa contiene una alta concentración de colágeno de tipo I y puede resistir grandes tensiones sin llegar a romperse. A pesar de esto, se trata de una estructura dinámica, que se encuentra en un equilibrio continuo entre la síntesis de colágeno modulada por factores de crecimiento y su degradación por proteasas procedentes de los macrófagos activados. La apoptosis de las células musculares lisas también puede debilitar el tejido capsular y favorecer la rotura de la placa. La infiltración de macrófagos está bien demostrada en estudios anatomopatológicos. La proporción de macrófagos en las placas rotas es 6 a 9 veces mayor que en las placas estables. Es característica la presencia de linfocitos T activados en el lugar de la rotura de la placa, que pueden liberar diversas citocinas capaces de activar los macrófagos y promover la proliferación de las células musculares lisas<sup>182</sup>. Estas células pueden producir proteasas que digieren la matriz extracelular y favorecer también así la rotura de la placa.

**2) Trombosis coronaria.** El papel fundamental de la trombosis en el desarrollo de los SCA se ha demostrado ampliamente a partir de datos de autopsias y por detección angiográfica y angioscópica de los trombos en el lugar de la lesión causal<sup>183</sup>. Además, la detección de marcadores de la generación de trombina y de la activación plaquetaria y la evidencia de mejoría con los tratamientos antitrombóticos, han contribuido a nuestra comprensión del papel de la trombosis en los SCA. La trombosis coronaria en los SCA se suele desarrollar en el lugar de la placa vulnerable. El núcleo lipídico expuesto tras la rotura de la placa es muy trombogénico y tiene una elevada concentración de factor tisular<sup>184</sup>. La trombosis se induce en el lugar de la rotura o erosión de la placa y puede

conducir a cambios rápidos en el grado de estenosis que pueden causar una oclusión total o subtotal del vaso. El trombo es rico en fibrina y completamente oclusivo en los casos de IAMEST, mientras que es rico en plaquetas y parcial o intermitentemente oclusivo en los SCASEST. La trombolisis espontánea puede explicar la intermitencia de episodios de oclusión/suboclusión vascular trombótica y la consecuente isquemia transitoria. Un trombo rico en plaquetas en el lugar de la rotura de la placa puede fragmentarse en partículas pequeñas que, a su vez, pueden embolizar y ser arrastradas hasta ocluir arteriolas y capilares. Estos émbolos plaquetarios pueden causar pequeñas áreas de necrosis en el miocardio irrigado por el vaso de origen, con lo que produce la liberación de marcadores de necrosis miocárdica.

**3) Disfunción endotelial vasodilatadora.** Cambios menores en el tono coronario pueden afectar de forma importante al riego sanguíneo miocárdico y causar un flujo insuficiente durante el ejercicio o el reposo. El vasoespasmo ocurre sobre todo en el lugar donde se encuentran las placas ateroscleróticas, en las que las plaquetas y los trombos intracoronarios liberan localmente sustancias vasoconstrictoras como la serotonina, el tromboxano A<sub>2</sub> y la trombina. Se ha demostrado que el endotelio es un órgano multifuncional cuya integridad es esencial para la modulación normal del tono vascular. La disfunción endotelial está ligada al pronóstico y se desenmascara por la vasoconstricción inducida por acetilcolina y metacolina<sup>185</sup>. El prototipo de obstrucción coronaria dinámica como causa de SCA es la angina variante de Prinzmetal. En este caso el vasoespasmo coronario es el principal determinante de una abrupta reducción del flujo y suele ocurrir en los puntos de estenosis crítica o subcrítica.

**4) Mecanismos secundarios.** Diversos mecanismos extracardiacos pueden causar un aumento crítico en el consumo miocárdico de oxígeno por encima del umbral de suministro, lo que facilitaría la aparición de un episodio de SCA con o sin estenosis coronaria preexistente. Los mecanismos relacionados con un aumento del consumo miocárdico de oxígeno son la fiebre, la taquicardia, la tirotoxicosis, el estado hiperadrenérgico, la aparición de un estrés emocional súbito y el aumento de la poscarga del VI (HTA, estenosis aórtica), mientras que los relacionados con una disminución de la liberación de oxígeno en el miocardio son la anemia, la metahemoglobinemia y la hipoxemia. Se ha demostrado que algunos desencadenantes, como los disgustos, el ejercicio físico vigoroso, la falta de sueño o comer en exceso, pueden precipitar el inicio de un SCA<sup>186</sup>.

**5) Daño miocárdico.** Los estudios anatomopatológicos en pacientes con SCASEST muestran un amplio espectro de hallazgos en el miocardio irrigado por el vaso afectado. El miocardio puede ser normal o puede haber diversos grados de necrosis. En algunos pacientes se ha demostrado la existencia de áreas focales de necrosis celular rodeadas de inflamación en el miocardio irrigado por la arteria afectada, lo que se ha atribuido a episodios repetidos de embolización trombótica<sup>180</sup>. En la práctica clínica, este daño menor sólo puede detectarse por la elevación de la troponina T cardíaca o de la troponina I, y se ha clasificado como infarto de miocardio según la Tercera Definición Universal de Infarto de Miocardio de la ESC/ACCF/AHA/WHF<sup>187</sup>. Este concepto tiene importancia clínica, ya que de él se derivan implicaciones prácticas en el pronóstico a corto plazo y la elección del tratamiento.

### 1.2.3. MANEJO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

En los SCA, el diagnóstico y la estratificación del riesgo están estrechamente ligados. Durante el proceso diagnóstico de los SCA y la exclusión de diagnósticos diferenciales, el riesgo se evalúa repetidamente y sirve como guía para el manejo terapéutico. Los pacientes con SCASEST tienen un elevado riesgo de IAM, recurrencia de IAM o muerte. El riesgo no debe ser entendido como dicotomía, sino más bien como un continuo desde los pacientes de riesgo muy elevado hasta los pacientes de bajo riesgo. La presentación clínica de los SCASEST incluye una gran variedad de síntomas. Tradicionalmente se han distinguido varias presentaciones clínicas<sup>188</sup>:

- ➔ Dolor anginoso prolongado (> 20 minutos) en reposo.
- ➔ Angina grave de nueva aparición (clase III de la CCS [Canadian Cardiovascular Society]<sup>189</sup>).
- ➔ Desestabilización reciente de una angina previamente estable con características de angina de clase  $\geq$  III de la CCS.
- ➔ Angina post-IAM.

#### Herramientas diagnósticas

**1) Evaluación física.** La exploración física frecuentemente es normal. Los signos de insuficiencia cardíaca o inestabilidad hemodinámica deben acelerar el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes. Un objetivo importante de la evaluación física es excluir las causas no cardíacas del dolor torácico y los trastornos cardíacos no isquémicos (embolia pulmonar, disección aórtica, pericarditis, valvulopatía, etc) o

causas potencialmente extracardiacas, como las enfermedades pulmonares agudas (neumotórax, neumonía, derrame pleural, etc).

**2) ECG de reposo de 12 derivaciones.** Es la herramienta diagnóstica de primera línea en la evaluación de pacientes con sospecha de SCASEST. Se debe realizar en los primeros 10 minutos después del primer contacto médico desde la llegada del paciente a urgencias. En ausencia de elevación del segmento ST, se debe obtener registros adicionales mientras el paciente está sintomático y compararlos con los registros obtenidos durante la fase asintomática. Los registros de ECG deben repetirse por lo menos a las 6 y 24 horas y en caso de recurrencia de dolor torácico/síntomas. Los cambios en el segmento ST y en la onda T del ECG son indicios de EAC. El número de derivaciones que presentan depresión del segmento ST y la magnitud de la depresión indican el alcance y la gravedad de la isquemia y se correlaciona con el pronóstico<sup>190</sup>. Hay que subrayar que un ECG completamente normal no excluye la posibilidad de SCASEST. En diversos estudios, alrededor de un 5% de los pacientes con un ECG normal que fueron dados de alta de urgencias presentaban un IAM o una angina inestable<sup>191</sup>.

**3) Marcadores bioquímicos.** Reflejan distintos aspectos fisiopatológicos de los SCASEST, tales como el daño celular miocárdico menor, la inflamación, la activación plaquetaria o la activación neurohormonal. La concentración de troponina T o troponina I son los marcadores de daño miocárdico preferidos porque son más específicos y más sensibles que las enzimas cardiacas tradicionales, como la creatincinasa (CPK) o su isoenzima MB (CPK-MB). Son el mejor biomarcador para predecir el resultado clínico a corto y largo plazo en relación al IAM y la muerte<sup>192</sup>. Se considera que, en el contexto

de un SCA, la elevación de las troponinas cardiacas refleja una necrosis celular miocárdica irreversible que normalmente resulta de la embolización distal de trombos ricos en plaquetas desde el lugar de la rotura de la placa. En pacientes con IAM se produce un aumento inicial de las troponinas en la sangre periférica que ocurre a las 3 – 4 horas. La concentración de troponinas puede permanecer elevada hasta 2 semanas debido a la proteólisis del aparato contráctil. Una única determinación de troponinas negativa cuando el paciente llega al hospital no es suficiente para descartar una elevación y se debe realizar determinaciones a las 6 y 12 horas del ingreso y tras cualquier episodio posterior de dolor torácico grave<sup>193</sup>.

En cuanto a marcadores neurohormonales, los péptidos natriuréticos tales como los péptidos de tipo B (BNP) o su fragmento N-terminal prohormonal (NT-proBNP), son marcadores altamente sensibles y muy específicos para la detección de la disfunción ventricular izquierda. Asimismo, la proteína C reactiva medida por análisis de alta sensibilidad es el marcador de inflamación que se ha estudiado más ampliamente y que tiene relación con las mayores tasas de episodios adversos. Sin embargo, marcadores neurohormonales y de inflamación son marcadores de pronóstico a largo plazo, con poco valor para la estratificación inicial del riesgo y, por lo tanto, para la elección de la estrategia terapéutica inicial en los SCASEST<sup>188</sup>.

**4) Ecocardiografía.** Debe realizarse de forma sistemática, ya que la función sistólica ventricular izquierda es una variable pronóstica importante en estos pacientes. Además, se puede realizar un diagnóstico diferencial de estenosis aórtica, disección aórtica, embolia pulmonar o miocardiopatía hipertrófica<sup>194</sup>.

**5) Anatomía coronaria.** Las técnicas de imagen proporcionan una información relevante sobre la EAC y su severidad. El estándar sigue siendo la angiografía coronaria invasiva convencional. Los pacientes con enfermedad multivaso y los que tienen una estenosis del tronco principal son los que presentan más riesgo de episodios cardíacos mayores<sup>188</sup>. La evaluación angiográfica de las características y la localización de la lesión causal, así como otras posibles lesiones, es esencial cuando se considera la posibilidad de revascularización. Las lesiones complejas, largas, altamente calcificadas, con angulaciones y tortuosidades extremas del vaso son indicadores de riesgo.

#### Estratificación del riesgo

Se han desarrollado y validado diversas clasificaciones para la estratificación del riesgo en grandes poblaciones de pacientes. Dicha estratificación servirá de guía en la estrategia terapéutica del paciente (manejo conservador o invasivo). Las más ampliamente usadas en la actualidad son las clasificaciones de riesgo GRACE (the Global Registry of Acute Coronary Events)<sup>195,196</sup> y TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)<sup>197</sup>.

La clasificación de riesgo GRACE se basa en una población grande no seleccionada de un registro internacional del espectro completo de pacientes con EAC. Los factores de riesgo se derivaron como un factor predictor independiente para las muertes intrahospitalarias y muertes después del alta a los 6 meses. En el cálculo se han incluido variables clínicas, de ECG y de laboratorio fáciles de evaluar, como la edad, la frecuencia cardíaca, la PAS, la concentración sérica de creatinina, la clase Killip en el momento del ingreso, la depresión del segmento ST y la elevación de los biomarcadores cardíacos, así como la parada cardíaca (Tabla 2.1)<sup>188</sup>. Los modelos del estudio

GRACE<sup>196</sup> tienen muy buen poder discriminativo, sin embargo, su complejidad requiere herramientas especiales (gráficos, tablas o programas de ordenador) para establecer el riesgo a la cabecera del paciente. La clasificación de riesgo GRACE está recomendada como la clasificación de preferencia para aplicar en el momento del ingreso y del alta en la práctica clínica diaria.

**Tabla 2.1. Mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses tras el alta según la clasificación de riesgo GRACE.**

<b>Categoría de riesgo</b>	<b>Clasificación de riesgo GRACE</b>	<b>Muertes intrahospitalarias (%)</b>
Bajo	≤ 108	< 1
Intermedio	109-140	1-3
Alto	> 140	> 3
<b>Categoría de riesgo</b>	<b>Clasificación de riesgo GRACE</b>	<b>Muertes hasta 6 meses tras el alta (%)</b>
Bajo	≤ 88	< 3
Intermedio	89-118	3-8
Alto	> 118	> 8

La clasificación de riesgo TIMI procede del estudio TIMI-11B<sup>198</sup> y se aplicó para analizar la eficacia del tratamiento en varios grupos de riesgo. Es menos precisa para la predicción de eventos, pero su simplicidad la ha convertido en una clasificación útil y ampliamente aceptada (Tabla 2.2).

**Tabla 2.2. Clasificación de riesgo TIMI para el SCASEST y porcentaje de eventos en los primeros 14 días.**

Concepto	Puntuación
Edad $\geq$ 65 años	1
Presencia de 3 o más FRCV	1
EAC conocida (estenosis $\geq$ 50 %)	1
Uso de aspirina en los últimos 7 días	1
Angina severa reciente (últimas 24 horas)	1
Elevación de enzimas cardíacas	1
Desviación del segmento ST $\geq$ 0.5 mm	1

Categoría de riesgo	Eventos
Bajo (0-2)	3% de riesgo de muerte o IAM; 5-8% de riesgo de muerte, IAM o necesidad de revascularización urgente.
Intermedio (3-4)	5-7% de riesgo de muerte o IAM; 13-20% de riesgo de muerte, IAM o necesidad de revascularización urgente.
Alto (5-7)	12-19% de riesgo de muerte o IAM; 26-41% de riesgo de muerte, IAM o necesidad de revascularización urgente.

FRCV: factor de riesgo cardiovascular. EAC: enfermedad arterial coronaria. IAM: infarto agudo de miocardio.

Abordaje terapéutico definitivo: estrategia invasiva frente a manejo conservador.

La revascularización en el SCASEST alivia los síntomas, acorta la estancia hospitalaria y mejora el pronóstico. La indicación y momento para la revascularización miocárdica, así como el modo de revascularización (ICP o cirugía de bypass aortocoronario), dependen de diversos factores como condiciones del paciente, categoría de riesgo, comorbilidades y extensión y severidad de las lesiones coronarias. Por ello, la estratificación de riesgo debe realizarse lo más precozmente posible e identificar a aquellos pacientes con alto riesgo, pues son los que más se beneficiarán de un abordaje invasivo precoz (Tabla 2.3)<sup>188</sup>.

**Tabla 2.3. Criterios de alto riesgo con indicación de estrategia invasiva.**

<b>Primarios</b>
- Aumento o caída relevante de enzimas cardíacas
- Cambios dinámicos del segmento ST u ondas T
<b>Secundarios</b>
- DM
- Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min)
- FEVI < 40%
- ICP reciente
- Cirugía de bypass coronario previa
- Puntuación GRACE intermedio-alto riesgo (109-140)

DM: diabetes melitus. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.  
ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

Las diferentes estrategias según la evaluación del riesgo serán<sup>188</sup>:

- ➔ Angiografía coronaria urgente (en menos de 2 horas) en pacientes con angina refractaria junto con cambios dinámicos del segmento ST, insuficiencia cardíaca, arritmias con riesgo vital o inestabilidad hemodinámica.
- ➔ Angiografía coronaria (primeras 72 horas) seguida por revascularización (ICP o cirugía de bypass aortocoronario) en pacientes con características de riesgo intermedio a alto (al menos uno de los criterios de alto riesgo o síntomas recurrentes a pesar de tratamiento médico óptimo).
- ➔ Angiografía coronaria precoz (primeras 24 horas) en pacientes con puntuación de riesgo GRACE > 140 y al menos un criterio primario de alto riesgo.
- ➔ En pacientes de bajo riesgo (ausencia de criterios de alto riesgo, GRACE ≤ 108), debe realizarse una evaluación no invasiva de isquemia inducible antes del alta y, si es positiva, una angiografía coronaria.

El manejo farmacológico del SCA será desarrollado con mayor profundidad en el punto 4 de esta introducción.

#### **1.2.4. MANEJO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST**

El término SCACEST generalmente refleja una oclusión coronaria aguda total y en la mayoría de los casos se desarrolla un IAMEST. El tratamiento de elección en esta situación es la reperfusión y debe estar basado en la implementación de un servicio médico de urgencias que supervise una red de atención médica entre hospitales con distintos niveles de tecnología, conectada por un servicio eficiente de ambulancias. En la actualidad casi un 30% de los pacientes con criterios de reperfusión no reciben tratamiento médico adecuado y menos del 35% de los pacientes tratados con ICPp cumplen los tiempos recomendados por las guías de actuación clínica<sup>199</sup>. Las principales características de dicha red de atención médica son: una definición clara de las áreas geográficas de actuación, protocolos compartidos basados en la estratificación del riesgo y un servicio de transporte con ambulancias (o helicópteros) dotadas de personal y equipos adecuados.

##### Definición de IAM

Según la tercera definición universal de IAM publicada en 2012 por la ESC<sup>187</sup>:

1) Detección de aumento o caída en los valores de biomarcadores cardíacos (preferiblemente troponinas) con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de referencia y con al menos uno de los siguientes:

- ➔ Síntomas de isquemia.
- ➔ Desarrollo de ondas Q patológicas en el ECG.
- ➔ Nuevos cambios en el ST-T del ECG.

- Evidencia en técnica de imagen de pérdida de miocardio viable o anormalidad regional de la contractilidad.
- Identificación de trombo intracoronario por angiografía o autopsia.

2) Muerte cardíaca con síntomas sugerentes de isquemia miocárdica y nuevos cambios en el segmento ST o nuevo bloqueo de rama izquierda, pero la muerte ocurre antes de que los biomarcadores se hayan extraído o se hayan elevado.

3) Trombosis de stent asociada a infarto de miocardio y detectada por angiografía o autopsia en el contexto de isquemia miocárdica y con aumento y/o caída de biomarcadores cardíacos con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de referencia.

### Primer contacto médico y flujo del servicio de urgencias

**1) Diagnóstico inicial y estratificación temprana del riesgo.** Un diagnóstico rápido y la estratificación temprana del riesgo en pacientes que se presentan con dolor torácico agudo son importantes para identificar a los pacientes en los que una intervención temprana puede mejorar los resultados. Por otra parte, cuando se descarte el diagnóstico de IAMEST, la atención puede centrarse en la detección de otras causas cardíacas o no cardíacas de los síntomas, como la disección aórtica, el embolismo pulmonar y la pericarditis. En primer lugar se realizará el diagnóstico de trabajo del IAMEST (Tabla 2.4). Este diagnóstico se basa normalmente en la historia del dolor torácico/malestar que dura 10 – 20 minutos o más y no responde totalmente a la nitroglicerina.

**Tabla 2.4. Diagnóstico de trabajo en pacientes con sospecha de IAMEST.**

<b>Diagnóstico inicial</b>
Historia del dolor torácico/malestar.
Elevación persistente del segmento ST o (sospecha) nuevo bloqueo completo de rama izquierda. Normalmente son necesarios ECG repetidos.
Elevadas concentraciones de marcadores de necrosis miocárdica. No debe esperarse a los resultados para iniciar el tratamiento de reperfusión.
Ecocardiografía bidimensional para descartar isquemia miocárdica aguda severa u otras causas de la angina o el malestar.

IAMEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. ECG: electrocardiograma.

Datos importantes serán una historia previa de enfermedad coronaria y la irradiación del dolor hacia el cuello, la mandíbula inferior o el brazo izquierdo. El dolor puede no ser intenso y, especialmente en pacientes ancianos, son frecuentes otras presentaciones como fatiga, disnea, mareos o síncope. No hay signos físicos individuales de diagnóstico del IAMEST, sin embargo, muchos pacientes presentan una activación del sistema nervioso autónomo (palidez, sudoración), hipotensión o un pulso tenue. Otras características son las irregularidades del pulso, bradicardia o taquicardia, tercer ruido y estertores basales. Se obtendrá un ECG lo antes posible. Incluso en la fase inicial, el ECG no suele ser normal. En caso de IAMEST con nueva o sospecha de nueva presentación de bloqueo completo de rama izquierda, es preciso administrar tratamiento de reperfusión, por lo que se tomarán las medidas necesarias para ello lo antes posible. Sin embargo, en las primeras horas, el ECG puede ser equívoco; incluso en un infarto probado es posible que no se observen las características típicas de la elevación del segmento ST y nuevas ondas Q. Se repetirán los registros electrocardiográficos y, siempre que sea posible, se compararán con registros anteriores. Se iniciará lo antes posible la monitorización electrocardiográfica en todos los pacientes

para detectar arritmias mortales. En pacientes con IAM de evolución lenta o intermitente, se obtendrán ECG seriados para detectar la evolución del mismo. En la fase aguda se toman sistemáticamente muestras de sangre para determinar la presencia de marcadores séricos de necrosis; sin embargo, no se debe esperar a los resultados de estas pruebas para iniciarse el tratamiento de reperfusión. La ecocardiografía bidimensional se ha convertido en una técnica útil a pie de cama para la monitorización de pacientes con dolor torácico agudo. Las alteraciones en la motilidad regional de la pared se presentan a los pocos segundos de la oclusión coronaria, mucho antes que la necrosis. Sin embargo, estas alteraciones no son específicas del IAMEST y pueden deberse a isquemia o a un infarto previo. También es particularmente útil cuando el diagnóstico de IAMEST es incierto y cuando se consideren otras causas para el dolor torácico, como una disección aórtica aguda, derrame pericárdico o embolismo pulmonar. La ausencia de alteraciones en la motilidad de la pared excluye la presencia de isquemia miocárdica importante. Se han identificado la edad avanzada, una clase Killip alta, la frecuencia cardíaca elevada, la PAS baja y la localización anterior del infarto como los predictores independientes de mortalidad temprana más importantes<sup>200</sup>. Por último, destacar la existencia de un síndrome denominado miocardiopatía inducida por estrés o Tako-Tsubo, ya que los síntomas y los hallazgos, que van desde leve dolor torácico a shock cardiogénico, pueden simular un IAM, pero los cambios en el ECG en la presentación suelen ser modestos y no se correlacionan con la gravedad de la disfunción ventricular. Es a menudo provocada por el estrés físico o emocional y se caracteriza, en su forma típica, por la dilatación transitoria medioapical del VI y la disfunción sistólica. Debido a que no existe una prueba específica para descartar un IAM en este contexto, la angiografía de emergencia no debe ser retrasada y mostrará ausencia de estenosis coronaria significativa, así como de trombos intracoronarios<sup>201</sup>.

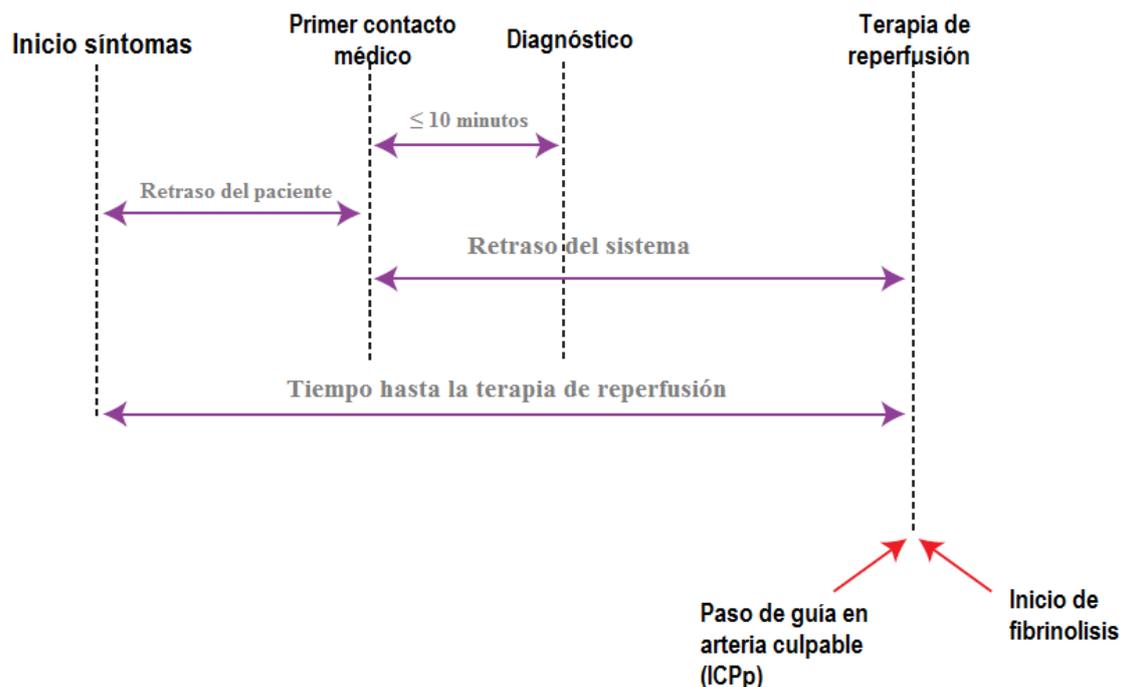
**2) Alivio del dolor, falta de aire y ansiedad.** El alivio del dolor es de suma importancia no sólo por razones humanitarias, sino también porque el dolor se asocia a la activación simpática, la cual causa vasoconstricción y aumenta la carga de trabajo del corazón. En este contexto los analgésicos más utilizados son los opiáceos intravenosos. Entre los efectos secundarios se incluyen náuseas, vómitos, hipotensión con bradicardia y depresión respiratoria. Se pueden administrar antieméticos al mismo tiempo que los opiáceos. La depresión respiratoria puede requerir apoyo ventilatorio. Se administrará oxígeno a los pacientes con falta de aire o que tengan características de insuficiencia cardiaca o shock. La monitorización no invasiva de la saturación de oxígeno en sangre ayuda a decidir sobre la necesidad de administrar oxígeno o, en casos más graves, de dar apoyo ventilatorio. No deben administrarse antiinflamatorios no esteroideos para el alivio del dolor debido a su posible efecto protrombótico. La ansiedad es una respuesta natural al dolor y a las circunstancias que rodean a la presentación de un ataque al corazón. Si el paciente está muy alterado, se considerará la administración de tranquilizantes, aunque en la mayoría de los casos los opiáceos son suficientes.

**3) Parada cardiaca.** Muchas muertes ocurren en las primeras horas tras el IAMEST debido a fibrilación ventricular. Por ello es fundamental la puesta en marcha de una organización que atienda las paradas cardiacas extrahospitalarias, con capacidad para practicar la resucitación cardiopulmonar inmediata y proporcionar desfibrilación temprana, si fuera necesaria, y apoyo vital avanzado y efectivo. La disponibilidad de desfibriladores automáticos externos es un factor clave para el aumento de la supervivencia. En pacientes con parada cardiaca resucitada cuyo ECG muestra una elevación del segmento ST, la estrategia de elección será realizar una angiografía coronaria urgente. Dada la alta prevalencia de oclusión coronaria en este contexto y las

dificultades que existen a veces en interpretar el ECG en pacientes después de una parada cardiaca, la angiografía urgente debe considerarse en aquellos casos con alta sospecha de IAM (presencia de dolor torácico previo a la parada, historia previa de EAC, ECG anormal o indeterminado)<sup>202</sup>. Existe además evidencia de que supervivientes a parada cardiaca extrahospitalaria que permanecen en estado comatoso, mejoran neurológicamente cuando son sometidos a hipotermia terapéutica precoz tras la resucitación<sup>203</sup>.

La asistencia prehospitalaria de los pacientes con sospecha de IAMEST es un elemento crucial que condiciona de forma directa la probabilidad de supervivencia. Los principales componentes en el retraso desde la aparición de los síntomas hasta la reperusión incluyen: 1) el tiempo que tarda el paciente en reconocer la gravedad de su problema y consultar al médico; 2) la valoración, el tratamiento y el transporte prehospitalarios; 3) el tiempo invertido en pruebas diagnósticas y el que se tarda en comenzar el tratamiento dentro del hospital; 4) tiempo entre que se inicia el tratamiento y se recupera el flujo (Figura 2.2)<sup>204</sup>.

Los factores relacionados con el paciente que se correlacionan con un tiempo más prolongado hasta adoptar la decisión de consultar al médico incluyen: edad avanzada; sexo femenino; raza negra; bajo nivel socioeconómico; baja conciencia emocional; antecedentes de angina, DM o ambos; consultar al cónyuge u otro familiar<sup>22</sup>.



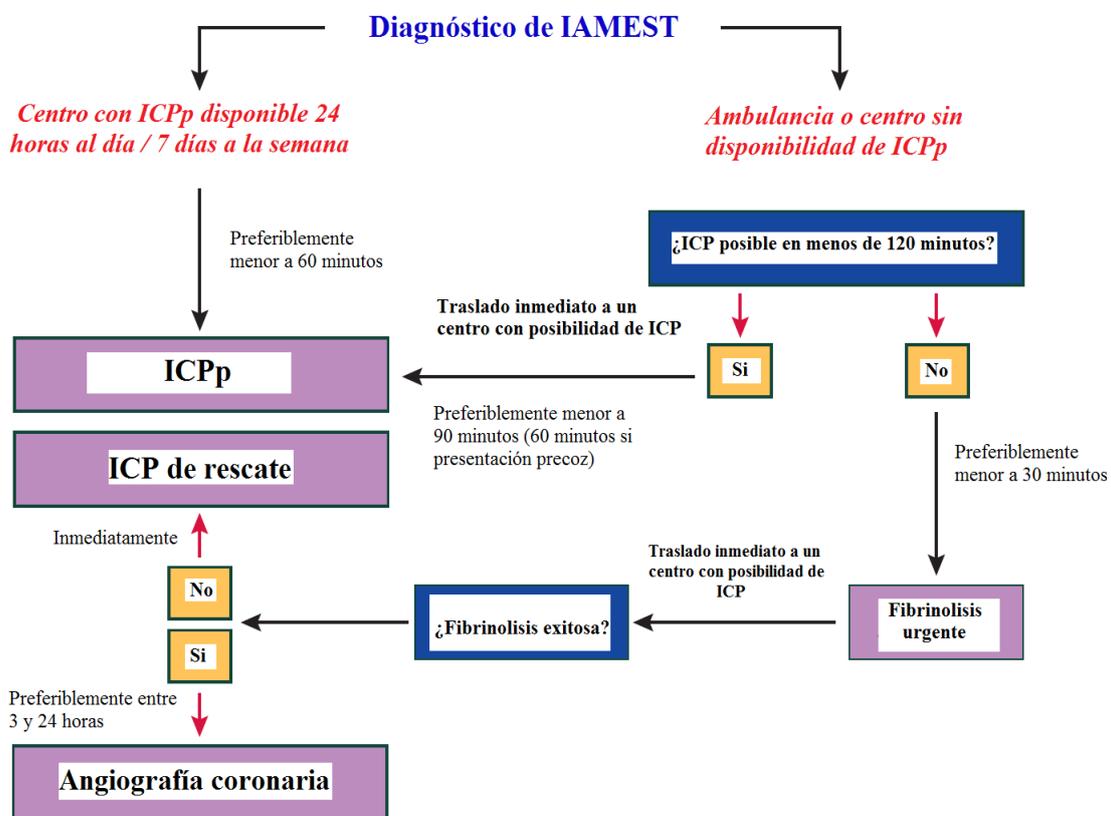
**Figura 2.2. Componentes del retraso en el manejo del SCACEST.**

ICPp: intervencionismo coronario percutáneo primario. SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

### Restauración del flujo coronario y reperfusión del tejido miocárdico

La reperfusión farmacológica (fibrinólisis) o mecánica (ICPp) temprana debe practicarse durante las primeras 12 horas desde la aparición de los síntomas en pacientes con presentación clínica de IAM y con elevación persistente del segmento ST o con un nuevo o sospecha de un nuevo bloqueo completo de rama izquierda. Hay consenso general en que se debe considerar la terapia de reperfusión cuando se dispone de evidencia clínica y/o electrocardiográfica de isquemia en curso, incluso cuando, según el paciente, los síntomas hayan comenzado más de 12 horas antes, ya que el momento exacto de la aparición de los síntomas suele ser impreciso. Sin embargo, no hay consenso en cuanto al beneficio del ICP en pacientes que se presentan más de 12 horas después de la aparición de los síntomas si no hay evidencia clínica y/o

electrocardiográfica de isquemia. En un estudio aleatorizado en pacientes con IAMEST sin síntomas persistentes que se presentaron entre 12 y 48 horas tras la aparición de los síntomas, el ICP se asoció a una recuperación significativa de miocardio, lo cual respalda en cierta medida la estrategia invasiva en estos pacientes; sin embargo, los resultados clínicos no fueron mejores<sup>205</sup>. En el estudio OAT<sup>206</sup>, que incluyó a 2.166 pacientes estables con infarto por oclusión de un vaso entre 3 y 28 días naturales tras la aparición de los síntomas, el ICP no mejoró los resultados clínicos, incluido un subgrupo de 331 pacientes reclutados entre 24 y 72 horas tras la presentación del infarto. Debido a la escasez de los datos disponibles actualmente, no se pueden establecer recomendaciones en firme. En la figura 2.3 se describen distintas estrategias de reperfusión, así como los plazos de tiempo límite ideales<sup>204</sup>.



**Figura 2.3. Estrategias de reperfusión en el manejo del IAMEST.**

IAMEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. ICPp: intervencionismo coronario percutáneo primario. ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

### Manejo hospitalario: unidad de cuidados coronarios

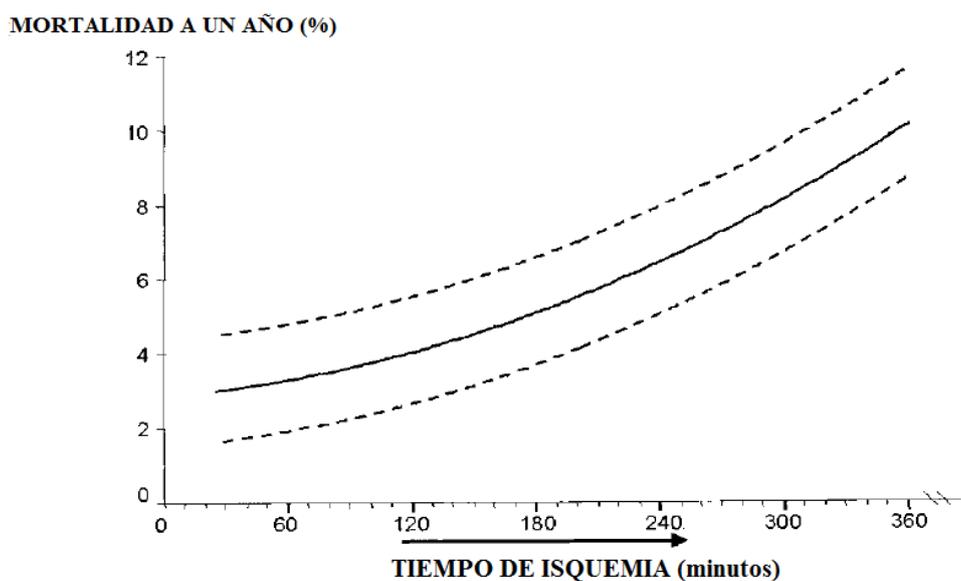
Las muertes secundarias a una fibrilación ventricular se han prevenido en los pacientes con un IAMEST gracias a la existencia de unidades de cuidados coronarios (UCC), que permiten una monitorización continua del ritmo cardiaco por parte del personal de enfermería, con capacidad de iniciar un tratamiento inmediato de una arritmia incluso sin la presencia del médico. Aunque todos estos beneficios también se pueden conseguir cuando los pacientes están distribuidos en otras unidades del hospital, congregar a los pacientes con un IAMEST en la UCC ha mejorado en gran medida el uso eficiente del personal formado, de las unidades y de los equipos. Al mismo tiempo, se ha revalorado la utilidad de las UCC en los pacientes con un IAMEST no complicado. Dada la creciente atención generada por las limitaciones de los recursos y la influencia económica, se están realizando esfuerzos por seleccionar a los pacientes que posiblemente se beneficien de un ingreso hospitalario en la UCC. Los pacientes con infartos complicados (inestabilidad hemodinámica, arritmias de repetición) son los que más se benefician del ingreso en una UCC y el tiempo de estancia en dicha unidad dependerá de la necesidad de estrecha supervisión, fármacos vasoactivos intravenosos o dispositivos de asistencia mecánica como el balón intraaórtico de contrapulsación. Los pacientes con ausencia de molestias torácicas persistentes, ICC, hipotensión, bloqueo cardiaco o arritmias ventriculares con compromiso hemodinámico, pueden ser dados de alta con seguridad de la UCC en 24 – 36 horas. En pacientes con IAMEST no complicado y con bajo riesgo de mortalidad, se debería plantear el ingreso en una unidad de cuidados intermedios equipada con sistemas de monitorización electrocardiográfica sencillos y dispositivos para la reanimación. Esta estrategia resulta

rentable, reduce la utilización de la UCC en una tercera parte y acorta la duración del ingreso, sin influir de forma negativa sobre la recuperación del paciente<sup>22</sup>.

### 1.3. EVIDENCIA CIENTÍFICA ACERCA DE LOS TRATAMIENTOS DE REPERFUSIÓN EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

#### 1.3.1. FISIOPATOLOGÍA DE LA REPERFUSIÓN DEL MIOCARDIO

La oclusión trombótica persiste en la mayor parte de los pacientes con un IAMEST mientras el miocardio sufre necrosis, aunque en algunos casos puede producirse una reperfusión espontánea tardía. La forma más eficaz de recuperar el equilibrio entre las necesidades y el aporte de oxígeno al miocardio es mediante una reperfusión a tiempo del mismo. Tanto en los casos tratados con fibrinólisis como en aquellos tratados mediante ICPp, existe una dependencia temporal entre el inicio del tratamiento y el miocardio salvado (Figura 3.1)<sup>207</sup>.



**Figura 3.1. Relación entre tiempo hasta el inicio del tratamiento de reperfusión y mortalidad a un año.**

Las líneas de puntos representan los intervalos de confianza al 95% para predecir mortalidad.

La prevención de la muerte celular mediante la recuperación del flujo de sangre depende de la gravedad y duración de la isquemia preexistente. Cuanto antes se recupere el flujo sanguíneo más favorable será la influencia sobre la recuperación de la función sistólica del VI, la función diastólica y la reducción de la mortalidad global<sup>207</sup>. Parece también que los vasos colaterales coronarios influyen sobre la función ventricular tras la reperfusión, ya que permiten un aporte sanguíneo suficiente al miocardio como para retrasar la muerte celular y posiblemente tengan una mayor importancia en los pacientes sometidos a reperfusión más de 1 – 2 horas después de la oclusión coronaria<sup>22</sup>.

El proceso de reperfusión, aunque es beneficioso en lo que respecta al rescate del miocardio, puede tener en contrapartida un coste por el proceso denominado lesión por reperfusión<sup>208</sup>. En animales de experimentación se han observado diferentes tipos de lesiones por reperfusión: 1) lesión mortal por reperfusión: muerte inducida por la reperfusión de las células que eran todavía viables cuando se recuperó el flujo sanguíneo coronario; 2) lesión vascular por reperfusión: daño progresivo de la microcirculación, de forma que se amplía el área sin reflujo y se pierde la reserva de vasodilatación coronaria; 3) miocardio aturdido: los miocitos salvados muestran un periodo prolongado de disfunción contráctil tras recuperar el flujo de sangre debido a las alteraciones del metabolismo intracelular que reducen la producción de energía; 4) arritmias por reperfusión: brotes de taquicardia ventricular y, en ocasiones, fibrilación ventricular que ocurren a los pocos segundos de la reperfusión.

La reperfusión también aumenta el edema celular asociado a la isquemia y, cuando la microcirculación se ve afectada, condiciona la aparición de un infarto hemorrágico. Parece que es más probable que el tratamiento fibrinolítico provoque un infarto hemorrágico que la reperfusión por ICP<sup>22</sup>.

### 1.3.2. FIBRINOLISIS

La fibrinólisis fue, hasta el desarrollo del ICPp, el único tratamiento disponible para la reperfusión. Actualmente continúa estando vigente por su amplia disponibilidad aunque, desde el desarrollo de los trombolíticos fibrinoespecíficos, no ha habido grandes avances en cuanto a tasas de reperfusión (60% TIMI 2-3 a los 90 minutos [Tabla 3.1]<sup>27</sup>) ni en cuanto a reducción de complicaciones hemorrágicas (ligeramente inferiores al 1%)<sup>1</sup>.

**Tabla 3.1. Cuantificación del flujo coronario epicárdico según el estudio TIMI.**

<b>Grado</b>	<b>Definición</b>
0	No existe circulación de contraste después de la obstrucción.
1	Mínima circulación de contraste después de la obstrucción.
2	Buen flujo de contraste, aunque lento, mas allá de la obstrucción.
3	Circulación normal y rápida del contraste a través del vaso.

La fibrinólisis recanaliza la oclusión trombótica asociada al IAMEST y la recuperación del flujo coronario reduce el tamaño del infarto y mejora la función miocárdica y supervivencia a corto y largo plazo<sup>209</sup>. Diversos estudios han evaluado la administración prehospitalaria del fibrinolítico, observando importantes reducciones de la mortalidad. En el estudio MITI<sup>210</sup> se observó una mortalidad de tan sólo 1,2% en aquellos pacientes tratados dentro de los primeros 70 minutos, frente a un 8,7% en aquellos tratados más tarde. El análisis de ensayos clínicos en los que más de 6.000 pacientes fueron asignados de forma aleatoria a fibrinólisis prehospitalaria o intrahospitalaria, muestra una reducción significativa (17%) de la mortalidad precoz con el tratamiento prehospitalario<sup>211</sup>. En un metaanálisis de 22 ensayos clínicos<sup>212</sup> se

observó una reducción mucho más importante de la mortalidad en los pacientes tratados durante las primeras 12 horas que en los que recibieron tratamiento más tarde. Estos datos respaldan la instauración prehospitalaria de tratamiento fibrinolítico siempre que dicho tratamiento de reperfusión esté indicado.

El beneficio del tratamiento fibrinolítico está por tanto bien establecido<sup>213</sup>: se previenen, aproximadamente, 30 muertes precoces cada 1.000 pacientes tratados, con la prevención de 20 muertes cada 1.000 pacientes tratados entre las 7 y las 12 horas posteriores a la aparición de los síntomas. En un subgrupo de 3.300 pacientes mayores de 75 años que se presentaron en las primeras 12 horas tras la aparición de los síntomas de IAMEST o bloqueo completo de rama, el tratamiento fibrinolítico redujo significativamente las tasas de mortalidad<sup>214</sup>. Parece que el beneficio del tratamiento fibrinolítico es máximo cuando los fármacos se administran de la forma más precoz posible y los mejores resultados se obtienen al administrar el fármaco menos de 2 horas después del inicio de los síntomas<sup>22</sup>.

Los fármacos fibrinolíticos aprobados para uso intravenoso muestran características distintas. En el estudio GUSTO<sup>215</sup> la infusión acelerada del agente activador tisular del plasminógeno (t-PA) específico de la fibrina alteplasa y heparina intravenosa concomitante resultó en 10 muertes menos cada 1.000 pacientes tratados, comparada con la estreptocinasa. Las modificaciones de la estructura del t-PA nativo dieron origen a los fibrinolíticos de tercera generación que se caracterizan por presentar una eliminación prolongada del plasma, lo que permite su administración en embolada en lugar de con la técnica de embolada y doble infusión que se emplea para las dosis aceleradas de t-PA<sup>209</sup>. La reteplasa es una forma modificada del t-PA que se comparó en el ensayo GUSTO III<sup>216</sup> con t-PA acelerada, no demostrándose diferencias significativas tanto en mortalidad como en ACV. La tenecteplasa (TNK) es otra forma modificada de

t-PA que pretendía reducir la eliminación plasmática, aumentar la especificidad por la fibrina y reducir la sensibilidad frente al inhibidor 1 del activador del plasminógeno. En el ensayo ASSENT-2<sup>217</sup>, el bolo único de TNK ajustado al peso es equivalente al t-PA acelerado en cuanto a mortalidad a los 30 días, pero se asocia a menor tasa de sangrados no cerebrales y menor necesidad de transfusiones sanguíneas.

El tratamiento fibrinolítico se asocia a un pequeño pero significativo exceso en la incidencia de ACV, riesgo que se concentra en el primer día de tratamiento. Los ACV tempranos pueden atribuirse en gran medida a hemorragia cerebral; los ACV más tardíos generalmente son trombóticos o embólicos. La edad avanzada, el bajo peso corporal, el sexo femenino, la enfermedad cerebrovascular previa y la HTA sistólica y diastólica en el ingreso, son predictores significativos de hemorragia intracraneal. En los últimos estudios realizados, el sangrado intracraneal ocurrió en un 0.9 – 1% del total de la población estudiada<sup>204</sup>. Los sangrados no cerebrales importantes (complicaciones de sangrado que requieren transfusión sanguínea o que ponen en peligro la vida) pueden ocurrir en un 4 – 13% de los pacientes tratados. Los orígenes del sangrado se relacionan frecuentemente con el procedimiento. Los predictores independientes de sangrado no cerebral son la edad avanzada, el bajo peso corporal y el sexo femenino también en pacientes que no han sido sometidos a un ICP. La administración de estreptocinasa puede asociarse a hipotensión, pero son raras las reacciones alérgicas.

Las reticencias a la hora de prescribir un fármaco fibrinolítico suelen ser consecuencia de la incertidumbre acerca del riesgo de sangrado y el beneficio de mortalidad asociado se debe sopesar frente al exceso de riesgo de ACV (Tabla 3.2)<sup>204</sup>.

**Tabla 3.2. Contraindicaciones absolutas y relativas del tratamiento fibrinolítico.**

<b>ABSOLUTAS</b>	<b>RELATIVAS</b>
ACV hemorrágico o ACV de origen desconocido en cualquier momento	Ataque isquémico transitorio en los 6 meses precedentes
ACV isquémico en los 6 meses precedentes	Tratamiento anticoagulante oral
Traumatismo o neoplasia en el sistema nervioso central	Embarazo o la primera semana posterior al parto
Traumatismo/cirugía/daño encefálico reciente importante (durante las 3 semanas precedentes)	Hipertensión refractaria (presión sistólica > 180 mmHg y/o presión diastólica > 110 mmHg)
Sangrado gastrointestinal durante el último mes	Enfermedad hepática avanzada
Alteración hemorrágica conocida	Endocarditis infecciosa
Diseccción aórtica	Úlcera péptica activa
Punciones no compresibles (como biopsia hepática, punción lumbar)	Resucitación refractaria

ACV: accidente cerebrovascular

La fibrinólisis es recomendada en las 12 primeras horas tras el inicio del dolor si el ICPp no puede ser realizado en los primeros 90 minutos de poderse administrar fibrinolítico y en los primeros 120 minutos desde el primer contacto médico, si no existen contraindicaciones. Los pacientes que se presentan más tardíamente, en especial más allá de 6 horas, deberían ser transferidos a un centro con posibilidad de ICPp, ya que el beneficio de la fibrinólisis se ve muy reducido por el tiempo<sup>204</sup>. Los ensayos LATE<sup>22</sup> y EMERAS<sup>22</sup> no demostraron beneficios para la mortalidad de la administración de fibrinolíticos a los pacientes entre las 12 y 24 horas, aunque es razonable plantearse la administración de este tratamiento en pacientes bien seleccionados con síntomas persistentes y elevación del segmento ST. El dolor persistente más allá de 12 horas se correlaciona con una mayor incidencia de flujo colateral o anterógrado en la zona del infarto y se considera un marcador de pacientes con miocardio viable susceptible de ser salvado. Los pacientes ancianos que reciben

fibrinólisis pasadas 12 horas desde el comienzo de los síntomas tienen un riesgo aumentado de rotura cardiaca, por lo que se deberían tratar mejor mediante ICP y limitar la terapia fibrinolítica tardía (> 12 horas) a pacientes menores de 65 años con isquemia en curso, sobre todo en casos de infartos anteriores extensos<sup>22</sup>.

Si se considera probable el éxito de la fibrinólisis (resolución del segmento ST > 50% a los 60 – 90 minutos, arritmia típica de la reperfusión, cese del dolor torácico), se recomienda la realización de angiografía coronaria siempre que no esté contraindicada (**estrategia farmacoinvasiva**). Numerosos ensayos clínicos han demostrado que la angiografía precoz tras fibrinólisis e ICP (si fuera necesario), reduce las tasas de reinfarto e isquemia recurrente comparada con la estrategia conservadora, en la que la angiografía y revascularización son indicadas sólo en pacientes con isquemia (inducida o espontánea) o disfunción VI. Según la evidencia científica actual, con objeto de evitar la realización de ICP durante la fase protrombótica tras la fibrinólisis y minimizar el riesgo de reoclusión, se recomienda una ventana de 3 – 24 horas tras el éxito de la fibrinólisis<sup>216-222</sup>.

### **1.3.3. INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO PRIMARIO**

El ICPp se define como aquella intervención percutánea emergente en el contexto de un IAMEST sin tratamiento fibrinolítico previo o concomitante y es la opción terapéutica de elección siempre que pueda realizarse de forma expeditiva por un equipo experimentado. Un equipo con experiencia incluye no sólo a los cardiólogos intervencionistas, sino también a personal de apoyo especializado. Esto implica que solamente los hospitales con un programa de cardiología intervencionista permanente (24 horas al día / 7 días a la semana) pueden realizar ICPp como tratamiento sistemático

en pacientes que se presentan con síntomas y signos de IAMEST. En los centros con un gran volumen de procedimientos de ICPp se observan las tasas más bajas de mortalidad. El ICPp es efectivo, ya que permite asegurar y mantener la permeabilidad coronaria y minimiza algunos riesgos de sangrado de la fibrinólisis. Tanto los estudios aleatorizados como los registros indican que los retrasos largos en la realización del ICPp se asocian a peores resultados clínicos<sup>207,223</sup>. Se definen distintos intervalos: el tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas hasta el primer contacto médico (PCM), el tiempo desde el PCM hasta la llegada al laboratorio de cateterismo, el tiempo desde el PCM hasta la inserción del introductor y el tiempo desde el PCM hasta la dilatación con el balón.

La implantación sistemática de stents frente al ICPp simple con balón fue evaluada en ocho ensayos clínicos aleatorizados. Dos metaanálisis de los mismos<sup>224,225</sup> mostraron globalmente una reducción marcada en la incidencia de eventos adversos (reinfarto y nueva revascularización), sin embargo, no se observaron diferencias significativas en cuanto a reducciones en la mortalidad. Estos resultados pueden estar en relación con una menor tasa de flujo TIMI 3 y mayor embolización distal, por tratarse algunos de ellos de estudios con endoprótesis de primera generación, cuando todavía no se usaban de forma sistemática los fármacos antitrombóticos actuales. Por tanto, el ICPp con implantación de stent es la estrategia de elección en la mayoría de pacientes con IAMEST, aunque la reestenosis sigue siendo un factor limitante, con unas tasas de reintervención del 8 al 16% cuando se emplean stents convencionales. Los SLF han demostrado una reducción en la necesidad de revascularización del vaso diana en el contexto del ICPp, comparados con los stents metálicos<sup>226</sup>. Ha habido cierta preocupación acerca de un mayor riesgo de trombosis muy tardía (> 12 meses tras el implante) y reinfarto con SLF en comparación con los stents metálicos, sin embargo, el

uso de SLF en el ICPp no ha sido asociado con un incremento del riesgo de muerte, IAM o trombosis del stent en el seguimiento a largo plazo<sup>227,228</sup>. Actualmente se está evaluando si las nuevas generaciones de SLF proporcionan mejores resultados clínicos tras un ICPp, comparados con la primera generación de SLF y stents convencionales<sup>204</sup>.

Actualmente el acceso femoral es la vía más frecuentemente utilizada para el ICPp, aunque en los últimos años se ha incrementado de forma exponencial el acceso por vía radial. Se ha demostrado que el acceso radial en ICPp reduce las complicaciones hemorrágicas y mortalidad hospitalaria frente al acceso femoral<sup>229,230</sup>. Como desventajas de la vía radial en este contexto están: la necesidad de una curva de aprendizaje que asegure unos tiempos cortos de procedimiento, la imposibilidad de canalizar la arteria o existencia de variaciones anatómicas que a veces obligan a cambiar la vía de acceso a femoral (habitualmente <5% de los pacientes), la posibilidad de espasmo y el menor calibre de la arteria. Los factores predictivos del fracaso del acceso radial son la edad >75 años, la cirugía de bypass aortocoronario previa y la estatura baja.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con IAMEST tiene enfermedad coronaria multivaso. Durante el ICPp sólo debe tratarse la arteria responsable del infarto (ARI). No existe evidencia clínica actual que apoye la intervención emergente sobre otras lesiones<sup>231</sup>, salvo que exista una situación de shock cardiogénico en presencia de múltiples lesiones verdaderamente críticas (estenosis  $\geq$  90%), lesiones con alta probabilidad de inestabilizarse (signos angiográficos de trombo, erosión de placa) o persistencia de isquemia tras realizarse el ICPp sobre la lesión culpable del infarto.

En cuanto al empleo de los dispositivos de tromboaspiración mecánica para reducir la carga trombótica antes de la angioplastia con balón o stent, el estudio randomizado monocéntrico TAPAS<sup>232</sup> demostró mejoría de los índices de reperfusión miocárdica (resolución del segmento ST y blush miocárdico), así como una reducción

de mortalidad tras un año de seguimiento. Posteriormente, un metaanálisis del TAPAS y otros pequeños ensayos mostró los mismos resultados<sup>233</sup>. En otros trabajos, como por ejemplo el estudio INFUSE-AMI<sup>234</sup>, la tromboaspiración no afectó al tamaño del infarto, probablemente por su potencial para aumentar la embolización distal al empujar el trombo cuando la aspiración no es efectiva. Los dispositivos de trombectomía mecánica y los de protección contra la embolización distal no han demostrado tener el mismo beneficio que la tromboaspiración.

El cardiólogo intervencionista debe prestar especial atención a la elección adecuada del tamaño del stent, pues la mayoría de los pacientes presentan algún grado de espasmo coronario. Se recomienda, si la presión arterial lo permite, la administración intracoronaria de nitratos antes de seleccionar el tamaño del stent. La presencia de trombo también contribuye a la infraestimación del tamaño o mala aposición del stent, lo que conlleva un mayor riesgo de reestenosis o trombosis.

El **ICP de rescate** se define como el ICP realizado en una arteria coronaria que sigue ocluida a pesar del tratamiento fibrinolítico. Identificar el fracaso de la fibrinólisis por medios no invasivos sigue siendo un desafío, aunque para este fin se utiliza cada vez con mayor frecuencia la resolución del segmento ST < 50% en las derivaciones con la mayor elevación 60 – 90 minutos después de la instauración del tratamiento fibrinolítico. Se ha demostrado que el ICP de rescate es factible y relativamente seguro. En el estudio aleatorizado REACT<sup>235</sup>, la tasa de supervivencia libre de eventos a los 6 meses tras fibrinólisis fallida fue significativamente superior en el grupo de ICP de rescate que en el sometido a repetición de fibrinólisis o tratamiento conservador. En un metaanálisis, en el que se incluía el estudio REACT<sup>235</sup>, se observó que el ICP de rescate se asocia a una reducción significativa de la incidencia de insuficiencia cardíaca y reinfarcto, con una tendencia hacia una mortalidad por todas las causas menos elevada

que con la estrategia conservadora, a costa de un mayor riesgo de ACV y de complicaciones de sangrado<sup>236</sup>. El ICP de rescate debe considerarse siempre que haya evidencia del fracaso de la fibrinólisis, basada en signos clínicos y en una resolución insuficiente del segmento ST o evidencia clínica o electrocardiográfica de infarto de gran tamaño, siempre que el procedimiento pueda realizarse dentro de un tiempo razonable de espera (hasta 12 horas tras la aparición de los síntomas).

#### **1.3.4. REVASCULARIZACIÓN QUIRÚRGICA**

A pesar de las amplias mejoras en la conservación intraoperatoria de la cardioplejía y la hipotermia y las numerosas técnicas quirúrgicas, no resulta posible desde un punto de vista logístico conseguir la reperfusión quirúrgica de forma puntual. Por tanto, los pacientes con un IAMEST que son candidatos a reperfusión normalmente reciben fibrinólisis o ICPp. Sin embargo, los pacientes con una IAMEST suelen ser derivados para cirugía de bypass aortocoronario con una de las siguientes indicaciones: dolor torácico persistente o de repetición a pesar del tratamiento de reperfusión inicial; enfermedad coronaria no tratable mediante ICP; anatomía coronaria de alto riesgo (enfermedad de TCI, enfermedad multivaso) descubierta durante el cateterismo; complicación en relación con el IAMEST (rotura del tabique interventricular, insuficiencia mitral grave secundaria a disfunción / rotura de músculos papilares)<sup>22</sup>.

Si un paciente requiere la implantación urgente de stents en una lesión causal en el contexto del IAMEST pero se prevé la necesidad de una revascularización quirúrgica en un futuro próximo, debe recomendarse el uso de stents convencionales para evitar el problema de la trombosis del stent cuando se retire la doble antiagregación previo a la cirugía<sup>204</sup>. En pacientes en que está indicada una cirugía de bypass se recomienda tratar

mediante ICP la lesión que causó el infarto y realizar posteriormente la cirugía en condiciones más estables. Cuando la cirugía se realiza en condiciones urgentes en el transcurso de una isquemia activa y en evolución o en presencia de shock cardiogénico, la mortalidad quirúrgica aumenta de forma importante<sup>22</sup>.

#### **1.3.4. SELECCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE REPERFUSIÓN: FIBRINOLISIS FRENTE A INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO PRIMARIO**

A pesar de las importantes evidencias publicadas sobre que el uso rápido del tratamiento de reperfusión mejora la supervivencia de los pacientes con IAMEST, se sigue utilizando poco y con frecuencia demasiado tarde. Diversos estudios y metaanálisis han demostrado que cuando se realiza de forma rápida tras la presentación de los síntomas, el ICPp es superior a la fibrinólisis en reducción absoluta de la mortalidad a los 30 días de aproximadamente un 2% y en la tasa de reinfarto de un 2 a 5%<sup>46,237,238</sup>. Pero aún existe controversia sobre la forma óptima de tratamiento de reperfusión cuando se anticipa que va a existir un retraso en la realización de ICP, como sucede en lugares donde se dispone de ICPp 24 horas al día / 7 días a la semana. La selección de la forma óptima de reperfusión implica juzgar los recursos del sistema y las características individuales del paciente. El pronóstico de los pacientes sometidos a ICPp depende también de la experiencia del operador y del centro, por lo que aquellos que realizan un gran volumen obtienen de forma constante mejores resultados.

Se deben considerar varios aspectos a la hora de elegir el tipo de tratamiento de reperfusión:

- 1) Tiempo desde el inicio de los síntomas al comienzo del tratamiento de reperfusión: se debe iniciar rápido la reperfusión sea cual sea la estrategia elegida.
- 2) Riesgo de muerte tras el IAMEST: cuanto mayor es el riesgo, mayor es el beneficio que se obtiene del ICPp. El beneficio de mortalidad del ICPp se reduce de forma progresiva conforme se reduce el riesgo de mortalidad del paciente por IAMEST, de forma que dicha ventaja no resulta ya evidente en los pacientes cuya mortalidad a los 30 días se estima entre 2 – 3% si reciben fibrinólisis.
- 3) Riesgo de hemorragia: en los pacientes con mayor riesgo de hemorragia, sobre todo intracraneal, la decisión favorece al ICPp. Cuando no se dispone de ICP, se debe sopesar el beneficio de la reperfusión con fibrinólisis frente al riesgo de hemorragia, considerando realizar fibrinólisis hasta que el riesgo de sangrado con riesgo vital supere el 4%.
- 4) Tiempo necesario para el traslado a un centro con experiencia en ICP: es el principal impedimento para realizar ICPp.

En general se prefiere fibrinólisis si:

- Presentación precoz ( $\leq 3$  horas desde la aparición de los síntomas) y retraso hasta la estrategia invasiva (tiempo contacto médico-balón  $> 90$  minutos).
- La estrategia de ICPp no se considera una alternativa: el laboratorio de cateterismo está ocupado o no se dispone de ninguno, dificultades en el acceso vascular, falta de acceso a un laboratorio experto en ICPp.

Se prefiere una estrategia invasiva (ICPp) si:

- Se dispone de un laboratorio de ICPp experto.
- Tiempo contacto médico-balón  $< 90$  minutos.
- IAMEST de alto riesgo: shock cardiogénico, clase Killip  $\geq 3$ .

- Contraindicaciones para la fibrinólisis, incluido aumento del riesgo de hemorragia y hemorragia intracraneal.
- Tiempo  $\geq 3$  horas desde el inicio de los síntomas.
- Dudas diagnósticas de IAMEST.

Cuando la fibrinólisis se realiza de forma precoz, sobre todo prehospitalaria, y se sigue de una coronariografía e ICP en los casos adecuados (estrategia farmacoinvasiva) la supervivencia a 30 días y al año es comparable a la obtenida con el ICPp<sup>239,240</sup>.

## **1.4. FARMACOLOGÍA DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO SOMETIDO A INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO PRIMARIO**

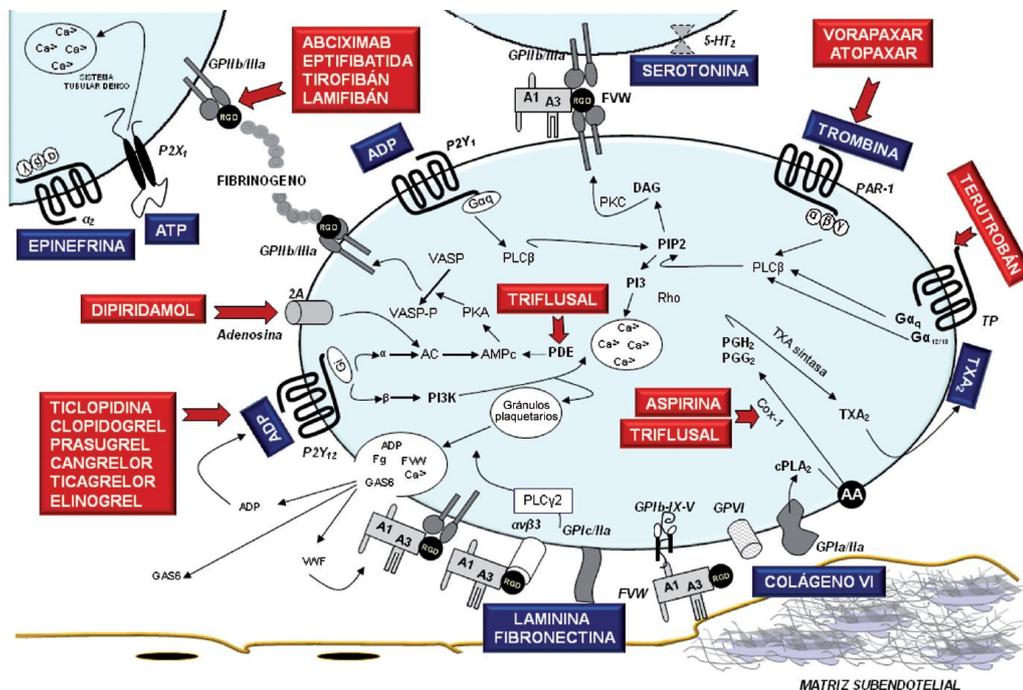
### **1.4.1. FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS: ANTIPLAQUETARIOS Y ANTICOAGULANTES**

#### **1.4.1.1. FÁRMACOS ANTIPLAQUETARIOS**

La activación y agregación plaquetaria son, en última instancia, la causa de la progresión y presentaciones clínicas de la aterosclerosis. Por ello, los antiagregantes plaquetarios son un pilar fundamental del tratamiento farmacológico de los pacientes con un IAMEST. Una amplia variedad de receptores de superficie, así como moléculas intraplaquetarias, desencadenan y regulan el proceso de activación/agregación plaquetaria, convirtiéndose en dianas potenciales de fármacos destinados a prevenir y tratar la trombosis arterial (Figura 4.1)<sup>241</sup>.

### Inhibidores de la ciclooxigenasa

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico o aspirina, inhiben la enzima ciclooxigenasa (COX) 1 y, por lo tanto, inhiben la síntesis del tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). Mientras que la aspirina consigue una inactivación por acetilación casi completa ( $\geq 97\%$ ) y persistente ( $\geq 24$  h) de la COX-1, los demás AINE actúan como inhibidores reversibles de esta enzima. Otro efecto de la aspirina es que disminuye la secreción de gránulos densos implicada en la liberación de sustancias proagregantes y vasoactivas durante la activación plaquetaria. Además, un metabolito de la aspirina, el ácido salicílico, tiene cierto efecto fibrinolítico debido a su interacción con los neutrófilos y monocitos con liberación de enzimas proteolíticas (catepsina G y elastasa). La aspirina tiene también diversos efectos no plaquetarios, como inhibición de



**Figura 4.1. Principales vías de activación y agregación plaquetarias y las consiguientes dianas antiplaquetarias.**

AA: ácido araquidónico; AC: adenilato ciclasa; ADP: adenosindifosfato; AMP: adenosinmonofosfato; ATP: adenosintrifosfato; COX: ciclooxigenasa; DAG: diacilglicerol; FvW: factor de von Willebrand; GMP: guanidil monofosfato; IP3:1,4,5-trifosfato; PAR: receptor activado por proteasas; PDE: fosfodiesterasas; PG: prostaglandina; PI3K: fosfatidil-inositol trifosfato; PIP2: fosfoinositol 2; PKA: proteincinasa A; PLA: fosfolipasa

las prostaglandinas, inhibición de la síntesis de interleucina 6 en los leucocitos y reducción de la actividad de los inhibidores de la óxido nítrico sintasa endotelial. Todo ello contribuye a explicar por qué sus efectos beneficiosos son mayores de lo que cabría esperar de la simple inhibición plaquetaria dependiente de un agonista relativamente débil como es el TXA<sub>2</sub>.

La aspirina es ampliamente utilizada y altamente efectiva para el tratamiento de pacientes con ECV establecida (prevención secundaria), reduciendo un 15% el riesgo de muerte de causa vascular y hasta un 30% el de eventos vasculares serios no mortales con el tratamiento a largo plazo, no ocurriendo lo mismo en prevención primaria<sup>242</sup>. El primer ensayo que demostró un beneficio claro del tratamiento con aspirina en el marco del IAM fue el ISIS-2<sup>243</sup> en 1988. El tratamiento con aspirina redujo, comparado con placebo, un 23% la mortalidad vascular, un 49% el IAM no mortal y un 46% el ictus, sin un aumento aparente de hemorragia grave. Los beneficios en la supervivencia se mantienen durante 10 años de seguimiento.

En el IAMEST, independientemente de cuál sea el método de reperfusión empleado, se administrará aspirina lo antes posible una vez el diagnóstico se considera probable<sup>204</sup>. Aunque la dosis óptima de aspirina ha sido objeto de debate, se recomienda generalmente el uso de una dosis baja ( $\leq 150$  mg/día) debido al incremento, dependiente de la dosis, del riesgo de sangrado, especialmente gastrointestinal. En el ensayo clínico CURRENT/OASIS-7<sup>244</sup>, en el que se aleatorizó a pacientes con SCA con una coronariografía programada a recibir una dosis alta o estándar de clopidogrel, con una aleatorización abierta a dosis altas (300 – 325 mg/día) o bajas (75 – 100 mg/día) de aspirina, se evidenció una tendencia hacia el aumento de las hemorragias gastrointestinales en el grupo que recibió dosis altas de aspirina. Las guías de práctica

clínica actuales recomiendan la administración de aspirina con una dosis inicial de 150 – 300 mg, seguida de una dosis diaria de 70 – 100 mg/día de forma indefinida<sup>204</sup>.

El triflusal (trifluorosalicílico) está relacionado estructuralmente con la aspirina. Sin embargo, a diferencia de ésta, inhibe la fosfodiesterasa limitando la movilización de calcio y la agregación plaquetaria dependiente de calcio (Figura 4.1). Además, tiene una actividad selectiva contra el metabolismo del ácido araquidónico en las plaquetas sin apenas afectar a la actividad contra el mismo metabolismo en el endotelio vascular. Actualmente ninguno de los fármacos inhibidores de la vía del TXA<sub>2</sub> estudiados ha demostrado una eficacia superior a la de la aspirina, por lo tanto aún no tiene alternativa en la doble terapia antiagregante empleada en SCA o ICP<sup>245</sup>.

#### *Inhibidores directos orales del receptor P2Y<sub>12</sub>*

**1) Tienopiridinas.** La combinación de aspirina con una tienopiridina reduce el riesgo de episodios cardiovasculares en pacientes sometidos a ICP programado o urgente<sup>246</sup>. Tras la activación plaquetaria, el ADP se libera desde los gránulos de almacenamiento plaquetarios, contribuyendo a la activación plaquetaria mediante la unión a varios receptores en la membrana. Las tienopiridinas son antagonistas indirectos (profármacos que precisan de biotransformación hepática para convertirse en su metabolito activo) que inhiben de manera irreversible el receptor plaquetario de ADP P2Y<sub>12</sub>. Su efecto persiste durante toda la vida de la plaqueta (7 – 10 días) (Tabla 4.1).

**Tabla 4.1. Características de los fármacos inhibidores del receptor P2Y<sub>12</sub>**

Fármaco	Conversión metabólica	Reversible	Vida media	Duración de acción
Ticlopidina	Tienopiridina	No	25 – 50 horas	4 – 5 días
Clopidogrel	Tienopiridina	No	7 horas	5 – 10 días
Prasugrel	Tienopiridina	No	3,5 horas	5 – 10 días

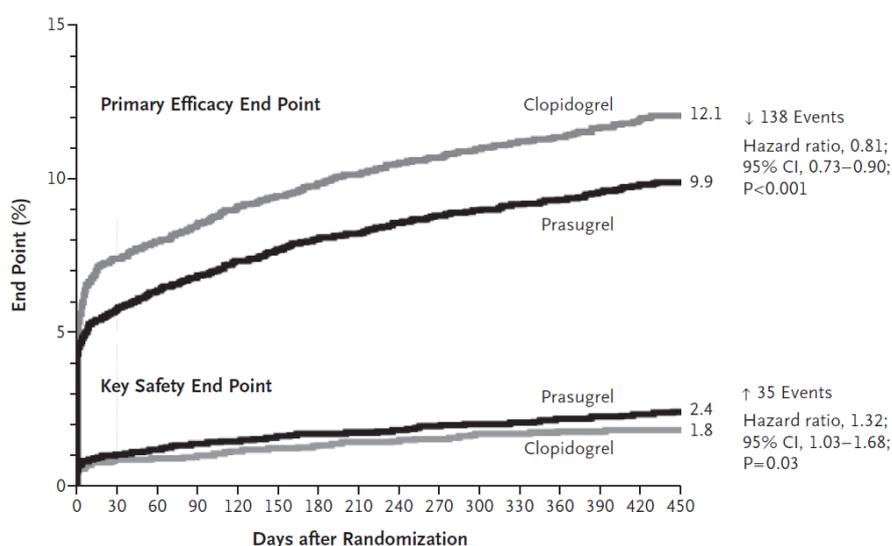
La ticlopidina demostró eficacia en reducir eventos tromboembólicos en pacientes con enfermedad aterosclerótica, pero presentaba un comienzo tardío de su acción antiplaquetaria, por lo que limitaba su uso en pacientes con SCA. Tras su aparición en 1997, el clopidogrel sustituyó rápidamente a la ticlopidina, fundamentalmente por su mejor perfil de seguridad, especialmente en cuanto a hemotoxicidad (neutropenia)<sup>247</sup>. El ensayo clínico CAPRIE<sup>248</sup> estableció la superioridad de clopidogrel sobre aspirina en pacientes con aterotrombosis sintomática. En el estudio CURE<sup>249</sup>, una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel seguida de 75 mg diarios de mantenimiento durante 9 – 12 meses, además de la aspirina, redujo la incidencia de muerte por causas cardiovasculares e IAM no mortal o ACV, comparada con aspirina sólo. El beneficio fue consistente en todos los grupos de riesgo y entre todos los subgrupos de pacientes (ancianos, desviación del segmento ST, con o sin elevación de los biomarcadores cardiacos, con o sin ICP, diabéticos). El beneficio fue máximo durante los primeros 30 días y se amplió a los 12 meses siguientes. No obstante, no hay evidencia sólida que respalde el tratamiento más allá de los 12 meses. Como contrapartida, se observó un aumento de la tasa de episodios de hemorragias mayores con el clopidogrel sin aumento significativo de las hemorragias mortales. En el contexto del ICPp, el clopidogrel está menos estudiado; no obstante, hay amplia evidencia sobre su utilidad como tratamiento antiplaquetario adjunto, además de aspirina, en pacientes sometidos a ICP. Un metaanálisis de estudios de pretratamiento antes de realizar ICP que incluyen los subestudios PCI-CLARITY<sup>250</sup>, PCI-CURE<sup>251</sup> y el estudio CREDO<sup>252</sup>, demostraron que el pretratamiento con clopidogrel se asociaba a reducción del 29% en el riesgo de muerte o IAM tras el ICP.

Tradicionalmente se ha empleado una dosis de carga de 300 mg; sin embargo, unas dosis de carga mayores (600 mg) han mostrado un efecto superior al tener un

comienzo de acción más rápido y un efecto inhibitor más potente, por lo que actualmente se recomienda emplear dicha dosis, especialmente cuando se vaya a optar por una estrategia invasiva. Asimismo, la dosis de mantenimiento recomendada es de 75 mg diarios<sup>204</sup>. Una importante limitación del clopidogrel es la gran variabilidad interindividual detectada en cuanto a su capacidad antiagregante, la llamada resistencia al clopidogrel<sup>253</sup>. Incluso se ha identificado un número no despreciable de pacientes que son “no respondedores” al clopidogrel, que presentan un incremento en la incidencia de trombosis subaguda tras la implantación de un stent. Hay una heterogeneidad considerable en la actividad de las isoenzimas del citocromo hepático P450 en las poblaciones humanas, y se ha hecho evidente que una minoría considerable de personas tiene polimorfismos en CYP2C19 y en CYP3A4 que causan un deterioro del metabolismo del clopidogrel. Además, la absorción del clopidogrel está regulada por una proteína dependiente de energía que actúa como una bomba extrusora de fármacos a través de las membranas y un aumento en su expresión o su función puede derivar en variaciones en la biodisponibilidad de estos fármacos. Todo ello se traduce en niveles bajos de inhibición de las plaquetas en ciertos individuos y resulta en un aumento al triple en el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores<sup>241</sup>. Estos datos dieron lugar a la necesidad de usar nuevas estrategias antiagregantes que consiguieran un bloqueo más potente del receptor P2Y<sub>12</sub>, con menos variabilidad de respuesta, especialmente en pacientes de alto riesgo.

El prasugrel precisa sólo un paso por el hígado para convertirse en metabolito activo, a diferencia de clopidogrel que requiere dos. Por consiguiente, el prasugrel produce una inhibición plaquetaria más rápida y constante que el clopidogrel. La respuesta al prasugrel no parece estar afectada significativamente por los inhibidores del citocromo hepático, incluidos los inhibidores de la bomba de protones, o las variantes

de pérdida de función del gen CYP2C19. En el estudio TRITON-TIMI 38<sup>254</sup>, se comparó una dosis de carga de prasugrel de 60 mg seguida de 10 mg diarios con una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg seguida de 75 mg diarios en pacientes con SCA sometidos a ICP. En él se incluyeron pacientes con SCA de moderado-alto riesgo con ICP programado y se les aleatorizó a recibir prasugrel (60 mg de dosis de carga seguida de 10 mg diarios como dosis de mantenimiento) o clopidogrel (300 mg de dosis de carga seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg al día) durante 6 – 15 meses. En el total de la población hubo una reducción del objetivo primario combinado (muerte cardiovascular, IAM no mortal o ACV no fatal) con prasugrel comparado con clopidogrel, con un aumento significativo de la tasa de hemorragias mayores TIMI no asociadas a cirugía de revascularización coronaria, incluidas las hemorragias fatales (Figura 4.2)<sup>254</sup>. Se observó mayor beneficio sin aumento de riesgo de hemorragia en los pacientes diabéticos, así como en los menores de 75 años, siempre con peso superior a 60 kg, sin diferencias en la eficacia según hubiera insuficiencia renal o no. La incidencia de trombosis definitiva de stent fue también significativamente menor con prasugrel que con clopidogrel.

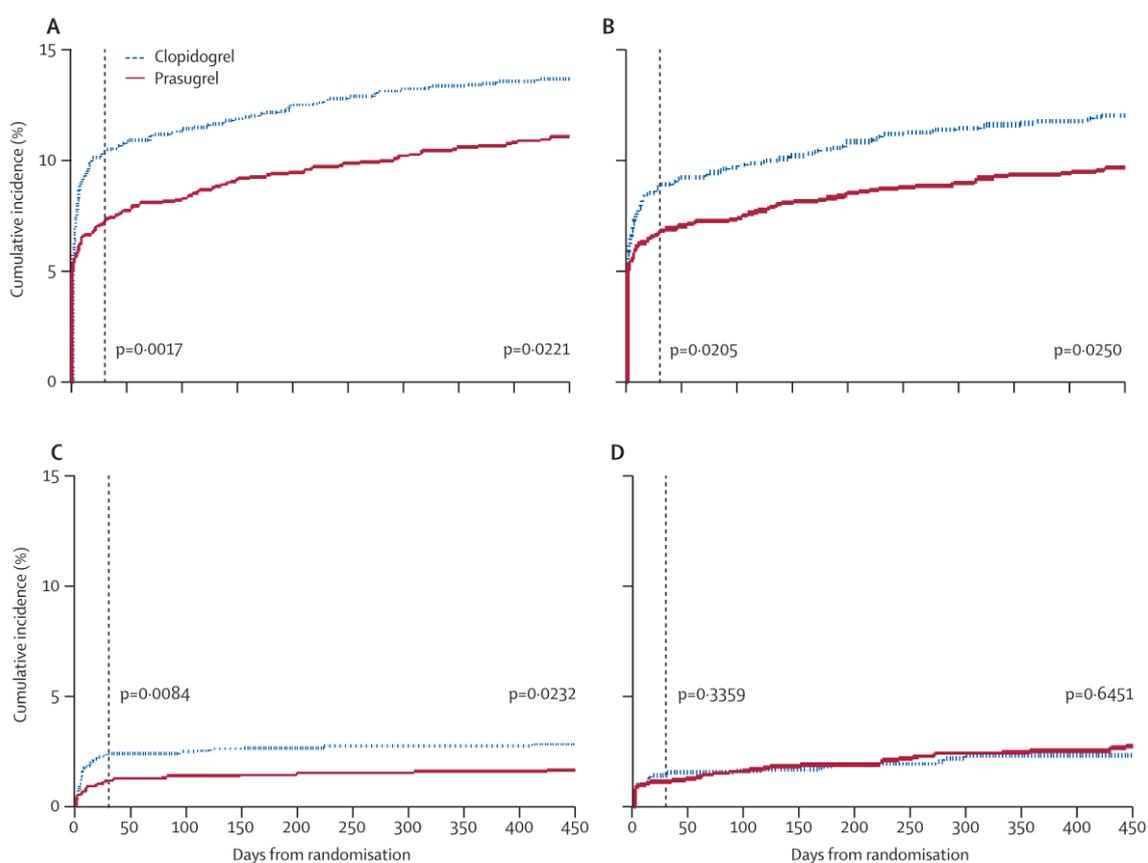


**Figura 4.2. Tasas de objetivo primario (muerte cardiovascular, IAM no mortal o ACV no mortal) y objetivo de seguridad (hemorragias mayores TIMI no asociadas a cirugía de revascularización coronaria) en el estudio TRITON-TIMI 38.**

IAM: infarto agudo de miocardio. ACV: accidente cerebrovascular. CI: intervalo de confianza. P: significación estadística.

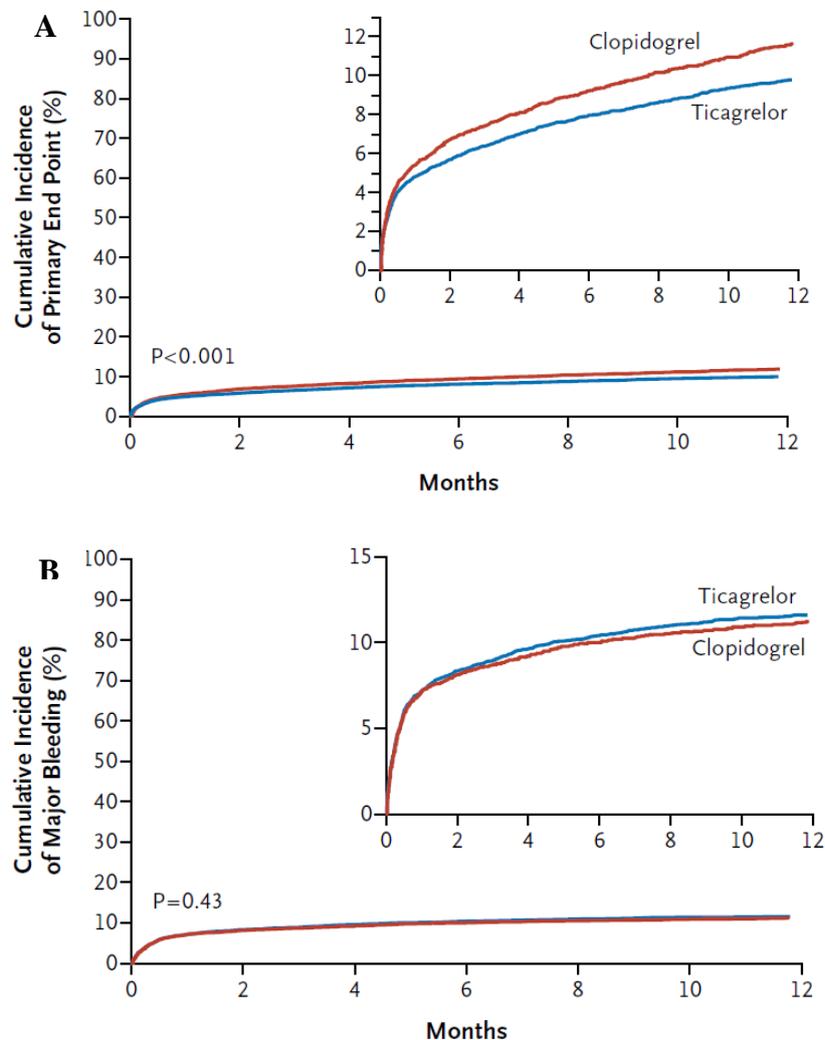
El beneficio del prasugrel fue particularmente llamativo en la cohorte de pacientes con IAMEST (Figura 4.3)<sup>255</sup>. De ellos, los componentes del objetivo primario disminuyeron significativamente en los que recibieron prasugrel, con una reducción del riesgo relativo del 30%. El beneficio no se acompañó de aumento del sangrado mayor.

Sin embargo, análisis posteriores demostraron que tres subgrupos presentaron una especial predisposición al sangrado intracraneal: los ancianos con edad  $\geq 75$  años, los pacientes con peso  $< 60$  Kg y los que habían tenido previamente un ictus o un accidente isquémico transitorio. Por tanto, quedará totalmente contraindicado en este último subgrupo, mientras que en los otros dos subgrupos se empleará si existe alto riesgo isquémico y a la mitad de dosis de mantenimiento (5 mg diarios)<sup>204</sup>.



**2) Ciclopentiltriazolopirimidinas.** El ticagrelor pertenece a esta nueva clase química y es un inhibidor oral que se une de forma reversible al P2Y<sub>12</sub>, con una vida media plasmática de aproximadamente 12 horas. El grado de inhibición del P2Y<sub>12</sub> está determinado por las concentraciones plasmáticas de ticagrelor y, en menor medida, de su metabolito activo. Igual que el prasugrel, tiene un inicio de acción más rápido y constante que el clopidogrel, pero además también es más rápido su final de acción. En el estudio PLATO<sup>256</sup>, se aleatorizó a pacientes con SCASEST de riesgo moderado-alto programados para manejo conservador o invasivo o con IAMEST programados para angioplastia primaria a recibir clopidogrel 75 mg diarios, con una dosis de carga de 300 mg, o una dosis de carga de ticagrelor de 180 mg seguida de 90 mg dos veces al día. El tratamiento se prolongó 12 meses, con una duración mínima deseable de 6 meses y una duración media de exposición al fármaco en estudio de 9 meses. En el conjunto de la cohorte, hubo una reducción significativa del objetivo primario (combinado de muerte de causa cardiovascular, IAM o ACV) (Figura 4.4)<sup>256</sup>. En conjunto, no hubo diferencias significativas en las tasas de hemorragias mayores definidas en el estudio PLATO entre los grupos de clopidogrel y ticagrelor, aunque las hemorragias mayores no quirúrgicas aumentaron del 3,8% en el grupo de clopidogrel hasta el 4,5% en el grupo de ticagrelor, sin diferencias entre los grupos en las tasas totales de hemorragias mortales (el 0,3% en ambos). El hallazgo más significativo del estudio fue la reducción de la mortalidad total con ticagrelor. Los resultados del subanálisis de la cohorte de pacientes con IAMEST e intención de ICPp demuestran también la ventaja del ticagrelor sobre el clopidogrel. Así, el objetivo primario de eficacia disminuyó significativamente un 15% sin incremento en el sangrado mayor. La incidencia de trombosis definitiva del stent fue significativamente menor con ticagrelor que con clopidogrel y la mortalidad total disminuyó un 18%.

La reciente evidencia de los ensayos TRITON-TIMI 38 y PLATO ha ido restando relevancia al clopidogrel, de tal forma que su uso actual en el IAMEST queda relegado a situaciones en las que no se dispone de prasugrel ni ticagrelor o estén contraindicados. La antiagregación con un inhibidor del receptor P2Y<sub>12</sub> tras un IAMEST debe de mantenerse durante 12 meses independientemente del tratamiento de reperusión o tipo de stent empleado<sup>204</sup>.



**Figura 4.4. Estudio PLATO. Tasas de objetivo primario (A) [muerte cardiovascular, IAM o ACV] y objetivo de seguridad (B) [hemorragias mayores según criterios del estudio].**

IAM: infarto agudo de miocardio. ACV: accidente cerebrovascular. P: significación estadística.

### *Inhibidores del receptor de glicoproteína IIb/IIIa*

Otro mecanismo alternativo de antiagregación plaquetaria es la inhibición del receptor de glicoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa). Los tres inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa aprobados para uso clínico son fármacos intravenosos que pertenecen a diferentes clases: abciximab, que es un fragmento de un anticuerpo monoclonal; eptifibatida, que es un péptido cíclico, y tirofibán, que es una molécula peptidomimética. Diversos metaanálisis probaron su eficacia antitrombótica en relación con placebo, al coste de un incremento significativo en las tasas de sangrado. La mayoría de los estudios sobre el papel de los antagonistas de la GP IIb/IIIa en el IAMEST se han centrado en el abciximab en lugar de en los otros dos miembros de esta familia de fármacos. Varios estudios aleatorizados han evaluado el papel de la administración intravenosa de abciximab periprocedimiento además de aspirina y heparina en este contexto. En una revisión sistemática de estos estudios se observó que el abciximab reduce la mortalidad a los 30 días en un 32% sin aumentar el riesgo de accidentes hemorrágicos y sangrados importantes<sup>257</sup>. No tuvo un impacto significativo en la permeabilidad de los vasos relacionados con el infarto y la administración de este fármaco previa a una ICP programada no ofrece ventajas respecto a la administración en el laboratorio de cateterismo. En cuanto a la utilización de estos fármacos antes de un ICPp, los resultados de los estudios FINESSE<sup>258</sup> y MISTRAL<sup>259</sup> han resultado negativos y no respaldan su uso prehospitalario o previo al cateterismo. Por tanto, los antagonistas de la GP IIb/IIIa en el contexto del ICPp sólo deben utilizarse actualmente en situaciones de rescate, como alta carga trombótica, flujo lento o cualquier otra complicación trombótica, aunque ello no ha sido evaluado en ensayos clínicos aleatorizados<sup>204</sup>.

### 1.4.1.2. FÁRMACOS ANTICOAGULANTES

La justificación del tratamiento anticoagulante agudo en los pacientes con un IAMEST, además de mantener y conservar la permeabilidad de la ARI, incluye la prevención de la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar, la formación de trombos ventriculares y las embolias cerebrales.

#### Heparina

Se trata de un anticoagulante de acción indirecta, es decir, que mediante su interacción con otras proteínas o actuando en otras vías metabólicas, alteran el funcionamiento de la cascada de la coagulación. Tanto la heparina no fraccionada (HNF) como la heparina de bajo peso molecular (HBPM) se unen a la antitrombina III y aumentan la capacidad de inhibición de la misma sobre los factores Xa, IXa y la trombina. Es el tratamiento anticoagulante estándar durante los procedimientos de ICP. La falta de estudios aleatorizados que comparen el uso de heparina con placebo durante los procedimientos de ICPp se debe al convencimiento de que el tratamiento anticoagulante es un requisito indispensable en dichos procedimientos. La HNF se administra en bolo, comenzando generalmente con una dosis de carga de 60 – 100 U/kg. Se recomienda la monitorización del tiempo de coagulación activada (TCA) durante el procedimiento y se administrará heparina en dosis suficientes para mantener un TCA de 250 – 350 segundos. La HBPM ha sido evaluada en algunos estudios no randomizados en los que parecía mostrar beneficio sobre la HNF en el ICPp. En el estudio randomizado ATOLL<sup>260</sup> se comparó HBPM con HNF en pacientes sometidos a ICPp. No hubo reducción del objetivo primario combinado muerte a los 30 días, complicación

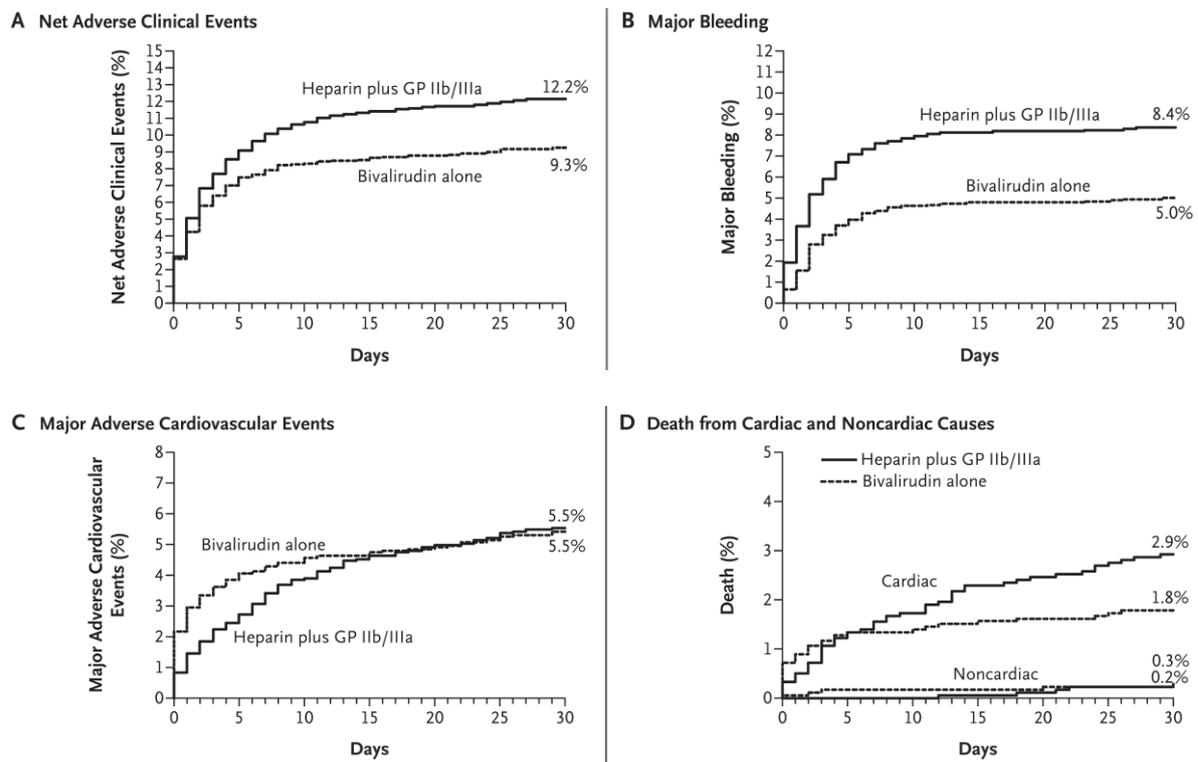
del infarto, procedimiento fallido y sangrado mayor. Sí existió una reducción en el objetivo combinado secundario principal muerte, infarto recurrente, SCA o revascularización urgente, y en otros objetivos secundarios combinados como muerte o parada cardíaca resucitada y muerte o complicación del infarto. No hubo diferencias en cuanto a incremento de sangrado con HBPM sobre HNF. Por lo tanto, actualmente, no hay suficiente evidencia para respaldar el uso de HBPM en lugar de la HNF en el seno del ICPp.

En cuanto a las posibles desventajas de la HNF, además de que puede provocar una trombocitopenia de mecanismo inmunológico (2 – 3% de los casos), incluyen la dependencia de la antitrombina III para inhibir a la trombina, la incapacidad de inhibir la trombina ligada al coágulo, la importante variabilidad en la respuesta terapéutica entre los pacientes y la necesidad de monitorización frecuente del tiempo parcial de tromboplastina activada. El esfuerzo por evitar estas desventajas ha estimulado el interés por el desarrollo de anticoagulantes alternativos.

### *Inhibidores directos de la trombina*

Este grupo de fármacos no necesitan un cofactor plasmático para inhibir a la trombina, sino que se unen directamente a ella y bloquean su interacción con sus sustratos. Actualmente el único inhibidor directo de la trombina aprobado para su empleo en el ICPp es la bivalirudina. En el estudio HORIZONS-AMI<sup>261</sup>, pacientes sometidos a ICPp fueron asignados de forma aleatoria y sin enmascaramiento a tratamiento con bivalirudina o heparina más un inhibidor de la GP IIb/IIIa. La bivalirudina redujo significativamente el objetivo compuesto de incidencia de eventos adversos mayores a los 30 días o complicaciones importantes de sangrado debido a una

reducción del 40% de éstas. La mortalidad por todas las causas a los 30 días fue un 1% menor, pero la incidencia de trombosis aguda del stent fue inicialmente más frecuente, con desaparición de tal diferencia a los 30 días de seguimiento (Figura 4.5)<sup>261</sup>. Cabe destacar que este estudio reportó una reducción de la mortalidad por todas las causas y cardiovascular a los 30 días con bivalirudina que se ha mantenido a los 3 años de seguimiento (Figura 4.6)<sup>262</sup>.

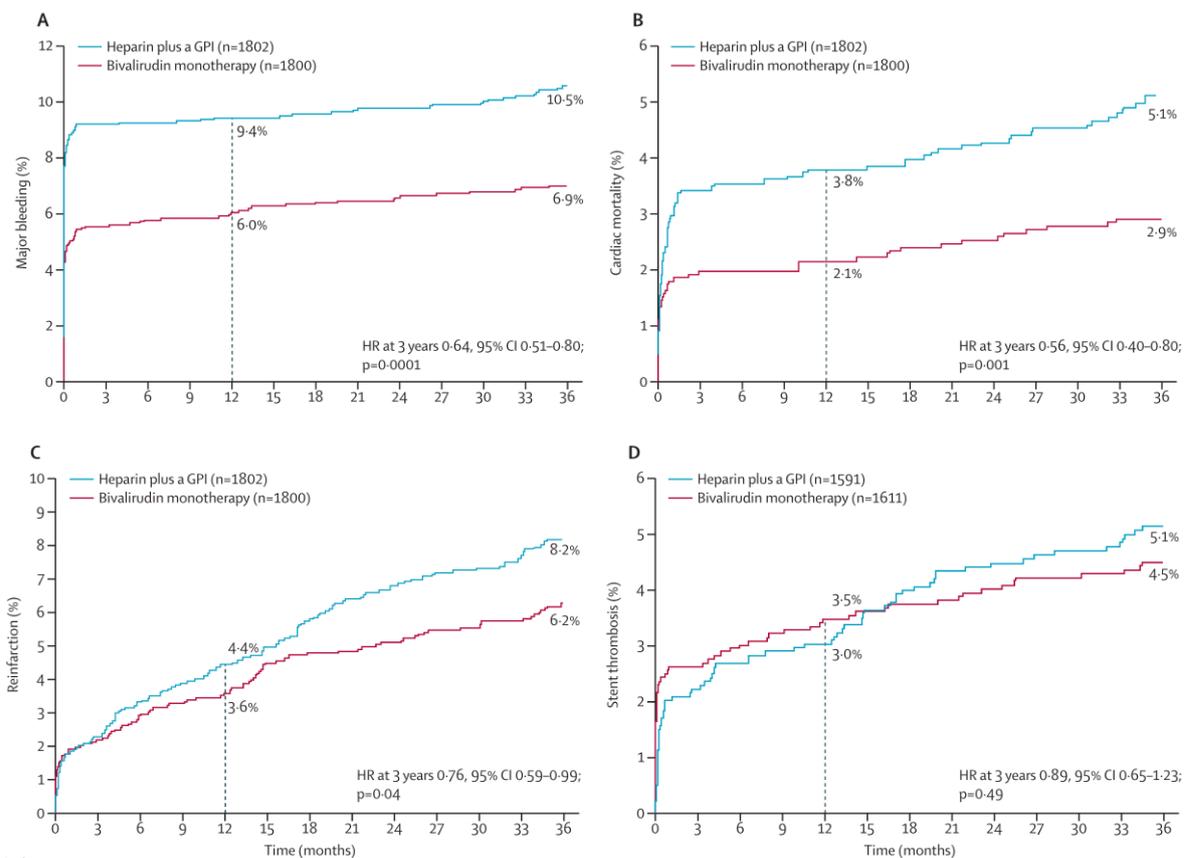


**Figura 4.5. Tasa de eventos a 30 días en el estudio HORIZONS-AMI. Eventos clínicos adversos netos (A): sangrado mayor [según criterios del estudio y no asociado a cirugía de revascularización coronaria] o combinado de eventos adversos cardiovasculares mayores [muerte, reinfarcto, revascularización del vaso diana por isquemia y ACV]; sangrado mayor (B) [según criterios del estudio y asociado a cirugía de revascularización coronaria]; eventos adversos cardiovasculares mayores (C); muerte de causa cardíaca o no cardíaca (D).**

ACV: accidente cerebrovascular. GP: glicoproteína.

En base a estos resultados, su empleo en el ICPp está actualmente recomendado por encima del de la heparina<sup>204</sup>.

En cuanto a otros anticoagulantes evaluados para su empleo en el seno del ICPp está el fondaparinux, un inhibidor del factor Xa. En el estudio OASIS 6<sup>263</sup> en el que se comparó con el uso de heparina o placebo, se asoció a una incidencia mayor no significativa (el 1% más elevada) de muerte o infarto recurrente a los 30 días. Estos hallazgos, unidos a la incidencia de trombosis del catéter, no respaldan el uso de fondaparinux como único anticoagulante en pacientes que van a ser sometidos a un ICPp<sup>204</sup>.



**Figura 4.6.** Tasa de eventos a 3 años en el estudio *HORIZONS-AMI*: sangrado mayor según criterios del estudio y no asociado a cirugía de revascularización coronaria (A); mortalidad cardíaca (B); reinfarto (C); trombosis del stent (D).

Líneas de puntos representan la tasa de eventos a un año.

GPI: inhibidor de la GP IIb/IIIa. HR: hazard ratio. CI: intervalo de confianza. p: significación estadística.

## 1.4.2. FÁRMACOS ANTISQUÉMICOS

### 1.4.2.1. BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES $\beta$ -ADRENÉRGICOS

Los efectos de los  $\beta$ -bloqueantes en el tratamiento de los pacientes con IAMEST se dividen en efectos inmediatos (cuando se administra en la fase aguda del cuadro) y efectos a largo plazo (prevención secundaria). La administración intravenosa inmediata reduce el índice cardíaco, la presión arterial y la frecuencia cardíaca, reduciendo así el consumo miocárdico de oxígeno. Clínicamente se traduce en reducción del dolor torácico y reducción del desarrollo de arritmias ventriculares. La mayoría de los ensayos son previos a la era de la reperfusión y sugerían una reducción de mortalidad, reinfarto y parada cardíaca. El reducido tamaño de dos estudios aleatorizados sobre el uso de  $\beta$ -bloqueantes intravenosos en pacientes tratados con fibrinólisis<sup>264,265</sup> no permite extraer conclusiones. La revisión de la literatura no respalda su uso sistemático y precoz por vía intravenosa<sup>266,267</sup>. El estudio más amplio que valoró el bloqueo  $\beta$  en pacientes con IAMEST fue el estudio COMMIT CCS-2<sup>268</sup>, en el que el metoprolol intravenoso, seguido de administración oral hasta el alta o hasta 4 semanas en pacientes con sospecha de infarto, no mejoró la supervivencia respecto al placebo. En el grupo asignado a metoprolol se observaron menos casos de reinfarto o fibrilación ventricular, pero la incidencia de shock cardiogénico sufrió un incremento significativo. La administración intravenosa precoz de  $\beta$ -bloqueantes está claramente contraindicada en pacientes con signos clínicos de hipotensión, ICC o elevado riesgo de shock cardiogénico (edad > 70 años, PAS < 120 mmHg, frecuencia cardíaca > 110 o < 60 latidos/minuto y elevado tiempo de evolución del infarto). En ausencia de contraindicación, todos los pacientes con un IAMEST deben recibir tratamiento con un  $\beta$ -bloqueante sea cual sea la estrategia

de reperfusión. La administración precoz podría estar asociada a un discreto beneficio en pacientes con bajo riesgo y hemodinámicamente estables. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes es más prudente esperar hasta que se estabilicen antes de iniciar el tratamiento oral<sup>204</sup>. Se han descrito efectos favorables con metoprolol, atenolol, carvedilol, timolol y alprenolol<sup>22</sup>.

#### **1.4.2.2. ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DEL CALCIO**

Se trata de una clase heterogénea de fármacos que producen vasodilatación coronaria y de otras arterias mediante la inhibición del influjo de calcio a través de los canales tipo-L. Los no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) también reducen en alguna medida la contractilidad miocárdica, la frecuencia cardíaca y la conducción del nódulo auriculoventricular. Los dihidropiridínicos (como el nifedipino, el amlodipino y el felodipino) pueden causar algo de cardiodepresión, pero este efecto se contrarresta mediante la activación cardíaca simpática refleja con pequeños aumentos de la frecuencia cardíaca que remiten con el tiempo. Producen una reducción del consumo de oxígeno miocárdico gracias a su efecto cardiodepresor y vasodilatador sistémico, además de aumentar el aporte de oxígeno al miocardio por vasodilatación coronaria. A pesar de las sólidas evidencias clínicas y experimentales de su efecto antiisquémico, los antagonistas del calcio no han resultado útiles en la fase aguda del IAMEST. En un metaanálisis de varios estudios en los que se evaluó el papel de los antagonistas del calcio en la fase inicial del IAMEST, se observó una tendencia adversa no significativa<sup>269</sup>. No hay razones para usar antagonistas del calcio como tratamiento profiláctico en la fase aguda. Verapamilo y diltiazem se pueden administrar para aliviar la isquemia en curso o reducir la velocidad de una respuesta ventricular rápida en los

pacientes en los que los  $\beta$ -bloqueantes son ineficaces o están contraindicados, en ausencia de fallo cardiaco y disfunción sistólica considerable del VI. Asimismo, los compuestos dihidropiridínicos quedarían reservados para aquellas indicaciones claras, tales como HTA o angina<sup>204</sup>.

#### **1.4.2.3. NITRATOS**

Sus efectos antiisquémicos se producen por venodilatación, por la reducción de las presiones de llenado ventriculares, la tensión en la pared (que promueve la perfusión subendocárdica) y el trabajo cardiaco. También pueden contribuir la vasodilatación coronaria y el antagonismo del vasoespasmo coronario. En la época de la fibrinólisis, los ensayos GISSI-3<sup>270</sup> e ISIS-4<sup>271</sup> evaluaron el empleo de nitratos en la fase aguda del IAMEST, sin mostrar un beneficio significativo sobre la mortalidad. Las recomendaciones actuales no contemplan su uso de forma rutinaria, salvo en situaciones de angina persistente o como vasodilatador en situaciones de hipertensión o fallo cardiaco en ausencia de hipotensión<sup>204</sup>.

#### **1.4.3. INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA**

Existen evidencias experimentales y clínicas de la influencia favorable de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) sobre el remodelado ventricular, la mejora hemodinámica, la reducción de la ICC y la mortalidad en pacientes con IAMEST. El uso de inhibidores del enzima conversor de angiotensina (IECA) está ahora claramente establecido en pacientes con FEVI reducida ( $\leq 40\%$ ) o

que han sufrido insuficiencia cardiaca en la fase inicial, manteniéndose dicho tratamiento de forma indefinida<sup>204</sup>. Los estudios GISSI-3<sup>270</sup>, ISIS-4<sup>271</sup> y CCS-1<sup>272</sup> demostraron que la administración de IECA iniciada el primer día reduce la mortalidad en las siguientes 4 – 6 semanas en un porcentaje pequeño pero significativo. La revisión sistemática sobre el uso de IECA en la fase inicial del IAMEST indica que este tratamiento es seguro, se tolera bien y está asociado a una pequeña pero significativa reducción de la mortalidad a los 30 días, beneficio que se observa especialmente durante la primera semana<sup>270</sup>. La administración de IECA debe iniciarse en las primeras 24 horas siempre que no haya contraindicaciones. Hay diversidad de opiniones en cuanto a si deben administrarse a todos los pacientes (grado de recomendación inferior en las guías de práctica clínica actuales) o sólo a los pacientes con alto riesgo (presencia de ICC, FEVI reducida, DM o infarto anterior)<sup>204</sup>. Los pacientes con intolerancia a los IECA deben ser tratados con un bloqueador de los receptores de la angiotensina II<sup>273</sup>.

El bloqueo del receptor de aldosterona es otra estrategia farmacológica para la inhibición del SRAA. En el ensayo aleatorizado EPHEBUS<sup>274</sup> se asignó a pacientes con un IAMEST con FEVI  $\leq$  40% e ICC o DM a recibir eplerenona o placebo junto con el tratamiento farmacológico que se emplea actualmente tras un infarto. Tras 16 meses de seguimiento se obtuvo una reducción del RR de mortalidad del 15% a favor de eplerenona, además de reducirse la mortalidad y reingresos por causa cardiovascular. En base a esto, la administración de eplerenona debe considerarse en pacientes que han sufrido un IAMEST, con FEVI  $\leq$  40% e ICC o DM, siempre y cuando la creatinina sérica sea  $<$  2.5 mg/dl en hombres,  $<$  2 mg/dl en mujeres y potasio  $\leq$  5 mEq/l<sup>204</sup>. Debe monitorizarse sistemáticamente la concentración sérica de potasio, con especial cuidado en caso de utilización de otros diuréticos ahorradores de potasio.

#### 1.4.4. HIPOLIPEMIANTE

Las estatinas son efectivas en la reducción del colesterol, pero otros mecanismos distintos de la inhibición de la síntesis del colesterol, como sus efectos antiinflamatorios y antitrombóticos, pueden contribuir a la reducción del riesgo cardiovascular. En varios estudios se han demostrado de forma inequívoca los beneficios del tratamiento indefinido con estatinas en la prevención de nuevos eventos isquémicos y la reducción de la mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria<sup>84,275,276</sup>. La controversia se centra ahora en el tratamiento hipolipemiante intensivo frente al tratamiento convencional. Un metaanálisis de estudios aleatorizados en los que se comparó el tratamiento con estatinas a distinta intensidad incluyó siete estudios de pacientes con enfermedad coronaria<sup>277</sup>. Comparado con el régimen de estatinas menos intensivo, el tratamiento más intensivo redujo en mayor medida la concentración de LDL-c y el riesgo de infarto de miocardio y ACV. Aunque no se observó ningún efecto en la mortalidad de los pacientes con enfermedad coronaria crónica, la mortalidad por todas las causas se redujo en el grupo de pacientes con SCA tratados con un régimen de estatinas más intensivo. Aún existiendo niveles de colesterol en rango de normalidad, este tratamiento debe por tanto ser iniciado precozmente durante la hospitalización y a dosis altas, asociándose con un beneficio clínico precoz y sostenido<sup>71</sup>. El objetivo en pacientes que han sufrido un IAMEST será cifras de LDL-c < 70 mg/dl. Debido a los resultados obtenidos con altas dosis de atorvastatina y simvastatina, los datos disponibles actualmente son a favor del empleo de atorvastatina 80 mg al día, a menos que el paciente no haya tolerado dicha dosis previamente<sup>204</sup>.

En cuanto al empleo de otros hipolipemiantes en pacientes con intolerancia o contraindicación de estatinas, los fibratos gemfibrozilo y bezafibrato se han asociado a

una reducción del 24% en el objetivo compuesto de muerte por enfermedad coronaria, infarto no mortal y ACV (gemfibrozilo) y una reducción no significativa en la incidencia de reinfarto mortal/no mortal o muerte súbita (bezafibrato), pero el mayor beneficio se observó en pacientes con valores basales de TG elevados y actualmente no está recomendada su administración de forma rutinaria en pacientes con IAMEST. De igual forma, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 tampoco están recomendados como terapia habitual. Por último, el ezetimibe, un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol, puede considerarse en pacientes con intolerancia a cualquier dosis de estatina<sup>204</sup>.

## **1.5. EVIDENCIA CIENTÍFICA ACERCA DE LOS MÉTODOS DE ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA**

La supervivencia a corto y largo plazo tras el IAMEST depende de tres factores fundamentales: función sistólica en reposo del VI, miocardio residual que puede estar isquémico y susceptibilidad a las arritmias ventriculares graves.

### **1.5.1. EVALUCIÓN DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA E ISQUEMIA RESIDUAL**

Es el factor pronóstico más importante<sup>22</sup>. La FEVI medida por ecocardiografía puede que sea la manera más sencilla de valorar la función del VI y es de gran utilidad para estratificar el riesgo. Sin embargo, la visualización del VI en situación basal o de reposo puede no ser adecuada para distinguir entre el miocardio infartado (lesionado irreversiblemente) y el miocardio aturdido o hibernado (potencialmente viable). La

recuperación de la función del VI tras el IAMEST tiene una naturaleza dinámica y el clínico debe plantearse en qué momento realizar el estudio de imagen en relación con el acontecimiento índice. La disfunción del VI tras el IAMEST puede producirse por necrosis, aturdimiento del miocardio viable restante en el territorio infartado, hibernación de miocardio viable o la combinación de los tres. El aturdimiento suele resolverse durante las 2 semanas posteriores al daño isquémico agudo si se ha conseguido la reperfusión, pero si los episodios isquémicos persisten, el aturdimiento recurrente puede evolucionar a hibernación y es necesaria la revascularización para restablecer la función. Estos conceptos son especialmente relevantes cuando se considera la necesidad de revascularización en el paciente con la función del VI muy afectada. Se han desarrollado diversas técnicas para evaluar el miocardio viable residual, como la ecocardiografía de estrés (esfuerzo o farmacológico), ventriculografía de esfuerzo con radionúclidos, los estudios de perfusión durante el estrés farmacológico, la tomografía por emisión de positrones y la resonancia magnética cardiaca con gadolinio<sup>278</sup>. Ninguna ha demostrado superioridad sobre las otras, por lo que la selección debería estar guiada por la disponibilidad y el grado de experiencia en cada centro (Tabla 5.1).

**Tabla 5.1. Técnicas de imagen en el IAMEST.**

<b>Técnica</b>	<b>En la presentación</b>	<b>Primeras 48 horas</b>	<b>Antes o después del alta</b>
ECO en reposo	Si se requiere para el diagnóstico	FEVI y presencia de trombos	FEVI, insuficiencia cardiaca, shock, soplo
ECG de estrés			Isquemia
SPECT de estrés			Viabilidad, isquemia, tamaño del infarto
ECO de estrés			Viabilidad, isquemia
PET (reposo)			Viabilidad
RM (reposo, estrés, realce tardío)			FEVI, tamaño del infarto, viabilidad, isquemia.

ECO: ecocardiografía. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ECG: electrocardiograma. SPECT: tomografía computarizada por emisión monofotónica. PET: tomografía por emisión de positrones. RM: resonancia magnética.

Tras un IAMEST se debe por tanto evaluar el riesgo que existe de isquemia e infarto futuro debido a las consecuencias adversas que ello supondría para el paciente. La valoración de la isquemia previa al alta permite seleccionar a aquellos pacientes que por ejemplo se pueden beneficiar de un ICP tras una fibrinólisis exitosa o aquellos en los que la balanza del riesgo-beneficio se decanta más hacia una estrategia de tratamiento médico conservador. También será importante la medición de la capacidad de ejercicio, ya que los pacientes con una buena capacidad funcional, a pesar de una FEVI reducida, tienen una mejor evolución a largo plazo que los que tienen peor capacidad funcional<sup>22</sup>. En este sentido juega un papel importante la prueba de esfuerzo en cinta sin fin empleando un protocolo submáximo en las primeras 4 – 6 semanas tras el alta hospitalaria, realizándose de forma rutinaria en aquellos centros donde existe unidad de rehabilitación cardíaca.

### **1.5.2. EVALUACIÓN DE LA INESTABILIDAD ELÉCTRICA**

Tras un IAMEST, los pacientes presentan el máximo riesgo de sufrir una muerte súbita cardíaca secundaria a arritmias ventriculares malignas durante los dos primeros años<sup>279</sup>. Se han propuesto varias técnicas para estratificar e identificar a los pacientes con un riesgo aumentado de muerte súbita tras el IAMEST, entre las que destacan la medida de la dispersión Q-T, monitorización ambulatoria del ECG mediante Holter, registro de ECG de señal promediada (mide conducción fragmentada y retrasada en la zona del infarto), variabilidad de la frecuencia cardíaca o la sensibilidad del barorreflejo. Ninguna ha demostrado ser lo bastante útil como para recomendar su uso en la práctica clínica diaria<sup>280</sup>. Las reducciones de mortalidad que se consiguen empleando de forma generalizada tras el infarto  $\beta$ -bloqueantes, IECA, aspirina y

revascularización en los casos adecuados, unidos a la ineficacia demostrada en varios estudios con el empleo de antiarrítmicos de forma sistemática en pacientes asintomáticos tras un IAMEST y el elevado coste de los desfibriladores implantables, generan una gran incertidumbre sobre las implicaciones terapéuticas de un resultado anómalo en las pruebas no invasivas para evaluar inestabilidad eléctrica en un paciente asintomático. Se ha demostrado que, en casos bien seleccionados, la implantación de un desfibrilador automático reduce significativamente la mortalidad frente a tratamiento médico convencional en los pacientes tras un IAMEST. Actualmente la selección de estos pacientes se basa en la FEVI, clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) y el intervalo de tiempo transcurrido desde el infarto<sup>204</sup>.

## **II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## 2.1. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

En el momento actual el tratamiento óptimo del IAMEST es la terapia de reperfusión mediante ICPp<sup>204</sup>. El éxito de dicho tratamiento requiere la administración de fármacos que proporcionan un rápido efecto antiplaquetario y antitrombótico. La incompleta inhibición de las plaquetas y la actividad de la trombina pueden provocar trombosis del stent. El estudio HORIZONS-AMI<sup>261</sup> ha demostrado una reducción en el número de eventos clínicos y de sangrado en el grupo de pacientes tratados con bivalirudina en comparación con el tratamiento estándar de HNF más un inhibidor de GP IIb/IIIa. Por otro lado, el empleo de bivalirudina mostró una reducción de la mortalidad a los 30 días. A pesar de la general superioridad de bivalirudina, se observó un aumento de la frecuencia de trombosis aguda del stent con bivalirudina (2,6%) en comparación con el tratamiento con HNF más inhibidores de la GP IIb/IIIa (0,9%). La lenta inhibición del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> que se consigue con el empleo de clopidogrel, ha llevado a la utilización de una nueva generación de inhibidores de P2Y<sub>12</sub> que actúan más rápidamente y proporcionan mayor potencia de inhibición plaquetaria. Prasugrel es un inhibidor irreversible del receptor P2Y<sub>12</sub> que ha demostrado mejores resultados clínicos que clopidogrel<sup>255,281,282</sup>. Este trabajo trata de evaluar los resultados inmediatos, a los 30 días y a los 12 meses con el uso de bivalirudina más prasugrel, en comparación con el uso de bivalirudina más clopidogrel en los pacientes con IAMEST que fueron sometidos a ICPp.

La hipótesis conceptual de este estudio es que en los pacientes con IAMEST, la angioplastia con stent de la ARI bajo protección con bivalirudina y clopidogrel durante los primeros 90 minutos después del ingreso (ICPp con bivalirudina más clopidogrel, estrategia A), en comparación con la estrategia consistente en la realización de

angioplastia con stent de la ARI bajo protección con bivalirudina y prasugrel durante los 90 minutos después del ingreso (ICPp con bivalirudina y prasugrel, estrategia B), no presenta diferencias en cuanto a incidencia a los 30 días y a los 12 meses del objetivo principal de mortalidad de origen cardiaco, trombosis del stent, reinfarto no fatal y ACV no fatal. Ambas estrategias se complementarán con doble antiagregación oral (añadiendo aspirina más clopidogrel o prasugrel). En esta hipótesis se considerará que ambas estrategias son equivalentes cuando no existan diferencias significativas. Sin embargo, la protección frente a trombosis aguda, subaguda y tardía de los stents implantados vendrá determinada en función de las diferentes propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de clopidogrel y prasugrel, pudiendo existir diferencias estadísticas significativas que a su vez influyan en el resto de objetivos secundarios tales como reinfarto no fatal y muerte.

## **2.2 OBJETIVOS**

El objetivo principal de este trabajo es presentar los resultados inmediatos, a los 30 días y a los 12 meses del compuesto mortalidad de origen cardiaco, trombosis del stent, reinfarto y ACV no fatal, con el uso de bivalirudina más prasugrel en comparación con el uso de bivalirudina más clopidogrel en los pacientes con IAMEST que fueron sometidos a ICPp.

### Objetivos secundarios

1. Tasa de mortalidad total y mortalidad de origen cardiaco en nuestra población de estudio durante el seguimiento.

2. Características de los pacientes con IAMCEST sometidos a ICPp en nuestra población de estudio.
3. Localización y tiempo de evolución de los IAM sometidos a ICPp en nuestra población de estudio.
4. Tasa de trombosis del stent de la ARI a los 30 días y a los 12 meses de seguimiento.
5. Tasa de reinfarto no fatal y necesidad de nueva revascularización sobre la ARI a los 30 días y a los 12 meses de seguimiento.
6. Frecuencia de complicaciones hemorrágicas durante el seguimiento.
7. Tiempo de evolución del IAM desde el inicio de los síntomas hasta la realización del ICPp y repercusión sobre la FEVI.

# **III. PACIENTES Y METODOLOGÍA**

### **3.1. TIPO DE ESTUDIO**

Estudio de cohortes retrospectivo, realizado entre Febrero del 2007 y Diciembre del 2012, en el que se han incluido a los pacientes que sufrieron un IAMEST de menos de 12 horas de evolución que fueron sometidos a revascularización con ICPp en la Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Todos los pacientes recibieron además tratamiento asociado con bivalirudina y doble antiagregación: aspirina más clopidogrel (grupo A) o aspirina más prasugrel (grupo B).

### **3.2. SELECCIÓN DE PACIENTES**

#### **3.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes mayores de 18 años que eran candidatos para ICPp y que reunían los siguientes criterios:

1) Dolor torácico de más de 30 minutos de duración acompañado de elevación del segmento ST de más de 1 mm en 2 o más derivaciones electrocardiográficas contiguas o reciente aparición de bloqueo de rama izquierda.

2) Tiempo inferior a 12 horas desde el inicio de los síntomas hasta la realización del ICPp.

#### **3.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Existencia de shock cardiogénico antes del inicio del ICPp.

2. Administración total o parcial de algún tratamiento fibrinolítico y/o inhibidores de las GP IIb/IIIa durante el ICPp y en los 30 días antes del IAMEST.
3. Insuficiencia renal crónica que requiere diálisis.
4. Mujeres con test de gestación positivo.
5. Antecedentes de diátesis hemorrágicas y/o alergia a la aspirina, clopidogrel o prasugrel.
6. Sangrado activo o ACV en los seis meses previos al IAMEST.
7. Pacientes con asistolia y/o fibrilación ventricular durante diez o más minutos sin ser atendidos que precisaron reanimación cardiopulmonar.
8. Pacientes con una esperanza de vida inferior a seis meses.

El estudio fue autorizado por el Comité Ético del Hospital y todos los pacientes que fueron incluidos dieron su consentimiento por escrito.

### **3.3. MEDICACIÓN Y PROCEDIMIENTO**

Antes del procedimiento todos los pacientes recibieron aspirina (300 mg por vía oral como dosis de carga y 100 mg al día de forma indefinida) más clopidogrel (600 mg oral en dosis de carga y 75 mg al día durante 12 meses post-ICPp, grupo A) o prasugrel (60 mg oral en dosis de carga y 10 mg al día durante 12 meses post-ICPp, grupo B), salvo que tuvieran contraindicación siguiendo los criterios del estudio TRITON TIMI-38<sup>254</sup>. La elección de clopidogrel o prasugrel fue a criterio del operador. La bivalirudina se administró tras la inserción del introductor arterial a dosis de 0,75 mg/Kg de peso, seguido por una infusión intravenosa a dosis de 1,75 mg/kg/h durante cuatro horas una vez finalizado el ICPp. La mayoría de los ICPp se realizaron utilizando la vía radial para

tratar de disminuir el número de complicaciones hemorrágicas asociados de forma inherente a la angioplastia primaria<sup>229</sup>. Recientemente el estudio RIVAL<sup>230</sup> ha demostrado la superioridad del acceso radial sobre el femoral en pacientes a los que se realizó angioplastia primaria. La ARI fue el objetivo del ICPp. El balón de contrapulsación aórtico fue utilizado en situaciones de deterioro hemodinámico. El éxito angiográfico fue determinado por la obtención de un flujo TIMI 3 con una estenosis residual inferior al 20%. Un ECG de 12 derivaciones fue realizado antes y 60 minutos después de restaurar el flujo coronario en la ARI para evaluar los cambios en el segmento ST a 60 milisegundos del punto J. La determinación de troponinas y CPK se realizó cada 6 horas el primer día post-ICPp y cada 12 horas durante los dos días siguientes. La extracción del introductor arterial se realizó inmediatamente cuando finalizó el procedimiento de ICPp en el caso de acceso radial y cuatro horas después de finalizar el ICPp en el caso de acceso femoral.

### **3.4. ANÁLISIS ANGIOGRÁFICO**

El flujo TIMI de la lesión culpable en condiciones basales y la existencia potencial de circulación colateral se determinaron durante el procedimiento diagnóstico y al finalizar el procedimiento de ICPp.

El diámetro de referencia, diámetro luminal mínimo y longitud de la lesión fueron obtenidos mediante un programa de cuantificación automática de bordes (Coronary Artery Surgery Study, CASS II) en condiciones basales y al finalizar el procedimiento, por dos cardiólogos experimentados e independientes no implicados en el ICPp.

### 3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación típica y las cualitativas en porcentajes. Utilizamos el test exacto de Fisher para comparar variables cualitativas y el test de la t de Student para las cuantitativas. Se consideró un resultado estadísticamente significativo para un valor de  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el sistema SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versión 19.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) para Windows.

Dada la naturaleza no aleatoria del estudio y el factor temporal que pudiera influir en la elección del grupo de tratamiento (grupo A o grupo B), y en vista de las diferencias entre las características basales de ambos grupos para poder evaluar el efecto de la combinación de prasugrel y bivalirudina en la existencia de muerte, reinfarto no fatal y ACV, fue necesario compensar las diferencias en este estudio no randomizado mediante el análisis con *propensity score matching*<sup>285</sup>. En nuestro caso, para calcular la probabilidad de ser incluido en el grupo B, se utilizó un modelo de regresión logística en base a las características basales y peri-ICPp. Entonces un valor de P menor de 0,20 fue definido para introducir las variables seleccionadas dentro del modelo final. Las variables seleccionadas fueron: edad, sexo, vía de acceso, flujo TIMI pre-ICPp, clase Killip y FEVI al alta del paciente. Mediante el uso de estas covariables, un *propensity score* fue calculado para cada paciente. Finalmente, cada paciente que pertenecía al grupo B fue acompañado con un paciente que pertenecía al grupo A con el *propensity score*. La máxima diferencia de *propensity score* para un *match* será menor de 0,15. Mediante el uso de esta nueva técnica, se recogieron dos grupos comparables con aproximadamente 87 pacientes en cada uno para el análisis final. Las características basales en ambos grupos del propensity matched pareados fueron casi idénticas.

### 3.6. SEGUIMIENTO

El seguimiento clínico se efectuó en todos los pacientes seleccionados a los 30 días y a los 12 meses después del ICPp. Además, se contactó directamente con los pacientes, médicos de referencia y hospitales periféricos cuando fue necesaria alguna información adicional. Seguimiento angiográfico se realizó ante la existencia de datos clínicos de sospecha de oclusión de la ARI.

### 3.7. DEFINICIONES

Éxito angiográfico fue definido por la presencia de estenosis  $< 20\%$  y flujo TIMI 3 en la coronariografía post-ICPp. El flujo coronario epicárdico durante la coronariografía se definió según criterios TIMI<sup>27</sup> como: TIMI 0, definido como ausencia de circulación de contraste después de la obstrucción; TIMI 1, definido como mínima circulación de contraste después de la obstrucción sin perfusión del lecho distal; TIMI 2, definido como buen flujo de contraste después de la obstrucción, con relleno del lecho distal, aunque lento; TIMI 3, definido como circulación normal y rápida del contraste a través de todo el vaso. Éxito del procedimiento fue definido por la presencia de éxito angiográfico una vez que el paciente ha sido dado de alta del hospital en ausencia de: *muerte de origen cardiaco*; *trombosis del stent*; *reinfarto no fatal*, definido por recurrencia del dolor torácico acompañado de a) reelevación del segmento ST de más de 1 mm en al menos 2 derivaciones contiguas o b) niveles de biomarcadores estables o en descenso en 2 determinaciones separadas más de 6 horas, siendo una determinación realizada entre 3 y 6 horas post-ICPp elevada  $> 20\%$  con respecto al valor basal<sup>283</sup>; y *ACV no fatal* isquémico o hemorrágico. Muerte de origen cardiaco, fue definida como cualquier muerte debida a causa cardiaca próxima (por ejemplo IAM,

fallo de bomba, arritmia mortal), muerte sin testigos y muerte de causa desconocida, así como todas las muertes relacionadas con el procedimiento y las relacionadas con el tratamiento concomitante. Trombosis del stent fue definida según la clasificación de la Academic Research Consortium (ARC)<sup>283</sup> como *definitiva*, *probable* y *posible*, o *aguda* (< 24 horas post-ICPp), *subaguda* (1 – 30 días post-ICPp) y *tardía* (30 días – 12 meses post-ICPp). La trombosis del stent *definitiva* requiere la existencia de un síndrome coronario agudo con evidencia de trombos u oclusión en la angiografía o autopsia. Trombosis del stent *probable* incluye muertes inexplicables dentro de los 30 días posteriores al ICPp o IAM en el territorio correspondiente a la ARI sin confirmación angiográfica. Trombosis del stent *posible* incluye muertes inexplicables desde 30 días posteriores al ICPp hasta el final del seguimiento. Las complicaciones hemorrágicas se definieron y clasificaron según criterios TIMI<sup>284</sup> como: *sangrado mayor*, definido como hemorragia intracraneal o sangrado clínicamente evidente o demostrado por técnicas de imagen con caída de hemoglobina  $\geq 5$  g/dl; *sangrado menor*, definido como sangrado no intracraneal clínicamente evidente o demostrado por técnicas de imagen con caída de hemoglobina entre 3 – 5 g/dl.

## **IV. RESULTADOS**

#### 4.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Durante el período de reclutamiento (Febrero del 2007 a Diciembre del 2012) un total de 224 pacientes sometidos a ICPp cumplieron criterios de inclusión. Las características basales de la población de estudio global y tras realizar propensity score matching se muestran en las tablas I y II, respectivamente. La edad media del grupo total fue de  $56,6 \pm 10,1$  años, con intervalo comprendido entre 27 y 85 años, existiendo predominio del sexo masculino (83,5%).

En cuanto a los antecedentes personales, el 25,4 % de los pacientes presentaban DM. Un total de 132 pacientes (58,9%) eran fumadores activos en el momento del ingreso y 55 pacientes reconocían no haber fumado nunca. 8 pacientes (3,6%) presentaban insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina  $< 60$  ml/min. IAM previo se objetivó en 23 pacientes (10,3%) y 1 paciente tenía cirugía de bypass aortocoronario previa. ICP previo se había realizado en un total de 21 pacientes.

Entre todas las variables demográficas y de antecedentes personales, las utilizadas para la realización de propensity score matching fueron aquellas en las que existían diferencias estadísticamente significativas entre grupo A y grupo B o al menos una tendencia ( $p < 0,1$ ). En este caso fueron edad, sexo y FEVI.

**Tabla I. Características basales de la población de estudio global.**

	<b>Total</b>	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>P</b>
<b>N</b>	224	97	127	
<b>Edad ± DS</b>	56,66 ± 10,16	58,04± 9,49	55,60 ± 10,56	0,075
<b>Sexo (% varones)</b>	187 (83,5)	86 (88,7)	101 (79,5)	0,068
<b>Diabetes (%)</b>	57 (25,4)	24 (24,7)	33 (26)	0,830
<b>Hipertensión (%)</b>	103 (46)	40 (41,2)	63 (49,6)	0,213
<b>Dislipemia (%)</b>	100 (44,6)	38 (39,2)	62 (44,8)	0,150
<b>Tabaquismo (%)</b>	132 (58,9)	58 (59,8)	74 (58,3)	0,965
<b>ECV (%)</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000
<b>AF de CI (%)</b>	12 (5,4)	4 (4,1)	8 (6,3)	0,474
<b>IRC (%)</b>	8 (3,6)	4 (4,1)	4 (3,1)	0,697
<b>IAM previo (%)</b>	23 (10,3)	9 (9,3)	14 (11)	0,670
<b>Bypass previo (%)</b>	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,8)	0,381
<b>ICP previo (%)</b>	21 (9,4)	10 (10,3)	11 (8,7)	0,675
<b>FEVI ± DS</b>	55,44 ± 10,24	53,26 ± 10,85	57,25 ± 9,37	0,004

N: número de pacientes. Grupo A: terapia bivalirudina + clopidogrel. Grupo B: terapia bivalirudina + prasugrel. P: significación estadística. DS: desviación estándar. ECV: enfermedad cerebrovascular. AF: antecedentes familiares. CI: cardiopatía isquémica. IRC: insuficiencia renal crónica. ICP: intervencionismo coronario percutáneo. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**Tabla II. Características basales de la población de estudio tras realizar propensity score matching.**

	<b>Total</b>	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>P</b>
<b>N</b>	174	87	87	
<b>Edad ± DS</b>	57,35 ± 9,69	57,63± 9,36	57,07 ± 10,06	0,703
<b>Sexo (% varones)</b>	146 (83,9)	76 (87,4)	70 (80,5)	0,216
<b>Diabetes (%)</b>	44 (25,3)	20 (23)	24 (27,6)	0,485
<b>Hipertensión (%)</b>	83 (47,7)	36 (41,4)	47 (54)	0,095
<b>Dislipemia (%)</b>	74 (42,5)	35 (40,2)	39 (44,8)	0,540
<b>Tabaquismo (%)</b>	102 (58,6)	52 (59,8)	50 (57,5)	0,935
<b>ECV (%)</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000
<b>AF de CI (%)</b>	11 (6,3)	4 (4,6)	7 (8)	0,350
<b>IRC (%)</b>	6 (3,4)	4 (4,6)	2 (2,3)	0,406
<b>IAM previo (%)</b>	16 (9,2)	7 (8)	9 (10,3)	0,600
<b>Bypass previo (%)</b>	1 (0,6)	1 (1,1)	0	0,316
<b>ICP previo (%)</b>	15 (8,6)	8 (9,2)	7 (8)	0,787
<b>FEVI ± DS</b>	54,40 ± 10,16	53,74 ± 11,00	55,05 ± 9,25	0,397

N: número de pacientes. Grupo A: terapia bivalirudina + clopidogrel. Grupo B: terapia bivalirudina + prasugrel. P: significación estadística. DS: desviación estándar. ECV: enfermedad cerebrovascular. AF: antecedentes familiares. CI: cardiopatía isquémica. IRC: insuficiencia renal crónica. ICP: intervencionismo coronario percutáneo. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

## **4.2. CARACTERÍSTICAS DEL INFARTO Y DEL PROCEDIMIENTO**

### **4.2.1. CARACTERÍSTICAS DEL INFARTO**

Las características del infarto y procedimiento están representadas en las tablas III y IV. Un 38,8% de los pacientes presentaron un IAM de localización anterior. En cuanto a la ARI, 92 pacientes (41,1 %) tuvieron como ARI la arteria descendente anterior (ADA), 92 pacientes (41,1%) la arteria coronaria derecha (ACD) y 40 pacientes (17,9%) la arteria circunfleja (ACX). Tenían lesiones coronarias significativas asociadas en otras arterias 98 pacientes (43,8%). La mayoría de los pacientes (130, 58%) se realizaron ICPp entre 1 y 3 horas desde el inicio de los síntomas. 57 pacientes (25,4%) fueron sometidos a ICPp entre 3 y 6 horas desde el inicio de lo síntomas, 19 pacientes (8,5%) lo hicieron dentro de la primera hora y 18 pacientes (8%) entre 6 y 12 horas desde el inicio de los síntomas.

### **4.2.2. CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO**

El éxito del procedimiento se obtuvo en un total de 218 pacientes (97,3%). El uso de la vía radial fue predominante (91,1%). La vía de acceso femoral en la población de estudio global fue más utilizada en el grupo A (16/97; 16,5%) que en el grupo B (4/127; 3,1%). Su empleo se debió principalmente a fallo en el acceso radial o excesiva tortuosidad, lo que podría demorar la apertura de la ARI. Se implantaron SLF en un total de 94 pacientes, con porcentajes similares en ambos grupos. 3 pacientes no necesitaron implante de stent. La mayoría de los pacientes presentaban flujo inicial TIMI 0-1 (177/224; 79%) y 35 pacientes (15,6%) presentaron vaso abierto y con flujo

TIMI 3 al inicio del ICPp. Las variables angiográficas y del procedimiento utilizadas para realizar propensity score matching fueron, al igual que en el caso de variables demográficas y antecedentes personales, aquellas en las que existían diferencias estadísticamente significativas entre grupo A y grupo B o al menos una tendencia ( $p < 0,1$ ). En este caso fueron vía de acceso, flujo TIMI pre-ICP y clase Killip.

**Tabla III. Características angiográficas y del procedimiento de la población de estudio global.**

	<b>Total</b>	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>P</b>
<b>N</b>	224	97	127	
<b>Acceso radial (%)</b>	204 (91,1)	81 (83,5)	123 (96,9)	0,001
<b>Éxito procedimiento (%)</b>	218 (97,32)	95 (97,93)	123 (96,85)	
<b>SLF (%)</b>	94 (42,5)	41 (42,3)	53 (42,7)	0,944
<b>IAM anterior (%)</b>	87 (38,8)	41 (42,3)	46 (36,2)	0,357
<b>Flujo TIMI pre-ICP</b>				0,034
* <b>TIMI 0-1 pre-ICP (%)</b>	177 (79)	69 (71,1)	108 (85)	
* <b>TIMI 2 pre-ICP (%)</b>	12 (5,4)	8 (8,2)	3 (3,1)	
* <b>TIMI 3 pre-ICP (%)</b>	35 (15,6)	20 (20,6)	15 (11,8)	
<b>Flujo TIMI post-ICP</b>				0,308
* <b>TIMI 0-1 post-ICP (%)</b>	2 (0,9)	1 (1)	1 (0,8)	
* <b>TIMI 2 post-ICP (%)</b>	3 (1,3)	0 (0)	3 (2,4)	
* <b>TIMI 3 post-ICP (%)</b>	219 (97,8)	96 (99)	123 (96,9)	
<b>Arteria culpable</b>				
* <b>ADA</b>	92 (41,1)	42 (43,3)	50 (39,4)	0,231
* <b>ACD</b>	92 (41,1)	42 (43,3)	50 (39,4)	0,231
* <b>ACX</b>	40 (17,9)	13 (13,4)	27 (21,3)	0,600
<b>Otras lesiones coronarias</b>	98 (43,8)	37 (38,1)	61 (48)	0,139
<b>Tiempo síntomas-ICP</b>				0,984
* <b>0-1 horas (%)</b>	19 (8,5)	9 (9,3)	10 (7,9)	
* <b>1-3 horas (%)</b>	130 (58)	55 (56,7)	75 (59,1)	
* <b>3-6 horas (%)</b>	57(25,4)	25 (25,8)	32 (25,2)	
* <b>6-12 horas (%)</b>	18 (8)	8 (8,2)	10 (7,8)	
<b>Clase Killip &gt; 1</b>	11 (4,9)	9 (9,3)	2 (1,6)	0,008

N: número de pacientes. Grupo A: terapia bivalirudina + clopidogrel. Grupo B: terapia bivalirudina + prasugrel. P: significación estadística. SLF: stent liberador de fármacos. IAM: infarto agudo de miocardio. ADA: arteria descendente anterior. ACD: arteria coronaria derecha. ACX: arteria circunfleja. ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

**Tabla IV. Características angiográficas y del procedimiento de la población de estudio tras realizar propensity score matching.**

	<b>Total</b>	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>P</b>
<b>N</b>	174	87	87	
<b>Acceso radial (%)</b>	164 (94,3)	81 (93,1)	83 (95,4)	0,515
<b>Éxito procedimiento (%)</b>	170 (97,7)	85 (97,7)	85 (97,7)	
<b>SLF (%)</b>	81 (46,8)	39 (44,8)	42 (44,8)	0,597
<b>IAM anterior (%)</b>	72 (41,1)	36 (41,4)	36 (41,4)	1,000
<b>Flujo TIMI pre-ICP</b>				0,419
*TIMI 0-1 pre-ICP (%)	132 (75,9)	63 (72,4)	69 (79,3)	
*TIMI 2 pre-ICP (%)	12 (6,9)	8 (9,2)	4 (4,6)	
*TIMI 3 pre-ICP (%)	30 (17,2)	16 (18,4)	14 (16,1)	
<b>Flujo TIMI post-ICP</b>				0,222
*TIMI 0-1 post-ICP (%)	1 (0,6)	1 (1,1)	0 (0)	
*TIMI 2 post-ICP (%)	2 (1,1)	0 (0)	2 (2,3)	
*TIMI 3 post-ICP (%)	171 (98,3)	86 (98,9)	85 (97,7)	
<b>Arteria culpable</b>				
*ADA	77 (44,3)	38 (43,7)	39 (44,8)	0,269
*ACD	70 (40,2)	38 (43,7)	32 (36,8)	0,484
*ACX	27 (15,5)	11 (12,6)	16 (18,4)	0,491
<b>Otras lesiones coronarias</b>	73 (42)	30 (34,5)	43 (49,4)	0,046
<b>Tiempo síntomas-ICP</b>				0,933
*0-1 horas (%)	15 (8,6)	8 (9,2)	7 (8)	
*1-3 horas (%)	97 (55,7)	47 (54)	50 (57,5)	
*3-6 horas (%)	46 (26,4)	24 (27,6)	22 (25,3)	
*6-12 horas (%)	16 (9,19)	8 (9,19)	8 (9,19)	
<b>Clase Killip &gt; 1</b>	8 (4,6)	6 (6,9)	2 (2,3)	0,148

N: número de pacientes. Grupo A: terapia bivalirudina + clopidogrel. Grupo B: terapia bivalirudina + prasugrel. P: significación estadística. SLF: stent liberador de fármacos. IAM: infarto agudo de miocardio. ADA: arteria descendente anterior. ACD: arteria coronaria derecha. ACX: arteria circunfleja. ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

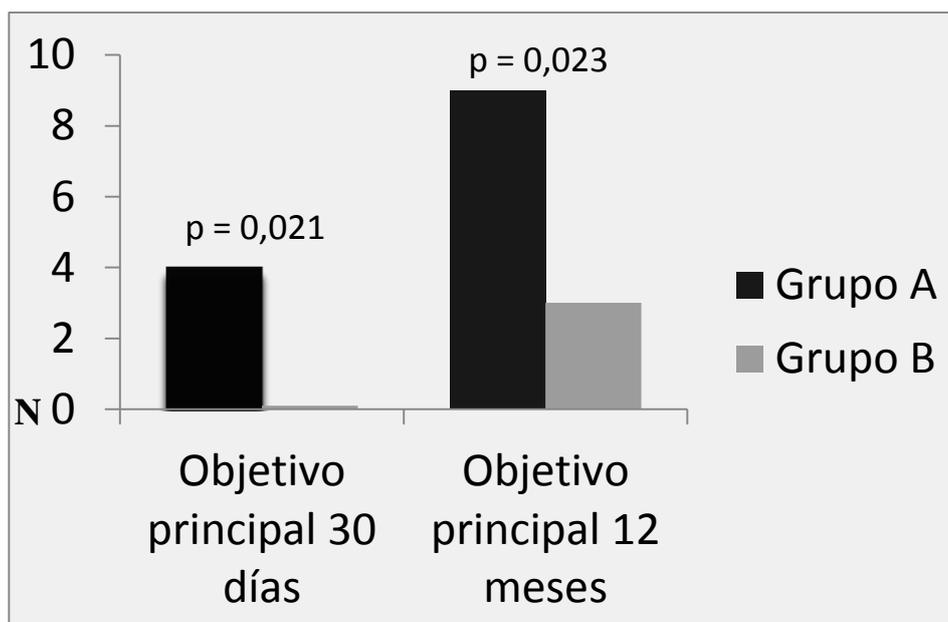
### 4.3. RESULTADOS DEL OBJETIVO PRINCIPAL

El seguimiento clínico a los 30 días y a los 12 meses fue completo (todos los pacientes en ambos grupos).

#### 4.3.1. RESULTADOS A LOS 30 DÍAS Y A LOS 12 MESES EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO GLOBAL

Están representados en la figura I. La incidencia del objetivo principal (compuesto de mortalidad de origen cardiaco, trombosis del stent, reinfarto y ACV no fatal) a los 30 días en la población de estudio global fue mayor en el grupo A (4/97; 4,1%) comparada con el grupo B (0/127; 0%) ( $p=0,021$ ). Estas diferencias se mantuvieron durante el seguimiento a los 12 meses, con una incidencia del objetivo principal en el grupo A de 9/97; 9,3% y de 3/127; 2,4% en el grupo B ( $p=0,023$ ).

El único ACV objetivado en el estudio ocurrió en el grupo A.

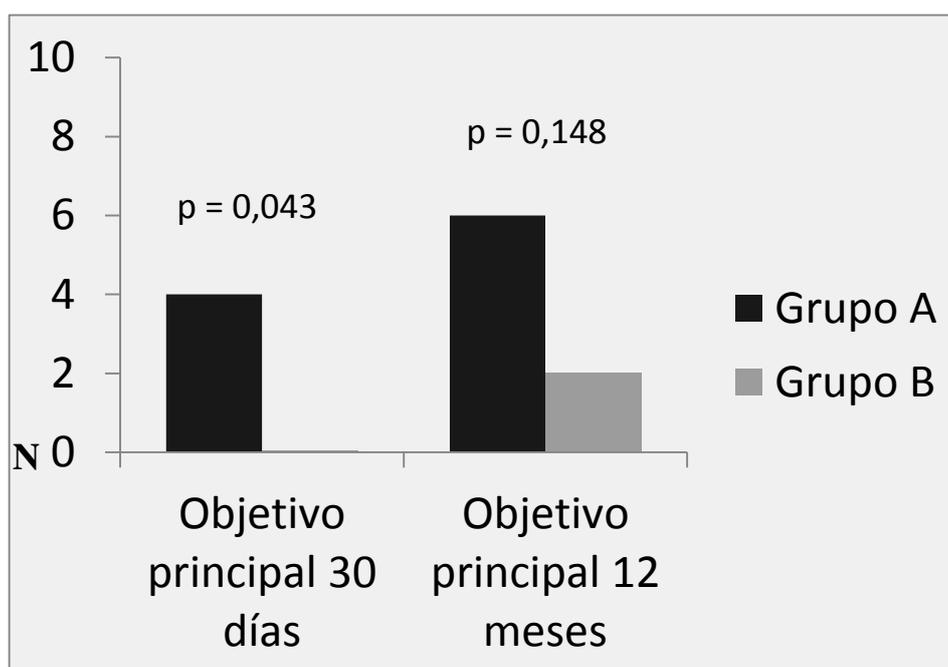


**Figura I. Incidencia del objetivo principal a los 30 días y a los 12 meses en la población de estudio global.**

N: número de casos. p: significación estadística. Grupo A: terapia bivalirudina + clopidogrel. Grupo B: terapia bivalirudina + prasugrel.

#### 4.3.2. RESULTADOS A LOS 30 DÍAS Y A LOS 12 MESES EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO TRAS REALIZAR PROPENSITY SCORE MATCHING

Están representados en la figura II. La incidencia del objetivo principal a los 30 días en la población de estudio tras realizar propensity score matching fue mayor en el grupo A (4/87; 4,6%) comparada con el grupo B (0/0; 0%) ( $p=0,043$ ). A los 12 meses la incidencia continuó siendo mayor en el grupo A (6/87; 6,9%) comparada con el grupo B (2/87; 2,3%), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,148$ ).



**Figura II. Incidencia del objetivo principal a los 30 días y a los 12 meses en la población de estudio tras realizar propensity score matching.**

N: número de casos. p: significación estadística. Grupo A: terapia bivalirudina + clopidogrel. Grupo B: terapia bivalirudina + prasugrel.

#### **4.4. RESULTADOS DE OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Están recogidos en las tablas V y VI.

##### **4.4.1. MORTALIDAD**

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupo A y grupo B en cuanto a mortalidad total ni en mortalidad de origen cardiaco, tanto en la población de estudio global como en la población de estudio tras el propensity. Durante el seguimiento ocurrieron un total de 6 muertes. Las muertes de origen no cardiaco fueron debidas a:

- 1) Isquemia mesentérica.
- 2) Descompensación icterohidrópica en un paciente con cirrosis hepática.
- 3) Cáncer de pulmón.
- 4) Cáncer de colon.

Las muertes de origen cardiaco (1 paciente en el grupo A y 1 paciente en el grupo B) fueron debidas a muerte súbita por trombosis del stent posible.

##### **4.4.2. TROMBOSIS DEL STENT**

La tasa de trombosis del stent en la población de estudio global fue mayor en el grupo A (5/97; 5,2%) comparada con el grupo B (1/127; 0,8%) ( $p=0,045$ ). Tras realización de propensity score matching, la incidencia de trombosis del stent se mantiene superior en el grupo A (4/87; 4,6%) comparada con el grupo B (1/87; 1,1%),

aunque con pérdida de significación estadística ( $p=0,173$ ). No hubo diferencias significativas en la incidencia de trombosis aguda, subaguda y tardía entre grupo A y grupo B, tanto en la población de estudio global como tras la realización de propensity. Según la definición de la ARC, se objetivaron 2 casos de trombosis posible y 4 casos de trombosis definitiva, de los cuales 3 se presentaron clínicamente como IAMEST y 1 como IAMSEST.

#### **4.4.3. REINFARTO**

La tasa de reinfarto en la población de estudio global fue mayor en el grupo A (6/97; 6,2%) comparada con el grupo B (1/127; 0,8%) ( $p=0,021$ ). Estas diferencias ocurrieron a expensas de una mayor incidencia de reinfarto durante los 30 primeros días de seguimiento (grupo A: 3/97; 3,1%; grupo B: 0/127; 0%) ( $p=0,046$ ). Asimismo, se mantiene una tendencia estadística en la incidencia de reinfarto a 30 días tras realizar propensity score matching (grupo A: 3/87; 3,4%; grupo B: 0/87; 0%) ( $p=0,081$ ). Las causas de reinfarto fueron: trombosis de stent (4 pacientes) y reestenosis del stent previamente implantado sobre la ARI (3 pacientes).

#### **4.4.4. NECESIDAD DE NUEVA REVASCULARIZACIÓN SOBRE LA ARI**

En la población de estudio global la tasa de necesidad de nueva revascularización sobre la ARI fue mayor en el grupo A (11/97; 11,4%) comparada con el grupo B (4/127; 3,1%) ( $p=0,028$ ). Estas diferencias ocurrieron a expensas de una mayor necesidad de nueva revascularización de la ARI a partir del primer mes de

seguimiento y se mantiene una significación estadística límite tras realizar propensity score matching ( $p=0,051$ ). Las causas de nueva revascularización sobre la ARI fueron:

- 1) Reinfarto (5 pacientes).
- 2) Reestenosis intrastent (9 pacientes).
- 3) Lesión de novo (1 paciente).

Las reestenosis ocurrieron sobre stent convencionales en 7 pacientes y sobre SLF en 2 pacientes. Un paciente con reestenosis intrastent requirió revascularización quirúrgica con bypass de arteria mamaria interna a ADA.

#### **4.4.5. COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS**

##### **4.4.5.1. SANGRADOS MAYORES**

La frecuencia de sangrados mayores en la población de estudio global fue superior en el grupo A (3/97; 3,1%) comparada con el grupo B (1/127; 0,8%), sin alcanzar significación estadística ( $p=0,197$ ). Tampoco se alcanza significación estadística tras realizar propensity score matching ( $p=0,560$ ). Los sangrados mayores del grupo A fueron debidos a:

- 1) Episodio de hemorragia digestiva alta por síndrome de Mallory-Weiss, con necesidad de transfusión de tres concentrados de hematíes.
- 2) Episodio de rectorragia con necesidad de transfusión.
- 3) Hematoma de herida quirúrgica a nivel cervical tras exéresis de lipoma en los días previos al IAM, con caída de hemoglobina de 5 puntos y necesidad de transfusión.

La única hemorragia mayor registrada en el grupo B fue por hemorragia digestiva alta secundaria a neoplasia gástrica 3 meses después del IAM, con caída de hemoglobina mayor a 5 puntos, necesidad de transfusión y suspensión de la doble antiagregación.

#### 4.4.5.2. SANGRADOS MENORES

La frecuencia de sangrados menores en la población de estudio global fue inferior en el grupo A (1/97; 1%) comparada con el grupo B (7/127; 5,5%), sin existir significación estadística, aunque sí una tendencia ( $p=0,073$ ). Esta tendencia se mantiene y aproxima más a la significación tras la realización de propensity score matching (grupo A: 1/87; 1,1%; grupo B: 6/87; 6,9%) ( $p=0,054$ ). Respecto al grupo A, la única hemorragia no mayor fue debida a pérdidas digestivas (rectorragia). Los sangrados menores del grupo B fueron debidos a:

- 1) Hematomas cutáneos (2 pacientes).
- 2) Hematoma en ojo y lengua (1 paciente).
- 3) Epistaxis (1 paciente).
- 4) Rectorragia (2 pacientes).
- 5) Hematuria secundaria a neoplasia vesical (1 paciente).

El paciente del grupo A dejó de tomar clopidogrel tras el sangrado. En el grupo B, un paciente dejó de tomar prasugrel tras el sangrado, otro paciente sustituyó prasugrel por clopidogrel y en los demás casos se pudo completar la doble antiagregación con aspirina y prasugrel durante 12 meses. No se objetivó ningún caso de complicación hemorrágica local en relación al ICPp en ninguno de los grupos.

**Tabla V. Resultados de objetivos secundarios en la población de estudio global.**

	<b>Total</b>	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>P</b>
<b>N</b>	224	97	127	
<b>Trombosis stent</b>	6 (2,7)	5 (5,2)	1 (0,8)	0,045
<b>*Aguda (%)</b>	1 (0,4)	1 (1)	0 (0)	0,251
<b>*Subaguda (%)</b>	2 (0,9)	2 (2,1)	0 (0)	0,104
<b>*Tardía (%)</b>	3 (1,3)	2 (2,1)	1 (0,8)	0,411
<b>Reinfarto (%)</b>	7 (3,1)	6 (6,2)	1 (0,8)	0,021
<b>* 30 días (%)</b>	3 (1,3)	3 (3,1)	0 (0)	0,046
<b>*30 días - 12 meses (%)</b>	4 (1,8)	3 (3,1)	1 (0,8)	0,197
<b>Nueva revascularización ARI (%)</b>	15 (6,7)	11 (11,4)	4 (3,1)	0,028
<b>* 30 días (%)</b>	2 (0,9)	2 (2,1)	0 (0)	0,104
<b>*30 días - 12 meses (%)</b>	13 (5,8)	9 (9,3)	4 (3,1)	0,052
<b>ACV (%)</b>	1 (0,4)	1 (1)	0 (0)	0,251
<b>Sangrado mayor (%)</b>	4 (1,8)	3 (3,1)	1 (0,8)	0,197
<b>Sangrado menor (%)</b>	8 (3,6)	1 (1)	7 (5,5)	0,073
<b>Mortalidad total (%)</b>	6 (2,7)	4 (4,1)	2 (1,6)	0,242
<b>Mortalidad cardiaca (%)</b>	2 (0,9)	1 (1)	1 (0,8)	0,848

N: número de pacientes. Grupo A: terapia bivalirudina + clopidogrel. Grupo B: terapia bivalirudina + prasugrel. P: significación estadística. ARI: arteria responsable del infarto. ACV: accidente cerebrovascular.

**Tabla VI. Resultados de objetivos secundarios en la población de estudio tras realizar propensity score matching.**

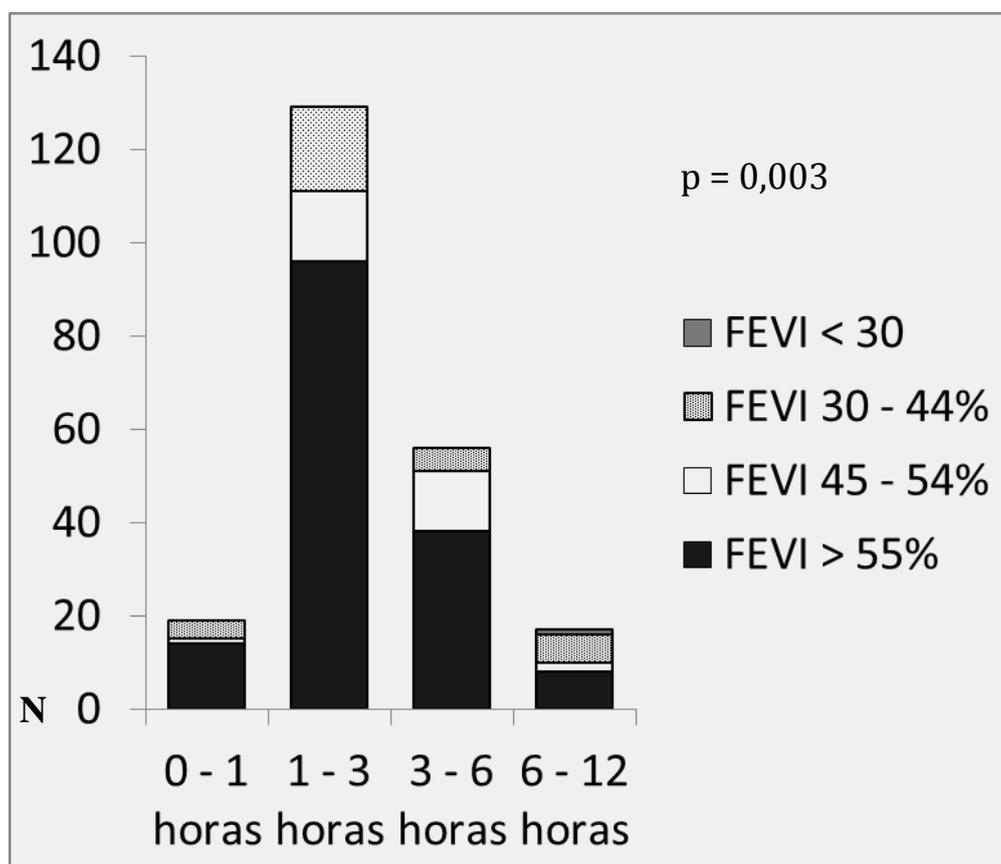
	<b>Total</b>	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>P</b>
<b>N</b>	174	87	87	
<b>Trombosis stent</b>	5 (2,9)	4 (4,6)	1 (1,1)	0,173
<b>*Aguda (%)</b>	1 (0,6)	1 (1,1)	0 (0)	0,316
<b>*Subaguda (%)</b>	2 (1,1)	2 (2,3)	0 (0)	0,155
<b>*Tardía (%)</b>	2 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)	1,000
<b>Reinfarto (%)</b>	5 (2,9)	4 (4,6)	1 (1,1)	0,173
<b>* 30 días (%)</b>	3 (1,7)	3 (3,4)	0 (0)	0,081
<b>*30 días - 12 meses (%)</b>	1 (0,6)	1 (1,1)	0 (0)	0,316
<b>Nueva revascularización ARI (%)</b>	10 (5,7)	8 (9,2)	2 (2,3)	0,051
<b>* 30 días (%)</b>	2 (1,1)	2 (2,3)	0 (0)	0,155
<b>*30 días - 12 meses (%)</b>	9 (5,2)	7 (8)	2 (2,3)	0,087
<b>ACV (%)</b>	1 (0,6)	1 (1,1)	0 (0)	0,316
<b>Sangrado mayor (%)</b>	3 (1,7)	2 (2,3)	1 (1,1)	0,560
<b>Sangrado menor (%)</b>	7 (4)	1 (1,1)	6 (6,9)	0,054
<b>Mortalidad total (%)</b>	3 (1,7)	2 (2,3)	1 (1,1)	0,560
<b>Mortalidad cardiaca (%)</b>	2 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)	1,000

N: número de pacientes. Grupo A: terapia bivalirudina + clopidogrel. Grupo B: terapia bivalirudina + prasugrel. P: significación estadística. ARI: arteria responsable del infarto. ACV: accidente cerebrovascular.

#### 4.4.6. DISFUNCIÓN SISTÓLICA VI POSTINFARTO

La mayoría de pacientes en ambos grupos presentaron una FEVI mayor al 55% tras el IAM (grupo A: 60/97; 61,9%; grupo B 96/124; 77,4%). El único caso de disfunción sistólica VI severa (FEVI < 30%) ocurrió en el grupo B. La incidencia de disfunción sistólica VI moderada (FEVI 30 – 44%) fue mayor en el grupo A (21/97; 21,6%) que en el grupo B (12/124; 9,7%) ( $p=0,035$ ). La FEVI fue más baja cuanto mayor fue el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la realización del ICPp ( $p=0,003$ ) (Figura III).

En cuanto a la prevención de muerte súbita, 2 pacientes con FEVI del 27 y 35% respectivamente fueron sometidos a implante de desfibrilador automático en prevención primaria.



**Figura III. Relación entre FEVI y tiempo “síntomas-balón”.**

N: número de pacientes. p: significación estadística. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

## **V. DISCUSIÓN**

## 5.1. OBJETIVO PRINCIPAL

### 5.1.1. RESULTADOS INMEDIATOS Y A LOS 30 DÍAS

Los resultados inmediatos y a los 30 días de nuestro estudio confirman los escasos datos publicados previamente respecto el uso de la estrategia bivalirudina más prasugrel en comparación con el uso de bivalirudina más clopidogrel, en individuos con IAMEST sometidos a ICPp en las primeras 12 horas desde el inicio de los síntomas. Díaz de la Llera et al<sup>286</sup>, en el estudio preliminar al presente trabajo, de similar diseño y con un seguimiento clínico a los 30 días, obtuvo igualmente una mayor incidencia del objetivo principal (mortalidad de origen cardiaco, trombosis del stent, reinfarto y ACV no fatal) con la estrategia de bivalirudina más clopidogrel (4/70; 5.7%; grupo A) comparado con la estrategia bivalirudina más prasugrel (0/70; 0%; grupo B). Nuestra tasa de éxito del procedimiento (97,3% para la población de estudio global) es similar a la reportada en el estudio preliminar.

Debido a la no existencia de randomización y al diferente tamaño de muestra de ambos grupos, aplicamos un análisis de propensión (propensity score matching) con el fin de obtener dos muestras homogéneas respecto a las características basales y del procedimiento<sup>285</sup>. Así conseguiríamos un mejor control de posibles variables y factores de confusión. Nuestros resultados a los 30 días tras aplicar dicho método estadístico son similares a los reportados<sup>286</sup>, con reducción de la incidencia del objetivo principal en el grupo B comparado con el grupo A.

Schulz et al publicaron recientemente el estudio BRAVE-4<sup>287</sup>, donde se evaluaba la estrategia de anticoagulación y antiagregación con bivalirudina más prasugrel, frente a la estrategia con HNF más clopidogrel, en pacientes con IAMEST sometidos a ICPp dentro de las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas. Tras la publicación de nuestro estudio preliminar<sup>286</sup>, el ensayo BRAVE-4<sup>287</sup> era el que más se asemejaba a nuestro estudio. Poco más de 4 años desde su inicio, el ensayo fue detenido por escaso reclutamiento, no consiguiendo alcanzar un tamaño de muestra suficiente como para encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambas estrategias.

El empleo de prasugrel frente a clopidogrel como terapia antiagregante junto con aspirina en el subgrupo de pacientes con IAMEST sometidos a ICPp, había sido evaluado previamente por Montalescot et al en el estudio TRITON TIMI-38<sup>254,255</sup>, obteniéndose, al igual que en nuestro trabajo, una reducción de eventos adversos cardiovasculares (compuesto de mortalidad de origen cardíaco, IAM no fatal y ACV no fatal) a los 30 días de seguimiento con el uso de prasugrel frente a clopidogrel.

### **5.1.2. RESULTADOS A LOS 12 MESES**

Los resultados del objetivo principal observados a los 30 días de seguimiento en la población de estudio global se mantienen a los 12 meses, con una incidencia del objetivo principal mayor en el grupo A (9/97; 9,3%) comparado con el grupo B (3/127; 2,4%) ( $p=0,023$ ). Estos resultados a largo plazo favorables al empleo de prasugrel frente a clopidogrel fueron observados también por Montalescot et al<sup>254,255</sup> tras un seguimiento clínico a 15 meses.

Tras aplicación de propensity score matching la incidencia del objetivo principal continuó siendo mayor en el grupo A comparado con el grupo B, aunque con pérdida de significación estadística ( $p=0,148$ ). Esta pérdida de significación probablemente está relacionada con una reducción de la potencia estadística debido a la disminución del tamaño de muestra inicial (224 pacientes, 97 en el grupo A y 127 en el grupo B) tras realizar el análisis de propensión (174 pacientes, 87 en cada grupo).

La menor incidencia del objetivo principal observada en el grupo B, tanto a los 30 días como a los 12 meses de seguimiento, es debida principalmente a una reducción significativa en la tasa de trombosis del stent y tasa de reinfarto.

## **5.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

### **5.2.1. MORTALIDAD**

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas estrategias de tratamiento en cuanto a mortalidad total y mortalidad de origen cardiaco. Estos hallazgos son similares a los obtenidos en el estudio preliminar<sup>286</sup>. Sin embargo, en dicho trabajo no hubo ninguna muerte de origen cardiaco tras 30 días de seguimiento, a diferencia del actual, donde tuvieron lugar 2 muertes de origen cardiaco (una por cada grupo) debido a trombosis del stent posible. Esta diferencia puede ser atribuida al mayor tamaño de muestra y mayor tiempo de seguimiento clínico. En el TRITON TIMI-38<sup>254,255</sup> tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad total ni mortalidad de origen cardiovascular entre prasugrel y clopidogrel.

### 5.2.2. TROMBOSIS DEL STENT

La tasa de trombosis del stent en la población de estudio global fue mayor en el grupo A (5/97; 5,2%) comparada con el grupo B (1/127; 0,8%) ( $p=0,045$ ). Estos datos son similares a los obtenidos en el estudio preliminar<sup>286</sup>, aunque sin alcanzarse en ese caso significación estadística ( $p=0,08$ ).

Al igual que en los resultados del objetivo principal a 12 meses, en el caso de trombosis del stent también se produce una pérdida de la significación estadística tras realizar el análisis de propensión debido probablemente a reducción del tamaño de muestra. En el TRITON TIMI-38<sup>254,255</sup> también se observó este beneficio de prasugrel frente a clopidogrel en la reducción de trombosis del stent, tanto a corto como a largo plazo tras 15 meses de seguimiento.

La variabilidad de respuesta al clopidogrel, así como la velocidad de comienzo de la inhibición del receptor plaquetario de ADP ( $P2Y_{12}$ ), dieron lugar a la aparición de nuevos inhibidores que presentan un inicio de acción más rápido y un efecto más consistente, consiguiendo así mayor inhibición plaquetaria. Es el caso de prasugrel, que en varios estudios ha demostrado superioridad frente a clopidogrel, tanto en propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas<sup>281,288</sup>, como en eventos clínicos<sup>254,255</sup>. Se había especulado que el empleo de prasugrel junto con bivalirudina en el contexto del ICPp podría reducir el riesgo de trombosis del stent precoz que se había observado en el estudio HORIZONS-AMI<sup>261</sup>. Sibbing et al<sup>289</sup> observaron además que la bivalirudina durante el ICP presenta un efecto antiplaquetario adicional comparado con la HNF. Pero esta hipótesis de protección frente a la trombosis del stent precoz empleando prasugrel junto a bivalirudina fue la que se evaluó recientemente en el estudio BRAVE-4<sup>287</sup>, sin

conseguir finalmente extraer conclusiones firmes tras detenerse el estudio por bajo reclutamiento.

Durante el ICPp y las primeras horas tras el mismo, es fundamental conseguir una potente inhibición tanto plaquetaria como de trombina. El incremento de trombosis del stent precoz observada en el HORIZONS-AMI<sup>261</sup> es probablemente multifactorial. Por un lado se utilizaron dosis de carga de clopidogrel diferentes, 300 y 600 mg, por lo que la inhibición plaquetaria podría ser heterogénea. En comparación con la dosis estándar de 300 mg, se ha observado que a pesar del empleo de dosis de carga de 600 mg de clopidogrel, éste es poco eficiente en conseguir una rápida y potente inhibición plaquetaria durante e inmediatamente después del ICP<sup>290,291</sup>. Además, una dosis de carga de 60 mg de prasugrel muestra una inhibición más rápida y consistente del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> en comparación con una dosis de 600 mg de clopidogrel, observándose esta superioridad en tan sólo 30 minutos tras la administración de prasugrel<sup>281,288</sup>. Otro aspecto importante es que la interrupción de la perfusión intravenosa de bivalirudina era inmediata tras el ICPp, por lo que podría existir una rápida desaparición del efecto anticoagulante. Nuestro protocolo utilizaba una dosis de carga de clopidogrel de 600 mg en todos los casos y se mantenía la perfusión intravenosa de bivalirudina durante 4 horas tras la realización del ICPp. El uso prolongado de bivalirudina tras el ICP había sido descrito previamente por varios autores con el fin de minimizar el riesgo de trombosis del stent precoz. Anderson et al<sup>292</sup> analizaron el uso prolongado de bivalirudina hasta 2 horas tras el ICPp. Reclutaron escaso número de pacientes (128) y hubo un caso de trombosis del stent definitiva o probable (0,7%) sin aumento significativo del sangrado. Moser et al<sup>293</sup> también analizaron este aspecto, manteniendo la perfusión de bivalirudina hasta 4 horas tras el

ICP en el contexto de un SCA. Obtuvieron una reducción del IAM periprocedimiento sin aparente aumento de sangrado, aunque el estudio presentaba baja potencia estadística para la detección de diferencias significativas en lo que respecta a complicaciones de sangrado. Cortese et al<sup>294</sup> estudiaron la resolución del segmento ST con la infusión de bivalirudina prolongada hasta 4 horas tras el ICPp, comparada con la infusión de bivalirudina sólo durante el procedimiento y con la administración de HNF más abciximab. Encontraron una mayor resolución del segmento ST en el grupo de perfusión prolongada de bivalirudina sin diferencias significativas en cuanto a sangrado.

### 5.2.3. REINFARTO

Objetivamos una reducción significativa de la tasa de reinfarto en el grupo B frente al grupo A en la población de estudio global. Tras realizar el propensity score matching, estas diferencias se mantienen, aunque se reduce el nivel de significación a una tendencia (grupo A: 3/87; 3,4%; grupo B: 0/87; 0%) ( $p=0,081$ ). El beneficio se obtuvo sobre todo en los 30 primeros días de seguimiento (grupo A: 3/97; 3,1%; grupo B: 0/127; 0%) ( $p=0,046$ ). Estos resultados son similares a los obtenidos en el estudio preliminar<sup>286</sup>, pero en ese caso los 3 reinfartos observados a los 30 días fueron por trombosis definitiva del stent. En el presente trabajo los reinfartos ocurrieron por trombosis del stent (4 casos) y por reestenosis intrastent (3 casos). En el TRITON TIMI-38<sup>255</sup> también se observó una reducción significativa en la tasa de reinfartos con prasugrel frente a clopidogrel, tanto los 30 días como a los 15 meses de seguimiento.

La potencia antiagregante de prasugrel frente a clopidogrel influye directamente sobre el fenómeno de aterotrombosis responsable de la mayoría de los SCA, no jugando

un papel importante en el proceso de hiperplasia intimal y neoaterosclerosis que tienen lugar en la reestenosis intrastent. Sin embargo, en la evolución de este proceso, puede tener lugar la fisura/rotura de una placa de ateroma desarrollada en el seno de una reestenosis, provocando la cascada de agregación plaquetaria, formación de trombo y aparición de un IAM. En este caso, el empleo de una antiagregación más potente con prasugrel podría evitar el desarrollo de un nuevo evento coronario agudo.

#### **5.2.4. COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS**

No hubo ninguna complicación hemorrágica local en relación al ICPp en ninguno de los grupos de estudio. Estos resultados coinciden con los obtenidos en el estudio preliminar<sup>286</sup> y están relacionados muy probablemente con el empleo mayoritario del abordaje radial (94,3%). El uso de la vía radial tiene un efecto protector contra las complicaciones hemorrágicas locales<sup>229</sup>. Además, el estudio RIVAL<sup>230</sup> ha demostrado superioridad del acceso radial sobre el femoral en pacientes sometidos a ICPp.

Por otro lado, el empleo en nuestro estudio de bivalirudina en lugar de un inhibidor de la GP IIb/IIIa más HNF, da lugar a una reducción marcada del riesgo de complicaciones hemorrágicas sistémicas, de acuerdo con los resultados observados en el HORIZONS-AMI<sup>261</sup>.

En cuanto a los sangrados mayores, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupo A y grupo B. En el trabajo preliminar<sup>286</sup> no se observó ningún episodio hemorrágico con necesidad de transfusión, a diferencia del actual, donde se

recogieron 4 casos de hemorragias mayores con necesidad de transfusión sanguínea. Cabe destacar que de esos 4 sangrados mayores, 3 tuvieron lugar en el grupo de tratamiento con clopidogrel y 1 en el grupo de tratamiento con prasugrel. Este hecho resulta sorprendente tras quedar demostrado en la bibliografía la mayor potencia antiagregante de prasugrel y su consecuente mayor tasa de sangrados frente a clopidogrel<sup>254,255</sup>. En nuestro estudio este fenómeno puede estar justificado en mayor medida por las diferentes etiologías de los sangrados y patologías de base de los pacientes en quienes tuvieron lugar, más que por las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de prasugrel y clopidogrel. De hecho, en 2 de las 3 hemorragias mayores ocurridas en el grupo A existía patología con potencial riesgo de sangrado (síndrome de Mallory Weiss en un caso y una cirugía cervical reciente en otro).

En el subgrupo de IAMEST sometido a ICP del TRITON TIMI-38<sup>255</sup>, se obtienen resultados similares, sin diferencias estadísticamente significativas entre clopidogrel y prasugrel en lo que a sangrados mayores no relacionados con cirugía de by pass se refiere. Sí se objetivaron más hemorragias tras cirugía de by pass en pacientes tratados con prasugrel frente a clopidogrel.

En cuanto a los sangrados menores, la frecuencia de los mismos fue más baja en el grupo A comparado con el grupo B, sin existir significación estadística y sí una tendencia ( $p=0,073$ ). Tanto en el trabajo preliminar<sup>286</sup> como en el TRITON TIMI-38<sup>254,255</sup> no se detallan por separado los episodios de sangrados menores, pero extrapolando los resultados del TRITON TIMI-38, así como los de estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos<sup>281,288</sup> que comparan prasugrel y clopidogrel, en el

presente trabajo vuelve a corroborarse el mayor potencial de sangrado con el uso de prasugrel.

### **5.2.5. SUBGRUPOS ESPECIALES**

Las ECV suponen la primera causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con DM<sup>133</sup>. En el TRITON TIMI-38<sup>254</sup> prasugrel había mostrado un mayor beneficio en cuanto a la incidencia de eventos cardiovasculares sobre pacientes diabéticos frente a los no diabéticos. En nuestro trabajo el objetivo principal ocurrió en un total de 12 pacientes, de los cuales únicamente presentaban DM dos de ellos. Dado el bajo porcentaje de pacientes con DM e incidencia del objetivo principal, nuestro estudio no presenta potencia estadística suficiente para reflejar los beneficios observados en la literatura respecto al uso de prasugrel en pacientes con DM.

### **5.2.6. DISFUNCIÓN SISTÓLICA VI POSTINFARTO**

En un reciente metaanálisis queda demostrada la importancia de realizar una reperfusión precoz del vaso responsable del IAM en relación al desarrollo posterior de disfunción sistólica del VI y/o insuficiencia cardíaca<sup>295</sup>. En nuestro estudio, la mayoría de pacientes se realizaron el ICPp entre 1 y 6 horas desde el inicio de los síntomas (82.5%), por lo que existen pocos casos en los que el ICPp se haya realizado muy precozmente (19 pacientes [8,5%] lo hicieron dentro de la primera hora desde el inicio de los síntomas) o tardíamente (18 pacientes [8%] entre 6 y 12 horas desde el inicio de los síntomas). Aún así, observamos que la incidencia de disfunción sistólica VI moderada y severa (FEVI 30 – 44% y FEVI < 30%, respectivamente) es menor en los

pacientes con realización de ICPp en la primera hora desde el inicio de los síntomas (4/19; 21%) que en los pacientes con realización de ICPp entre 6 – 12 horas desde el inicio de los síntomas (7/17; 41,1%).

### 5.3. PERSPECTIVAS FUTURAS

El diagnóstico precoz y rápido inicio del tratamiento antiagregante y anticoagulante en un SCA aumentan la probabilidad de obtener mejores resultados clínicos. En este sentido existen actualmente diferentes aspectos de mejora y de investigación<sup>296</sup>:

- 1) *Terapia antitrombótica administrada de forma aguda en la fase prehospitalaria del SCA.* Diferentes estrategias combinando distintos regímenes de anticoagulación y antiagregación con inicio prehospitalario están siendo evaluadas en los últimos años. En algunos casos se ha observado un beneficio clínico acompañado de un aumento de sangrado y en otros, ausencia de beneficio clínico junto a incremento de complicaciones hemorrágicas.
- 2) *Terapia antitrombótica administrada de forma aguda en la fase hospitalaria del SCA.* En este caso juegan un papel importante el desarrollo de nuevos inhibidores del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> de rápida acción administrados de forma intravenosa. Cangrelor es uno de ellos. En el estudio CHAMPION PHOENIX<sup>297</sup> fue comparado con clopidogrel en pacientes con SCA o angina estable, demostrando una reducción de eventos isquémicos incluida la trombosis

del stent, sin un aumento significativo del sangrado. Pero aún no ha sido comparado con antiagregantes potentes como prasugrel o ticagrelor.

Elinogrel es otro inhibidor intravenoso del receptor P2Y<sub>12</sub> que ha sido evaluado en un ensayo en fase II<sup>298</sup>, objetivándose un incremento de los sangrados mayores, incremento de transaminasas y disnea. También se han llevado a cabo recientemente ensayos clínicos con nuevos anticoagulantes orales (NACO) empleados junto a doble antiagregación en SCA. Estos NACO tienen un mecanismo de acción diferente a los clásicos antivitamina K. Otamixaban es un potente inhibidor intravenoso del factor Xa. En el estudio TAO<sup>299</sup> no ha mostrado beneficios clínicos frente a HNF más eptifibatida. Hasta ahora, sólo rivaroxaban (inhibidor oral del factor Xa) ha demostrado en el estudio ATLAS-ACS2 TIMI-51<sup>300</sup> reducción de eventos isquémicos durante el seguimiento, aunque a costa de un incremento significativo de sangrados frente a placebo. No hay por el momento estudios que evalúen el uso de NACO junto a antiagregantes más potentes como prasugrel o ticagrelor.

- 3) *Uso de triple terapia antiagregante.* Vorapaxar es un antagonista del receptor de proteasa activada tipo 1 (PAR-1). Se administra por vía oral y produce una inhibición de la activación plaquetaria inducida por la trombina. En el estudio TRACER<sup>301</sup> se evaluó su empleo junto a doble antiagregación con aspirina y clopidogrel, no observándose reducción de eventos isquémicos y sí aumento del sangrado. En otro estudio posterior sobre vorapaxar en prevención secundaria, TRA2P-TIMI-50<sup>302</sup>, se modificó el empleo de la tienopidirina en función de una estratificación inicial del riesgo de sangrado. En este caso vorapaxar mostró una reducción de la mortalidad cardiaca, aunque de nuevo con un incremento del

sangrado. Esta estrategia quizás pueda ser de utilidad en pacientes con bajo riesgo de sangrado, pero necesita ser evaluada en futuros estudios.

- 4) *Duración de la terapia con doble antiagregación.* Las actuales guías de práctica clínica recomiendan una duración mínima de 12 meses de tratamiento con doble antiagregación tras un IAMEST sometido a ICPp<sup>204</sup>. Algunos estudios como el PRODIGY<sup>303</sup> ha demostrado que acortar el tiempo de doble antiagregación tras el implante de SLF de última generación, reduce las complicaciones de sangrado sin incremento de eventos isquémicos derivados del implante del stent. Actualmente están siendo testadas diferentes estrategias: regímenes de doble antiagregación de corta duración (6 meses), larga duración (> 24 meses), utilización junto a un NACO e incluso monoterapia con un sólo antiagregante tras un breve periodo de tiempo con doble antiagregación.
- 5) *Modificación personalizada de la terapia antiagregante en función de la reactividad plaquetaria tras inicio del tratamiento.* Los ensayos más recientes en este sentido (GRAVITAS<sup>304</sup>, TRIGGER-PCI<sup>305</sup> y el trabajo de Collet et al<sup>306</sup>) no han demostrado reducción de eventos clínicos modificando la terapia antiagregante en pacientes con alta reactividad plaquetaria demostrada tras inicio del tratamiento. Entre otros motivos estaban la baja tasa de eventos en pacientes con enfermedad coronaria estable, fallos a la hora de objetivar aquellos pacientes que eran pobres respondedores a clopidogrel y el uso frecuente de altas dosis de clopidogrel como tratamiento basal.
- 6) *Escasa evidencia actual sobre el empleo de bivalirudina y prasugrel en ICPp.* Como refería al inicio de esta discusión, la evidencia científica actual sobre el empleo de bivalirudina más prasugrel en ICPp es escasa. El único ensayo clínico

randomizado multicéntrico publicado hasta la fecha, BRAVE-4<sup>287</sup>, no logró alcanzar su objetivo por escaso reclutamiento.

#### 5.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio presenta varias limitaciones:

- 1) Se trata de un estudio monocéntrico y de pequeño tamaño muestral, lo que dificulta la generalización de los resultados.
- 2) No existe randomización y se comparan dos grupos de tratamiento empleando análisis de propensión (propensity score matching). Este método proporciona un mejor control de factores de confusión. Sin embargo, dichos factores pueden persistir si existen variables que afectan a la elección del tratamiento y no han sido tenidas en cuenta al realizar el propensity score.
- 3) No hay evidencia suficiente en la literatura actual sobre la seguridad del empleo de prasugrel y un régimen prolongado de bivalirudina en el contexto del ICPp comparado con la terapia estándar de bivalirudina más clopidogrel a alta dosis, por lo que nuestros resultados no pueden ser adecuadamente contrastados y son necesarios futuros estudios multicéntricos y randomizados que evalúen la mejor terapia antitrombótica a utilizar durante el ICPp.

## **VI. CONCLUSIONES**

## **PRINCIPAL**

- ➔ Los pacientes incluidos en el presente estudio, que presentaron un IAMEST sometido a ICPp y que fueron tratados con dosis prolongada de bivalirudina más prasugrel, presentaron menor incidencia del objetivo principal (mortalidad de origen cardiaco, trombosis del stent, reinfarto y ACV no fatal) a los 30 días y a los 12 meses de seguimiento, en comparación con aquellos que recibieron dosis prolongada de bivalirudina más clopidogrel con alta dosis de carga.

## **SECUNDARIAS**

- ➔ La mortalidad total y de origen cardiaco no difirieron significativamente entre ambos grupos de tratamiento durante el seguimiento, con una alta tasa de éxito del procedimiento (97,3% para la población de estudio global).
- ➔ La mayoría de los pacientes (95,1%) presentaron una clase Killip I y más de la mitad (58%) se realizaron ICPp entre 1 y 3 horas desde el inicio de los síntomas. Las localizaciones más frecuentes del IAM fueron la inferior y anterior.
- ➔ La tasa de trombosis del stent y tasa de reinfarto durante el seguimiento fue menor en los pacientes tratados con bivalirudina más prasugrel en comparación con los tratados con bivalirudina más clopidogrel. La reducción en la tasa de reinfartos ocurrió de forma más significativa durante los 30 primeros días de seguimiento.

- ➔ No se objetivaron complicaciones hemorrágicas locales relacionadas con el ICPp en ninguno de los grupos de tratamiento, pudiendo ser debido principalmente a un mayor uso de la vía de abordaje radial. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en la frecuencia de sangrados mayores y sí una tendencia a mayor frecuencia de sangrados menores en el grupo de tratamiento de bivalirudina más prasugrel.
  
- ➔ La FEVI postinfarto fue significativamente menor a mayor tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la realización del ICPp.

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Martín Moreiras J, Cruz González I. Manual de hemodinámica e intervencionismo coronario. Ediciones Pulso. 2008.
2. Gruntzig A, Schneider HJ. The percutaneous dilatation of chronic coronary stenoses-experiments and morphology. *Schweiz Med Wochenschr.* 1977; 107: 1588.
3. Holmes DR, Jr., Holmbkov R, Vlietstra RE, et al. Comparison of complications during percutaneous transluminal coronary angioplasty from 1977 to 1981 and from 1985 to 1986: the National Heart, Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registri. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1149-1155.
4. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med.* 1987; 316: 701-706.
5. Vogt P, Sigwart U, Urban P, et al. Immediate and late complications secondary to the implantation of a coronary endoprosthesis. *Schweiz Med Wochenschr.* 1989; 119: 1521-1524.
6. Foussas S, Manginas A, Fakiolas C, et al. Intracoronary Palmaz-Schatz stent placement after complicated angioplasty: medium term follow-up. *Acta Cardiol* 1994; 49: 241-249.
7. Dzavik V, Carere RG, Teo KK, et al. An open design multicentre, randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus stenting, with a heparin-coated stent, of totally occluded coronary arteries: rationale, trial design and baseline patient characteristics. Total occlusion Study of Canada (TOSCA) Investigators. *Can J Cardiol* 1998; 14: 825-832.
8. Erbel R, Haude M, Hopp HW, et al. Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1672-1678.

9. Savage MP, Douglas JS, Jr., Fishcman DL, et al. Stent Placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. Saphenous Vein De Novo Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 740-747.
10. Savage MP, Fishcman DL, Rake R, et al. Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary arteries. Stent Restenosis Study (STRESS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 307-311.
11. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-495.
12. Serruys PW, Emanuelsson H, van der Giessen W, et al. Heparin-coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries. Early outcome of the Benestent-II Pilot Study. *Circulation* 1996; 93: 412-422.
13. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-1780.
14. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-1323.
15. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362: 1093-1099.
16. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1110-1115.

17. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003; 107: 38-42.
18. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004; 109: 1942-1947.
19. Tsuchida K, Serruys PW, Bruining N, et al. Two-year serial coronary angiographic and intravascular ultrasound analysis of in-stent angiographic late lumen loss and ultrasonic neointimal volume from the TAXUS II trial. *Am J Cardiol* 2007; 337: 740-747.
20. Ellis SG, Colombo A, Grube E, et al. Incidence, timing, and correlates of stent thrombosis with the polymeric paclitaxel drug-eluting stent: a TAXUS II, IV, V, and VI meta-analysis of 3.445 patients followed for up to 3 years. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1043-1051.
21. Stefanini G, Holmes D. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med* 2013; 368: 254-265.
22. Libby Peter, Bonow Robert O, Zipes Douglas P, Mann Douglas N, Braunwald Eugene. *Tratado de cardiología. Texto de medicina cardiovascular. 7ª edición.*
23. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569-2619.
24. Rentrop KP. Thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1985; 71: 627-663.
25. Hillis DL, Borer J, Braunwald E, et al. High dose intravenous streptokinase for acute myocardial infarction: preliminary results of a multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 957-962.

26. Mathey DG, Schofer J, Sheehan FH, Becher H, Tilsner V, Dodge HT. Intravenous urokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985; 5: 878-882.
27. The TIMI Study Group. Special report: the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312: 932-936.
28. Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, Stadius ML, Maynard C, Fritz JK. The Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 312: 1073-1078.
29. Simoons ML, Serruys PW, Van Den Brand M, et al. Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarct size and improved survival. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 717- 728.
30. Khaja F, Walton J, Brymer JF, et al. Intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 308: 1305-1311 .
31. Sheehan FH, Mathey DG, Schofer J. Dodge HT, Bolson EL. Factors that determine recovery of the left ventricular function after thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1985; 71: 1121-1128.
32. Mathey DG, Sheehan FH, Schofer J, Dodge HT. Time from onset of symptoms to thrombolytic therapy: a major determinant of myocardial salvage in patients with acute transmural infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 518-525.
33. Koren F, Weiss AT, Hasin Y, et al. Prevention of myocardial damage in acute myocardial ischemia by early treatment with intravenous streptokinase. *N Engl J Med* 1985; 313: 1384-1389.
- 34 . Serruys PW, Simoons ML, Suryapranata H, et al. Preservation of global and regional left ventricular function after early thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 729-742.

35. Anderson JL, Marshall HW, Bray BE, et al. A randomized trial of intracoronary streptokinase in the treatment of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 308: 1312-1318.
36. Stratton JR, Speck SM, Caldwell HI, et al. Late effects of intracoronary streptokinase on regional wall motion, ventricular aneurysm and left ventricular thrombus in myocardial infarction: results from the Western Washington randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 1023-1028.
37. Harrison DG, Ferguson DW, Collins SM, et al. Rethrombosis after reperfusion with streptokinase: importance of geometry of residual lesions. *Circulation* 1984; 69: 991-999.
38. Meyer J, Merx W, Schmitz H, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty immediately after intracoronary streptolysis of transmural myocardial infarction. *Circulation* 1982; 66: 905-913.
39. Serruys PW, Wijns W, Van Den Brand M, et al. Is transluminal coronary angioplasty mandatory after successful thrombolysis? Quantitative coronary angiographic study. *Br Heart J* 1983; 50: 257-265 .
40. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1983; 106: 965-973 .
41. Papapietro SE, Maclean WAH, Stanley AW Jr., et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty after intracoronary streptokinase in evolving acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985; 55: 48-53.
42. Topol EJ, Weiss JL, Brinker JA, et al. Regional wall motion improvement after coronary thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator: importance of coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 426-433.

43. O'Neill WO, Timis GC, Bourdillon PD, et al. A prospective randomized clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 314: 812-818.
44. Linnemeier TJ, Rothbaum DA, Landin RJ, Noble RJ. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus thrombolytic therapy in acute myocardial infarction (abstr), *Circulation* 1985; 72(suppl III): III-1824.
45. Rothbaum D, Linnemeier T, Landin R, et al. Emergency percutaneous transluminal angioplasty in acute myocardial infarction: a 3 year experience. *JACC* 1987; 10: 264-272.
46. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty vs intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
47. Murray CJL, Lopez AD: The global burden of disease. Cambridge, MA, Harvard School of Public Health, 1996.
48. Celermajer DS, Chow CK, Marijon E, et al. Cardiovascular disease in the developing world: prevalences, patterns, and the potential of early disease detection. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 207-216.
49. Sans S, Puigdefabregas A, Paluzie G, Monerde D, Balaguer-Vintro I. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia Study. *Eur Heart J* 2005; 26: 505-515.
50. Pérez G, Marrugat J, Sala J. Myocardial infarction in Girona, Spain: attack rate, mortality rate and 28- day case fatality in 1988. Regicor study Group. *J Int Epidemiol* 1998; 46: 1173-1179.

51. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 337-346.
52. Tormo Díaz MJ, García Rodríguez J, Cirera Suárez LI, Contreras Gil J, Martínez López G, Rodríguez Barranco M, Navarro Sánchez C, por los investigadores y colaboradores del estudio IBERICA- Murcia. Epidemiología del infarto agudo de miocardio en la Región de Murcia: Estudio IBERICA. Murcia: Consejería de Sanidad, Dirección General de Salud Pública; 2003. Serie Informes núm 34.
53. Marrugat J, Elosua R, Aldasoro E, Tormo MJ, Vanaclocha H, Segura A, et al. Regional variability in population acute myocardial infarction cumulative incidence and mortality rates in Spain 1997 and 1998. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 831-839.
54. Tomàs L, Varas C, Pérez I, Puig, Balaguer Vintrolé I. Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1146-1154.
55. Gutiérrez Fuentes JA, Gómez-Jerique J, Gómez de la Cámara A, Rubio MA, García Hernández A, Arístegui I. Dieta y riesgo cardiovascular en España (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 726-729.
56. Marín A, Bárcena M, Fustero MV, Tisaire J, Cucalón JM, González JS, Bueno J, Pintado H, Compared V, Martín A, Sol J, Hernansanz F, Amores M, Hernández G. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y cardiopatía isquémica en un país mediterráneo. *Clin Drug Invest* 2002; 22: 241-251.
57. Marrugat J, Medrano MJ, Tresserras R. La cardiopatía isquémica como causa principal de muerte en España: realidad epidemiológica, necesidades asistenciales y de investigación. *Clin Investig Arterioscl* 2001; 13: 262-270.

58. Boix R, Aragonés N, Medrano MJ. Tendencias en la mortalidad por cardiopatía isquémica en 50 provincias españolas. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 850-856.
59. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en España: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 606-612.
60. Ferrieres J. The French paradox: lessons for other countries. *Heart* 2004; 90: 107-111.
61. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
62. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57: 634-638.
63. EUROCISS Working Group. Coronary and cerebrovascular population-based registers in Europe: are morbidity indicators comparable? Results from the EUROCISS project. *Eur J Public Health* 2003; 13: 55-60.
64. Tolonen H, Mähönen M, Asplund K, et al., for the WHO MONICA Project. Do trends in population levels of blood pressure and other cardiovascular risk factors explain trends in stroke event rates? Comparisons of 15 populations in 9 countries within the WHO MONICA Stroke Project. *Stroke* 2002; 33: 2367-2375.
65. Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N, et al. Some factors associated with the development of coronary heart disease: six years' follow-up experience in the Framingham study. *Am J Public Health* 1957; 47 (4 Part 2): 4-24.
66. Expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Adult Treatment Panel III. *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.

67. The 4S study group. Randomised trial of Cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
68. EUROASPIRE I and II Group: European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary preventions guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II nine countries. *Lancet* 2001; 357: 995-1001.
69. Aidker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein (a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993; 270: 2195-2199.
70. Libby P, Aikawa M, Schonbeck U. Cholesterol and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1529: 299.
71. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.
72. Grundy SM, Cleeman JI, Baird N, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
73. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
74. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research Group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356.222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-2828.
75. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I: Reduction in the incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-364.

76. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II: The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251: 365-374.
77. Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 1112-1119.
78. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, Tyroler HA. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990; 322: 1700-1707.
79. Wong ND, Wilson PWF, Kannel WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1991; 115: 687-693.
80. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987; 257: 2176-2180.
81. Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, Whelton PK, Liang K-Y, Levine DM. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 313-318.
82. Stamler J, Daviglius ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA* 2000; 284: 311-318.
83. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-47.
84. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-1681.

85. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308: 367-372.
86. Law MR. Lowering heart disease risk with cholesterol reduction: evidence from observational studies and clinical trials. *Eur Heart J Suppl* 1999; (suppl S): S3-S8.
87. Grundy SM. Cholesterol-lowering trials: a historical perspective. In: Cholesterol lowering therapy: evaluation of clinical trial evidence. Grundy SM, ed. New York: Marcel Dekker Inc., 2000: 1-329.
88. Gordon DJ. Cholesterol lowering reduces mortality: the statins. In: Cholesterol-lowering therapy: evaluation of clinical trial evidence. Grundy SM, ed. New York: Marcel Dekker Inc., 2000: 299-311.
89. Holmes CL, Schulzer M, Mancini GB. Angiographic results of lipid-lowering trials: a systematic review and meta-analysis. In: Cholesterol-lowering therapy: evaluation of clinical trial evidence. Grundy SM, ed. New York: Marcel Dekker Inc., 2000: 191-220.
90. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, et al, for the Prospective Pravastatin Pooling Project Investigators Group. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000; 102: 1893-1900.
91. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
92. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: the Framingham Study. *JAMA* 1988; 260: 3456-3460.

93. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterols. *Am J Cardiol* 1980; 46: 649-654.
94. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk: the PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996; 124 (suppl 6): S11-S20.
95. Tall AR. An overview of reverse cholesterol transport. *Eur Heart J* 1998; 19 (suppl A): A31-A35.
96. van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, Stafforini DM, et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response: loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 1995; 96: 2758-2767.
97. Navab M, Hama SY, Anantharamaiah GM, Hassan K, et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3. *J Lipid Res* 2000; 41: 1495-1508.
98. Navab M, Hama SY, Cooke CJ, Anantharamaiah GM, et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1. *J Lipid Res* 2000; 41: 1481-1494.
99. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am* 1994; 78: 117-141.
100. Chait A, Brunzell JD. Acquired hyperlipidemia (secondary dyslipoproteinemias). *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 259-278.
101. Krauss RM. Regulation of high density lipoprotein levels. *Med Clin North Am* 1982; 66: 403-430.

102. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81: 18B-25B.
103. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81: 7B-12B.
104. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19 (suppl M): M8-M14.
105. Havel RJ. Role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of atherosclerosis. *Circulation* 1990; 81: 694-696.
106. Krauss RM. Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. *Am J Cardiol* 1998; 81: 13B-7B.
107. Nordestgaard BG, Lewis B. Intermediate density lipoprotein levels are strong predictors of the extent of aortic atherosclerosis in the St. Thomas's Hospital rabbit strain. *Atherosclerosis* 1991;87:39-46.
108. Breslow JL. Mouse models of atherosclerosis. *Science* 1996; 272: 685-688.
109. Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. Grupo de Trabajo para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). *Rev Esp Cardiol* 2007;60 (9): 968.e1-e94.
110. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part 1 prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
111. Report of the Joint National Committee on Detection Evaluation. Treatment of High Blood Pressure: a cooperative study. *JAMA* 1977; 237: 255-261.

112. The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1280-1285.
113. Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, et al. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-839.
114. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
115. Franklin SS. Ageing and hypertension: the assessment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease. *J Hypertens* 1999; 17 Suppl 5: S29-36.
116. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 673-680.
117. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-872.
118. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13: 392-400.
119. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410-1415.
120. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, et al. INDANA Project Collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in

hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002; 20: 145-151.

121. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1085-1089.

122. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, et al, on behalf of the European Network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-2605.

123. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002; 287: 1153.

124. Aeschbacher BC, Huntter D, Fuhrer J, et al. Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 106.

125. Kozàkovà M, de Simone G, Morizzo C, et al. Coronary vasodilator capacity and hypertension induced increase in left ventricular mass. *Hypertension* 2003; 41: 224.

126. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 48.

127. Devereux RB, Dahlof B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation*. 2004; 110: 1456-62.

128. Vasan RS, Benjamin EJ. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 56.

129. Leoncini G, Sacchi G, Revera M, et al. Microalbuminuria is an integrated marker of subclinical organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 399.
130. Sierra C, de la Sierra A, Mercader J, et al. Silent cerebral White matter lesions in middle-aged essential hypertension patients. *J Hypertens* 2002; 20: 519.
131. Goldstein IB, Bartzokis G, Gunthrie D, et al. Ambulatory blood pressure and brain atrophy in the healthy elderly. *Neurology* 2002; 59: 713.
132. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2012; 33: 1635–1701.
133. Standards of Medical Care in Diabetes – 2012. *Diabetes Care* 2012; 35, Supplement 1.
134. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
135. O’Keefe J, Miles JM, Harris WH, et al. Improving the adverse cardiovascular prognosis of type 2 diabetes. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 171-180.
136. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, et al. Components of the “Metabolic Syndrome” and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 3120-3127.
137. Haffner SM, Lehto S, Rönnemä T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
138. Soedamh-Muthu SS, Chaturvedi N, et al, for the EURODIAB prospective Complications Study Group. Risk Factors for Coronary Heart Disease in Type 1 Diabetic Patients in Europe. The Eurodiab Prospective Complications Study. *Diabetes Care* 2004; 27: 530-537.

139. Hu FB, Stampfer MJ, Salomon CG, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow up. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1717-1723.
140. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: Results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014-1019.
141. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, et al. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: Data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1788-1794.
142. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators: Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625-634.
143. Adachi H, Hirai Y, Tsuruta M, et al. Is insulin resistance or diabetes mellitus associated with stroke? An 18-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 51: 215-223.
144. Yon RX, McNeil JJ, O'Malley HM, et al. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke* 1997; 28: 1913-1918.
145. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke: Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke* 1996; 27: 210-215.
146. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287: 2570-2581.

147. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: A comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001; 24: 1433-1437.
148. Group TG. Epidemiology of lower extremity amputation in centres in Europe, North America and East Asia: The Global Lower Extremity Amputation Study Group. *Br J Surg* 2000; 87: 328-337.
149. Reaven GM. Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
150. Reaven GM. Metabolic Syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286-288.
151. Després JP. The insulin resistance-dyslipidemic syndrome of visceral obesity: effect on patients' risk. *Obes Res* 1998; 6 (suppl 1): 8S-17S.
152. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
153. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 713-718.
154. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 567-574.
155. Vita JA, Keaney Jr FK. Endotelial Function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 2002; 106: 640-642.
156. Tchernof A, Lamarche B, Prud'Homme A, et al. the dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996; 19: 629-637.

157. Abbasi F, Brown WB Jr, Lamendola C, et al. Relationship between obesity, insulin resistance and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 937-943.
158. Wyne KL. Free Fatty Acids and Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med* 2003; 115: 29S-36S.
159. Fonseca V, Desouza C, Asnani S, et al. Nontraditional Risk Factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocr Rev* 2004; 25: 153-175.
160. Su H-Y, Sheu WH, Chin H-M, et al. Effect of weight loss on blood pressure and insulin resistance in normotensive and hypertensive obese individuals. *Am J Hypertens* 1995; 8: 1067-1071.
161. Rose G, Hamilton PJS, Colwell L, Shipley MJ. A randomised controlled trial of anti-smoking advice: 10-year results. *J Epidemiol Community Health* 1982; 36: 102-108.
162. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998; 316: 1043-1047.
163. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 121-137.
164. Benowitz NL, Lessov-Schlaggar CN, Swan GE, Jacob P 3rd. Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 480-488.
165. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997; 315: 973-980.

166. Rahman MM, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol* 2007; 5: 276-292.
167. Morita H, Ikeda H, Haramaki N, Eguchi H, Imaizumi T. Only two-week smoking cessation improves platelet aggregability and intraplatelet redox imbalance of long-term smokers. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 589-594.
168. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD003041.
169. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-239.
170. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, et al. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest* 2007; 131: 446-452.
171. World Drug Report 2009. United Nations Office for Drugs and Crime. Disponible en: <http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2009.html>.
172. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Plan Nacional sobre Drogas. Memoria 2007. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: <http://www.pnsd.msps.es/Categoria2/publica/pdf/memo2007.pdf>.
173. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Informe anual 2006. El problema de la drogodependencia en Europa. Disponible en: <http://ar2006.emcdda.europa.eu/es/home-es.html>.
174. Chang AM, Walsh KM, Shofer FS, et al. Relationship between cocaine use and coronary artery disease in patients with symptoms consistent with an acute coronary syndrome. *Acad Emerg Med* 2011; 18: 1-9

175. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, et al. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. *Acad Emerg Med* 1994; 1: 330-339.
176. Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2001; 103: 502-506.
177. Management of Cocaine-Associated Chest Pain and Myocardial Infarction: A Scientific Statement From the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2008; 117: 1897-1907.
178. Rezkalla SH, Kloner RA. Cocaine-induced acute myocardial infarction. *Clin Med Res* 2007; Vol 5, Num 3: 172-176.
179. Moliterno DJ, Lange RA, Gerard RD, Willard JE, et al. Influence of intranasal cocaine on plasma constituents associated with endogenous thrombosis and thrombolysis. *Am J Med* 1994; 96: 492-496.
180. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 2004-2013.
181. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-874.
182. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002; 91: 281-291.
183. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(10): 1070. e1-e80.
184. Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, et al. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997; 349: 769-771.
185. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the 'vulnerable' patient. *Circulation* 2004; 110: 1926-1932.

186. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation* 2006; 114: 1863-1872.
187. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 2551-2567.
188. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.
189. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54: 522-523.
190. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, et al. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 905-915.
191. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, et al. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989; 64: 1087-1092.
192. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-1349.
193. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997; 337: 1648-1653.
194. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003; 108: 1146-1162.

195. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2345-2353.
196. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333: 1091.
197. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non- ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-842.
198. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin Prevents Death and Cardiac Ischemic Events in Unstable Angina/Non-Q-Wave Myocardial Infarction: Results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-1601.
199. McNamara RL, Wang Y, Herrin J, et al. Effect of door-to-balloon time on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2180-2186.
200. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91: 1659-1668.
201. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 2008; 118: 2754-2762.
202. Garot P, Lefevre T, Eltchaninoff H, Morice MC, et al. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac

- arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007; 115: 1354-1362.
203. Belliard G, Catez E, Charron C, Caille V, et al. Efficacy of therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2007; 75: 252-259.
204. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569-2619.
205. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, et al. Beyond 12 h Reperfusion Alternative Evaluation (BRAVE-2) Trial Investigators. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2865-2872.
206. Menon V, Pearle CA, Buller CE, et al. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 183-191.
207. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: Every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109: 1223.
208. Wu KC. Fighting the “fire” of myocardial reperfusion injury: How to define success? *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 730.
209. Van de Werf FJ, Topol EJ, Sobel BE. The impact of fibrinolytic therapy for ST-segment-elevation acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 14.
210. Brouwer MA, Martin JS, Maynard C, et al. Influence of early prehospital thrombolysis on mortality and event-free survival (The Myocardial Infarction Triage and Intervention [MITI] Randomized Trial). *Am J Cardiol* 1996; 78: 497-502.

211. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 2686-2692.
212. Boersma H, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-775.
213. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322.
214. White H. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000; 356: 2028-2030.
215. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682.
216. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The global use of strategies to open occluded coronary arteries (GUSTO III) investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 1118-1123.
217. Van de Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, et al, investigators. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 716-722.
218. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008; 371: 559-568.

219. Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1045-1053.
220. Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Pena G, Blanco J, et al. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2007; 28: 949-960.
221. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, Davies RF, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 417-424.
222. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2011; 32: 972-982.
223. Nallamothu B, Fox KA, Kennelly BM, Van de Werf F, et al. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2007; 93: 1552-1555.
224. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, et al. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 253-262.
225. Zhu MM, Feit A, Chadow H, et al. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2001; 88: 297-301.

226. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2706-2713.
227. Díaz de la Llera LS, Ballesteros S, Nevado J, et al. Sirolimus-eluting stents compared with standard stents in the treatment of patients with primary angioplasty. *Am Heart J* 2007; 154: 164. e 1-6.
228. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, et al. Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2012 ;172: 611-621.
229. Díaz de la Llera LS, Fournier Andray JA, Gómez Moreno S, et al. Vía transradial en el tratamiento percutáneo del infarto agudo de miocardio con stents coronarios. *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57: 732-736.
230. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011; 377:1409-1420.
231. Widimsky P, Holmes DR Jr. How to treat patients with ST-elevation acute myocardial infarction and multi-vessel disease? *Eur Heart J* 2011; 32: 396-403.
232. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 358: 557-567.
233. Burzotta F, De Vita M, Gu YL, Isshiki T, et al. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 2193-2203.
234. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 1817-1826.

235. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005; 353: 2758-2768.
236. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for STsegment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 422-430.
237. Boersma E. 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: 779-788.
238. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation* 2009; 119: 3101.
239. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 368: 1379-1387.
240. Danchin N, Coste P, Ferrieres J, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation acute myocardial infarction: Data from the French registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008; 118: 268.
241. Badimon L, Vilahur G. Mecanismos de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios. *Rev Esp Cardiol Supl* 2013; 13(B): 8-15.
242. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.

243. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 332: 349 - 360.
244. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363: 930-942.
245. Tello-Montoliu A, Jover E, Rivera J, Valdés M, Angiolillo DJ, Marín F. New perspectives in antiplatelet therapy. *Curr Med Chem* 2012; 19: 406-427.
246. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-1671.
247. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH; 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: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-629.
248. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
249. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. 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.
250. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial

- infarction treated with fibrinolytics. The PCI-Clarity study. *JAMA* 2005; 294: 1224-1232.
251. Shamir R Mehta, Salim Yusuf, Ron JG Peters, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. The PCI-Cure study. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-1189.
252. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. *JAMA* 2002; 288: 2411-2420.
253. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: A review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1157-1164.
254. Wiviott, SD, Braunwald E, McCabe CH. Prasugrel versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-2015.
255. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723–31.
256. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-1057.
257. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 1759-1765.

258. Ellis SG, Tendera M, De Belder MA, et al. FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2205-2217.
259. Ohlmann P, Reydel P, Jacquemin L, et al. Prehospital abciximab in ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized, double-blind MISTRAL study. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 69-76.
260. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011; 378: 693–703.
261. Gregg W. Stone, Bernhard Witzenbichler, Giulio Guagliumi. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2218-2230.
262. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2193-2204.
263. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006; 295: 1519-1530.
264. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS et al, for the TIMI Investigators. Immediate versus deferred betablockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation* 1991; 83: 422-437.
265. Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T, et al. Short-term effects of early intravenous treatment with a beta-adrenergic blocking agent or a specific bradycardiac

agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:407-16.

266. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries*. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 634-640.

267. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-1737.

268. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1622-1632.

269. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1295-1297.

270. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122.

271. ISIS-4. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995; 345: 669-685.

272. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac study (CCS-1). *Lancet* 1995; 345: 686-687.
273. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan captopril on mortality morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002; 360: 752-760.
274. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.
275. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Atorvastatin for acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 286: 533-535.
276. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.
277. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008; 178: 576-584.
278. Wirght J, Adriaenssens T, Dymarkowsky S, et al: Quantification of myocardial area at risk with T2-weighted CMR: Comparison with contrast-enhanced CMR and angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 825.
279. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of

Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: 1088-1132.

280. Morrow DA. Cardiovascular risk prediction in patients with stable and unstable coronary heart disease. *Circulation* 2010; 121: 268.

281. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al. Prasugrel compared with high loading-, maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation, Aggregation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007; 116: 2923-2932.

282. Angiolillo DJ, Badimon JJ, Saucedo JF, et al. A pharmacodynamics comparison of prasugrel vs. high-dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus, coronary artery disease: Results of the Optimizing anti-Platelet Therapy In diabetes Mellitus (OPTIMUS)-3 trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 838-846.

283. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115: 2344-51.

284. Rao AK, Pratt C, Berke A, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial—phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1-11.

285. D'Agostino RB Jr. Propensity scores in cardiovascular research. *Circulation* 2007; 115: 2344-2351.

286. Díaz de la Llera LS, Cubero Gómez JM, Rangel D, Parejo J, Acosta J, Fernández-Cisnal A, Zafra F, Benezet J. A comparative study of bivalirudin plus clopidogrel

versus bivalirudin plus prasugrel in primary angioplasty using propensity score matching. *J Interven Cardiol* 2013; 26: 463-469.

287. Schulz S, Richardt G, Karl-Ludwig Laugwitz KL, et al. Prasugrel plus bivalirudin vs. clopidogrel plus heparin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014; 35: 2285-2294.

288. Wallentin L, Varenhorst C, James S, et al. Prasugrel achieves greater, faster P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008; 29: 21-30.

289. Sibbing D, Busch G, Braun S, et al. Impact of bivalirudin or unfractionated heparin on platelet aggregation in patients pretreated with 600 mg clopidogrel undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2008; 29: 1504-1509.

290. Marea AO, Fitzgerald DJ. Variable platelet response to aspirin clopidogrel in atherothrombotic disease. *Circulation* 2007; 115: 2196-2207.

291. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, et al. Absorption, metabolism, antiplatelet effects of 300-, 600-,900-mg loading doses of clopidogrel: Results of the ISARCHOICE (Intracoronary Stenting, Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) trial. *Circulation* 2005; 112: 2946-2950.

292. Anderson PR, Gogo PB, Ahmed B, et al. Two hour bivalirudin infusion after PCI for ST elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 41(4): 401-406.

293. Moser LR, Nemerovski CW, Good KL. Use of prolonged bivalirudin infusions following percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; 25: 267-276.

294. Cortese B, Limbruno U, Severi S, et al. Effect of prolonged Bivalirudin infusion on ST-segment resolution following primary percutaneous coronary intervention (from the PROBI VIRI 2 study). *Am J Cardiol* 2011; 108 (9): 1220-1224.
295. Kashish Goel, Duane S. Pinto, and C. Michael Gibson. Association of time to reperfusion with left ventricular function and heart failure in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: A systematic review. *Am Heart J* 2013; 165: 451- 467.
296. Kurt Huber, Eric R. Bates, Marco Valgimigli, et al. Antiplatelet and anticoagulation agents in acute coronary syndromes: What is the current status and what does the future hold? *Am Heart J* 2014; 168: 611-621.
297. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013; 368: 1303-1313.
298. Welsh RC, Rao SV, Zeymer U, et al. A randomized, double-blind, active-controlled phase 2 trial to evaluate a novel selective and reversible intravenous and oral P2Y12 inhibitor elinogrel versus clopidogrel in patients undergoing nonurgent percutaneous coronary intervention: the INNOVATE-PCI trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 336-346.
299. Steg PG, Mehta SR, Pollack Jr CV, et al. Anticoagulation with otamixaban and ischemic events in non–ST-segment elevation acute coronary syndromes: the TAO randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1145-1155.
300. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9-19.
301. Tricoci P, Huang Z, Held C, et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2012; 366: 20-33.

302. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012; 366: 1404-1413.
303. Valgimigli M, Borghesi M, Tebaldi M, et al. Should duration of dual antiplatelet therapy depend on the type and/or potency of implanted stent? A pre-specified analysis from the PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Eur Heart J* 2013; 34: 909-919.
304. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305: 1097-1105.
305. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2159-2164.
306. Collet JP, Cuisset T, Range G, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012; 367: 2100-2109.

## **VIII. ANEXOS**

## ANEXO 1. CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES CORONARIAS SEGÚN ACC/AHA.

	<b>Tipo A</b>	<b>Tipo B</b>	<b>Tipo C</b>
<b>Tasa éxito ACTP</b>	85%	60-85%	50-60%
<b>Riesgo de oclusión</b>	Bajo	Moderado	Alto
<b>Longitud</b>	<10 mm	Tubular 10-20 mm	Difusa > 20 mm
<b>Forma</b>	Concéntrica	Excéntrica	Muy tortuosa
<b>Segmento proximal</b>	Accesible	Tortuoso	Muy Tortuoso
<b>Angulación</b>	45°	45-90°	>90°
<b>Pared</b>	Lisa	Irregular	-
<b>Calcio</b>	No-ligero	moderado	Muy calcificadas
<b>Estenosis</b>	< 100%	100% < 3 meses	100% > 3 meses
<b>Localización</b>	No en origen No bifurcada	En origen o Bifurcada. Posible protección con doble guía	Bifurcada sin Posibilidad de proteger el vaso colateral
<b>Trombo</b>	Ausente	Presente	-
<b>Otros</b>	-	-	Lesiones en Injertos venosos

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea.

- Ryan TJ et al. *Guidelines of percutaneous transluminal coronary angioplasty: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures. Circulation* 1988; 78: 486-502.

## ANEXO 2. CLASIFICACIÓN DE LA ANGINA INESTABLE SEGÚN BRAUNWALD

La clasificación de la angina inestable se introdujo en 1989 y revisada en el 2000 en un intento de ayudar a la toma de decisiones, el diseño y evaluación de ensayos clínicos, aproximar pronósticos y desarrollar apropiadas estrategias para cada subgrupo. Está basada en la historia clínica, la presencia o ausencia de cambios en el ECG y la intensidad del tratamiento antianginoso.

CLASIFICACIÓN BRAUNWALD	
1. <u>Según la severidad de la angina:</u>	<p>Clase <b>I</b>. Angina severa de reciente comienzo (en los 2 últimos meses) o acelerada, sin dolor de reposo.</p> <p>Clase <b>II</b>. Angina de reposo en el último mes, pero no en últimas 48 horas.</p> <p>Clase <b>III</b>. Angina de reposo en las últimas 48 horas.</p>
2. <u>Según las circunstancias clínicas:</u>	<p>Clase <b>A</b>. Angina secundaria: presencia de un factor extracoronario que precipita o agrava la isquemia miocárdica (anemia, taquicardia, tirotoxicosis, hipotensión, hipoxemia...).</p> <p>Clase <b>B</b>. Angina primaria.</p> <p>Clase <b>C</b>. Angina post-infarto: IAM en las 2 últimas semanas.</p>
3. <u>Según la intensidad del tratamiento previo a la angina:</u>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tratamiento ausente o mínimo.</li> <li>2. Tratamiento típico de angina estable: betabloqueantes, calcioantagonistas o nitratos a dosis convencionales.</li> <li>3. Tratamiento máximo: dosis máximas de fármcos antianginosos, incluyendo nitratos intravenosos.</li> </ol>
4. <u>Según los cambios en el electrocardiograma (EKG):</u>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No cambios en EKG</li> <li>2. Cambios en EKG: ondas T negativas, depresión del ST.</li> </ol>

EKG: electrocardiograma.

- Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation*. 1989; 80(2):410-414.  
 - Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation*. 2000;102 (1):118-122.

### ANEXO 3. ESCALA NYHA DE VALORACIÓN FUNCIONAL DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Comúnmente utilizada como método para la clasificación funcional de pacientes con insuficiencia cardíaca, fue propuesta en 1928 y revisada en varias ocasiones, la última en 1994. Designa 4 clases (I, II, III y IV), basándose en las limitaciones en la actividad física del paciente ocasionadas por los síntomas cardiacos.

	CLASIFICACIÓN FUNCIONAL NYHA
Clase <b>I</b>	No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase <b>II</b>	Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase <b>III</b>	Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase <b>IV</b>	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta.

- *Criteria Committee. New York Heart Association Inc. Diseases of the heart and blood vessels. Nomenclature and criteria for diagnosis. 6ª ed. Boston, Little Brown and Co. 1964; 114.*

#### ANEXO 4. CLASIFICACIÓN DEL IAM SEGÚN KILLIP-KIMBALL

En 1967, Killip y Kimball describieron la evolución de 250 pacientes con IAM en función de la presencia o ausencia de hallazgos físicos que sugirieran disfunción ventricular, diferenciando 4 clases (I, II, III y IV) para las cuales la mortalidad intrahospitalaria fue del 6, 17, 38 y 81 %, respectivamente.

	CLASIFICACIÓN KILLIP
Clase <b>I</b>	Infarto no complicado.
Clase <b>II</b>	Insuficiencia cardíaca moderada: estertores en bases pulmonares, galope por S3, taquicardia.
Clase <b>III</b>	Insuficiencia cardíaca grave con edema agudo de pulmón.
Clase <b>IV</b>	Shock cardiogénico.

- Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary unit: a two years experience of 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-464.

## ANEXO 5. ESTUDIO PRELIMINAR: A COMPARATIVE STUDY OF BIVALIRUDIN PLUS CLOPIDOGREL VERSUS BIVALIRUDIN PLUS PRASUGREL IN PRIMARY ANGIOPLASTY USING PROPENSITY SCORE MATCHING

© 2013, Wiley Periodicals, Inc.  
DOI: 10.1111/joic.12058

### ACUTE CORONARY SYNDROME

#### A Comparative Study of Bivalirudin Plus Clopidogrel versus Bivalirudin Plus Prasugrel in Primary Angioplasty Using Propensity Score Matching

LUIS S. DÍAZ DE LA LLERA, M.D., JOSÉ-M. CUBERO GÓMEZ, M.D., DIEGO RANGEL, M.D., JUAN PAREJO, M.D., JUAN ACOSTA, M.D., AGUSTÍN FERNÁNDEZ-CISNAL, M.D., FRANCISCO ZAFRA, M.D., and JAVIER BENEZET, M.D.

From the Haemodynamic and Interventional Cardiology Unit, University Hospital Virgen del Rocío, Seville, Spain

**Introduction and Objectives:** In primary angioplasty, bivalirudin is superior to treatment with heparin plus glycoprotein inhibitors for reducing cardiovascular events, although bivalirudin increases the risk of stent thrombosis. Our hypothesis is that the use of prasugrel plus bivalirudin in primary angioplasty would reduce stent thrombosis and cardiovascular events.

**Method:** Consecutive patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction who were treated by primary angioplasty within 12 hours of the onset of symptoms received bivalirudin plus clopidogrel (Group A) or bivalirudin plus prasugrel (Group B). We compared the groups using propensity score matching. The combined end-point was cardiac death, thrombosis, acute myocardial infarction, and cerebrovascular accident at 30 days.

**Results:** We assessed 168 patients. The approach was preferentially radial (95.7%). No differences in baseline characteristics were observed between Groups A (n = 70) and B (n = 70). The total mortality and rate of major bleeding complications at 30 days were 0% for both of the groups. The rate of acute and subacute thrombosis was 4.3% in Group A and 0% in Group B (P = 0.08). We observed an increased rate of events in Group A (5.7%) versus Group B (0%) (P = 0.042).

**Conclusions:** The administration of bivalirudin plus prasugrel in primary percutaneous coronary intervention reduces cardiovascular effects compared to bivalirudin plus clopidogrel without increasing major bleeding complications during the first 30 days following primary angioplasty performed with a preferentially radial approach. (J Intervent Cardiol 2013;26:463–469)

#### Introduction

The optimal treatment of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) depends on the early implementation of mechanical reperfusion with primary percutaneous coronary intervention (PCI).<sup>1</sup> Successful revascularization requires the administration of drugs that provide rapid antiplatelet and antithrombotic effects. Incomplete inhibition of platelet and thrombin activity may trigger stent thrombosis. The HORIZONS-AMI study has demonstrated a net reduction in the number of clinical events and bleeding with bivalirudin compared with the standard treatment

of unfractionated heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitors.<sup>2</sup> Additionally, bivalirudin exhibited a reduction in mortality at 30 days. Despite the overall superiority of bivalirudin, an increased rate of acute stent thrombosis was observed with bivalirudin (2.6%) compared to treatment with unfractionated heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (0.9%).

The comparatively slow inhibition of the adenosine diphosphate (ADP) receptor P2Y<sub>12</sub> by clopidogrel has led to the use of a new generation of P2Y<sub>12</sub> inhibitors, which act more rapidly and provide a more potent platelet inhibition.<sup>3</sup> Prasugrel is an irreversible P2Y<sub>12</sub> inhibitor and has better clinical outcomes than clopidogrel.<sup>4–6</sup> Our objective was to determine the immediate and 30-day outcomes with the use of bivalirudin plus prasugrel versus the use of bivalirudin plus clopidogrel for patients with STEMI who were submitted to PCI. We hypothesized that bivalirudin

Address for reprints: Luis Salvador Díaz de la Llera, c/Pinsapo no. 10, CP 41500 Alcalá de Guadaíra, Sevilla, Spain. Fax: 955012358; e-mail: luissalvordiaz@hotmail.com

LLERA, ET AL.

plus prasugrel would decrease the risk of stent thrombosis due to more rapid and more consistent platelet inhibition.

### Methods

This was a retrospective cohort study that was conducted between February 2007 and March 2012 in patients who had undergone PCI revascularization within 12 hours of the onset of STEMI. All of the patients also received bivalirudin and dual antiplatelet therapy: that is aspirin and clopidogrel (Group A) or aspirin and prasugrel (Group B).

**Patients.** We included patients who were older than 18 years who were candidates for primary angioplasty and who met the following criteria: (1) chest pain for more than 30 minutes accompanied by (a) a ST-segment elevation that was greater than 1 mm in 2 or more contiguous electrocardiogram leads or (b) new left bundle branch block, and (2) treatment within 12 hours of the onset of symptoms. The exclusion criteria were the existence of cardiogenic shock prior to the onset of primary angioplasty; total or partial administration of fibrinolytic therapy or glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during the PCI or within 30 days prior to the STEMI; chronic renal disease requiring dialysis; pregnancy; a history of bleeding diathesis; allergy to aspirin, clopidogrel, or prasugrel; active bleeding or a cerebrovascular accident within the previous 6 months; and a life expectancy of less than 6 months. All of the patients who were included in the study gave their written consent for the procedure.

**Medication and Procedure.** Prior to the procedure, all of the patients received aspirin (300 mg orally as a loading dose, and 100 mg daily indefinitely) plus clopidogrel (600 mg oral loading dose, and 75 mg daily for 12 months post-PCI) or prasugrel (60 mg oral loading dose, and 10 mg daily for 12 months post-PCI) unless there were contraindications according to the TRITON-TIMI 38 criteria.<sup>5</sup> Bivalirudin was administered following the insertion of the arterial sheath at a dose of 0.75 mg/kg body weight, followed by an intravenous infusion at a dose of 1.75 mg/kg/hour for 3 hours upon completion of the PCI. Most of the PCIs were performed using a radial approach to reduce the risk of bleeding complications, which are inherently associated with primary angioplasty.<sup>7</sup>

The acute myocardial infarct-related artery (IRA) was the aim of the PCI. Angiographic success was

determined by obtaining a Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Grade 3 flow with a residual stenosis that was lower than 30%. A 12-lead electrocardiogram was performed prior to and 30 minutes following the restoration of coronary flow in the IRA to assess alterations in the ST segment at 60 milliseconds from the J point. Troponin and creatine kinase (CPK) were measured every 6 hours the first day post-PCI and every 12 hours for the following 2 days. The peak and time of the CPK were individually evaluated for each patient. The arterial sheath was removed immediately following the completion of PCI in the radial access procedures and 4 hours following the PCI in the femoral access procedures.

**Angiographic Analysis.** The TIMI flow of the culprit lesion at baseline and the potential existence of collateral circulation were ascertained during the diagnostic procedure and following PCI. The reference diameter, minimal lumen diameter, lesion length, pre- and post-PCI percentage of stenosis, and the pre- and post-PCI TIMI flow were obtained using a program of automatic quantification of edges (Coronary Artery Surgery Study, CASS II) at baseline and at the end of the procedure by 2 independent cardiologists who were not involved in performing the PCI.

**Objectives.** The primary end-point was the occurrence of cardiac death, thrombosis, myocardial infarction, or nonfatal cerebrovascular accident at 30 days. The secondary end-points were the absence of major and minor bleeding complications and acute and/or subacute thrombosis in the IRA at 30 days.

**Definitions.** Angiographic success was defined by the presence of <30% stenosis and TIMI 3 flow in the post-PCI coronary angiography. Procedural success was defined by the presence of angiographic success once the patient had been discharged from the hospital in the absence of the following major adverse cardiac events (MACEs): cardiovascular death; the requirement for revascularization of the IRA by PCI or surgery; nonfatal myocardial infarction as defined by recurrent chest pain that was accompanied by (a) ST-segment re-elevation  $\geq 0.1$  mV in at least 2 contiguous leads or (b) when biomarker levels are stable on 2 samples that are >6 hours apart or are in decline if a subsequent value 3–6 hours after the procedure is increased by >20% from the baseline sample<sup>8</sup>; and nonfatal ischemic or hemorrhagic cerebrovascular accident. Cumulative MACEs were defined by the existence of MACE at the 30-day follow-up. Stent thrombosis was defined according

## PROPENSITY SCORE MATCHING BIVALIRUDIN PLUS CLOPIDOGREL OR PRASUGREL

to the classification of the Academic Research Consortium<sup>8</sup> as definite, probable, possible, acute (<24 hours), or subacute (1–30 days). Definite stent thrombosis requires the existence of an acute coronary syndrome with angiographic or autopsy evidence of a thrombus or an occlusion. Probable stent thrombosis includes unexplained deaths within 30 days following the PCI or acute myocardial infarction in the region corresponding to the IRA without angiographic confirmation. Bleeding complications were defined and classified into major and minor according to the TIMI criteria.<sup>9</sup>

**Follow-Up.** The clinical follow-up was performed in all of the selected patients within 30 days following their discharge. A questionnaire was used routinely to assess the clinical status of the patients. Moreover, we contacted the patients, their referring physicians, and the peripheral hospitals directly when additional information was required. Angiographic follow-up was performed if clinical data of suspected IRA occlusion were present.

**Statistical Analysis.** The quantitative variables are expressed as the mean  $\pm$  standard deviation, and the categorical variables are expressed as percentages. We used Fisher's exact test to compare the qualitative variables and Student's t-test for the quantitative variables. A statistically significant result was considered for a value of  $P < 0.05$ . The statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) for Windows. This is a nonrandomized study, and temporary factors may have influenced the choice of treatment group (Group A or Group B). There were differences between the baseline characteristics of the patients in the 2 groups (which may have skewed the evaluation of the effects of prasugrel plus bivalirudin with respect to the occurrence of death, nonfatal myocardial reinfarction, and cerebrovascular accidents). It was necessary to compensate for these differences using propensity score matching analysis.<sup>10</sup> To calculate the probability of being included in Group B, we used a stepwise logistic regression model based on the baseline characteristics and those observed peri-PCI. Subsequently, a P-value of less than 0.20 was defined for introducing the selected variables in the final model. The selected variables were age, weight, diabetes, hypertension, tobacco use, hyperlipidemia, previous myocardial infarction, previous cerebrovascular accident, previous surgery, artery treatment with PCI,

anterior myocardial infarction, multivessel disease, drug-eluting stent, pre-PCI TIMI, post-PCI TIMI. Using these covariates, a propensity score was calculated for each patient. Lastly, each patient who belonged to Group B was "matched" with a patient belonging to Group A using the propensity score. The maximum difference in the propensity score for a match was less than 0.15. The propensity score was used as an adjustment factor to stratify the sample in both groups, the matching was performed using a greedy matching protocol (1:1 matching without replacement) with a calliper width of 0.6 of the standard deviation. Matching was performed using NCSS 2007 (NCSS, Kaysville, UT, USA). The use of this novel technique yielded 2 comparable groups with 70 patients in each group for the final analysis. The baseline characteristics of the propensity-matched pairs were nearly identical (Table 1).

## Results

During the recruitment period (February 2007 to March 2012), a total of 1,549 patients with STEMI were admitted to our hospital. Of these, 276 patients (18%) had a myocardial infarction of >12 hours or had a terminal situation, 38 (2%) underwent conventional balloon angioplasty, 100 (6%) received rescue PCI, 816 (53%) were administered glycoprotein inhibitors, 151 (10%) met certain exclusion criteria and were therefore not included in the study, and 168 (11%) met the study's inclusion criteria.

**Patient Population.** The 168 studied patients were assigned to receive PCI; they were included in Group A or B once the total sample had been matched. We observed no clinical or angiographic differences at baseline. As is indicated in the study protocol, all of the patients received a prolonged intravenous dose of bivalirudin for a minimum of 3 hours post-PCI. The radial access was used extensively in both of the groups (95.7% vs 95.7%,  $P = \text{ns}$ ). The reason for the use of the femoral artery was radial access failure (2.8%) or excessive tortuosity that produced an opening delay of the IRA (1.4%). The baseline demographic features are listed in Table 1. The details regarding the procedure and the results are summarized in Table 2. No significant differences were observed between the groups with respect to the diameter or length of the implanted stents when the PCI was performed. Angiographic success was obtained in 100% of the

LLERA, ET AL.

**Table 1.** Clinical and Angiographic Features at Baseline

	Unmatched				Matched			
	Total	Group A	Group B	P	Total	Group A	Group B	P
N	168	97	71		140	70	70	
Age (mean ± SD)	57.26 ± 9.87	58.02 ± 9.49	56.23 ± 10.34	0.24	56.41 ± 9.87	56.61 ± 9.38	56.21 ± 10.42	0.812
Sex (male) (%)	142 (84.5)	86 (88.7)	56 (78.9)	0.09	115 (82.1)	60 (85.7)	55 (78.6)	0.378
Diabetes (%)	45 (26.8)	24 (24.7)	21 (29.6)	0.49	35 (25.0)	14 (20.0)	21 (30.0)	0.241
Hypertension	95 (56.5)	40 (41.2)	33 (46.5)	0.53	59 (42.1)	27 (38.6)	32 (45.7)	0.494
Tobacco use	99 (58.9)	58 (59.8)	41 (57.7)	0.90	82 (58.6)	41 (58.6)	41 (58.6)	0.723
Hyperlipidemia	95 (56.5)	38 (39.2)	35 (49.3)	0.21	64 (45.7)	30 (42.9)	34 (48.6)	0.611
Previous MI	13 (7.7)	8 (8.2)	5 (7.0)	1.00	10 (7.1)	5 (7.1)	5 (7.1)	1.000
History of stroke	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.00	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.000
Previous PCI	12 (7.1)	9 (9.3)	3 (4.2)	0.24	9 (6.4)	6 (8.6)	3 (4.3)	0.493
Previous surgery	1 (0.6)	0 (0)	1 (1.4)	0.42	1 (0.7)	0 (0)	1 (1.4)	1.000
Treated artery								
LDA	69 (41.1)	41 (42.3)	28 (39.4)	0.71	55 (39.3)	27 (38.6)	28 (40)	0.86
LCX	29 (17.3)	14 (14.4)	15 (21.1)	0.27	24 (17.1)	10 (14.3)	14 (20.0)	0.37
RCA	70 (41.7)	42 (43.3)	27 (38.0)	0.62	61 (43.6)	33 (47.1)	28 (40.0)	0.39

LDA, left anterior descending artery; RCA, right coronary artery; LCX, left circumflex coronary artery; PCI, percutaneous coronary intervention; MI, myocardial infarction; N, number of patients.

**Table 2.** Characteristics of the Procedure and the Complications

	Unmatched				Matched			
	Total	Group A	Group B	P	Total	Group A	Group B	P
N	168	97	71		140	70	70	
Radial approach (%)	149 (88.7)	81 (83.5)	68 (95.8)	0.01	134 (95.7)	67 (95.7)	67 (95.7)	1.00
Procedure success (%)	164 (97.6)	93 (95.9)	71 (100)	0.08	136 (97.1)	66 (94.3)	70 (100)	0.04
DES (%)	74 (44.0)	40 (41.2)	34 (47.9)	0.39	64 (45.7)	30 (42.9)	34 (48.6)	0.50
Anterior MI (%)	68 (40.5)	41 (42.3)	27 (38.0)	0.58	52 (37.1)	25 (35.7)	27 (38.6)	0.73
TIMI 0–1 pre-PCI (%)	132 (78.5)	70 (72.1)	62 (87.3)	0.02	114 (81.4)	53 (75.7)	61 (87.1)	0.08
TIMI 2 pre-PCI (%)	10 (6.0)	8 (8.2)	2 (2.8)	0.14	7 (5.0)	5 (7.1)	2 (2.9)	0.25
TIMI 3 pre-PCI (%)	26 (15.5)	19 (19.6)	7 (9.9)	0.09	19 (13.6)	12 (17.1)	7 (10.0)	0.22
TIMI 0–1 post-PCI (%)	1 (0.6)	1 (1.0)	0 (0.0)	0.39	1 (0.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	0.32
TIMI 2 post-PCI (%)	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.8)	0.10	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.9)	0.15
TIMI 3 post-PCI (%)	165 (98.2)	96 (99.0)	69 (97.2)	0.39	137 (97.9)	69 (98.6)	68 (97.1)	0.56
Time to PCI symptoms								
0–1 hours (%)	13 (7.7)	8 (8.2)	5 (7.0)	0.77	11 (7.9)	6 (8.6)	5 (7.1)	0.75
1–3 hours (%)	95 (56.5)	56 (57.7)	39 (54.9)	0.72	80 (57.1)	41 (58.6)	39 (55.7)	0.73
3–6 hours (%)	46 (27.4)	25 (25.8)	21 (29.6)	0.58	39 (27.9)	18 (25.7)	21 (30.0)	0.57
6–12 hours (%)	14 (8.3)	8 (8.2)	6 (8.4)	0.96	10 (7.1)	5 (3.6)	5 (7.1)	1.00
Complications								
Stroke (%)	1 (0.6)	1 (1.0)	0 (0.0)	0.39	1 (0.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	0.31
Hematomas (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
Transfusion (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
Defined ST (%)	3 (1.8)	3 (3.1)	0 (0.0)	0.14	3 (2.1)	3 (4.2)	0 (0.0)	0.08
Acute (%)	1 (0.6)	1 (1.0)	0 (0.0)	0.39	1 (0.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	0.32
Subacute (%)	2 (1.2)	2 (2.1)	0 (0.0)	0.22	2 (1.4)	2 (2.9)	0 (0.0)	0.15
Reinfarction <30 days (%)	3 (1.8)	3 (3.1)	0 (0.0)	0.14	3 (2.1)	3 (4.3)	0 (0.0)	0.08
Death <30 days (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00

PCI, percutaneous coronary intervention; MI, myocardial infarction; DES, drug-eluting stent; ST, stent thrombosis.

## PROPENSITY SCORE MATCHING BIVALIRUDIN PLUS CLOPIDOGREL OR PRASUGREL

patients in both of the groups. Procedural success was obtained in Group A (66/70, 94.3%) and in Group B (70/70, 100%) ( $P = 0.04$ ). Rates of definite stent thrombosis were lower in Group B (0/70, 0%) than in Group A (3/70, 4.3%) ( $P = 0.08$ ). Neither the pre- and post-procedural TIMI flow nor the characteristics of the lesions were significantly different between the groups. The myocardial damage was quantified using CK and troponin measurements at baseline and 48 hours post-PCI; these measurements were similar between the groups.

**Clinical Results at 30 Days.** Clinical follow-up during the first month post-PCI was complete (all patients in both groups). The cumulative incidence of the primary end-point was greater in Group A (4/70; 5.7%) compared to Group B (0/70; 0%) ( $P = 0.042$ ). The rate of acute and subacute thrombosis was slightly but not significantly greater in Group A (3/70; 4.3%) compared to Group B (0/70; 0%) ( $P = 0.08$ ). These 3 thromboses were definite, as these patients exhibited clinical, electrocardiographic, and angiographic evidence of thrombotic occlusion of the stent. The bleeding complications did not differ between the groups. There were no major bleeding complications in either treatment group at 30 days, although we observed 2 minor bleeding complications in each treatment group.

### Discussion

Our study summarizes the short-term clinical outcomes (30 days) of 2 different pharmacological strategies, bivalirudin plus clopidogrel and bivalirudin plus prasugrel, in an unselected population with STEMI who underwent PCI within 12 hours of symptom onset.

Given the nonrandomized nature of the study, our first objective was to make the 2 treatment groups comparable; the propensity score matching method was therefore used.<sup>10</sup> Using this statistical method, we took into account the likelihood of a patient being included in one treatment group or the other based on their previous baseline characteristics. Although this method ensures better control for confounding factors, these factors may persist if unrecorded variables that would influence the choice of treatment are included when calculating the propensity score. This is a critical fact given that, although the score was developed with a high number of variables, it is not possible to

completely control for confounding effects, and only those studies with random assignments can provide an unbiased estimate of the treatment effects. The best results of the present study are conditioned given that once the adjusted analysis was performed for the patients who were treated with bivalirudin plus prasugrel, the following observations were made: (1) there was no difference at 30 days with respect to death, major bleeding, the requirement for unplanned revascularization for ischemia of the IRA, or cerebrovascular accident between the 2 groups; and (2) the benefit of combining bivalirudin with prasugrel was a lower rate in the combination of death, the requirement for IRA revascularization, reinfarction, nonfatal myocardial infarction, and nonfatal cerebrovascular accident at 30 days (0% in Group B compared to 5.7% in Group A).

There was a low rate of bleeding complications following PCI in both groups, an effect that was directly influenced by the predominant use of radial access (95.7%).

The use of radial access alone confers a protective effect against local bleeding complications<sup>7</sup> and the RIVAL study demonstrated the superiority of radial over femoral access in patients undergoing primary angioplasty.<sup>11</sup> However, the widespread use of bivalirudin as a direct inhibitor of thrombin instead glycoprotein IIb/IIIa inhibitors plus heparin in the present study caused a marked reduction in the risk of systemic bleeding complications, in keeping with the results of the HORIZONS-AMI study.<sup>2</sup> With respect to the acute and subacute thrombosis that occurred in our series, a total of 3 thromboses occurred in the first 30 days post-PCI. All of these events occurred in the group that was treated with bivalirudin plus clopidogrel. Variability of response to clopidogrel and concerns regarding speed of onset of ADP-receptor inhibition have led to the adoption of newer generation P2Y<sub>12</sub> inhibitors with faster onset of action, greater consistency of effect, and increased platelet inhibition. Prasugrel, an irreversible P2Y<sub>12</sub>-receptor inhibitor, demonstrates improved clinical outcomes compared to clopidogrel.<sup>4-6</sup> It has been speculated that combining prasugrel with bivalirudin may negate the risk of early stent thrombosis observed in HORIZONS-AMI through more rapid and consistent platelet inhibition. However, the trial testing this hypothesis (BRAVE-4 trial, ClinTrials.gov NCT00976092) still has not published its results. Furthermore, it should be noted that bivalirudin, in contrast to unfractionated heparin,

LLERA, ET AL.

has an additional antiplatelet effect<sup>12</sup> during the coronary angioplasty. It is essential to achieve thrombin and platelet inhibition to avoid stent thrombosis during the first post-PCI hours. It is likely that the increased precocious thrombosis that occurred in the HORIZONS-AMI study<sup>2</sup> was due to (1) heterogeneous platelet inhibition when administering the different loading dosages (300 and 600 mg) of oral clopidogrel and (2) the immediate interruption of the bivalirudin infusion (i.e., the rapid reversible inhibitory effect of thrombin) following the completion of the PCI, as was mandatory in the study;<sup>13</sup> on the other hand, early events may be related to residual target lesion thrombus or dissection, stasis, stent underexpansion, or a combination of these.<sup>14</sup> Our protocol included the use of bivalirudin for a minimum of 3 hours upon completion of PCI, which provided potential protection against precocious stent thrombosis by extending the platelet and thrombin inhibitory effect, as described by Moser et al.<sup>15</sup> During PCI, a rapid inhibition of the activity and aggregation of platelets is required. Direct thrombin inhibitors (bivalirudin) and aspirin can achieve this. However, clopidogrel is less efficient, despite the administration of a loading dose. Even if a loading dose can accelerate the onset and the degree of platelet inhibition when compared with the standard dose, the effect of high doses of clopidogrel is nevertheless modest during and immediately following PCI.<sup>16,17</sup> A loading dose of 60 mg of prasugrel exhibits a more rapid and more consistent effect, as well as a greater inhibition of ADP receptor-mediated platelet aggregation, than a dose of 600 mg of clopidogrel. A significant effect is observed 30 minutes following prasugrel administration, whereas no effect is observed with clopidogrel in the same time frame.<sup>3,4</sup> The pharmacodynamic and pharmacokinetic advantages of prasugrel over clopidogrel are of particular interest when prolonged pre-treatment is not an option and the rapid inhibition of platelet aggregation is desirable, as is the case for PCI in patients with STEMI.

**Study Limitations.** This study has two limitations. First, it has a small sample size and was performed at a single center. Our goal was to obtain safety data in the absence of evidence of recorded data in the literature between groups that are treated with prasugrel and a prolonged regimen of bivalirudin compared with the standard treatment of prolonged bivalirudin plus clopidogrel with high loading doses. Further studies, including an ongoing pharmacodynamic assessment (BRAVE-4 trial, ClinTrials.gov

NCT00976092) of this protocol are required to optimize platelet inhibition in the interventional treatment of STEMI. Second, this study was retrospective, nonrandomized, comparing 2 different antiplatelet therapy strategies in PCI using propensity score matching. Although this method ensures a greater control for confounding variables, such factors may persist.

## Conclusions

The patients who were included in the present study and who were treated with PCI and with prolonged doses of bivalirudin plus prasugrel had a significantly lower incidence of MACEs and nonfatal cerebrovascular accidents compared to the those who received a prolonged dose of bivalirudin plus clopidogrel with high loading doses. The former group also tended to have a lower rate of acute and subacute thromboses. Future multicenter, randomized studies will be required to evaluate the optimal pharmacodynamic characteristics of platelet inhibition for the treatment of acute myocardial infarction by primary angioplasty.

## References

1. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC), The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2501–2555.
2. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218–2230.
3. Wallentin L, Varenhorst C, James S, et al. Prasugrel achieves greater, faster P2Y<sub>12</sub> receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008;29:21–30.
4. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al. Prasugrel compared with high loading-, maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation, Aggregation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007;116:2923–2932.
5. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723–731.
6. Angiolillo DJ, Badimon JJ, Saucedo JF, et al. A pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. high-dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus, coronary artery disease: Results of the Optimizing anti-Platelet Therapy In diabetes Mellitus (OPTIMUS)-3 trial. *Eur Heart J* 2011;32:838–846.
7. Diaz de la Llera LS, Fournier Andray JA, Gómez Moreno S, et al. Transradial approach in the percutaneous treatment of acute

## PROPENSITY SCORE MATCHING BIVALIRUDIN PLUS CLOPIDOGREL OR PRASUGREL

- myocardial infarction with coronary stents. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:732–736.
8. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: A case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344–2351.
  9. Rao AK, Pratt C, Berke A, et al. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Trial—Phase I: Haemorrhagic manifestations, changes in plasma fibrinogen, the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator, streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1–11.
  10. D'Agostino RB Jr. Propensity scores in cardiovascular research. *Circulation* 2007;115:2344–2351.
  11. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography, intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): A randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409–1420.
  12. Sibbing D, Busch G, Braun S, et al. Impact of bivalirudin or unfractionated heparin on platelet aggregation in patients pretreated with 600 mg clopidogrel undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2008;29:1504–1509.
  13. Dangas G, Mehran R, Guagliumi G, et al. Role of clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: Results from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization, stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1438–1446.
  14. Holmes DR, Kereiakes DJ, Garg S, et al. Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1357–1365.
  15. Moser LR, Nemerovski CW, Good KL. Use of prolonged bivalirudin infusions following percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011;25:267–276.
  16. Maree AO, Fitzgerald DJ. Variable platelet response to aspirin clopidogrel in atherothrombotic disease. *Circulation* 2007;115:2196–2207.
  17. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, et al. Absorption, metabolization, antiplatelet effects of 300-, 600-, 900-mg loading doses of clopidogrel: Results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting, Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) trial. *Circulation* 2005;112:2946–2950.

