

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Medicina



**TESIS DOCTORAL**

**Evolución a largo plazo de la función ventricular izquierda en  
pacientes con infarto de miocardio tratados con tirofibrán  
intravenoso tras una fibrinólisis eficaz y antes de una  
angioplastia rutinaria precoz**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**M<sup>a</sup> Eugenia Vázquez Álvarez**

Directores

**Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz  
Pedro Luis Sánchez Fernández**

**Madrid 2018**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**Tesis Doctoral**

**Evolución a largo plazo de la función  
ventricular izquierda en pacientes con infarto  
de miocardio tratados con tirofibán  
intravenoso tras una fibrinólisis eficaz y  
antes de una angioplastia rutinaria precoz.**

**María Eugenia Vázquez Álvarez**

**Madrid, 2017**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**Tesis Doctoral**

**Evolución a largo plazo de la función  
ventricular izquierda en pacientes con infarto  
de miocardio tratados con tirofiban  
intravenoso tras una fibrinólisis eficaz y  
antes de una angioplastia rutinaria precoz.**

**María Eugenia Vázquez Álvarez**

**Directores**

**Prof. Dr. Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz**

**Prof. Dr. Pedro Luis Sánchez Fernández**

**Madrid, 2017**





Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón

 Comunidad de Madrid

Don Francisco Fernández-Avilés Díaz, Catedrático de Cardiología de la Universidad Complutense de Madrid, y Don Pedro Luis Sánchez Fernández, Profesor Titular de Cardiología de la Universidad de Salamanca.

### CERTIFICAN

Que Doña María Eugenia Vázquez Álvarez, licenciada en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid, ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Evolución a largo plazo de la función ventricular izquierda en pacientes con infarto de miocardio tratados con tirofibán intravenoso tras una fibrinólisis eficaz y antes de una angioplastia rutinaria precoz” que presenta como Tesis Doctoral para alcanzar el grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid.

Y para que conste, firmamos la presente en Madrid, a 20 de febrero de 2017.

Prof. Dr. F. J. Fernández-Avilés Díaz

Prof. Dr. P. L. Sánchez Fernández



*“Cuando emprendas tu viaje a Ítaca  
pide que el camino sea largo,  
lleno de aventuras, lleno de experiencias.*

*Conserva siempre en tu alma la idea de Ítaca:  
llegar allí es tu destino.  
Más no hagas con prisas tu camino;  
mejor será que dure muchos años,  
y que llegues, ya viejo, a la pequeña isla,  
rico de cuanto habrás ganado en el camino.*

*No has de esperar que Ítaca te enriquezca:  
Ítaca te ha concedido ya un hermoso viaje.  
Sin ella, jamás habrías partido”.*



## **AGRADECIMIENTOS.**

En lo que a las cosas del corazón se refiere, las palabras tienden a quedarse cortas. Del mismo modo, a la hora de expresar gratitud, es difícil ser todo lo exhaustivo que el sentimiento merece. Por ello, me voy a limitar a enumerar a las personas cuya compañía y apoyo agradezco durante la elaboración y redacción de esta tesis. Cada una de ellas sabe por qué.

A Francisco Fernández-Avilés.

A Pedro Luis Sánchez.

A Enrique, a Eduardo, a Ricardo, a Ana, a Teresa, a M<sup>a</sup> Ángeles, a Ana, a Ainhoa, a M<sup>a</sup> Eugenia y a Nieves.

A Carolina, a Ignacio, a Teresa, a Federico, a Itziar, a Amada, a Iria y a Eduardo.

A Alicia, a Mamen, a Sonia y a Yelena.

A José Manuel. A Mariti, a Ángel, a Rosana, a Sonsoles, a Lola, a Sol, a Isabel, a Julia, a Julio, a Encar, a Ana, a M<sup>a</sup> Jesús y a David.

A mi hermana M<sup>a</sup> Carmen.

A mis padres. Sobre todo, a ellos.



## **ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.**

ADMIRAL	<i>Abciximab before Direct angioplasty and stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-term follow-up.</i>
ANRI	Arteria No Responsable del Infarto.
ARA II	Antagonistas del Receptor de Angiotensina II.
ARI	Arteria Responsable del Infarto.
ARPF	Angioplastia Rutinaria PosFibrinolisis.
ASSENT	<i>ASsessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic regimen.</i>
CADILLAC	<i>Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications.</i>
CAPITAL-AMI	<i>Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention versus Thrombolysis ALone in Acute Myocardial Infarction.</i>
CARESS-in-AMI	<i>Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction.</i>
CD	Compact Disc, disco compacto.
CIBERCV	Centro de Investigación Biomecánica En Red de enfermedades CardioVasculares.
CK	Creatinquinasa.

cTFC	<i>corrected TIMI Frame Count.</i>
DANAMI	<i>DANish trial in Acute Myocardial Infarction.</i>
DICOM	<i>Digital Imaging and COmmunication in Medicine.</i>
DS	Desviación estándar.
ECG	Electrocardiograma.
EHSACSIII	<i>Euro Heart Survey - Acute Coronary Syndrome III database.</i>
ENTIRE-TIMI	<i>ENoxaparin and Tenecteplase with or without glycoprotein Iib/IIIa Inhibitor as REperfusion strategy - Thrombolysis In Myocardial Infarction.</i>
FAST-MI	<i>French registry of Acute ST-elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction.</i>
FC	Frecuencia Cardiaca.
FE	Fracción de Eyección del ventrículo izquierdo.
FIS	Fondo de Investigación Sanitaria.
FTT	<i>Fibrinolytic Therapy Trialists'.</i>
GC	Gasto Cardiaco.
GRACIA	GRupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda.
GUSTO	<i>Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries.</i>
GWTGCAD	<i>Get With The Guidelines Coronary Artery Disease registry.</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein.</i>
IC 95%	Intervalo de confianza al 95%.

ICICOR	Instituto de Ciencias del CORazón, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
ICICORELAB	Laboratorio central de análisis de imágenes del ICICOR.
ICPP	Intervencionismo Coronario Percutáneo Primario, angioplastia primaria.
IECAs	Inhibidores del Enzima Convertidor de Angiotensina.
INTEGRITI	<i>INTEGRilin and Tenecteplase in acute myocardial Infarction.</i>
InTIME	<i>Intravenous NPA for the Treatment of Infarcting Myocardium Early.</i>
INTRO AMI	<i>INtegrilin and low-dose ThROmbolysis in Acute Myocardial Infarction.</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein.</i>
LNRI	Lesión No Responsable del Infarto.
LPFS	<i>Leipzig Pre-hospital Fibrinolysis Study.</i>
LRI	Lesión Responsable del Infarto.
MBG	<i>Myocardial Blush Grade.</i>
MERLIN	<i>Middlesbrough Early Revascularization to Limit INfarction.</i>
NC	Número de Cuerdas.
NORDISTEMI	<i>NORwegian study on DIstrict treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction.</i>
NTSC	<i>National Television Standards Committee.</i>

OAD	Oblicua Anterior Derecha.
OAI	Oblicua Anterior Izquierda.
OR	<i>Odds Ratio.</i>
PAL	<i>Phase Alternating Line.</i>
PAMI	<i>Primary Angioplasty in Myocardial Infarction.</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography.</i>
PRIAMHO	Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio Hospitalario.
REACT	<i>REscue Angioplasty versus Conservative treatment or repeat Thrombolysis.</i>
RECAVA	Red de Enfermedades CardioVAsculares.
RESCUE	<i>RESCUE angioplasty for early failure of thrombolysis.</i>
RIQ	Rango intercuartílico.
RR	Riesgo Relativo.
SIAM III	<i>Study In Acute Myocardial infarction.</i>
SPECT	<i>Single Photon Emission Computerized Tomography.</i>
SPEED	<i>Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department.</i>
STREAM	<i>STrategic Reperfusion Early After Myocardial infarction.</i>
SWISSI	<i>SWiss Interventional Study on Silent Ischemia.</i>
TFC	<i>TIMI Frame Count.</i>
TFG	<i>TIMI Flow Grade.</i>

TIGER PA	<i>TIrofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty.</i>
TIMI	<i>Thrombolysis In Myocardial Infarction.</i>
TMPG	<i>TIMI Myocardial Perfusion Grade.</i>
TRANSFER-AMI	<i>Trial of Routine ANgioplasty and Stenting after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction.</i>
VC	Volumen Calculado del ventrículo izquierdo.
VE	Volumen de Eyección.
VR	Volumen Real del ventrículo izquierdo.
vs.	Versus.
VTD	Volumen TeleDiastólico del ventrículo izquierdo.
VTS	Volumen TeleSistólico del ventrículo izquierdo.
WEST	<i>Which Early ST-elevation myocardial infarction therapy.</i>
WMSI	<i>Wall Motion Score Index.</i>



# ÍNDICE.

Agradecimientos.	i
Abreviaturas y acrónimos.	iii
Índice.	ix
Índice de figuras.	xvii
Índice de tablas.	xix
Resumen.	xxiii
Summary.	xxix
1. Introducción.	1
1.1. Definición de infarto agudo de miocardio.	2
1.2. La reperfusión en el infarto agudo de miocardio.	5
1.2.1. Importancia de la reperfusión.	5
1.2.1.1. Reperfusión precoz.	7
1.2.1.2. Reperfusión completa.	7
1.2.1.3. Reperfusión mantenida.	8
1.2.2. Estrategias de reperfusión.	8
1.2.2.1. Reperfusión farmacológica: fibrinólisis.	9
1.2.2.2. Reperfusión mecánica: angioplastia primaria.	11
1.2.2.3. Estrategias combinadas.	15
1.2.2.3.1. Angioplastia de rescate.	15
1.2.2.3.2. Angioplastia por evidencia de isquemia.	17
1.2.2.3.3. Angioplastia facilitada.	17
1.2.2.3.4. Angioplastia rutinaria posfibrinólisis.	19

1.2.3. La angioplastia rutinaria posfibrinólisis.	19
1.2.3.1. Primeros estudios aleatorizados.	19
1.2.3.2. Observaciones de otros estudios.	20
1.2.3.3. Angioplastia rutinaria frente a estrategia clásica.	21
1.2.3.4. Angioplastia rutinaria frente a angioplastia primaria.	21
1.2.3.5. Recomendaciones de las guías actuales.	22
1.2.3.6. Papel del tirofiban como coadyuvante de la angioplastia rutinaria posfibrinólisis.	23
1.3. La función ventricular en el infarto de miocardio.	24
1.3.1. La función ventricular global.	25
1.3.2. La función ventricular segmentaria.	27
1.3.3. La ventriculografía de contraste.	27
1.4. La perfusión epicárdica y miocárdica en el infarto de miocardio.	29
1.4.1. La perfusión epicárdica.	29
1.4.1.1. Cuantificación de la perfusión epicárdica.	30
1.4.1.2. Relación con la función ventricular.	31
1.4.1.3. Relación con el pronóstico.	32
1.4.2. La perfusión miocárdica.	33
1.4.2.1. Cuantificación de la perfusión miocárdica.	34
1.4.2.2. Relación con la función ventricular.	35
1.4.2.3. Relación con el pronóstico.	35
1.5. Motivación para la realización de esta tesis doctoral.	36
<b>2. Hipótesis de trabajo y objetivos.</b>	<b>39</b>
2.1. Objetivo principal.	40
2.2. Objetivos secundarios.	40
<b>3. Material y métodos.</b>	<b>41</b>
3.1. Población de estudio.	41

3.1.1. Criterios de inclusión.	42
3.1.2. Criterios de exclusión.	43
3.2. Protocolo del estudio.	44
3.2.1. Evaluación inicial y aleatorización.	44
3.2.2. Revascularización farmacológica.	45
3.2.2.1. Pacientes asignados a tratamiento con tirofibrán.	45
3.2.2.2. Pacientes asignados a tratamiento sin tirofibrán.	45
3.2.2.3. Administración de tirofibrán.	46
3.2.2.4. Tratamiento adyuvante común.	46
3.2.3. Evaluación angiográfica pre y pos angioplastia.	47
3.2.4. Revascularización mecánica.	49
3.2.4.1. Angioplastia de la lesión culpable.	49
3.2.4.2. Otras opciones de revascularización.	50
3.2.4.3. Revascularización de arterias no culpables.	51
3.2.4.3. Cuidados posintervención.	52
3.2.5. Eventos adversos.	52
3.2.5.1. Complicaciones isquémicas.	52
3.2.5.2. Complicaciones hemorrágicas.	53
3.2.6. Tratamiento médico.	53
3.2.7. Evaluación al primer mes.	55
3.2.8. Evaluación a los 12 meses.	55
3.2.8.1. Evaluación clínica.	55
3.2.8.2. Evaluación angiográfica.	56
3.3. Análisis angiográfico en una unidad de imagen centralizada.	58
3.3.1. La unidad de imagen del ICICOR.	58
3.3.2. Formación como experta en análisis angiográfico.	59

3.3.2.1. Conocimiento práctico de la realización de una ventriculografía y una coronariografía.	59
3.3.2.2. Conocimientos teóricos sobre el funcionamiento general de una unidad de análisis de imagen central.	60
3.3.2.3. Aprendizaje del análisis cuantitativo de imágenes angiográficas.	61
3.4. Análisis de la función ventricular.	61
3.4.1. Realización de la ventriculografía de contraste.	61
3.4.2. Análisis de la fracción de eyección. Método área-longitud de Dodge-Sandler.	63
3.4.3. Análisis de la contractilidad regional del ventrículo izquierdo. Método de la línea central.	66
3.4.3.1. Localización de la alteración de la contractilidad regional.	69
3.4.3.2. Extensión de la alteración de la contractilidad regional.	70
3.4.3.3. Severidad de la alteración de la contractilidad regional.	70
3.4.3.4. Índices de contractilidad regional.	71
3.4.4. Análisis de la función ventricular en el ICICORELAB.	72
3.4.4.1. Calibración.	72
3.4.4.2. Trazado del contorno ventricular.	72
3.4.4.3. Obtención de los datos analizados.	73
3.5. Análisis de la permeabilidad coronaria.	74
3.5.1. Realización de la angiografía coronaria.	74
3.5.2. Análisis de la permeabilidad epicárdica.	75
3.5.2.1. Grado de flujo TIMI. <i>TIMI flow grade</i> (TFG).	75
3.5.2.2. Recuento de imágenes TIMI y recuento de imágenes TIMI corregido. <i>TIMI frame count</i> y <i>corrected TIMI frame count</i> (TFC y cTFC).	76
3.5.3. Análisis de la perfusión miocárdica.	80

3.5.3.1. Grado de tinción miocárdica. <i>Myocardial blush grade</i> (MBG).	80
3.5.3.2. Grado de perfusión miocárdica TIMI. <i>TIMI myocardial perfusion grade</i> (TMPG).	81
3.5.4. Análisis de la perfusión epicárdica y miocárdica en el ICICORELAB.	81
3.5.4.1. Selección de la proyección.	82
3.5.4.2. Valoración de la perfusión epicárdica.	82
3.5.4.3. Valoración de la perfusión miocárdica.	82
3.6. Variables analizadas.	83
3.6.1. Variables del ensayo GRACIA-3.	83
3.6.2. Variables objetivo.	83
3.6.2.1. Permeabilidad epicárdica según el TFG.	83
3.6.2.2. Permeabilidad epicárdica según el cTFC.	83
3.6.2.3. Perfusión miocárdica según el TMPG.	83
3.6.2.4. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.	84
3.6.2.5. Contractilidad regional.	84
3.7. Análisis estadístico y tratamiento de los datos.	84
4. Resultados.	87
4.1. Descripción de la población del ensayo GRACIA-3.	87
4.1.1. Descripción de los datos clínicos.	87
4.1.2. Llegada al centro de referencia.	88
4.1.3. Cateterismo cardiaco basal.	89
4.1.4. Evolución clínica durante el primer año.	91
4.1.5. Cateterismo cardiaco en el seguimiento.	93
4.2. Descripción de la población de estudio de esta tesis.	94
4.2.1. Descripción de los datos clínicos.	95

4.2.2. Descripción del infarto de miocardio.	98
4.2.3. Descripción del cateterismo cardiaco basal.	100
4.2.3.1. Descripción de la coronariografía basal.	100
4.2.3.2. Descripción de la ventriculografía basal. Función ventricular global.	104
4.2.3.3. Descripción de la ventriculografía basal. Función ventricular segmentaria.	109
4.2.4. Evolución clínica.	111
4.2.5. Descripción del cateterismo cardiaco al año de seguimiento.	112
4.2.5.1. Descripción de la coronariografía de seguimiento.	112
4.2.5.2. Descripción de la ventriculografía de seguimiento. Función ventricular global.	113
4.2.5.3. Descripción de la ventriculografía de seguimiento. Función ventricular segmentaria.	117
4.3. Comparación entre la función ventricular basal y al año de seguimiento.	119
4.3.1. Comparación entre la coronariografía basal y al año de seguimiento.	119
4.3.2. Comparación entre la ventriculografía basal y al año de seguimiento. Función ventricular global.	124
4.3.3. Comparación entre la ventriculografía basal y al año de seguimiento. Función ventricular segmentaria.	132
<b>5. Discusión.</b>	137
5.1. Características de la población estudiada.	138
5.1.1. Características clínicas.	138
5.1.2. Características del infarto agudo de miocardio.	140
5.1.3. Revascularización. Angioplastia posfibrinólisis.	141
5.1.4. Tratamientos prescritos al alta.	142

5.1.5. Evolución clínica.	143
5.2. Análisis de los resultados angiográficos.	145
5.2.1. Consideraciones metodológicas.	145
5.2.1.1. Fracción de eyección y volúmenes ventriculares.	145
5.2.1.2. Contractilidad segmentaria.	146
5.2.1.3. Permeabilidad epicárdica.	147
5.2.1.4. Permeabilidad miocárdica.	148
5.2.2. Resultados.	148
5.2.2.1. Función ventricular global y segmentaria.	148
5.2.2.2. Permeabilidad epicárdica y miocárdica.	150
5.2.3. Factores clínicos predictores de función ventricular y permeabilidad coronaria.	152
5.2.3.1. Características basales.	152
5.2.3.2. Características del infarto de miocardio.	154
5.2.3.3. Tiempos de atención.	155
5.2.3.5. Revascularización de lesiones no responsables.	156
5.2.3.6. Eventos adversos.	156
5.3. Papel del tirofiban en la angioplastia posfibrinólisis.	156
5.5. Limitaciones.	158
5.6. Futuro.	160
6. Conclusiones.	161
Referencias bibliográficas.	163
Anexo 1. Publicación.	199
Anexo 2. Otras publicaciones de la doctoranda relacionadas con este trabajo.	203
Anexo 3. Centros participantes.	207
Anexo 4. Financiación.	209

Anexo 5. Variables analizadas.	211
Anexo 6. Definiciones.	215

## ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 3.1. Elipse y elipsoide en la que se basa el método de Dodge-Sanders para el cálculo de los volúmenes ventriculares.	64
Figura 3.2. Medida de la motilidad regional mediante el método de la línea central.	68
Figura 3.3. Definición de fotograma o imagen 1 utilizado en el cálculo del TFC.	77
Figura 3.4. Marca distal utilizada para el cálculo del cTFC en la arteria descendente anterior.	77
Figura 3.5. Marca distal utilizada para el cálculo del TFC en la arteria circunfleja.	78
Figura 3.6. Marca distal utilizada para el cálculo del TFC en la arteria coronaria derecha.	79
Figura 4.1. Distribución de la población en función del número de stents implantados y el grupo de tratamiento.	102
Figura 4.2. Volumen telediastólico en la ventriculografía basal.	105
Figura 4.3. Volumen telesistólico en la ventriculografía basal.	106
Figura 4.4. Volumen de eyección en la ventriculografía basal.	107
Figura 4.5. Fracción de eyección en la ventriculografía basal.	108
Figura 4.6. Volumen telediastólico en la ventriculografía de seguimiento.	114
Figura 4.7. Volumen telesistólico en la ventriculografía de seguimiento.	115
Figura 4.8. Volumen de eyección en la ventriculografía de seguimiento.	116
Figura 4.9. Fracción de eyección en la ventriculografía de seguimiento.	117

Figura 4.10. Evolución del grado de permeabilidad coronaria TFG en los pacientes del grupo de tratamiento sin tirofibrán.	120
Figura 4.11. Evolución del grado de permeabilidad coronaria TFG en los pacientes del grupo de tratamiento con tirofibrán.	121
Figura 4.12. Evolución del grado de perfusión miocárdica TMPG en los pacientes del grupo de tratamiento sin tirofibrán.	122
Figura 4.13. Evolución del grado de perfusión miocárdica TMPG en los pacientes del grupo de tratamiento con tirofibrán.	122
Figura 4.14. Incremento de volumen telediastólico entre la ventriculografía basal y la de seguimiento a los 12 meses.	125
Figura 4. 15. Incremento de volumen telesistólico entre la ventriculografía basal y de seguimiento a los 12 meses.	126
Figura 4.16. Incremento de volumen de eyección entre la ventriculografía basal y la de seguimiento a 12 meses.	128
Figura 4.17. Incremento de fracción de eyección entre la ventriculografía basal y la de seguimiento a los 12 meses.	129

## ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1.1. Clasificación TIMI flow grade (TFG).	30
Tabla 1.2. Clasificación del Myocardial blush grade (MBG).	34
Tabla 1.3. Clasificación del TIMI myocardial perfusion grade (TMPG).	34
Tabla 4.1. Grupos de aleatorización en el ensayo GRACIA-3.	87
Tabla 4.2. Intervalos de tiempo entre el inicio de los síntomas, la administración del trombolítico y la realización de la angioplastia posfibrinólisis en el ensayo GRACIA -3.	89
Tabla 4.3. Eventos clínicos durante los 12 meses siguientes al infarto en el GRACIA-3.	92
Tabla 4.4. Estrategia de tratamiento asignada los pacientes estudiados en esta tesis.	95
Tabla 4.5. Distribución de la población de esta tesis en los grupos de tratamiento.	95
Tabla 4.6. Características clínicas de la población de estudio de esta tesis.	96
Tabla 4.7. Exploración física de los pacientes de esta tesis en el momento de la inclusión.	97
Tabla 4.8. Valores analíticos al ingreso de los pacientes de esta tesis.	97
Tabla 4.9. Tratamiento en el momento de la inclusión de los pacientes de esta tesis.	98
Tabla 4.10. Localización y tamaño de los infartos analizados.	99
Tabla 4.11. Intervalos de tiempo de tratamiento en los pacientes de esta tesis.	99

Tabla 4.12. Características de la angiografía coronaria basal en la población de esta tesis.	100
Tabla 4.13. Revascularización mecánica en la población de esta tesis.	101
Tabla 4.14. Perfusión coronaria en el cateterismo diagnóstico de la población estudiada en esta tesis.	103
Tabla 4.15. Perfusión coronaria tras la angioplastia en la población de esta tesis.	104
Tabla 4.16. Volumen telediastólico en la ventriculografía basal de los pacientes estudiados.	105
Tabla 4.17. Volumen telesistólico en la ventriculografía basal en los pacientes de esta tesis.	106
Tabla 4.18 Volumen de eyección en la ventriculografía basal en los pacientes de esta tesis.	107
Tabla 4.19. Fracción de eyección en la ventriculografía basal en los pacientes de esta tesis.	108
Tabla 4.20. Extensión angiográfica del infarto en la ventriculografía basal en los pacientes de esta tesis.	109
Tabla 4.21. Severidad de las alteraciones de la contractilidad segmentaria en los pacientes de esta tesis.	110
Tabla 4.22. Índices de contractilidad regional en la ventriculografía basal de los pacientes de esta tesis.	110
Tabla 4.23. Perfusión coronaria a los 12 meses en los pacientes de esta tesis.	112
Tabla 4.24. Volumen telediastólico en la ventriculografía de seguimiento.	113
Tabla 4.25. Volumen telesistólico en la ventriculografía de seguimiento.	114
Tabla 4.26. Volumen de eyección en la ventriculografía de seguimiento.	115
Tabla 4.27. Fracción de eyección en la ventriculografía de seguimiento.	116

Tabla 4.28. Extensión angiográfica del infarto en la ventriculografía de seguimiento.	118
Tabla 4.29. Severidad de las alteraciones de la contractilidad segmentaria en la ventriculografía de seguimiento.	118
Tabla 4.30. Índices de contractilidad regional en la ventriculografía de seguimiento.	119
Tabla 4. 31. Diferencias en la perfusión coronaria entre el cateterismo basal y el de seguimiento a 12 meses.	123
Tabla 4.32. Incremento de volumen telediastólico entre la ventriculografía basal y la de seguimiento a los 12 meses.	125
Tabla 4.33. Incremento de volumen telesistólico entre la ventriculografía basal y la de seguimiento a los 12 meses.	127
Tabla 4.34. Incremento de volumen de eyección entre la ventriculografía basal y la de seguimiento a 12 meses.	128
Tabla 4. 35. Incremento de fracción de eyección entre la ventriculografía basal y la de seguimiento a los 12 meses.	130
Tabla 4.36 Evolución de la fracción de eyección ajustada por posibles variables de confusión.	131
Tabla 4.37. Variación de la extensión angiográfica del infarto entre la ventriculografía basal y la de seguimiento a 12 meses.	132
Tabla 4.38. Incremento de la severidad de las alteraciones de la contractilidad segmentaria entre la ventriculografía basal y la de seguimiento a 12 meses.	133
Tabla 4.39. Incremento de los índices de contractilidad regional entre la ventriculografía basal y la de seguimiento.	134
Tabla 4. 40. Evolución del índice de contractilidad regional ajustada por posibles variables de confusión.	135
Tabla 5.1. Comparación entre las características basales de los pacientes de esta tesis doctoral y las de los pacientes de los registros.	139

Tabla 5.2. Comparación entre los tiempos de atención médica de los pacientes de esta tesis doctoral y las de los pacientes de los registros. 141

Tabla 5.3. Comparación entre el tratamiento pautado al alta a los pacientes de esta tesis doctoral y a los de los registros. 142

Tabla 5.4. Fracción de eyección comparada con otros estudios en los que se ha realizado angioplastia posfibrinólisis. 149

Tabla 5.5. Índice de contractilidad regional comparada con las ramas de angioplastia primaria y angioplastia posfibrinólisis del estudio GRACIA-2. 150

## **RESUMEN.**

### **INTRODUCCIÓN.**

El infarto agudo de miocardio es la tercera causa de muerte en varones y la quinta en el conjunto de población en nuestro país y genera una amplia morbilidad, por lo que supone un importante consumo de recursos económicos. El infarto agudo de miocardio consiste en la oclusión trombótica de una arteria coronaria que, con el paso del tiempo, produce una necrosis del músculo cardiaco.

La función ventricular izquierda residual tras un infarto agudo de miocardio es el mayor condicionante de la supervivencia a corto y largo plazo. Se ha comprobado que la recuperación de la función sistólica del ventrículo izquierdo y la reducción de la mortalidad global están directamente relacionadas con la restauración precoz, completa y mantenida, tanto del flujo coronario en la arteria responsable del infarto, como de la perfusión tisular en el territorio que riega.

El intervencionismo coronario percutáneo es el tratamiento de elección en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST. La accesibilidad a este procedimiento sigue siendo, sin embargo, la principal limitación de su aplicación. La angioplastia rutinaria postfibrinólisis tiene resultados similares a los de la angioplastia primaria y superiores a los de la angioplastia tardía o guiada por isquemia, de manera que mejora el pronóstico de los pacientes que no tienen la accesibilidad logística recomendada para la angioplastia primaria.

Los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa son los antiagregantes plaquetarios más potentes que existen y podrían ser de utilidad en el tratamiento del infarto de miocardio, ayudando a la resolución del trombo que ocluye la arteria. En diversos trabajos, y asociados a una dosis reducida de fibrinolítico, parecen acelerar y sostener la reperfusión, así como disminuir ligeramente las complicaciones isquémicas, pero a expensas de una mayor incidencia de sangrado particularmente en los pacientes ancianos.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.**

Este trabajo se basa en la hipótesis de que la perfusión endovenosa programada de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa tras una fibrinólisis exitosa y antes de la revascularización mecánica sistematizada de la arteria culpable, mejora la perfusión epicárdica y miocárdica, lo que conduce a un mejor resultado de la angioplastia, con mayor tasa de permeabilidad y mejor función ventricular a largo plazo en comparación con la estrategia de angioplastia postfibrinólisis sin otra medicación coadyuvante.

El objetivo principal del estudio es la valoración del resultado a largo plazo de la angioplastia sistematizada postfibrinólisis en pacientes que reciben tirofiban antes de su realización, en comparación con los que no reciben tirofiban, mediante el análisis de la función ventricular (volúmenes ventriculares y fracción de eyección). Como objetivo secundario, se plantea la valoración del resultado inmediato y tardío de la fibrinólisis y de la angioplastia sistematizada postfibrinólisis mediante el análisis de la perfusión miocárdica y epicárdica. Todos ellos son objetivos sustitutos (*surrogate*) de la evolución clínica del paciente con infarto de miocardio.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Entre 2004 y 2006, se incluyeron, en el estudio GRACIA-3 (diseño aleatorizado 2x2, a recibir *stent* convencional o liberador de paclitaxel y perfusión o no de tirofiban), 436 pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST, en 20 hospitales españoles. Todos los pacientes recibieron dosis de carga de Aspirina (250-500 mg), de clopidogrel (300 mg) y de enoxaparina (bolo 0-30 mg intravenoso, con 0,75-1 mg/Kg subcutáneo). También recibieron tenecteplase a dosis de 30-50 mg iv en función de peso del paciente. El tirofiban se inició, en los casos correspondientes, con una dosis fija de 25 µg/kg intravenoso en bolo, seguido de 0,15 µg/kg/min en perfusión continua durante 24 horas. Los datos clínicos del estudio GRACIA 3 fueron monitorizados por una agencia externa (Chiltern International, Spain S.A.).

Como parte del protocolo, se realizaron ventriculografías con contraste en situación basal tras la revascularización (en el momento del infarto) y al cabo de 12 meses del evento. Las imágenes de las ventriculografías fueron analizadas de forma ciega por la doctoranda en una Unidad de Imagen centralizada con el programa semicuantitativo (Medis © QCA-CMS 6.0., Sanders), utilizando los métodos de área-longitud para la función global y de la línea central para el análisis de la contractilidad segmentaria. Se analizaron también la perfusión epicárdica y miocárdica mediante las escalas de graduación *TIMI Flow Grade*, *corrected TIMI Frame Count* y *TIMI Myocardial Perfusion Grade*.

Para el análisis y redacción de este trabajo, se consideraron elegibles los pacientes a los que se les realizaron las 2 ventriculografías (basal y de seguimiento a 1 año) y se comparó el grupo que recibió tirofiban con el que no lo recibió.

El estudio GRACIA 3 fue financiado por becas no condicionadas de la Red Temática de Enfermedades Cardiovasculares (RECAVA) del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación), del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación), y por la Junta de Castilla y León.

## **RESULTADOS.**

En el análisis de la función ventricular (volúmenes y fracción de eyección) encontramos que no había diferencias significativas entre los pacientes que recibieron tirofiban y los que no lo recibieron, ni en el estudio basal, ni en el estudio a largo plazo. La función ventricular sí mejoró significativamente entre el estudio basal y el de seguimiento, en ambos grupos de tratamiento.

En el análisis de la perfusión epicárdica, tampoco hallamos diferencias significativas entre los pacientes que recibieron tirofiban y los que no lo recibieron. Encontramos que el mayor incremento en el grado de perfusión se obtuvo tras la realización de la angioplastia y no tanto entre la angioplastia y el seguimiento al año.

La perfusión miocárdica sí mejoró más en los pacientes que habían recibido tirofiban, sin que esto derivase, necesariamente, en una mejor función ventricular.

## **DISCUSIÓN.**

El ensayo GRACIA 3 es, hasta donde sabemos, el primer estudio en el que se ha evaluado el uso de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa con tratamiento fibrinolítico a dosis completas.

Hemos observado muy buenos datos de permeabilidad epicárdica tras el tratamiento fibrinolítico, incluso antes de realizar la angioplastia programada. Estos datos son mejores aún tras la angioplastia. El grado de permeabilidad adecuada tras el tratamiento estandarizado es tan alto, que es difícil observar un beneficio incremental al añadir un fármaco coadyuvante como es el tirofiban.

Las terapias farmacológicas de reperfusión que se utilizan actualmente, que incluyen fibrinólisis a dosis completa, enoxaparina y doble antiagregación plaquetaria con aspirina y clopidogrel, son muy potentes y pueden dejar poco margen para observar un potencial beneficio incremental del tirofiban con respecto a no utilizarlo.

## **CONCLUSIONES.**

La administración sistemática de tirofiban 120 minutos después de la fibrinólisis, pero antes de la angioplastia no contribuye a un menor deterioro de la función ventricular global ni segmentaria en el momento agudo del infarto, ni a una mayor mejoría de la función ventricular a largo plazo.

La fibrinólisis seguida de angioplastia rutinaria precoz es un tratamiento adecuado para los pacientes con infarto de miocardio que no tienen acceso a la realización de una angioplastia primaria en las primeras 2 horas desde el primer contacto médico y consigue una mejoría de los parámetros de perfusión epicárdica y miocárdica y una mejoría en la función global y regional del ventrículo izquierdo en el seguimiento a largo plazo, objetivos sustitutos, todos ellos, de una mejor evolución de los pacientes con infarto de miocardio.



## **SUMMARY.**

### **INTRODUCTION.**

Acute myocardial infarction is the third cause of death in male population and the fifth in the overall population in Spain. It causes wide morbidity, which leads to an important economic resource consumption. Acute myocardial infarction is the thrombotic occlusion of a coronary artery that, over time, causes necrosis of the cardiac muscle.

Left ventricular function after an acute myocardial infarction is the major determinant of short- and long-term survival. The recovery of left ventricular systolic function and the reduction in overall mortality have been shown to be directly related to the early, complete and sustained restoration of both coronary flow in the infarction related artery and the tissue perfusion in the corresponding territory of the left ventricle.

Primary percutaneous coronary intervention is the preferred reperfusion treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. However, primary percutaneous coronary intervention is not available worldwide, and this is still the main limitation of its application. Routine angioplasty after fibrinolysis provides similar results to those of primary angioplasty and superior to those of late- or ischemia-guided angioplasty, meaning it improves the prognosis of patients who do not have the desirable logistical availability for primary angioplasty.

Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors are the most potent existing antiplatelet agents and they could probably be useful in the treatment of myocardial infarction, helping to resolve the thrombus occluding the artery. In several studies, and associated with a reduced dose of fibrinolytic, they seem to accelerate and sustain reperfusion, as well as slightly decrease ischemic complications, but at the expense of a higher incidence of bleeding, particularly in elderly patients.

## **HYPOTHESIS AND OBJECTIVES.**

This work arises from the hypothesis that programmed intravenous infusion of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors after successful fibrinolysis and prior to routine mechanical revascularization of the culprit artery improves epicardial and myocardial perfusion, leading to a better outcome of angioplasty, with a higher rate of patency and better long-term ventricular function when compared to the postfibrinolysis angioplasty strategy without other adjuvant medication.

The primary endpoint of the study is the assessment of the long-term result of routine postfibrinolysis angioplasty by ventricular function analysis (ventricular volumes and ejection fraction) in patients receiving tirofiban prior to its completion, compared with those who are not receiving it. Secondary endpoints are the evaluation of the immediate and late results of fibrinolysis and routine postfibrinolysis angioplasty. All of them are surrogate endpoints of the clinical outcome of the patient with myocardial infarction.

## **MATERIAL AND METHODS.**

From 2004 to 2006, 436 patients with ST-elevation myocardial infarction, from 20 Spanish hospitals, were enrolled in the GRACIA-3 trial (open-label, 2x2,

controlled design), and randomized to bare-metal or paclitaxel-eluting stent and to tirofiban infusion or no adjunctive therapy. All patients received loading doses of aspirin (250-500 mg), clopidogrel (300 mg) and enoxaparin (intravenous 0-30 mg bolus, and subcutaneous 0.75-1 mg/kg). They also received tenecteplase at doses of 30-50 mg depending on the patient's weight. Tirofiban was started, when suitable, with a fixed dose of 25 µg/kg intravenous bolus, followed by 0.15 µg/kg/min in continuous infusion for 24 hours. Clinical data from the GRACIA 3 trial were monitored by an external agency (Chiltern International, Spain S.A.).

As part of the protocol, contrast ventriculography was performed following revascularization at baseline, and 12 months after the infarction. Ventriculographies were blindly analyzed by the doctoral candidate in a Core Lab with the semiquantitative program (Medis © QCA-CMS 6.0., Sanders), using the area-length method for the global function and the central-line method for the analysis of regional contractility. Epicardial and myocardial perfusion were also analyzed using the TIMI Flow Grade, corrected TIMI Frame Count and TIMI Myocardial Perfusion Grade scales.

For the analysis and writing of this thesis, the patients who had undergone both ventriculographies (baseline and 1-year follow-up) were considered eligible and the group that received tirofiban was compared with the one that did not receive it.

The GRACIA 3 trial was funded by unconditional grants from the Thematic Network of Cardiovascular Diseases (RECAVA) of the Carlos III Health Institute (Ministry of Science and Innovation), the Health Research Fund (FIS) of the Carlos III Health Institute (Ministry of Science and Innovation), and by the Junta de Castilla y León.

## **RESULTS.**

In the analysis of ventricular function (volumes and ejection fraction) we did not find significant differences between those patients receiving tirofiban and those who did not, nor at baseline, nor at long-term study. Ventricular function did significantly improve between baseline and follow-up studies in both treatment groups.

In the analysis of epicardial perfusion, we neither found significant differences between those patients who received tirofiban and those who did not receive it. We found that the greatest increase in the degree of perfusion was obtained after angioplasty and not so much between angioplasty and follow-up.

Myocardial perfusion did improve more in patients who received tirofiban, but this did not necessarily lead to better ventricular function.

## **DISCUSSION.**

GRACIA 3 trial is, to our knowledge, the first study to evaluate the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors with full-dose fibrinolytic therapy.

We have observed very good results on epicardial patency following fibrinolytic treatment, even before the scheduled angioplasty. These results are even better after angioplasty. Adequate coronary patency after standardized treatment is so frequent that it is difficult to observe an incremental benefit when adding an adjuvant drug such as tirofiban.

Current pharmacological reperfusion therapies, including full-dose fibrinolysis, enoxaparin, and double antiplatelet therapy with aspirin and

clopidogrel, are very potent and may leave little scope for observing a potential incremental benefit of tirofiban over non-use.

## **CONCLUSIONS.**

Systematic administration of tirofiban 120 minutes after fibrinolysis but prior to angioplasty does not contribute to less impairment of global or regional left ventricular contractility at the acute time of infarction or to a greater improvement of long-term ventricular function.

Fibrinolysis followed by early routine angioplasty is an appropriate treatment for patients with myocardial infarction who do not have access to primary angioplasty within the first 2 hours from the first medical contact. It improves epicardial and myocardial perfusion parameters and improves global and regional left ventricular function in long-term follow-up, all of which aims to improve clinical outcome of patients with myocardial infarction.



# 1. INTRODUCCIÓN.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el mundo desarrollado, genera una amplia morbilidad y, por tanto, supone un importante consumo de recursos económicos. En España, según los datos del Instituto Nacional de Estadística, fue causa del 29,7% de la mortalidad en 2014. Dentro de todo el espectro de enfermedades que incluye la enfermedad cardiovascular, el infarto agudo de miocardio es la tercera causa de muerte en varones y la quinta en el conjunto de población.

El infarto agudo de miocardio es la necrosis del músculo cardíaco causada por una pérdida brusca del flujo coronario que, en condiciones normales, le aporta oxígeno, y su gravedad y extensión depende, en gran medida, de la reinstauración de dicho flujo. El objetivo del abordaje y tratamiento del infarto agudo de miocardio es, por tanto, conseguir la repermeabilización de la arteria coronaria afectada para minimizar la muerte celular cardíaca y, consecuentemente, disminuir la mortalidad. Los efectos de la necrosis cardíaca se cuantifican con parámetros indirectos como la función ventricular izquierda, de manera que esta se convierte en objetivo sustituto (*surrogate*) del tratamiento del infarto.

Esta tesis doctoral trata sobre una de las estrategias establecidas en las guías de actuación clínica para tratar el infarto agudo de miocardio, sobre un fármaco coadyuvante que podría mejorar los resultados de dicha estrategia y sobre cómo la combinación de ambos podría mejorar los resultados del tratamiento del

infarto, analizando, para ello, la variación de la función ventricular izquierda, mediante ventriculografía de contraste, al año de seguimiento. Los datos estudiados para la elaboración de esta tesis doctoral provienen del ensayo clínico GRACIA-3, en el que la doctoranda participó reclutando pacientes y, fundamentalmente, como analista en la Unidad de Imagen en la que se realizó el examen cuantitativo de las mencionadas ventriculografías.

En esta introducción se aborda la definición y fisiopatología del infarto agudo de miocardio, la importancia de la reperfusión coronaria en ese contexto y las estrategias utilizadas en la actualidad para conseguir dicha reperfusión, con especial atención a la angioplastia rutinaria posfibrinólisis. Posteriormente, se describe el análisis de la función ventricular y de la perfusión coronaria, y la importancia e implicaciones que tienen en el resultado del tratamiento del infarto de miocardio.

### **1.1. DEFINICIÓN DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.**

Se denomina *infarto agudo de miocardio* a la necrosis miocárdica evidenciada en el contexto de isquemia miocárdica aguda <sup>1</sup>. También se incluye en la definición, la muerte cardíaca asociada a síntomas y otros datos sugerentes de isquemia miocárdica y la necrosis miocárdica evidenciada en el contexto de una intervención coronaria percutánea o quirúrgica.

La evidencia de necrosis se establece mediante la variación de biomarcadores cardíacos (preferentemente las troponinas) y, para considerarse infarto de miocardio, debe asociarse a síntomas de isquemia, cambios

electrocardiográficos (alteraciones en el segmento ST, bloqueo de rama izquierda de nueva aparición o desarrollo de nuevas ondas Q patológicas), nuevas alteraciones de la contractilidad objetivadas mediante pruebas de imagen o identificación de trombos intracoronarios en una angiografía o una autopsia. En los casos en los que se elevan los biomarcadores, pero no hay evidencia de isquemia, se habla de daño cardíaco.

La isquemia aguda consiste en la reducción súbita del flujo sanguíneo coronario y, en consecuencia, de la oxigenación miocárdica. En la mayoría de los casos, esta reducción brusca se debe a una trombosis superpuesta a una placa aterosclerótica rota o erosionada <sup>2</sup>, de tal manera que la aterosclerosis coronaria es la causa subyacente de la mayoría de los infartos agudos de miocardio.

Con la rotura o la erosión de la placa, se exponen al contacto con la sangre sustancias trombogénicas, que pueden disminuir la luz de la arteria coronaria mediante una combinación de fibrina, agregados plaquetarios y células rojas. En la trombosis coronaria, la obstrucción inicial al flujo suele deberse a agregación plaquetaria, pero la fibrina estabiliza posteriormente el trombo plaquetario dando lugar al denominado trombo blanco. Cuando este trombo ocluye totalmente la luz, la sangre proximal y distal a la oclusión se estanca y puede coagularse dando lugar a una trombosis venosa secundaria, por estasis. La respuesta trombótica a la rotura de la placa es dinámica: la trombosis y la trombólisis ocurren simultáneamente, causando obstrucción intermitente al flujo y embolización distal. Esta última conduce a obstrucción microvascular, que podría impedir una adecuada perfusión miocárdica, incluso si se consiguiese reinstaurar el flujo en la arteria relacionada con el infarto.

El infarto agudo de miocardio causado por oclusión coronaria completa empieza a desarrollarse tras 15 a 30 minutos de isquemia grave (ausencia de flujo anterógrado o colateral). Dentro del área de perfusión de la arteria ocluida, la privación de flujo y la isquemia miocárdica suelen ser más graves a nivel subendocárdico y la muerte celular progresa desde el subendocardio hacia el subepicardio en un patrón dependiente del tiempo, conocido como fenómeno de frente de onda <sup>3</sup>. Aunque la susceptibilidad a la necrosis isquémica, o muerte celular como proceso irreversible, presenta diferencias significativas entre pacientes, hay dos determinantes mayores bien caracterizados de la extensión final del infarto: la localización de la oclusión, que define el área en riesgo (cantidad de miocardio comprometido) y la gravedad y duración de la isquemia miocárdica (flujo residual y rapidez con que se consiga la restauración del flujo).

La presentación clínica de la rotura de una placa de aterosclerosis y el subsiguiente trombo se denomina *síndrome coronario agudo*. Cuando el trombo es oclusivo, es decir, bloquea por completo la luz coronaria, genera típicamente un ascenso del segmento ST en las derivaciones correspondientes del electrocardiograma. Por contra, cuando no es oclusivo, puede producir un descenso del segmento ST con inversión de la onda T en el electrocardiograma o no producir ningún cambio.

De aquí se deriva la clasificación del síndrome coronario agudo en *síndrome coronario agudo con o sin elevación persistente del segmento ST*, que permite plantear desde el inicio del contacto médico la estrategia diagnóstico-terapéutica que se debe seguir para favorecer el éxito en la evolución del paciente <sup>4-7</sup>.

El 75% de los pacientes que se presentan inicialmente con elevación del segmento ST en el electrocardiograma desarrollan un infarto que afecta a todo el espesor de miocardio y que genera ondas Q en las derivaciones correspondientes a la región infartada como signo de necrosis transmural. Por este motivo, la denominación síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST se hace equivalente, en muchos casos, a los términos infarto transmural, infarto de miocardio con onda Q o, más genéricamente, *infarto agudo de miocardio*. Este es el tipo de infarto cuyo tratamiento se discute en esta tesis doctoral y al que nos referiremos, a partir de ahora.

Generalmente, la recanalización precoz de una coronaria que sufre una oclusión trombótica aguda puede evitar la necrosis en el miocardio en riesgo, y mantener algo de flujo, incluso si es crítico, podría prolongar la ventana temporal para implementar otras medidas que logren el rescate del miocardio en riesgo. El mayor beneficio a largo plazo se obtiene cuando la reperfusión es precoz, completa y se mantiene a largo plazo.

En los siguientes apartados analizaremos la importancia de la reperfusión coronaria y las estrategias disponibles para conseguirla.

## **1.2. LA REPERFUSIÓN EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.**

### **1.2.1. IMPORTANCIA DE LA REPERFUSIÓN.**

El infarto agudo de miocardio se asocia a un aumento de mortalidad tanto en fase precoz (entre 6 y 14% de mortalidad intrahospitalaria en Europa, según

las series) como tardía (en torno a un 12% a los 6 meses) y son múltiples los factores que influyen en esta mortalidad. Se ha comprobado su relación con la edad, la clase Killip, el tiempo de retraso hasta el inicio del tratamiento, la historia de infarto de miocardio previo, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, el número de arterias coronarias enfermas, la función ventricular y el tratamiento farmacológico administrado <sup>6,8</sup>.

El tamaño final de la necrosis en pacientes con un infarto agudo de miocardio ha demostrado ser un claro factor pronóstico, porque condiciona el deterioro tanto inmediato como tardío de la función ventricular <sup>9</sup>. La disfunción ventricular, a su vez, se relaciona con mayor mortalidad y se ha identificado como predictor independiente en la evolución clínica tras el infarto <sup>10-12</sup>. Parece, por tanto, que un objetivo terapéutico centrado en disminuir el tamaño del infarto, podría prevenir el deterioro de la función ventricular y, en consecuencia, mejorar el pronóstico de los pacientes con infarto de miocardio.

La disminución del tamaño de la necrosis miocárdica debida a isquemia pasa, inevitablemente, por revertir dicha isquemia, es decir, por la restauración, tanto del flujo coronario en la arteria responsable del infarto, como de la perfusión tisular en el territorio que riega. En esta línea, se ha comprobado que la recuperación de la función sistólica del ventrículo izquierdo y la reducción de la mortalidad global están directamente relacionadas con la restauración precoz, completa y mantenida del flujo sanguíneo coronario <sup>13-15</sup>.

### 1.2.1.1. REPERFUSIÓN PRECOZ.

El tamaño de un infarto depende directamente del tiempo que permanece ocluida la arteria responsable. En la experimentación con animales se describió que cuanto mayor es la duración de la oclusión coronaria mayor es el grado de necrosis y, en consecuencia, mayor el tamaño del infarto <sup>16</sup>. Se han descrito reducciones de mortalidad de hasta el 47% en pacientes tratados en la primera hora frente a los tratados entre las 2 y 6 horas de inicio del dolor <sup>17</sup>.

Cada minuto de retraso en el tratamiento de reperfusión incrementa la mortalidad, tanto cuando la terapia utilizada es el tratamiento fibrinolítico <sup>13,18</sup>, como si la misma es la angioplastia primaria <sup>19</sup>. El riesgo de mortalidad anual se incrementa aproximadamente en un 7,5% por cada 30 minutos de retraso. Por lo tanto, resulta vital disminuir el tiempo entre el comienzo de los síntomas y el inicio de tratamiento <sup>20,21</sup>.

### 1.2.1.2. REPERFUSIÓN COMPLETA.

La permeabilidad total de la arteria responsable del infarto, definida como una perfusión tanto epicárdica como miocárdica óptimas, ha sido identificada como un potente predictor independiente de muerte precoz y a largo plazo de los pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST. La mortalidad a los 30 días del infarto es 3 veces inferior en los pacientes en los que, en el momento del alta, se ha conseguido un flujo coronario normal. A los 3-5 años, la reducción de la mortalidad se encuentra alrededor del 60%.

Aunque el beneficio de la reperfusión completa es mayor cuando la reperfusión es temprana <sup>22,23</sup>, también es apreciable, aunque en menor cuantía, cuando la reperfusión se consigue tardíamente <sup>24-26</sup>.

#### **1.2.1.3. REPERFUSIÓN MANTENIDA.**

La permeabilidad a largo plazo de la arteria responsable del infarto también se ha relacionado con el pronóstico de los pacientes con infarto agudo de miocardio. La reoclusión de la arteria coronaria tras un tratamiento fibrinolítico eficaz se asocia a un pronóstico adverso <sup>27-29</sup>, con recurrencia de la isquemia <sup>30-32</sup> e influye negativamente sobre el remodelado ventricular <sup>28-30,33</sup>. De la misma manera, en pacientes con permeabilidad óptima después de un infarto tratado con fibrinólisis y angioplastia diferida, la reoclusión se asocia con un incremento significativo de la mortalidad, mayor aún en los casos de infarto de localización anterior <sup>27,34,35</sup>.

#### **1.2.2. ESTRATEGIAS DE REPERFUSIÓN.**

Como ya hemos comentado previamente, en la oclusión de la arteria coronaria responsable de un infarto de miocardio hay dos componentes, uno dinámico, que es el trombo oclusivo, y otro estático, que es la placa aterosclerótica cuyo endotelio roto ha precipitado el síndrome coronario agudo.

Aunque las terapias farmacológicas antitrombóticas y trombolíticas consiguieran una reperfusión coronaria óptima y duradera en el tiempo, la aterosclerosis subyacente, que persiste después de la trombólisis, puede impedir una adecuada perfusión del miocardio dependiente de la arteria coronaria

afectada, cuando es lo suficientemente grave. La obstrucción aterosclerótica fija puede subsanarse, sin embargo, mediante intervención mecánica, con una angioplastia, o mediante cirugía de revascularización.

Ambos abordajes han sido ampliamente estudiados en el tratamiento del infarto agudo de miocardio, tanto individualmente como combinados, para lograr una reperfusión precoz, completa y mantenida de la arteria coronaria afectada.

#### 1.2.2.1. REPERFUSIÓN FARMACOLÓGICA: FIBRINOLISIS.

Los agentes fibrinolíticos intravenosos se incorporaron al arsenal terapéutico hace 40 años y múltiples ensayos clínicos los han convertido en un tratamiento habitual en la práctica clínica. La generalización de su uso supuso una importante reducción de la mortalidad de los pacientes ingresados por infarto agudo de miocardio <sup>36</sup>. La fibrinólisis repermeabiliza la arteria responsable del infarto, con lo que se reduce el tamaño de la necrosis miocárdica y, en consecuencia, mejora la función miocárdica y la supervivencia a largo y corto plazo <sup>37-39</sup>.

El beneficio es mayor cuando la trombólisis es administrada precozmente, fundamentalmente en las primeras dos horas de iniciados los síntomas <sup>40-42</sup>, aunque se ha demostrado también que, incluso cuando el tratamiento fibrinolítico se administra entre las 6 y 12 horas desde el inicio de los síntomas, existe una reducción de la mortalidad comparado con la ausencia de tratamiento de reperfusión <sup>43,44</sup>. En un metanálisis de 1994 <sup>13</sup>, se demostró una reducción del

18% en la mortalidad cuando el tratamiento se aplicaba entre las 4 y 6 horas de inicio del cuadro y hasta un 25% si se aplicaba entre las 2 y 3 horas.

A pesar de los beneficios evidentes en cuanto a mortalidad y, a pesar de su fácil aplicabilidad, la fibrinólisis presenta varias limitaciones importantes.

En primer lugar, no siempre es eficaz. Un metanálisis de 5 ensayos clínicos con casi 4000 pacientes demostró hasta un 27% de ausencia de reperusión medida por angiografía tras la administración de un agente trombolítico, aunque ascendió hasta el 47% al considerar únicamente la permeabilidad completa como indicador de reperusión adecuada <sup>45</sup>. En el estudio del *European Cooperative Study Group* <sup>46</sup>, la fibrinólisis aislada tuvo un 75% de eficacia, aunque aumentó a 83% al añadirle heparina no fraccionada al tratamiento. El estudio ASSENT-3 <sup>47</sup>, que valoró la reperusión con criterios electrocardiográficos, encontró una resolución del ST a los 180 minutos del tratamiento con tenecteplase del 51-59% en función de los tratamientos coadyuvantes utilizados.

Por otro lado, el riesgo de complicaciones hemorrágicas supone una gran limitación. En el estudio GUSTO I <sup>48</sup>, se describió una incidencia de hemorragia grave del 1,8% y de hemorragia moderada, definida como aquella en la que se requiere transfusión, del 11,4%. Las hemorragias más frecuentes son las del tubo gastrointestinal, mientras que las más letales son las intracraneales (41% de mortalidad). Las hemorragias intracraneales son más frecuentes en mujeres, en pacientes de más de 75 años, en hipertensión no controlada, cuando hay bajo peso, cuando antecedentes de ictus y cuando se usa alteplase como fármaco trombolítico en lugar de cualquiera de los otros.

Por último, uno de los problemas más importantes que limitan la efectividad del tratamiento trombolítico es la reoclusión de la arteria responsable del infarto tras una fibrinólisis inicialmente exitosa. Este fenómeno tiene una gran trascendencia clínica por su influencia adversa e independiente sobre la mortalidad. Impide la recuperación de la función ventricular izquierda posreperusión y se asocia con angina recurrente, reinfarto, insuficiencia cardíaca y mayor necesidad de nuevos procedimientos de revascularización <sup>28-33,49</sup>. La reoclusión ocurre en un 5 a un 10% de los pacientes antes del alta y hasta en un 25% en los 3 primeros meses <sup>30,50-53</sup>. Ocurre como consecuencia de la persistencia de estenosis residual y de la actividad trombótica en la placa complicada causante del infarto. Diversos estudios angiográficos han identificado la presencia de flujo coronario lento tras la fibrinólisis, la severidad de la estenosis residual y la imagen morfológica de placa ulcerada en la angiografía como importantes predictores de reoclusión de la arteria responsable del infarto. De todos ellos la severidad de la estenosis residual parece ser el factor de riesgo más determinante para que se desarrolle una reoclusión <sup>54</sup>.

#### 1.2.2.2. REPERFUSIÓN MECÁNICA: ANGIOPLASTIA PRIMARIA.

La angioplastia primaria se realizó por primera vez en 1979 <sup>55</sup> y, desde entonces, aunque no existen ensayos aleatorizados comparándola con placebo, numerosos estudios han mostrado su superioridad con respecto a la fibrinólisis tanto en términos de mortalidad como de desarrollo de sucesos cardiovasculares adversos en el seguimiento. Con la angioplastia primaria se superan las

principales limitaciones de la fibrinólisis ya que se ha mostrado más eficaz en conseguir un flujo coronario normal de forma precoz (consigue un flujo normal a los 90-100 minutos del 70-90%), así como en mantenerlo a largo plazo (se mantiene un flujo normal del 87% en la fase tardía), con una menor incidencia de sangrado <sup>56</sup>.

En los primeros ensayos que compararon la fibrinólisis con la angioplastia primaria se realizaba angioplastia con balón, y con regímenes de antiagregación y anticoagulación sustancialmente diferentes a los actuales, lo que les otorga una validez limitada a día de hoy y, sin embargo, ya demostraron una reducción significativa de la mortalidad <sup>57,58</sup>.

Desde el inicio, diversos metanálisis han demostrado la superioridad de la angioplastia primaria con respecto a la fibrinólisis al conseguir reducir la mortalidad, el reinfarto, la incidencia de ictus, tanto a corto (4-6 semanas) como a largo plazo (6-12 meses) <sup>59-61</sup>. La diferencia más llamativa, en el metanálisis de Keeley, fue la reducción de la isquemia recurrente, del 21% con terapia trombolítica al 6% tras angioplastia primaria en el seguimiento a corto plazo y del 39% al 22% en el seguimiento a largo plazo.

La evolución de la técnica de la angioplastia ha influido también en el tratamiento del infarto. La angioplastia con *stent* mejora los resultados de la angioplastia con balón porque consigue un mejor resultado angiográfico inicial, un mayor diámetro luminal, una menor incidencia de reoclusión y reestenosis y, consecuentemente, una tasa más baja de eventos isquémicos en el seguimiento. Estudios iniciales como *Stent-PAMI* <sup>62</sup> demostraron una mejoría significativa a

favor del tratamiento con *stent* frente al tratamiento con balón en la mayoría de parámetros analizados, a pesar de un incremento no significativo de la mortalidad en dicho grupo. Ensayos clínicos aleatorizados posteriores, como el CADILLAC <sup>56</sup>, han demostrado de forma consistente que los pacientes tratados con *stent* tienen una evolución más favorable, en cuanto a necesidad de nueva revascularización, que en los que se utilizó sólo balón, a pesar de que se describe un riesgo de reestenosis del 22,2% y un riesgo de reoclusión del 5,8%. Un metanálisis de 2005 demostró disminución en el riesgo de reinfarto y nueva revascularización, pero no de mortalidad <sup>63</sup>.

La introducción de los *stents* farmacoactivos como mejora técnica en las angioplastias ha aumentado aún más el beneficio de la angioplastia primaria con *stent* con respecto a la trombólisis.

Los ensayos clínicos más relevantes en la comparación entre *stents* farmacoactivos de primera generación (liberadores de paclitaxel y de sirolimus) y *stents* convencionales fueron analizados conjuntamente en un metanálisis en 2012 <sup>64-68</sup>. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad, ni en trombosis del *stent* en los dos primeros años, aunque sí hubo mayor incidencia de trombosis tardía (después de dos años) en los pacientes tratados con *stents* farmacoactivos.

Sin embargo, los *stents* farmacoactivos de segunda generación (liberadores de zotarolimus y everolimus) sí han demostrado reducir el riesgo de muerte, de nueva revascularización de la arteria responsable y de trombosis no tardía del *stent* con respecto a los *stents* convencionales en el contexto del infarto <sup>69</sup>. En el

seguimiento a 5 años, la superioridad de los *stents* farmacoactivos de segunda generación sobre los convencionales, en el objetivo combinado de muerte de causa cardíaca, reinfarto de la arteria responsable o nueva revascularización de la misma se mantiene, aunque pierde significación <sup>70</sup>.

La limitación más importante de la angioplastia primaria sigue siendo, sin embargo, su menor disponibilidad por la necesidad de una infraestructura y un personal que requiere entrenamiento específico lo que dificulta su generalización como tratamiento para todos los casos de infarto de miocardio.

El tiempo transcurrido desde el primer contacto médico hasta la repermeabilización de la arteria responsable del infarto (el llamado *tiempo puerta-balón*) se ha mostrado de manera consistente como predictor de muerte intrahospitalaria <sup>71-76</sup>. Un metanálisis de 2003 <sup>77</sup> encontró que la mortalidad a las 4-6 semanas se hacía equivalente a la de la fibrinólisis a partir de un retraso de 62 minutos en el tiempo puerta-balón y el objetivo combinado de muerte, reinfarto o ictus a las 4-6 semanas las hacía equivalentes a partir de los 93 minutos de retraso.

Por ello, las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología de 2012 recomiendan un tiempo menor de 60 minutos entre el primer contacto médico y la angioplastia cuando el paciente ha acudido a un hospital con disponibilidad para angioplastia primaria y menor de 90 minutos si ha acudido a un hospital sin posibilidad de angioplastia primaria <sup>8</sup>. Las guías del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* de 2013 establecen dichos tiempos en 90 y 120 minutos respectivamente <sup>78</sup>. Sin embargo, registros de datos,

que reflejan la práctica clínica real, mostraban hace unos años (1999-2002) hasta un 63% de pacientes con un tiempo puerta-balón superior a 90 minutos con una mediana de 102 minutos (rango intercuartílico 75 a 129 minutos) <sup>74</sup>. Más recientemente (2009-2011), los datos, en cuanto a tiempo, han mejorado y solamente el 18,9% de los pacientes superan los 90 minutos recomendados por las guías, con una mediana de 65 minutos (rango intercuartílico 50 a 83 minutos) <sup>79</sup>.

### 1.2.2.3. ESTRATEGIAS COMBINADAS.

En conclusión, aunque tanto la reperfusión mecánica como la farmacológica han mejorado mucho las expectativas de vida en los pacientes con infarto agudo de miocardio, ambas estrategias tienen sus limitaciones. Esto ha hecho que en los últimos años se hayan dejado de considerar como técnicas mutuamente excluyentes, para convertirse en técnicas complementarias.

Existen diversos contextos clínicos en los que se plantea la realización de una coronariografía, y eventual intervencionismo, tras la administración de un fármaco trombolítico. A continuación, se describen los resultados de las más importantes de estas estrategias.

#### 1.2.2.3.1. ANGIOPLASTIA DE RESCATE.

La revascularización percutánea en los casos en los que la fibrinólisis resulta fallida se denomina *angioplastia de rescate*. En el Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del año 2015, la angioplastia de rescate representó el 5,4% de las intervenciones en el infarto agudo de miocardio,

continuando con el progresivo descenso desde los años previos, según los datos presentados en la XXVII Reunión Anual de la Sección de Hemodinámica y Cardiología de la Sociedad Española de Cardiología en junio de 2016 (datos aún no publicados).

Angiográficamente, el fracaso del tratamiento trombolítico se define como la oclusión persistente de la arteria responsable del infarto a los 90 minutos de administrado el fármaco. Este hecho ocurre en el 40-50% de los pacientes <sup>51,80,81</sup> y debe ser identificado con criterios clínicos, como son el alivio del dolor, la resolución del ST en el electrocardiograma, las arritmias de reperfusión y la elevación precoz de los marcadores de daño miocárdico <sup>8,78,82</sup>.

Varios trabajos, entre ellos los estudios RESCUE, MERLIN y un metanálisis que los incluye, <sup>83-88</sup> han mostrado el efecto beneficioso de la realización de una angioplastia de rescate, con reducción significativa del riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca o reinfarto y una tendencia no significativa a la reducción de la mortalidad por cualquier causa, comparado con no realizarla.

En el estudio REACT <sup>89,90</sup> se comparó la angioplastia de rescate con tratamiento médico y con la repetición del tratamiento fibrinolítico. El grupo que recibió angioplastia de rescate presentó, comparado con los otros dos grupos, una menor incidencia del objetivo combinado de muerte, reinfarto, accidente cerebrovascular o insuficiencia cardíaca grave a los 6 meses (15% versus 30 y 31% con las otras estrategias), al año (18% versus 32 y 36%, respectivamente) y menor mortalidad por cualquier causa a largo plazo (6,2% versus 12,7 y 12,8%, respectivamente).

#### 1.2.2.3.2. ANGIOPLASTIA POR EVIDENCIA DE ISQUEMIA.

En pacientes con infarto agudo de miocardio a los que se les ha administrado un tratamiento fibrinolítico que ha sido eficaz, clásicamente, se les realizaba una estratificación pronóstica antes del alta hospitalaria mediante evaluación de síntomas y pruebas de detección de isquemia.

Estudios como el DANAMI I <sup>91</sup> demostraron hace años que la revascularización percutánea o quirúrgica en pacientes con evidencia de isquemia tras la fibrinólisis presentaban una menor incidencia del objetivo primario formado por muerte, reinfarto e ingreso por angina. Otros, como el ensayo SWISSI II <sup>92</sup> demostraron que la reducción significativa de eventos cardiovasculares mayores se mantiene en un seguimiento a 10 años.

Basándose en estos estudios, las guías de práctica clínica recomiendan que los pacientes tratados con fibrinolítico con un primer episodio de infarto agudo de miocardio e isquemia inducible en centros sin posibilidad de intervencionismo, sean trasladados para la realización de angiografía coronaria y revascularización <sup>93,94</sup>.

#### 1.2.2.3.3. ANGIOPLASTIA FACILITADA.

Estudios prospectivos sugieren que, en el contexto del síndrome coronario agudo con elevación del ST, un flujo coronario normal, es un predictor independiente de supervivencia, con menor incidencia de shock cardiogénico, mejor fracción de eyección del ventrículo izquierdo y mejor pronóstico <sup>19,95-97</sup>. Sin embargo, menos del 20% de los pacientes a los que se les realiza una angioplastia

primaria presentan una perfusión epicárdica adecuada de la arteria responsable del infarto antes del procedimiento <sup>58,97</sup>.

De aquí surge el concepto de *angioplastia facilitada* como la administración de fibrinolítico o de antiagregantes inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa inmediatamente antes de la angioplastia primaria para completar y mantener la reperfusión <sup>98,99</sup>. Esta estrategia tiene como objetivo teórico combinar el inicio precoz de la reperfusión, mediante la administración de fármacos que son más accesibles a la población general, con la seguridad, en cuanto a eficacia y disminución del riesgo de reoclusión, que aporta la angioplastia. Además, el régimen farmacológico podría, en teoría, disminuir las dificultades inherentes al procedimiento percutáneo como son la embolización distal de trombo o la inestabilidad del paciente que tiene una arteria coronaria ocluida.

Se han realizado varios estudios con el objetivo de comprobar la seguridad y el beneficio de la administración de distintos regímenes farmacológicos (trombolíticos o inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa) antes del procedimiento percutáneo <sup>100-103</sup>. Ninguno ha demostrado mejoría en términos de función ventricular o permeabilidad arterial, pero sí mayor riesgo de hemorragias, isquemia recurrente y mortalidad.

Basándose en los resultados de estos trabajos, ni las guías europeas de manejo del infarto con elevación del ST, ni las americanas aconsejan el tratamiento fibrinolítico o con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa antes de la realización de una angioplastia primaria, habiéndose optado por esta estrategia de tratamiento <sup>8,78</sup>.

#### 1.2.2.3.4. ANGIOPLASTIA RUTINARIA POSFIBRINOLISIS.

La angioplastia rutinaria o sistematizada tras la fibrinólisis consiste en la realización de un cateterismo cardiaco con eventual revascularización, una vez se ha realizado una trombólisis que ha sido exitosa, y con el objetivo de asegurar una permeabilidad total y mantenida de la arteria responsable del infarto. La evidencia que apoya el uso de esta estrategia, ampliamente investigada por el grupo al que pertenezco, se discute en el siguiente apartado.

#### **1.2.3. LA ANGIOPLASTIA RUTINARIA POSFIBRINOLISIS.**

La realización de un cateterismo cardiaco y revascularización de forma sistematizada en pacientes con síndrome coronario agudo, entre las 3 y las 24 horas de un tratamiento fibrinolítico que ha sido eficaz, ha sido motivo de estudio y debate desde finales de los años 80. La base de razonamiento para llevarla a cabo es que, aunque la trombólisis consigue repermeabilizar la arteria hasta en el 80% de los casos, solo en el 50-60% la repermeabilización es completa y, en los que no lo es, los beneficios clínicos de la trombólisis no son tan evidentes <sup>20,51</sup>.

#### 1.2.3.1. PRIMEROS ESTUDIOS ALEATORIZADOS.

Los primeros estudios, realizados en la era *pre-stent*, para valorar el papel del intervencionismo percutáneo después de la administración del tratamiento fibrinolítico, no mostraron beneficio clínico y, sin embargo, se asociaron a una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas, necesidad de transfusión sanguínea y mayor necesidad de cirugía cardiaca urgente <sup>83,104-108</sup>.

Esto hizo que las guías de práctica clínica de aquellos años desaconsejaran la realización de cateterismo cardíaco e intervencionismo percutáneo sistematizado a los pacientes con infarto de miocardio sometidos a tratamiento fibrinolítico, en ausencia de isquemia u otras complicaciones.

### 1.2.3.2. OBSERVACIONES DE OTROS ESTUDIOS.

A pesar de los resultados desalentadores de estos primeros estudios aleatorizados, datos de registros y metanálisis, así como objetivos secundarios de ensayos clínicos, demostraban el beneficio del intervencionismo en la fase hospitalaria en pacientes que habían recibido fibrinólisis.

El ensayo internacional ASSENT-2 <sup>109</sup>, un metanálisis de los estudios TIMI 4, 9, 10B e InTIME <sup>53</sup>, un estudio prospectivo de la cohorte de pacientes del Registro Nacional Sueco de Causas de Muerte <sup>110</sup>, un estudio de la Sociedad Alemana de Cardiología <sup>111</sup> y el estudio GUSTO I <sup>112</sup> sugerían que las tasas más elevadas de revascularización percutánea posfibrinólisis estaban asociadas a una reducción en la tasa de isquemia recurrente, reinfarto y mortalidad a corto y largo plazo.

Todos estos datos, junto con los importantes avances producidos en el campo del intervencionismo percutáneo, que redujeron las complicaciones hemorrágicas y la oclusión aguda del vaso revascularizado, facilitaron el comienzo de estudios aleatorizados con el objetivo de valorar esta estrategia combinada de tratamiento con respecto al tratamiento médico conservador.

### 1.2.3.3. ANGIOPLASTIA RUTINARIA FRENTE A ESTRATEGIA CLÁSICA.

La angioplastia rutinaria posfibrinólisis se ha comparado con la estrategia clásica de tratamiento, bien con evaluación angiográfica tardía, bien guiada por indicación clínica, en múltiples estudios como el SIAM III <sup>113</sup>, el GRACIA-1 de nuestro grupo <sup>114</sup>, el CAPITAL-AMI <sup>115</sup>, el LPFS <sup>116</sup>, el CARESS-in-AMI <sup>117</sup>, el TRANSFER-AMI <sup>118</sup> o el NORDISTEMI <sup>119</sup>.

Dos metanálisis <sup>120,121</sup>, publicados en 2010 y 2011, que reúnen todos estos estudios, concluyen que la evolución de los pacientes es mejor cuando se someten a un cateterismo y angioplastia rutinaria precoz (menos de 24 horas), que si lo hacen guiados por isquemia o de manera diferida. El metanálisis de Borgia concluye que la incidencia de muerte y reinfarto a los 30 días fue menor en la angioplastia precoz (*odds ratio* 0,65, con un intervalo de confianza al 95% de 0,49 a 0,88), sin un aumento significativo de las hemorragias (*odds ratio* 0,93, con un intervalo de confianza de 0,67 a 1,34), con respecto a un tratamiento más conservador.

### 1.2.3.4. ANGIOPLASTIA RUTINARIA FRENTE A ANGIOPLASTIA PRIMARIA.

La angioplastia rutinaria posfibrinólisis se ha comparado con la angioplastia primaria en estudios aleatorizados como el GRACIA-2 <sup>122</sup>, el WEST <sup>123</sup> o el más reciente STREAM <sup>124</sup>. En ellos, ambas estrategias se mostraron similares en la mortalidad y la incidencia de acontecimientos adversos en el seguimiento. Sí se

asoció, sin embargo, la trombólisis con un riesgo ligeramente incrementado de sangrado intracraneal.

Los mismos resultados se obtienen al comparar ambas estrategias en la práctica clínica real como se hizo en el registro francés FAST-MI <sup>125</sup> o el más reciente de la universidad de Ottawa <sup>126</sup>. El objetivo combinado de muerte, reinfarto e ictus fue similar en ambos grupos, mientras que el objetivo de seguridad de sangrado mayor fue ligeramente superior en el grupo de la fibrinólisis.

Recientemente, se ha publicado un metanálisis <sup>127</sup> que revisa el conjunto de los ensayos en los que se compara la angioplastia rutinaria posfibrinólisis con otras estrategias y que concluye, como ya hemos visto, que sus resultados son similares a los de la angioplastia primaria y superiores a los de la angioplastia tardía o guiada por isquemia.

#### 1.2.3.5. RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS ACTUALES.

Basándose en los resultados de todos estos estudios, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología para el manejo del infarto con elevación del ST, recomiendan la realización de angioplastia rutinaria dentro de las primeras 24 horas tras una trombólisis eficaz (indicación I, nivel de evidencia A) <sup>8</sup>. Con los mismos datos, las guías de la American Heart Association/American College of Cardiology, la consideran un tratamiento razonable (indicación IIA, nivel de evidencia B) <sup>78</sup>. Esta estrategia de tratamiento mejora el pronóstico de los pacientes que no tienen la accesibilidad logística recomendada para la angioplastia primaria.

### 1.2.3.6. PAPEL DEL TIROFIBÁN COMO COADYUVANTE DE LA ANGIOPLASTIA RUTINARIA POSFIBRINOLISIS.

Los inhibidores de la glicoproteína I Ib/IIIa (abciximab, eptifibatide o tirofibán) bloquean los receptores que constituyen el mecanismo común final de la agregación plaquetaria. Su uso en el contexto del infarto de miocardio con elevación del ST ha sido estudiado con diferentes resultados <sup>128,129</sup>.

En el contexto de la angioplastia primaria, los inhibidores de la glicoproteína I Ib/IIIa parecen ser especialmente útiles si se administran con anterioridad al procedimiento, pero no cuando se administran durante el mismo, como se ha observado en los estudios CADILLAC <sup>56,130</sup>, ADMIRAL <sup>131</sup> o TIGER PA <sup>132</sup>.

En el contexto de la fibrinólisis, ensayos clínicos pequeños como el TIMI 14, el SPEED, el INTRO AMI, el ENTIRE-TIMI o el INTEGRITI han demostrado que la combinación de inhibidores de la glicoproteína I Ib/IIIa con la mitad de dosis de un trombolítico incrementa la permeabilidad de la arteria responsable del infarto, si bien, son estudios que no tienen la potencia suficiente para detectar diferencias en la incidencia de complicaciones hemorrágicas <sup>5,133-139</sup>.

Ensayos clínicos más grandes como el ASSENT-3 y el GUSTO V, así como un metanálisis que reunía todos estos estudios, han mostrado que la adición de un inhibidor de la glicoproteína I Ib/IIIa a una dosis reducida de fibrinolítico parece acelerar y mantener la reperfusión y disminuir ligeramente las complicaciones isquémicas, aunque a expensas de una mayor incidencia de sangrado, particularmente en los pacientes ancianos. Estos estudios, sin

embargo, no han sido capaces de demostrar una mayor supervivencia en pacientes que recibieron tratamiento combinado <sup>81,102,140</sup>.

En resumen, la adición de un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa a una dosis reducida de fibrinolítico parece acelerar y sostener la reperfusión, así como disminuir ligeramente las complicaciones isquémicas, pero a expensas de una mayor incidencia de sangrado particularmente en los pacientes ancianos.

Por tanto, una estrategia en la que se utilicen los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa antes de la intervención mecánica para mejorar y sostener la reperfusión de la fibrinólisis, así como mejorar los resultados de la angioplastia, pero lo suficientemente tardía para obviar el exceso de complicaciones hemorrágicas cuando se administra junto a fibrinolíticos podría ser de especial interés <sup>141</sup>.

### **1.3. LA FUNCIÓN VENTRICULAR EN EL INFARTO DE MIOCARDIO.**

Como ya hemos mencionado, el objetivo real de las estrategias evaluadas en el tratamiento del infarto de miocardio es aumentar la supervivencia de los pacientes que lo sufren. Cuanto más se van perfeccionando las técnicas y protocolos de tratamiento, hallar diferencias significativas en dicha supervivencia se hace más difícil y requeriría estudios con seguimiento a muy largo plazo y que incluyeran un número muy elevado de pacientes participantes. De aquí se deriva la necesidad de encontrar objetivos sustitutos (*surrogate endpoints*) en el diseño de los ensayos clínicos.

Un objetivo sustituto se define como un objetivo que se mide en lugar del objetivo que realmente se quiere conocer. Este objetivo real es el que tiene verdadera importancia para el paciente (la mortalidad, el tiempo de ingreso, los eventos adversos, etc.), mientras que el objetivo sustituto se relaciona biológica y estadísticamente con el primero sin ser, en sí mismo, un beneficio para el paciente (tamaño del infarto, fracción de eyección, etc.). El objetivo sustituto es especialmente útil si se puede medir con facilidad y si tiene una buena correlación con el objetivo verdadero <sup>142</sup>.

La función ventricular, medida como fracción de eyección del ventrículo izquierdo, así como las dimensiones del mismo, han sido objetivos sustitutos utilizados en ensayos clínicos con mucha frecuencia. Todos ellos se han identificado consistentemente, desde hace muchos años, como predictores de mortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio <sup>143,144</sup>, con insuficiencia cardíaca <sup>145,146</sup> e incluso en personas aparentemente sanas <sup>147,148</sup>.

Por estas razones, en esta tesis doctoral, y basándonos en la evidencia que describiremos a continuación, utilizaremos la función ventricular como medida para evaluar el eventual beneficio del uso de tirofiban en el contexto de la angioplastia rutinaria posfibrinólisis.

### **1.3.1. LA FUNCIÓN VENTRICULAR GLOBAL.**

El término *función ventricular izquierda* se refiere a la capacidad del ventrículo izquierdo de generar la fuerza necesaria durante la sístole para mantener un gasto cardíaco adecuado para la perfusión de los tejidos. La *fracción de eyección* como medida de la función ventricular izquierda durante la sístole

asume que la fracción de sangre desplazada del ventrículo izquierdo es proporcional a la fuerza generada. La fracción de eyección y las dimensiones ventriculares se utilizan habitualmente como equivalentes a la función ventricular en los ensayos clínicos porque son fáciles de obtener, altamente reproducibles, y, sobre todo, porque se ha demostrado una estrecha relación entre estos parámetros y el beneficio clínico <sup>149</sup>.

Los volúmenes telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo, por estar relacionados con la función ventricular izquierda, se relacionan con la mortalidad y la evolución a largo plazo de los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio. Los pacientes con menores volúmenes tienen mayor supervivencia <sup>144,150</sup>.

La función ventricular izquierda residual tras un infarto agudo de miocardio es el mayor condicionante de la supervivencia a corto y largo plazo <sup>143,144,151</sup>. Los datos clínicos que indican disfunción ventricular izquierda (signos y síntomas de insuficiencia cardiaca) se han identificado asimismo como predictores de mal pronóstico <sup>152</sup> e incluso parecen ser mejores predictores de morbimortalidad que los marcadores de isquemia <sup>153</sup>.

La fracción de eyección en el contexto de un infarto de miocardio puede comenzar a mejorar en los 3 primeros días tras el evento, pero lo hace sobre todo a partir de las 2 semanas, principalmente en los pacientes con reperfusión exitosa <sup>154</sup>. El mayor incremento de la fracción de eyección se produjo a los 14 días de la restauración de la permeabilidad arterial y estaba determinada por la

recuperación del miocardio aturdido. A los 90 días, en el 53% de los pacientes, se había producido un aumento de más del 5% en la fracción de eyección.

### **1.3.2. LA FUNCIÓN VENTRICULAR SEGMENTARIA.**

Por otro lado, las alteraciones regionales de la contractilidad del ventrículo izquierdo, además de indicar la localización del infarto, aportan información diagnóstica y pronóstica muy valiosa. En algunos estudios, la medida de la contractilidad regional ha sido incluso mejor indicador pronóstico que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo <sup>155-157</sup>.

El análisis de la contractilidad regional se correlaciona con el tamaño del infarto que, como ya vimos, es un marcador pronóstico <sup>9</sup>. El tamaño del infarto, en este contexto, viene dado por la extensión de las áreas con menos contractilidad (hipocinéticas) y por la severidad de la hipocinesia en la región regada por la arteria responsable del infarto <sup>158</sup>. Esta correlación también se ha comprobado comparando la ventriculografía con la caracterización tisular de la resonancia cardiaca <sup>159</sup>.

### **1.3.3. LA VENTRICULOGRAFÍA DE CONTRASTE.**

La función ventricular izquierda puede estimarse a través de múltiples métodos, como son la ecocardiografía, la resonancia magnética cardiaca, las pruebas isotópicas o la ventriculografía con contraste.

La ventriculografía de contraste ha formado parte, clásicamente, del estudio diagnóstico rutinario de los pacientes que son sometidos a cateterismo cardiaco por enfermedad coronaria. Durante mucho tiempo, ha sido el patrón-oro para la

estimación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y para el análisis de la contractilidad regional <sup>160,161</sup>. Sin embargo, actualmente, no tiene una indicación clínica definida en los criterios de uso apropiado del cateterismo cardiaco diagnóstico <sup>162</sup>, quedando su realización a elección del médico y en función del lugar y el contexto en que se usa. Su principal limitación es que se trata de una técnica invasiva, que requiere contraste y exposición a radiaciones ionizantes.

La función ventricular medida por ventriculografía con contraste se hacía inicialmente de manera cualitativa, pero diversos estudios demostraron pronto que este sistema presentaba escasa reproducibilidad <sup>163-165</sup>. Para poder utilizar la ventriculografía como método de evaluación de la función ventricular con un adecuado grado de validez externa, se hace necesario su análisis cuantitativo <sup>149</sup>.

Los métodos geométricos que permiten la estimación de los volúmenes telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo, y en consecuencia permiten la cuantificación de la fracción de eyección son fundamentalmente el método de los discos de Simpson <sup>166</sup> y el método área-longitud de Dodge-Sandler <sup>167</sup>. El análisis de la contractilidad regional requiere el estudio del movimiento de cada punto del contorno ventricular y se realiza fundamentalmente mediante métodos basados en el modelo ortogonal, el modelo radial y el modelo de la línea central.

El método de área-longitud y el de la línea central, que han sido los usados para el análisis de la contractilidad global y regional en esta tesis doctoral, se describirán con detalle en el apartado de material y métodos.

## **1.4. LA PERFUSIÓN EPICÁRDICA Y MIOCÁRDICA EN EL INFARTO DE MIOCARDIO.**

La consecución de una perfusión adecuada, tanto epicárdica como miocárdica, repercute sobre la limitación del tamaño del infarto y sobre la función ventricular y, por tanto, tiene relevancia en cuanto al pronóstico del paciente con infarto agudo de miocardio.

Hay estudios, la mayoría del grupo de estudio de infarto *Thrombolysis in myocardial infarction* (TIMI), que han relacionado la permeabilidad epicárdica y miocárdica con la mortalidad y los acontecimientos adversos a corto y largo plazo <sup>168-171</sup>. Tan sólida se ha demostrado esta relación, que, con frecuencia, se utiliza la obtención de un flujo coronario normal como objetivo sustituto para evaluar la eficacia de distintos tratamientos, en lugar de utilizar acontecimientos clínicos relevantes.

Por estas razones, en esta tesis doctoral, y basándonos en la evidencia que describiremos a continuación, utilizaremos parámetros de perfusión miocárdica y epicárdica como medida para evaluar el eventual beneficio del uso de tirofiban en el contexto de la angioplastia rutinaria posfibrinólisis.

### **1.4.1. LA PERFUSIÓN EPICÁRDICA.**

La *perfusión epicárdica* se refiere a la permeabilidad de las tres arterias coronarias epicárdicas macroscópicas. Como ya hemos visto, la evolución clínica de los pacientes tras las terapias de reperfusión se relaciona con el grado de restauración del flujo en la arteria responsable del infarto. El flujo coronario se

puede medir de una forma estandarizada y objetiva, de forma que se pueden comparar los resultados de diferentes tratamientos y en diferentes momentos.

#### 1.4.1.1. CUANTIFICACIÓN DE LA PERFUSIÓN EPICÁRDICA.

La medida más habitualmente utilizada es el sistema de gradación del flujo TIMI (*TIMI flow grade*, TFG) <sup>172</sup>. Consiste en la clasificación del flujo coronario en cuatro estadios que comprenden del 0 al 3 (tabla 1.1.).

Tabla 1.1. Clasificación TIMI flow grade (TFG).

---

<b>TIMI 0</b> <i>Ausencia de permeabilidad</i>	El contraste no progresa distalmente al punto de oclusión.
<b>TIMI 1</b> <i>Mínima permeabilidad</i>	El contraste atraviesa el punto de obstrucción, pero no llega a opacificar toda la longitud de la arteria, no hay perfusión del lecho distal.
<b>TIMI 2</b> <i>Permeabilidad parcial</i>	El contraste opacifica toda la arteria, pero más lentamente que en las arterias no responsables o en la zona proximal a la obstrucción de la misma arteria.
<b>TIMI 3</b> <i>Permeabilidad completa</i>	El flujo anterógrado y el vaciado de contraste son normales, a la misma velocidad que en las arterias no culpables o en la zona proximal a la obstrucción de la misma arteria.

---

El TFG es una herramienta eficaz para comparar las distintas estrategias de reperfusión y para identificar los pacientes con mayor riesgo de sufrir eventos cardiacos adversos tras un síndrome coronario agudo. Sin embargo, es un método con cierto grado de subjetividad, lo que lo hace poco reproducible, y es una variable categórica lo que dificulta en ocasiones la interpretación de los análisis estadísticos <sup>173</sup>.

Con el objetivo de solventar las limitaciones inherentes al análisis subjetivo del flujo epicárdico mediante el TFG, el grupo desarrolló un nuevo índice más preciso, objetivo y reproducible, el *corrected TIMI frame count (cTFC)* <sup>173</sup>, que mide el número de fotogramas (*frames*) que tarda el contraste en rellenar por completo la arteria coronaria. Es decir, que es una medida del tiempo que tarda el contraste en recorrer la arteria. A diferencia de la clasificación clásica del TFG, se trata de un índice cuantitativo y no cualitativo, objetivo y no subjetivo, es una variable continua y no categórica, y es altamente reproducible. Usando el cTFC, el flujo coronario de sangre es una variable continua con una distribución unimodal.

#### 1.4.1.2. RELACIÓN CON LA FUNCIÓN VENTRICULAR.

La restauración adecuada de la permeabilidad epicárdica se ha relacionado con recuperación de la función ventricular en el seguimiento. Esto se ha comprobado en varios estudios. En el estudio GUSTO I <sup>80</sup> la perfusión epicárdica óptima se identificó como predictor independiente de fracción de eyección a los 90 minutos del tratamiento fibrinolítico. Los pacientes con un flujo TIMI 3 tuvieron una mejor fracción de eyección al mes de seguimiento que los pacientes con una perfusión epicárdica subóptima <sup>174</sup>. La restauración de un flujo TIMI 3 se mostró superior a la de un TIMI 2 con respecto a la evolución de la contractilidad regional <sup>175</sup>. En la misma línea, en otro estudio <sup>176</sup> la presencia de un flujo epicárdico alterado (TIMI 0-2) después de la realización de la revascularización percutánea se identificó como predictor independiente de una fracción de eyección deprimida, inferior al 40%.

La relación entre la permeabilidad epicárdica medida con cTFC y la recuperación de la función ventricular se ha evaluado en varios estudios. En un estudio realizado con tratamiento fibrinolítico, los pacientes con el flujo epicárdico más rápido a los 90 minutos del tratamiento presentaron un mejor remodelado ventricular y una mayor fracción de eyección a las 48 horas del infarto <sup>177</sup>.

El cTFC añade información adicional sobre la evolución de la función ventricular regional en pacientes con permeabilidad epicárdica óptima según el TFG <sup>178</sup>. Los flujos más rápidos (cTFC < 23) se asociaron con una mayor normalización del índice de contractilidad regional con respecto a los flujos lentos (cTFC > 40).

#### 1.4.1.3. RELACIÓN CON EL PRONÓSTICO.

Son múltiples los estudios que han correlacionado la permeabilidad basada en el TFG con la evolución clínica posterior. El TFG se ha relacionado con el reinfarto <sup>179-181</sup>, la mortalidad <sup>80,174,182-184</sup>, la rotura de pared libre <sup>185</sup>, el desarrollo de aneurisma ventricular <sup>186</sup> o la aparición de arritmias <sup>187,188</sup>.

Los pacientes sometidos a tratamiento de reperfusión en los que se obtiene un flujo TIMI 3 presentan un mejor pronóstico con respecto al resto de los grados TIMI, incluso el TIMI 2 <sup>169</sup>. Por tanto, alcanzar un flujo grado TIMI 3 debe ser el objetivo final de cualquier terapia de reperfusión. Ya el estudio GUSTO I <sup>80</sup>, relacionó el tratamiento fibrinolítico con una mayor tasa de flujo TIMI 3 y éste, con una menor mortalidad.

Del mismo modo, la relación entre la variable cuantitativa cTFC y la mortalidad en el contexto del infarto agudo de miocardio se ha demostrado en varios estudios <sup>169,170,173,178,189-193</sup>. El grupo de Gibson detectó un incremento de la mortalidad del 0,7% por cada enlentecimiento del flujo en 10 fotogramas. Además, el cTFC identificó, de entre los pacientes que presentaban flujo TIMI 3, a un subgrupo con un menor riesgo de acontecimientos adversos. Los pacientes con flujo hiperdinámico (cTFC  $\leq 14$ ) presentaron una tasa de mortalidad del 0% vs. 2,7% del grupo con cTFC entre 14 y 40 o el 6,4% en aquellos con cTFC superior a 40. En el grupo con cTFC  $\leq 40$  los pacientes con flujos más rápidos (cTFC  $\leq 20$ ) presentaron una menor incidencia del objetivo primario formado por muerte, infarto recurrente, shock cardiogénico, insuficiencia cardiaca o depresión de la función ventricular frente a los que tuvieron flujos más lentos (8% vs. 15%).

#### **1.4.2. LA PERFUSIÓN MIOCÁRDICA.**

La *perfusión miocárdica* se refiere a la permeabilidad de la microvasculatura miocárdica que no es visible macroscópicamente. Se sabe desde hace tiempo que el restablecimiento precoz del flujo epicárdico no conlleva necesariamente una perfusión óptima a nivel tisular o microvascular <sup>194,195</sup>, que es, en definitiva, el objetivo del tratamiento del infarto. En distintos estudios angiográficos se ha demostrado la relación entre el empeoramiento de la permeabilidad miocárdica y el retraso en el inicio de la terapia de reperfusión, tanto en pacientes tratados con fibrinolítico <sup>196</sup> como con angioplastia primaria <sup>168,197</sup>.

#### 1.4.2.1. CUANTIFICACIÓN DE LA PERFUSIÓN MIOCÁRDICA.

El grado de tinción miocárdica (*myocardial blush grade*, MBG) fue ideado en 1998 por Van't Hof <sup>168</sup>, para valorar la efectividad de la reperfusión miocárdica durante la coronariografía. El grupo de Gibson modificó posteriormente esta clasificación y la denominó grado de perfusión miocárdica TIMI (*TIMI myocardial perfusion grade*, TMPG) <sup>170</sup> (tablas 1.2 y 1.3.).

Tabla 1.2. Clasificación del Myocardial blush grade (MBG).

<b>MBG 0</b>	Ausencia de opacificación miocárdica ( <i>blush</i> ) o tinción persistente, indicativa de salida del contraste al espacio extravascular.
<b>MBG 1</b>	Opacificación miocárdica mínima.
<b>MBG 2</b>	Opacificación miocárdica moderada, de menor intensidad que en área de referencia suplida por arteria no causante (ipsilateral o contralateral).
<b>MBG 3</b>	Opacificación miocárdica normal, similar a la de área de referencia.

Tabla 1.3. Clasificación del TIMI myocardial perfusion grade (TMPG).

<b>TMPG 0</b>	<i>Ausencia o mínima opacificación del miocardio</i>	El contraste no entra en la zona de distribución de la arteria causante.
<b>TMPG 1</b>	<i>Opacificación persistente del miocardio</i>	El contraste entra en la microvasculatura, pero no pasa normalmente a la fase venosa: se detecta tinción persistente al inicio de la siguiente inyección ( $\geq 30$ s).
<b>TMPG 2</b>	<i>Opacificación y lavado retrasados del miocardio</i>	La tinción miocárdica es evidente (nivel máximo o mínimo descenso en intensidad) al final de la inyección (3 latidos de lavado).
<b>TMPG 3</b>	<i>Opacificación normal</i>	Entrada y salida del contraste de la microvasculatura con velocidad normal (desaparición total o notable de la tinción tras 3 latidos de lavado).

#### 1.4.2.2. RELACIÓN CON LA FUNCIÓN VENTRICULAR.

El efecto favorable de la recuperación de la perfusión miocárdica sobre el remodelado ventricular se ha confirmado en varios trabajos. La permeabilidad tisular óptima tras una estrategia de revascularización se asocia con un menor tamaño del infarto valorado según la curva de elevación enzimática <sup>168,198</sup>, o mediante SPECT <sup>199</sup> o PET <sup>200</sup> y a una mayor recuperación de la función ventricular en el seguimiento <sup>200–203</sup>. El impacto de la consecución de una perfusión miocárdica adecuada sobre la supervivencia se debe probablemente a la limitación de la extensión del infarto y a una mayor recuperación del miocardio necrótico cuando la perfusión tisular es apropiada.

Algunos estudios han valorado el efecto de algunos fármacos administrados por vía intracoronaria con la perfusión miocárdica. En un estudio realizado en 40 pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con angioplastia primaria, con flujo TIMI 3 y perfusión miocárdica alterada, el tratamiento con nitroprusiato se mostró más eficaz para mejorar la perfusión y esto se correlacionó con la mejora de la función ventricular a los 30 días <sup>204</sup>.

#### 1.4.2.3. RELACIÓN CON EL PRONÓSTICO.

Se ha comprobado que los pacientes con un resultado angiográfico favorable desde el punto de vista de la perfusión miocárdica presentan una menor incidencia de acontecimientos adversos como reinfarto, necesidad de nueva revascularización <sup>198</sup> o insuficiencia cardíaca <sup>203</sup> en el seguimiento. Se ha comprobado que los pacientes con alteración de la microcirculación

(MBG/TMPG 0-1) presentan una mortalidad 7 veces superior a aquellos con una perfusión miocárdica óptima (MBG/TMPG 3) <sup>205</sup>.

Este hallazgo ha sido evidenciado tanto en pacientes con infarto tratados con fibrinólisis <sup>170</sup> como con angioplastia primaria <sup>168,171</sup> en los que se ha conseguido un flujo epicárdico TIMI 3. A pesar de que, en más del 90% de los pacientes a los que se realizó angioplastia primaria, se obtiene flujo TIMI 3, solo entre un 17% y un 29% obtienen una perfusión miocárdica óptima <sup>206,207</sup>.

Esta correlación se observa también en el contexto de la utilización de antiagregantes plaquetarios como el abciximab <sup>56,130,131,208,209</sup>. Un estudio realizado con 50 pacientes demostró que el uso de abciximab intravenoso antes de la realización de la revascularización percutánea se asociaba a una mejor perfusión miocárdica valorada por ecocardiografía con contraste <sup>210</sup>. Sin embargo, otro estudio multicéntrico <sup>206</sup> con un elevado número de pacientes no objetivó diferencias en cuanto a la perfusión miocárdica entre los pacientes tratados con y sin abciximab.

## **1.5. MOTIVACION PARA LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS DOCTORAL.**

Los avances terapéuticos de las últimas décadas han mejorado los resultados del tratamiento en la fase aguda del infarto de miocardio y han conseguido mejorar el pronóstico de los pacientes que lo sufren. Aunque la mortalidad asociada al infarto ha disminuido, la disfunción ventricular, que como

hemos visto se asocia a mayor morbilidad y mortalidad a largo plazo, sigue siendo una complicación importante y que genera un gran coste sanitario.

En el ensayo GRACIA-3 <sup>211</sup>, la infusión de tirofiban como terapia coadyuvante tras una fibrinólisis eficaz y antes de la realización de una angioplastia sistematizada posfibrinólisis no demostró una mejoría de la perfusión coronaria epicárdica ni miocárdica en el momento agudo en los pacientes tratados al compararla con los no tratados.

En este trabajo, se pretende conocer la evolución a largo plazo (12 meses) de la perfusión coronaria epicárdica y miocárdica y su repercusión en la función ventricular como objetivo sustituto de la evolución clínica de los pacientes con infarto agudo de miocardio.



## **2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.**

El infarto agudo de miocardio se asocia a una gran mortalidad y morbilidad, lo que tiene una gran repercusión tanto en la percepción social del problema, como en el coste sanitario. En consecuencia, la investigación en el tratamiento del infarto está orientada siempre a disminuir dicho impacto, buscando la disminución de la mortalidad y de la morbilidad asociada a este proceso.

El objetivo de las diferentes estrategias de tratamiento del infarto, tanto las farmacológicas como las mecánicas o las farmacoinvasivas, es la reperfusión adecuada de la arteria responsable del infarto, para evitar el deterioro de la función ventricular izquierda. Es decir, se trata de conseguir una perfusión epicárdica y miocárdica precoz, completa y mantenida y, consecuentemente, una limitación del tamaño del infarto y una preservación de la función ventricular.

El presente trabajo se basa en la hipótesis de que, en pacientes con infarto agudo de miocardio sometidos a tratamiento fibrinolítico, la perfusión endovenosa programada de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa antes de la revascularización mecánica sistematizada de la arteria culpable (mediante angioplastia con implante de *stent* o cirugía), mejora la perfusión epicárdica y miocárdica, lo que conduce a un mejor resultado de la angioplastia, con mayor tasa de permeabilidad y mejor función ventricular a largo plazo en comparación con la estrategia de angioplastia posfibrinólisis sin otra medicación coadyuvante.

Basándose en esta hipótesis, se ha planteado este análisis angiográfico, subestudio del ensayo clínico GRACIA-3, cuyos objetivos son:

### **2.1. OBJETIVO PRINCIPAL.**

Valorar el resultado en el seguimiento a largo plazo de la angioplastia sistematizada posfibrinólisis en los pacientes que reciben tirofiban antes de su realización, en comparación con los que no reciben tirofiban, mediante el análisis de la función ventricular (volúmenes ventriculares y fracción de eyección).

### **2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

1.- Valorar el resultado inicial de la terapia trombolítica en los pacientes que reciben tirofiban antes de una angioplastia sistematizada, en comparación con los que no lo reciben, mediante el análisis de la perfusión miocárdica y epicárdica.

2.- Valorar el resultado inicial de la angioplastia rutinaria posfibrinólisis en los pacientes que reciben tirofiban antes de su realización, en comparación con los que no reciben tirofiban, mediante el análisis de la perfusión miocárdica y epicárdica.

3.- Valorar el resultado inicial de la angioplastia rutinaria posfibrinólisis en los pacientes que reciben tirofiban antes de su realización, en comparación con los que no reciben tirofiban, mediante el análisis de la función ventricular (volúmenes ventriculares y fracción de eyección).

4.- Valorar el resultado en el seguimiento a largo plazo de la angioplastia sistematizada posfibrinólisis en los pacientes que reciben tirofiban antes de su realización, en comparación con los que no reciben tirofiban, mediante el análisis de la perfusión miocárdica y epicárdica.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.**

El estudio GRACIA-3 es un ensayo clínico 2x2, aleatorizado, multicéntrico y abierto, en el que se compararon cuatro estrategias de tratamiento para el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, con el objeto de evaluar el efecto del tirofibrán y del *stent* liberador de paclitaxel en el resultado de la angioplastia precoz y programada posfibrinólisis en pacientes que presentaban dicha patología.

En el ensayo se incluyeron 436 pacientes, reclutados en veinte centros hospitalarios de España, trece de los cuales tenían disponibilidad para la realización de intervencionismo coronario percutáneo (Anexo 3). Los pacientes se incluyeron entre octubre de 2004 y agosto de 2006 y de todos ellos se obtuvo el consentimiento informado por escrito. El protocolo del ensayo fue aprobado, evaluado y tutelado por los Comités Éticos de Investigación Clínica de los respectivos centros participantes.

El estudio GRACIA-3 fue financiado por becas no condicionadas de la Red Temática de Enfermedades Cardiovasculares (RECAVA) del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación), del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación) y por la Junta de Castilla y León (Anexo 4).

Una vez obtenido el consentimiento informado, los pacientes se aleatorizaron a 4 grupos de tratamiento: a) *stent* liberador de paclitaxel y administración de tirofibrán, b) *stent* liberador de paclitaxel sin administración de tirofibrán, c) *stent* convencional y administración de tirofibrán y d) *stent* convencional sin administración de tirofibrán. El protocolo incluía un cateterismo basal, un año de seguimiento clínico y un cateterismo de revisión al cabo de ese año.

La población estudiada para la elaboración de esta tesis doctoral está compuesta por los pacientes del ensayo clínico GRACIA-3 a los que se realizaron ambos cateterismos, agrupados en cuanto a si recibieron o no tratamiento con tirofibrán.

### **3.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

Los criterios de inclusión del estudio GRACIA-3 fueron:

- Edad superior a 18 años.
- Síntomas de dolor torácico durante más de 30 minutos, que no responde a nitroglicerina.
- Período de tiempo entre el inicio de los síntomas y la aleatorización menor de 12 horas.
- Electrocardiograma con elevación del segmento ST mayor de 1 mm en 2 o más derivaciones contiguas o electrocardiograma no diagnóstico (por bloqueo completo de rama izquierda o ritmo de marcapaso) con clínica característica de infarto agudo de miocardio.

- Clase Killip igual o menor a 3.
- Posibilidad de obtener el consentimiento informado.

### **3.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Los criterios de exclusión del estudio GRACIA-3 fueron:

- Shock cardiogénico.
- Sospecha o evidencia de complicación mecánica del infarto.
- Antecedentes de cirugía cardíaca o de revascularización coronaria.
- Enfermedad no cardíaca con expectativa de vida inferior a 1 año.
- Mujeres en edad fértil, a no ser que existiera un test de embarazo negativo.
- Hemorragia activa o cirugía mayor en las 8 semanas previas que contraindicase la utilización de heparina, tirofiban o de antiagregantes plaquetarios.
- Contraindicaciones para la administración de trombolíticos.
- Hipersensibilidad a la aspirina, ticlopidina, clopidogrel, heparina, tirofiban y/o acero inoxidable.
- Insuficiencia renal previamente conocida (creatinina mayor 2,5 mg/dL).
- Historia conocida de disfunción hepática severa que contraindique el uso de clopidogrel.
- Trombopenia conocida con menos de 100.000 plaquetas.
- Estar participando en otro ensayo clínico.

- Enfermedad coronaria multivaso previamente conocida e identificada como no revascularizable.

- Enfermedad vascular periférica previamente conocida, que impidiese la realización de un cateterismo.

### **3.2. PROTOCOLO DEL ESTUDIO.**

#### **3.2.1. EVALUACIÓN INICIAL Y ALEATORIZACIÓN.**

En el ensayo clínico GRACIA-3, se incluyeron pacientes con infarto agudo de miocardio de menos de 12 horas de evolución. Antes de la inclusión de cada paciente en el estudio, se realizó una historia clínica abreviada y un examen físico para comprobar el cumplimiento de los criterios de inclusión y la ausencia de criterios de exclusión.

Se realizó, además, un electrocardiograma de 12 derivaciones y se obtuvieron muestras de sangre para el análisis del hemograma y para la determinación seriada de los marcadores de daño miocárdico (creatinquinasa y su isoenzima MB).

En el propio departamento de urgencias, se administró aspirina a dosis 200-500 mg por vía intravenosa o por vía oral, masticada.

Tras obtener el consentimiento informado para su participación en el estudio, se procedió a la aleatorización de los pacientes de forma centralizada, a uno de los cuatro grupos del estudio.

Para asegurar la independencia, la aleatorización se realizó, por vía telefónica, a través de un equipo de personas que no participaba en el tratamiento del paciente o en las decisiones relacionadas con la estrategia a seguir con él.

### **3.2.2. REVASCULARIZACIÓN FARMACOLÓGICA.**

#### **3.2.2.1. PACIENTES ASIGNADOS A TRATAMIENTO CON TIROFIBÁN.**

No se administró bolo intravenoso de enoxaparina.

A continuación, se administraron entre 30 y 50 mg de tenecteplase, en función del peso corporal.

Inmediatamente después de la infusión de tenecteplase, se administró una inyección subcutánea de enoxaparina a dosis de 0,75 mg/kg.

#### **3.2.2.2. PACIENTES ASIGNADOS A TRATAMIENTO SIN TIROFIBÁN.**

Se administró bolo intravenoso de 30 mg de enoxaparina.

A continuación, se administraron entre 30 y 50 mg de tenecteplase, en función del peso corporal.

Inmediatamente después de la infusión de tenecteplase, se administró una inyección subcutánea de enoxaparina a dosis de 1 mg/kg.

Los pacientes mayores de 75 años asignados a este grupo no recibieron el bolo intravenoso de enoxaparina y la dosis de enoxaparina subcutánea fue de 0,75 mg/kg.

### 3.2.2.3. ADMINISTRACIÓN DE TIROFIBÁN.

A los pacientes asignados a los 2 grupos de tratamiento con tirofibán, se les administró este antiagregante plaquetario 120 minutos después de la administración de la fibrinólisis. Se administró un bolo de 25 µg/Kg durante 3 minutos, seguido de una perfusión continua intravenosa, durante 24 horas, a una velocidad de 0,15 µg/Kg/min.

No se administró ningún fármaco alternativo en los pacientes asignados a los dos grupos sin tirofibán.

### 3.2.2.4. TRATAMIENTO ADYUVANTE COMÚN.

Si la revascularización protocolizada se realizó como estaba previsto, la dosis de enoxaparina subcutánea administrada fue la última y única dosis que recibió el paciente salvo indicación específica.

En los pacientes en los que la revascularización protocolizada no se realizó por cualquier razón, se continuó administrando 1 mg/Kg cada 12 horas hasta el alta del paciente o un máximo de 7 días.

Se asumió que la dosis inicial de enoxaparina intravenosa y subcutánea administrada era suficiente para conseguir un estado óptimo de anticoagulación, por lo que no se requería la administración adicional de heparina no fraccionada durante el cateterismo, a menos que la intervención se realizara 8 horas después de la última dosis de heparina.

### **3.2.3. EVALUACIÓN ANGIOGRÁFICA PRE Y POS ANGIOPLASTIA.**

Se debía realizar el cateterismo cardiaco a todos los pacientes entre las 3 y 12 horas posteriores a la aleatorización y administración del tratamiento trombolítico. Sólo se planteó realizarlo antes de 3 horas en los casos en el contexto de la angioplastia de rescate.

El acceso vascular fue por vía femoral, radial o braquial (mediante técnica de Judkins, Seldinger o Sones, respectivamente), con catéteres de 6 French de diámetro.

Se realizó, como parte del protocolo, una ventriculografía izquierda de contraste, en proyección Oblicua Anterior Derecha (OAD) a 30 grados y, si no había contraindicaciones, se hizo otra ventriculografía en proyección Oblicua Anterior Izquierda (OAI) a 60 grados.

A continuación, se cateterizó la arteria responsable del infarto y se filmó una inyección con magnificación de campo de 23 cm (sin lupa), a 25 imágenes por segundo, tras la administración de 200 µg de nitroglicerina intracoronaria, en proyección OAD-caudal para la coronaria izquierda y en proyección OAI a 45 grados para la coronaria derecha. La filmación debía incluir todo el árbol coronario, hasta su segmento más distal para poder cuantificar las variables de flujo. La grabación debía prolongarse hasta la aparición de contraste en el seno coronario en fase venosa para la cuantificación de la perfusión miocárdica. La filmación está señalada mediante una grabación en vacío con la etiqueta radio-opaca “NTG”.

Posteriormente, se administró un bolo intracoronario de adenosina, de 40  $\mu\text{g}$  en el caso de la coronaria izquierda y de 15-20  $\mu\text{g}$  en el de la coronaria derecha, seguido de lavado del catéter con 5 mL de suero fisiológico, y de la filmación de las mismas inyecciones realizadas anteriormente al cabo de 10-15 segundos. También en este caso, la grabación se prolongó hasta la aparición de contraste en el seno coronario en fase venosa para poder realizar la cuantificación de la perfusión miocárdica en máxima hiperemia y para poder analizar el efecto de la intervención sobre la reserva de flujo coronario de la arteria intervenida en los 4 grupos de tratamiento. La filmación está señalada mediante una grabación en vacío con la etiqueta radio-opaca “ADE-Pre”.

Después, se realizó una coronariografía selectiva, con magnificación de campo de 17 cm, en, al menos, tres proyecciones ortogonales para la arteria coronaria izquierda y dos para la derecha. Se eligieron las proyecciones que permitieron la mejor visualización del segmento a estudio, con mínimo acortamiento arterial y mínimo grado de entrecruzamiento de ramas. Se tomó nota de las proyecciones realizadas (en cuanto a oblicuidad y angulación) para poder replicarlas en el estudio posintervención y de seguimiento.

Al comienzo de la grabación de cada una de las proyecciones de la coronariografía, el catéter debía estar vacío de contraste, y debía visualizarse, dentro del fotograma, al menos los 3 centímetros más distales del catéter.

Al finalizar el procedimiento intervencionista se repitieron las proyecciones realizadas en la angiografía basal, con magnificación de campo de 23 cm, a 25 imágenes por segundo y prolongando la grabación, hasta la aparición de

contraste en el seno coronario en fase venosa para poder analizar el efecto de la intervención sobre la velocidad de flujo epicárdico y la perfusión miocárdica en los 4 grupos de tratamiento. La filmación está señalada mediante una grabación en vacío con la etiqueta radio-opaca “Post-ICP”.

Por último, se volvió a administrar un bolo intracoronario de adenosina en la arteria responsable del infarto (40 µg en la coronaria izquierda y 15-20 µg en la coronaria derecha) y se realizó una nueva filmación con magnificación de campo de 23 cm, a 25 imágenes por segundo, y prolongando la grabación hasta la aparición de contraste en el seno coronario en fase venosa, para poder analizar el efecto de la intervención sobre la reserva de flujo coronario de la arteria intervenida en los 4 grupos de tratamiento. La filmación está señalada mediante una grabación en vacío con la etiqueta radio-opaca “ADE-Post”.

El bolo de adenosina se obtenía de la disolución de 1 mg de adenosina en 50 mL de suero fisiológico (concentración de 20 µg/mL).

### **3.2.4. REVASCULARIZACIÓN MECÁNICA.**

#### **3.2.4.1. ANGIOPLASTIA DE LA LESIÓN CULPABLE.**

Después del cateterismo diagnóstico, en los pacientes asignados al grupo de *stent* liberador de paclitaxel, se implantó un *Stent Taxus* (Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts). En los pacientes asignados a *stent* convencional, se implantó un *Stent Express* (Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts).

La utilización de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa como rescate (*bail out*), estuvo contemplada en el protocolo, si el operador lo consideraba necesario, debiendo emplearse, en tal caso, también tirofibán. En cualquier caso, en la rama aleatorizada a no recibir tirofibán, se procuró no tener que utilizar inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa.

Estuvo también prevista la eventualidad de tener que realizar una angioplastia de rescate. La angioplastia de rescate se definió como la revascularización mecánica de la arteria responsable del infarto antes de lo previsto por criterios de no reperfusión, definidos como la persistencia de dolor intenso y el no descenso del ST a los 180 minutos (3 horas) de aplicado el tratamiento fibrinolítico.

#### 3.2.4.2. OTRAS OPCIONES DE REVASCULARIZACIÓN.

Se indicó tratamiento conservador cuando la lesión responsable del infarto era inferior al 50% o la anatomía era desfavorable para angioplastia. El tratamiento conservador de estos pacientes incluyó tratamiento médico optimizado.

Se indicó cirugía emergente (en las 24 horas siguientes al cateterismo) o urgente (en las 72 horas siguientes al cateterismo), cuando hubo fracaso de la angioplastia con *stent* en la lesión culpable o en otra lesión que provocase isquemia severa de un territorio funcionalmente importante o con deterioro hemodinámico; cuando la lesión culpable del infarto no era adecuada para angioplastia y estaba localizada en una arteria de importancia vital (con oclusión previsiblemente fatal); o cuando apareció una complicación mecánica

(insuficiencia mitral, rotura cardíaca o de septo interventricular) que en sí misma tuviera indicación de cirugía urgente o emergente.

Se consideró indicada la cirugía no urgente cuando se halló enfermedad del tronco común de la arteria coronaria izquierda, siempre que no hubiera necesidad de cirugía urgente y no hubiera sido abordado percutáneamente; cuando hubo enfermedad de tres vasos en los que no se pudo conseguir una revascularización percutánea funcionalmente adecuada; o cuando había una proporción vital de miocardio amenazada y no se había podido resolver mediante angioplastia.

#### 3.2.4.3. REVASCULARIZACIÓN DE ARTERIAS NO CULPABLES.

Se acometió, mediante angioplastia con *stent*, (durante la coronariografía inicial o de forma programada antes del alta), la revascularización coronaria estenosis severas (>90% por estimación visual) en uno o más vasos diferentes al causante del infarto, siempre que la lesión fuera fácilmente accesible; que estuviera localizada en un segmento con diámetro de referencia >3 mm por estimación visual; y que el territorio miocárdico amenazado estuviera sano y tuviera gran importancia funcional.

Se realizó cirugía de revascularización antes del alta a aquellos enfermos que, sin lesión significativa de la arteria responsable del infarto o siendo ésta impracticable, presentaban enfermedad coronaria extensa grave en el resto del árbol coronario, siempre que dicha enfermedad no fuera subsidiaria de tratamiento percutáneo, pero sí adecuada para cirugía de derivación coronaria.

Se intentó siempre conseguir una revascularización completa o adecuada, y cuando no se pudo realizar, alcanzar el mayor grado posible de revascularización.

#### 3.2.4.3. CUIDADOS POSINTERVENCIÓN.

La retirada del introductor arterial se realizó tan pronto como el estado de anticoagulación lo permitió, realizándose hemostasia con compresión manual o mecánica.

La infusión de tirofiban debía suspenderse a las 24 horas de su inicio, aunque estaba contemplada la suspensión prematura si aparecían efectos secundarios relacionados con la medicación o complicaciones hemorrágicas.

### 3.2.5. EVENTOS ADVERSOS.

#### 3.2.5.1. COMPLICACIONES ISQUÉMICAS.

Los sucesos isquémicos se clasificaron según los criterios del estudio ASSENT-3 y los estudios GRACIA-1 y GRACIA-2 <sup>114,122,140</sup>:

*A. Reinfarcto en las primeras 18 horas:* Recurrencia de síntomas isquémicos en reposo, acompañados de nueva o recurrente elevación del segmento ST  $\geq$  0,1 mV en, al menos, dos derivaciones contiguas y de duración superior a 30 minutos.

*B. Reinfarcto después de 18 horas:* Aparición de nuevas ondas Q en dos o más derivaciones, o incremento en las cifras de creatinquinasa, su isoenzima MB o troponinas por encima del límite superior de la normalidad y por encima de las cifras previas.

C. *Isquemia refractaria*: Síntomas de ángor con desviación del segmento ST o inversión de la onda T, de duración superior a 10 minutos, a pesar del tratamiento médico, siempre que no cumpla los criterios de reinfarto.

### 3.2.5.2. COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS.

Los sucesos hemorrágicos se clasificaron según los criterios del estudio ASSENT-3 y los estudios GRACIA-1 y GRACIA-2 <sup>114,122,140</sup>:

A. *Hemorragia mayor*: Hemorragia cerebral o cualquier complicación hemorrágica no cerebral que precise transfusión, intervención por compromiso hemodinámico o ambas.

B. *Hemorragia menor*: Cualquier tipo de sangrado en el lugar de punción o cualquier otro tipo de sangrado que no precise transfusión o intervención por compromiso hemodinámico.

Ante la aparición de una hemorragia mayor, estaba prevista la suspensión de la perfusión de tirofiban. En caso de hemorragias menores, la suspensión o continuación de tirofiban quedó a criterio de cada médico, en función de la naturaleza y potencial gravedad del sangrado.

### 3.2.6. TRATAMIENTO MÉDICO.

Los pacientes recibieron aspirina de forma continuada e indefinida a dosis de 100-300 mg/día.

Recibieron, además, una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel inmediatamente tras el intervencionismo, y una dosis de continuación de 75 mg/día durante, al menos, 12 meses.

Los pacientes que no presentaban contraindicaciones debían recibir tratamiento beta-bloqueante. Se intentó instaurar el tratamiento beta-bloqueante en la fase aguda del infarto o, al menos, antes del alta hospitalaria. La presencia de signos de insuficiencia cardiaca moderada o severa (Clase Killip II o superior) durante las primeras horas del infarto contraindicaba la administración inicial de beta-bloqueantes por vía intravenosa. Sin embargo, esta circunstancia, cuando era transitoria, sentaba una indicación clara para la administración de beta-bloqueantes por vía oral antes del alta y para el mantenimiento indefinido de esta terapia.

Los pacientes que no presentaban hipotensión (presión sistólica inferior a 100 mmHg) u otras contraindicaciones, fueron tratados con inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECAs) cuando cumplían, al menos, uno de los siguientes criterios: localización anterior del infarto; signos clínicos de insuficiencia cardiaca o evidencia de disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección <40%) durante la fase aguda o durante la convalecencia. Como alternativa al tratamiento con IECAs se podía utilizar un antagonista del receptor de angiotensina II (ARA II).

Se administraron estatinas indefinidamente cuando alguna de las determinaciones analíticas realizadas durante la hospitalización demostró un nivel de colesterol total de >200 mg/dL o un nivel de colesterol-LDL >125 mg/dL. El objetivo era obtener un nivel estable de colesterol-LDL <100 mg/dL, para lo que la dosis de fármaco se modificó en consecuencia.

Además de las referidas previamente, se implementaron las medidas dietéticas, farmacológicas y de estilo de vida que se consideraron adecuadas para efectuar una prevención secundaria óptima (control de la tensión arterial, terapias conductuales, rehabilitación cardíaca, medidas para cesación tabáquica, etc.).

### **3.2.7. EVALUACIÓN AL PRIMER MES.**

A los 30 días del infarto los pacientes fueron evaluados clínicamente. Se registró la supervivencia, los sucesos adversos cardíacos y no cardíacos ocurridos durante este período, el estado sintomático y la eventual necesidad de ingreso hospitalario, así como sus causas.

### **3.2.8. EVALUACIÓN A LOS 12 MESES.**

#### **3.2.8.1. EVALUACIÓN CLÍNICA.**

Todos los pacientes tuvieron que ser evaluados clínicamente a los 12 meses para determinar la supervivencia, la incidencia de sucesos adversos cardíacos y no cardíacos, el estado sintomático, la incidencia de procedimientos de revascularización miocárdica y los ingresos hospitalarios que hubiera precisado el paciente durante este periodo.

La realización de coronariografía a lo largo de los 12 meses siguientes a la aleatorización sólo estuvo indicada en aquellos pacientes en los que apareciera recurrencia de angina grave y en reposo acompañada de nuevas alteraciones en el electrocardiograma; angina de esfuerzo típica e incapacitante (grado III o IV de la *Canadian Cardiovascular Society*); o prueba no invasiva de estrés, bajo

tratamiento beta-bloqueante, en la que se demuestre fehacientemente isquemia miocárdica con algún criterio de mal pronóstico.

#### 3.2.8.2. EVALUACIÓN ANGIOGRÁFICA.

Se realizó coronariografía a los 12 meses del seguimiento con objeto de valorar la tasa de reestenosis, así como los parámetros de perfusión miocárdica. El protocolo de angiografía coronaria es el mismo que el utilizado en el cateterismo de inclusión del paciente. Debía utilizarse el mismo tamaño y, a ser posible, la misma marca de catéter que en el estudio de inclusión.

La administración de heparina no fraccionada intravenosa se realizó de acuerdo al protocolo de cada laboratorio de hemodinámica.

Se realizó, como parte del protocolo, una ventriculografía de contraste, en proyección OAD a 30 grados con, al menos, dos latidos contiguos en ritmo sinusal y una velocidad de inyección de 10-14 mL/s durante 3-4 segundos. Si no había contraindicaciones, se hizo otra ventriculografía en proyección OAI a 60 grados.

A continuación, se cateterizó la arteria responsable del infarto y se filmó una inyección con magnificación de campo de 23 cm (sin lupa), a 25 imágenes por segundo, tras la administración de 200 µg de nitroglicerina intracoronaria, en proyección OAD-caudal para la coronaria izquierda y en proyección OAI a 45 grados para la coronaria derecha. La filmación debía incluir todo el árbol coronario, hasta su segmento más distal para poder cuantificar las variables de flujo. La grabación debía prolongarse hasta la aparición de contraste en el seno coronario en fase venosa para la cuantificación de la perfusión miocárdica. La

filmación está señalada mediante una grabación en vacío con la etiqueta radio-opaca “NTG-12 m”.

Posteriormente, se administró un bolo intracoronario de adenosina, de 40  $\mu\text{g}$  en el caso de la coronaria izquierda y de 15-20  $\mu\text{g}$  en el de la coronaria derecha, seguido de lavado del catéter con 5 mL de suero fisiológico, y de la filmación de las mismas inyecciones realizadas anteriormente al cabo de 10-15 segundos. También en este caso, la grabación se prolongó hasta la aparición de contraste en el seno coronario en fase venosa para poder realizar la cuantificación de la perfusión miocárdica en máxima hiperemia y para poder analizar el efecto de la intervención sobre la reserva de flujo coronario de la arteria intervenida. La filmación se señaló mediante una grabación en vacío con la etiqueta radio-opaca “ADE-12 m”.

Después, se realizó una coronariografía selectiva con magnificación de campo de 17 cm en, al menos, tres proyecciones ortogonales para la arteria coronaria izquierda y dos para la derecha. Se eligieron las mismas proyecciones que en el procedimiento terapéutico.

Al comienzo de la grabación de cada una de las proyecciones de la coronariografía, el catéter debía estar vacío de contraste, y debía visualizarse, dentro del fotograma, al menos los 3 centímetros más distales del catéter.

Estaba contemplada, por protocolo, la eventual necesidad de nueva revascularización si se cumplían los criterios de isquemia mencionados en la evaluación clínica, o si existía una estenosis subtotal que irrigase una zona viable de miocardio. La presencia de reestenosis en la arteria del infarto, por sí misma,

no constituía indicación de revascularización, si no se habían documentado síntomas o evidencia de isquemia.

### **3.3. ANÁLISIS ANGIOGRÁFICO EN UNA UNIDAD DE IMAGEN CENTRALIZADA.**

#### **3.3.1. LA UNIDAD DE IMAGEN DEL ICICOR.**

El análisis cuantitativo de las ventriculografías y las coronariografías realizadas a los pacientes del estudio GRACIA-3, se llevó a cabo en la Unidad de Imagen del Instituto de Ciencias del Corazón (ICICORELAB), donde cada centro participante, remitió un *Compact Disc* (CD) con las imágenes en formato DICOM.

El ICICORELAB fue fundado en el año 2003, y se halla situado en el Servicio de Cardiología del Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR) del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se constituyó a partir de la necesidad de disponer de unidades centrales de apoyo a la investigación de los centros pertenecientes a la entonces conocida como Red de Enfermedades Cardiovasculares (RECAVA), red temática de investigación cooperativa financiada por el Instituto de Salud Carlos III <sup>212</sup>, transformada actualmente en el Centro de Investigación Biomecánica En Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). Está basada en la experiencia del personal de un Servicio de Cardiología con alto nivel de investigación a nivel nacional e internacional.

El objetivo principal del ICICORELAB es disponer de los medios necesarios para analizar cualquier parámetro de los obtenidos mediante técnicas de imagen en Cardiología, considerado como objetivo *sustituto (surrogate)* en los ensayos clínicos, así como poner esos medios a disposición de los grupos de investigación del CIBERCV y de cualquier centro que lo precise, a nivel nacional e internacional.

### **3.3.2. FORMACIÓN COMO EXPERTA EN ANÁLISIS ANGIOGRÁFICO.**

Para llevar a cabo esta tesis doctoral, la doctoranda tuvo que formarse y acreditarse en el análisis angiográfico mediante el aprendizaje tutorizado en el ICICORELAB. El programa de formación y acreditación incluyó los siguientes aspectos:

#### **3.3.2.1. CONOCIMIENTO PRÁCTICO DE LA REALIZACIÓN DE UNA VENTRICULOGRAFÍA Y UNA CORONARIOGRAFÍA.**

Como parte de su formación como especialista en Cardiología, la doctoranda permaneció durante más de 18 meses en la Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, incluyendo la rotación contemplada por el programa oficial de la especialidad y la rotación de libre elección. Durante este periodo adquirió los conocimientos teóricos y prácticos para la realización e interpretación de un cateterismo cardiaco.

### 3.3.2.2. CONOCIMIENTOS TEÓRICOS SOBRE EL FUNCIONAMIENTO GENERAL DE UNA UNIDAD DE ANÁLISIS DE IMAGEN CENTRAL.

Durante su aprendizaje en el ICICORELAB, la doctoranda obtuvo los conceptos teóricos y los conocimientos de organización práctica de una unidad de imagen, lo que le permitió entender la necesidad de utilizar una unidad de este tipo para hacer investigación clínica de forma rigurosa y para obtener unos resultados fiables y reproducibles. Como parte de su formación, hizo especial énfasis en los conceptos de *variabilidad* y de *objetivos sustituto*.

Además, aprendió aspectos prácticos sobre la organización y gestión de una unidad de imagen, como son el control de calidad y los sistemas de almacenamiento de imágenes. Sobre los aspectos técnicos generales del tratamiento de imágenes, la doctoranda aprendió los conceptos básicos sobre la adquisición, transporte y almacenamiento de las imágenes.

Con respecto a los parámetros que se pretenden analizar, el programa de formación incluyó el aprendizaje detallado de la definición de los parámetros a analizar; los factores de adquisición que influyen en su medida; los factores técnicos que influyen en su medida; su relación con eventos clínicos; las limitaciones y ventajas de los parámetros analizados con respecto a otros parámetros; la comparación con los valores obtenidos con otras técnicas de imagen; así como el conocimiento detallado de los diferentes métodos de análisis.

### 3.3.2.3. APRENDIZAJE DEL ANÁLISIS CUANTITATIVO DE IMÁGENES ANGIOGRÁFICAS.

El aprendizaje de la técnica de análisis cuantitativo de imágenes angiográficas fue el eje central del programa de formación que la doctoranda llevó a cabo en el ICICORELAB.

Al final del período de formación, la doctoranda tuvo que realizar una prueba de aptitud y obtuvo un Diploma que la acredita como Experta en Análisis Angiográfico, con fecha de 10 de enero de 2008. El criterio para la superación de dicha prueba, era una variabilidad relativa menor del 10% en cada uno de los parámetros cuantitativos, y menor de un índice kappa variable en función del parámetro analizado en cuestión, pero siempre superior a 0,5, para parámetros cualitativos, a compararse con el experto del ICICORELAB.

## 3.4. ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR.

### 3.4.1. REALIZACIÓN DE LA VENTRICULOGRAFÍA DE CONTRASTE.

La ventriculografía izquierda de contraste se realiza mediante la inyección de un medio de contraste radiopaco en la cavidad ventricular, a través de un catéter *pigtail* de Judkins angulado. Se trata de un catéter con un extremo flexible en forma de espiral, la cual tiene 10 mm de diámetro. Está provisto de una luz central, con un orificio distal y varios orificios laterales a lo largo de la espiral. Esta morfología permite que la salida de contraste se reparta entre los orificios, lo que da mayor estabilidad al catéter en el interior del ventrículo y reduce la

posibilidad de retroceso del catéter y de lesión del miocardio por la presión de la inyección del contraste. El extremo distal catéter presenta una angulación de 145°, proximalmente a los orificios laterales, lo que facilita su posicionamiento a nivel mesoventricular. El diámetro del catéter, en el caso del estudio GRACIA-3, fue de 6 French (2 mm).

La ubicación del catéter que optimiza la imagen angiográfica es aquella en la que el extremo del catéter se localiza en la región mesoventricular, con la angulación a la altura de la válvula aórtica, ya que esta colocación permite una opacificación completa de la cavidad desde la parte basal hasta el ápex, no interfiere con el aparato subvalvular mitral, evita el tatuaje miocárdico y, además, provoca menor actividad ectópica ventricular. Un catéter demasiado avanzado puede provocar extrasístoles ventriculares, pero uno demasiado retirado puede provocar regurgitación mitral. Un catéter situado entre las cuerdas de la válvula mitral, aumenta el riesgo de perforación miocárdica al inyectar el medio de contraste.

La liberación de contraste en el ventrículo se realiza mediante una bomba de inyección de presión o de flujo, en la que se programa el volumen y la velocidad de salida. El contraste se inyecta a una velocidad de 10 a 15 mL/segundo con un volumen total de entre 30 y 50 mL. El volumen inyectado y la velocidad de inyección se deben individualizar en función del tamaño estimado de la cavidad ventricular y de los datos hemodinámicos antes de la realización de la ventriculografía (menor cuanto más alta sea la presión telediastólica en el interior de la cavidad). La velocidad de la adquisición de la cineangiografía en el ensayo

GRACIA-3 fue de 12,5 imágenes por segundo (o 25 para una mejor definición temporal). La amplitud de campo debía ser de, al menos 23 cm (*sin lupa*).

La proyección OAD a 30° elimina la superposición de la columna vertebral sobre el ventrículo izquierdo, permite una correcta valoración de la contractilidad de los segmentos anterobasal, anterolateral, apical, inferior (o diafragmático) y posterobasal y ofrece una delimitación adecuada de la válvula mitral y, por tanto, la valoración de una eventual insuficiencia mitral. La proyección OAI a 60° permite la comprobación de la integridad del septo y la valoración de la contractilidad de los segmentos posterolateral, septal-basal y septal-apical.

### **3.4.2. ANÁLISIS DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN. MÉTODO ÁREA-LONGITUD DE DODGE-SANDLER.**

El análisis de la fracción de eyección se ha realizado mediante el programa Medis © QLV-CMS © 6.o., *Medis medical imaging systems bv*. Este programa utiliza el *modelo matemático área-longitud* de Dodge-Sandler<sup>167</sup> para el cálculo de los volúmenes ventriculares y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en la proyección oblicua anterior derecha.

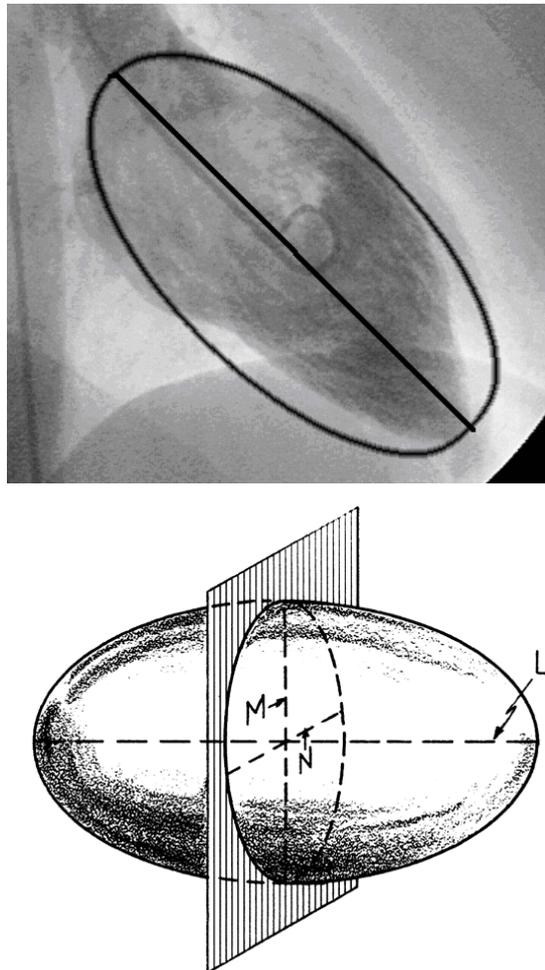
El cálculo de la fracción de eyección se obtiene a partir de la determinación del volumen ventricular en sístole y en diástole mediante modelos matemáticos, que asumen la simetría de la cavidad ventricular. El resto de parámetros, se obtiene a partir de las siguientes fórmulas, donde VE es el volumen de eyección; VTD es el volumen telediastólico; VTS es el volumen telesistólico; FE es la fracción de eyección; GC es el gasto cardíaco; y FC es la frecuencia cardíaca:

$$VE = VTD - VTS$$

$$FE = (VE / VTD) \cdot 100$$

$$GC = VE \cdot FC$$

El método área-longitud <sup>167</sup> es un modelo matemático, que se basa en identificar el ventrículo izquierdo con un elipsoide (el sólido de una elipse en revolución), de eje mayor igual a la distancia entre el punto medio del plano aórtico y el ápex.



*Figura 3.1. Elipse y elipsoide en la que se basa el método de Dodge-Sanders para el cálculo de los volúmenes ventriculares <sup>167</sup>.*

El volumen del elipsoide se calcula según la siguiente fórmula, donde V es el volumen del elipsoide; y M y N los diámetros transversos en las proyecciones OAD y OAI, respectivamente:

$$V = 4/3 \pi \cdot L/2 \cdot M/2 \cdot N/2$$

Si solo analizamos la proyección OAD, y asumimos que los diámetros M y N son iguales, obtenemos:

$$V = \pi/6 \cdot L \cdot M^2$$

La elipse a partir de la cual se genera el elipsoide se obtiene de la filmación en la proyección OAD de la ventriculografía de contraste y su área se mide mediante integración matemática de su contorno.

El área de una elipse se calcula según la siguiente fórmula, donde A es el área de la elipse; L es la longitud del eje mayor; y M es el diámetro transverso:

$$A = \pi \cdot L/2 \cdot M/2$$

Combinando ambas fórmulas, podemos realizar el cálculo del volumen del elipsoide conociendo los parámetros área y longitud, obtenidos de la medida directa en las imágenes angiográficas:

$$M = 4A / (\pi \cdot L)$$

$$V = \pi/6 \cdot L \cdot (4A / (\pi \cdot L))^2$$

$$V = (16A^2 \cdot \pi \cdot L) / (6 \cdot \pi^2 \cdot L^2)$$

$$V = (8 A^2) / (3 \pi \cdot L)$$

Se ha comprobado empíricamente que esta fórmula sobrestima el verdadero volumen del ventrículo, debido a que los músculos papilares y las trabéculas no contribuyen al volumen de sangre que hay en el interior del ventrículo, pero sí se hallan dentro de la silueta endocárdica. Por esta razón, el programa informático realiza una corrección basada en la regresión lineal determinada por Kennedy en modelos de látex, entre volúmenes verdaderos y volúmenes calculados con el método elipsoidal <sup>213</sup>. La fórmula que calcula el volumen real es la siguiente, donde VR es el volumen real; y VC es el volumen calculado:

$$VR = 0,81 \cdot VC + 1,9$$

### **3.4.3. ANÁLISIS DE LA CONTRACTILIDAD REGIONAL DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO. MÉTODO DE LA LÍNEA CENTRAL.**

El análisis de la contractilidad segmentaria se ha realizado mediante el programa Medis © QLV-CMS © 6.o., *Medis medical imaging systems bv*. Este programa utiliza el *modelo matemático de la línea central* descrito por Florence Sheehan y Edward Bolson de la Universidad de Washington <sup>158</sup>.

La contractilidad segmentaria del ventrículo izquierdo se evalúa, clásicamente, basándose en la división del ventrículo en segmentos, según las recomendaciones del *Ad Hoc Comitee for Grading of Coronary Artery Disease de la American Heart Association* <sup>214</sup>. Estos segmentos, para cada una de las proyecciones de la ventriculografía, son:

a) OAD (5 segmentos): anterobasal, anterolateral, apical, inferior o diafragmático y posterobasal.

b) OAI (3 segmentos): posterolateral, septal-basal y septal-apical.

Se considera que la arteria descendente anterior riega los segmentos anterobasal, anterolateral, apical, septal-basal y septal-apical, y que la arteria coronaria derecha riega los segmentos apical, inferior, posterobasal y posterolateral.

La contractilidad de cada segmento se valora como: normal, hipocinética (movimiento reducido), acinética (ausencia de movimiento) o discinética (movimiento paradójico).

El método de la línea central consiste en superponer los contornos diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo en proyección OAD a 30° y trazar una línea artificial, en medio y equidistante de ambos. Esta línea central se divide, a continuación, en 100 segmentos, que son atravesados perpendicularmente por 100 *cuerdas*, cuyos extremos son uno y otro de los bordes del ventrículo, y cuya longitud se transporta a un gráfico de coordenadas. El modelo asume que todos los puntos del contorno del ventrículo izquierdo se mueven perpendicularmente a esta línea central, a lo largo de las cuerdas, de manera que cada cuerda representa la contractilidad del punto del contorno ventricular correspondiente, y el análisis de la longitud de las cuerdas, permite inferir la contractilidad regional del ventrículo izquierdo.

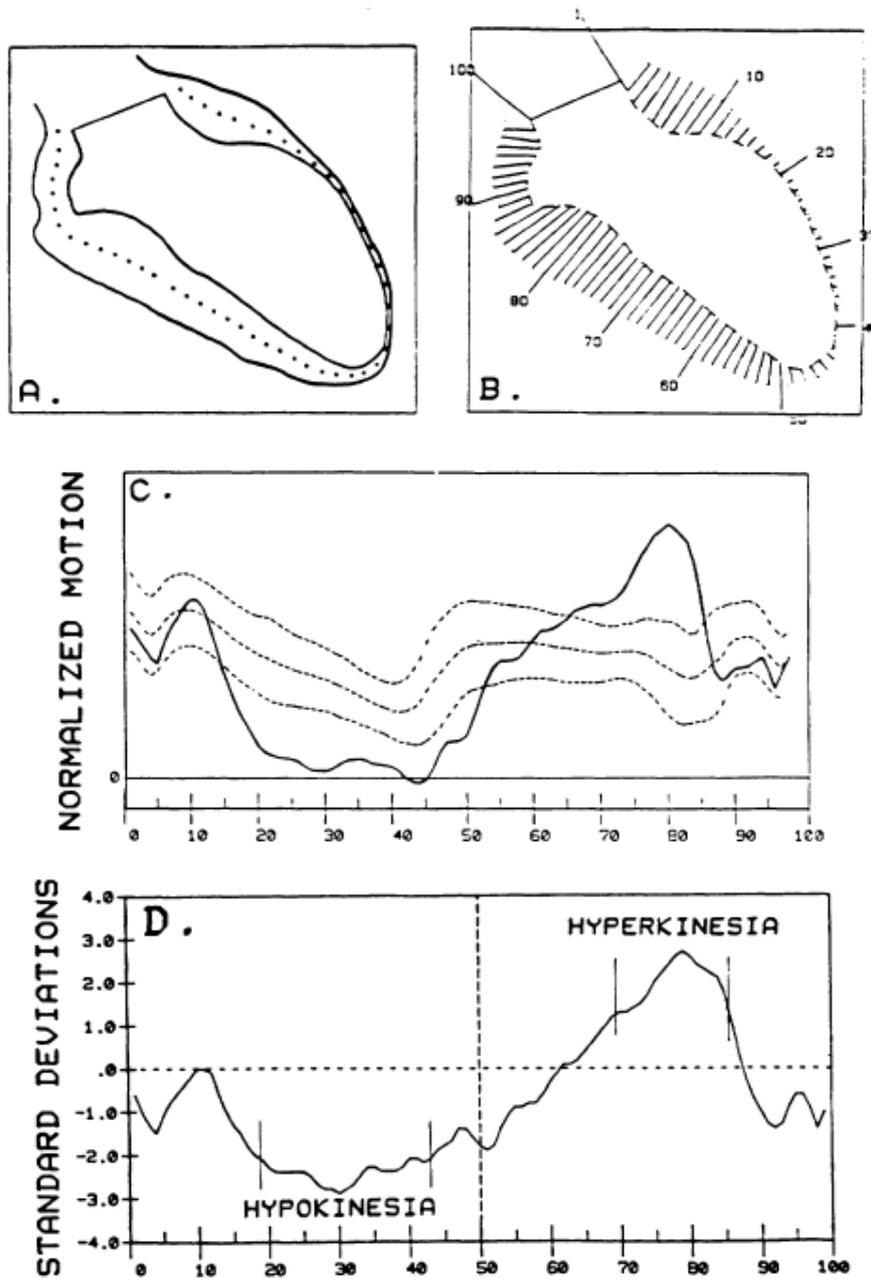


Figura 3.2. Medida de la motilidad regional mediante el método de la línea central. Tomada de Sheehan et al <sup>215</sup>.

El tamaño de cada cuerda se normaliza para el tamaño del corazón, dividiéndolo por la longitud del perímetro en fase diastólica. Esto resulta en una

fracción de acortamiento adimensional, que es un equivalente lineal de la fracción de eyección, además de que elimina la necesidad de corregir la magnificación de la angiografía. Como cada región del miocardio tiene un grado de contractilidad diferente, incluso en un corazón sano, el tamaño de las cuerdas también lo es, lo que hace preciso transformar la motilidad normalizada a unidades de desviación estándar, para cada cuerda, con respecto a una población de referencia normal. Esta estandarización permite comparar la motilidad en las diferentes regiones del ventrículo. Los valores positivos indican hipercinesia, y los negativos hipocinesia.

#### 3.4.3.1. LOCALIZACIÓN DE LA ALTERACIÓN DE LA CONTRACTILIDAD REGIONAL.

La contractilidad regional se analiza en el territorio de la arteria responsable del infarto. El territorio de cada arteria se define como el conjunto de cuerdas cuya motilidad está significativamente reducida, en pacientes con enfermedad aislada de la arteria analizada, en comparación con la población normal. La localización de la alteración de la contractilidad regional se expresa con el *número de las cuerdas primera y última* de la región con contractilidad anómala.

En la proyección OAD a 30°, el territorio que corresponde a la arteria descendente anterior se sitúa entre las cuerdas 10 a 66 y abarca, por tanto, 54 cuerdas. El territorio que corresponde a la coronaria derecha se sitúa entre las cuerdas de 51 a 80 y comprende, por tanto, 27 cuerdas <sup>158</sup>. Cuando la arteria responsable es la arteria circunfleja, la región que se analiza es la región de la arteria descendente anterior, si la dominancia es derecha y por lo tanto el infarto

lateral, o de la arteria coronaria derecha si la dominancia es izquierda y por lo tanto el infarto es inferior.

#### 3.4.3.2. EXTENSIÓN DE LA ALTERACIÓN DE LA CONTRACTILIDAD REGIONAL.

Se consideran disfuncionantes o hipocinéticas aquellas cuerdas cuya contractilidad está por debajo de 1 desviación estándar de la contractilidad normalizada en la población de referencia.

La extensión de la hipocinesia, alteración de la contractilidad o extensión circunferencial se calcula como el *número de cuerdas* contiguas con hipocinesia en el territorio de la arteria analizada. Se expresa como un porcentaje del contorno endocárdico del ventrículo izquierdo (el número de cuerdas con respecto al total de 100 cuerdas en que se ha dividido dicho contorno).

La extensión de la hipocinesia grave, por debajo de 2 o 3 desviaciones estándar, se calcula de manera equivalente para los umbrales correspondientes.

La extensión de la acinesia se calcula como el número de cuerdas con motilidad igual o inferior a 0.

#### 3.4.3.3. SEVERIDAD DE LA ALTERACIÓN DE LA CONTRACTILIDAD REGIONAL.

La severidad de la disfunción regional se calcula como la contractilidad estandarizada media en la mitad de las cuerdas más hipocinéticas y contiguas del territorio de la arteria responsable. Se expresa como la desviación estándar media por cuerda, y para calcularla hay que conocer el *área de severidad*, que es el

sumatorio de las desviaciones estándar en el mayor conjunto de cuerdas hipocinéticas contiguas del territorio estudiado, y el *número de dichas cuerdas hipocinéticas*.

Otro valor que aporta información sobre la severidad de la alteración de la contractilidad es el *máximo desnivel de hipocinesia (depth)*, que es el valor más extremo de desviación estándar en el conjunto de cuerdas estudiado (el valor de desviación estándar más negativo, al tratarse de una región hipocinética).

#### 3.4.3.4. ÍNDICES DE CONTRACTILIDAD REGIONAL.

El índice de contractilidad regional (*wall motion score index*, WMSI) de la arteria responsable del infarto es la media de la contractilidad de la mitad de las cuerdas con contractilidad más deprimida, en la región correspondiente. Cuando se trata de la región de la arteria descendente anterior, se basa en el movimiento de 27 cuerdas y cuando se trata de la coronaria derecha, se basa en el movimiento de 13 cuerdas <sup>216,217</sup>.

El índice de contractilidad regional de la arteria no culpable es la media de la contractilidad del 50% de las cuerdas con contractilidad más deprimida en la región contralateral a la arteria responsable del infarto. Cuando la arteria responsable es la descendente anterior, el cálculo de este índice se basa en el movimiento de 5 cuerdas y cuando la responsable es la coronaria derecha, se basa en el movimiento de 19 cuerdas.

#### **3.4.4. ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR EN EL ICICORELAB.**

La doctoranda realizó el análisis angiográfico de las ventriculografías recibidas en el ICICORELAB, con lo que se obtuvieron los datos necesarios para la redacción de esta tesis doctoral.

Los pasos necesarios para el análisis de la función ventricular se describen a continuación.

##### **3.4.4.1. CALIBRACIÓN.**

Para poder hacer el cálculo de un diámetro o un volumen sobre una imagen angiográfica, es necesario hacer una calibración a partir del tamaño de un objeto conocido que aparezca también en la imagen. La fracción de eyección y los cálculos sobre la contractilidad regional, sin embargo, son independientes de la calibración.

La calibración, en el análisis de los datos para esta tesis, se realizó a través del análisis de la medida del catéter *pigtail* utilizado en la ventriculografía, que es de una anchura conocida de 6 French (2 mm). El programa informático aplica el factor de corrección obtenido al medir el *pigtail* al tamaño del ventrículo en los fotogramas siguientes.

##### **3.4.4.2. TRAZADO DEL CONTORNO VENTRICULAR.**

Los contornos sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo se deben delimitar en una ventriculografía realizada en proyección OAD a 30°, puesto que

todos los cálculos y fórmulas que utiliza el programa informático asumen esta proyección.

Los contornos deben marcarse en un único latido, que no sea extrasistólico, ni inmediatamente posextrasistólico. El ventrículo debe estar opacificado uniformemente, tanto en sístole como en diástole. Todas las porciones del ventrículo, especialmente el ápex, deben visualizarse adecuadamente. El fotograma telediastólico debe ser el de mayor volumen durante la relajación ventricular, aunque también puede usarse como referencia la onda R, en el electrocardiograma registrado. A continuación, se elige como fotograma telesistólico aquél del mismo latido en el que el volumen ventricular es más pequeño.

Para comenzar el trazado, el programa informático exige, en primer lugar, marcar tres puntos en la silueta del ventrículo: las dos intersecciones del plano valvular aórtico con el ventrículo izquierdo, y el ápex. Con esos tres puntos, hace una primera delineación de los contornos ventriculares y da la opción de corregir los segmentos que el operador considere que son erróneos. Hay que marcar, después, el punto de intersección entre la válvula mitral y la pared inferior del ventrículo.

#### 3.4.4.3. OBTENCIÓN DE LOS DATOS ANALIZADOS.

Una vez delineados ambos contornos ventriculares, el programa informático genera un informe en el que aparecen todos los datos relativos al análisis de los volúmenes, la fracción de eyección y la contractilidad regional.

Estos datos se exportaron, por último, a una base de datos de Microsoft Access ® creada específicamente para este estudio.

### **3.5. ANÁLISIS DE LA PERMEABILIDAD CORONARIA.**

#### **3.5.1. REALIZACIÓN DE LA ANGIOGRAFÍA CORONARIA.**

La angiografía coronaria o *coronariografía*, es una parte fundamental del intervencionismo coronario percutáneo y, en consecuencia, de la aproximación intervencionista al tratamiento del infarto de miocardio. Aporta información muy importante sobre la morfología de la lesión inicial, sobre la severidad de la estenosis antes de efectuar el tratamiento, sobre el grado de perfusión anterógrada de la coronaria y sobre el resultado precoz de la angioplastia.

La coronariografía se realiza mediante la inyección selectiva de contraste radiopaco en la luz de una arteria coronaria sondada con un catéter preformado específicamente. Se debe realizar más de una inyección en cada una de las coronarias, con diferentes proyecciones (al menos tres para la arteria coronaria izquierda y dos para la arteria coronaria derecha), que sean ortogonales, de manera que puedan descartarse estenosis significativas por placas ateroscleróticas excéntricas.

Para el análisis de la permeabilidad de las arterias coronarias, antes y después de la angioplastia, se deben filmar las inyecciones a 25 imágenes por segundo y con una magnificación de campo de 23 cm, lo cual permite incluir todo el árbol coronario, hasta los segmentos y ramificaciones más distales. La grabación debe ser lo suficientemente larga como para que queden registrados

más de tres ciclos cardíacos y hasta la aparición de contraste en el seno coronario en fase venosa, lo que asegura que el contraste ha pasado a través de la microcirculación miocárdica. Se utilizan la proyección OAD caudal para la coronaria izquierda y la proyección OAI a 45 grados para la coronaria derecha.

Antes de iniciar la grabación, se debe administrar un bolo de 200 µg de nitroglicerina intracoronaria a través del catéter, para minimizar la vasoconstricción coronaria de origen traumático que pueda haber producido el catéter al sondear la arteria y aumentar al máximo el diámetro de las regiones sin arteriosclerosis.

A continuación, se debe administrar un bolo intracoronario de adenosina, de 40 µg en el caso de la coronaria izquierda y de 15-20 µg en el de la coronaria derecha, seguido de lavado rápido del catéter con 5 mL de suero fisiológico, inmediatamente antes de la filmación, con el objeto de conseguir un estado de máxima hiperemia en el territorio estudiado.

### **3.5.2. ANÁLISIS DE LA PERMEABILIDAD EPICÁRDICA.**

#### **3.5.2.1. GRADO DE FLUJO TIMI. *TIMI FLOW GRADE* (TFG).**

El flujo de la arteria coronaria epicárdica se valora en los 4 grados de la clasificación TIMI el denominado *grado de flujo TIMI (TIMI flow grade, TFG)*<sup>172</sup>. Consiste en una valoración del observador del grado de penetración del contraste y su posterior lavado en la arteria coronaria epicárdica (tabla 1.1.).

Su principal ventaja es su simplicidad y, por tanto, su aplicabilidad a todos los contextos clínicos. Su limitación más importante es la subjetividad, que da lugar a discrepancias importantes incluso en laboratorios centralizados.

Es importante tener en cuenta, entre otros factores, que el tiempo de relleno de la arteria descendente anterior es mayor que el de las otras arterias, al ser habitualmente más larga que las demás, lo que hace que se tienda a infraestimar su TFG al compararla simultáneamente con la circunfleja.

### 3.5.2.2. RECUENTO DE IMÁGENES TIMI Y RECUENTO DE IMÁGENES TIMI CORREGIDO. *TIMI FRAME COUNT* Y *CORRECTED TIMI FRAME COUNT* (TFC Y cTFC).

El *recuento de imágenes TIMI* (*TIMI frame count, TFC*)<sup>173</sup> es una medida del tiempo que tarda el contraste en recorrer toda la longitud de la arteria, desde el punto inicial (fotograma 1) hasta una marca distal estandarizada para cada arteria (último fotograma), y se mide en número de imágenes o fotogramas. Es un índice más preciso, objetivo y reproducible para evaluar la perfusión epicárdica en las arterias con flujo TIMI 2 o 3.

Se identifica el fotograma 1, que es aquél en el que el contraste penetra en el origen de la arteria, contacta con ambos bordes y comienza a desplazarse anterógradamente. Si la arteria descendente anterior ha sido subselectivizada y la arteria responsable es la circunfleja, el fotograma 1 es aquél en el que el contraste penetra en la arteria circunfleja. Lo contrario ocurre si la arteria subselectivizada es la circunfleja (figura 3.3.).

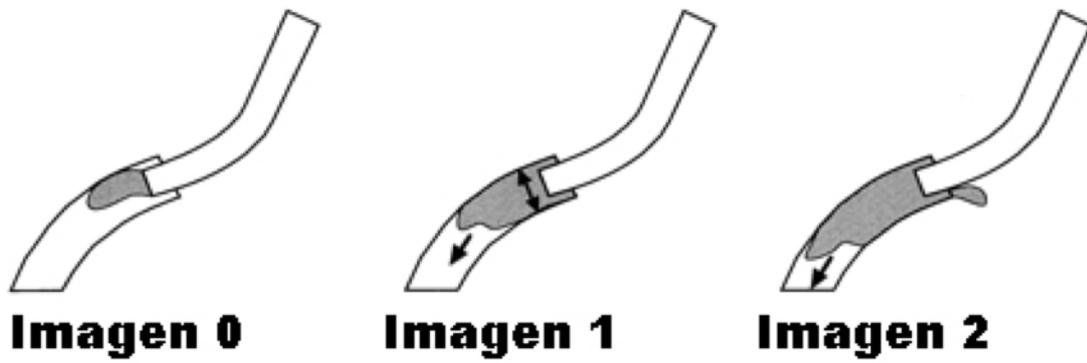


Figura 3.3. Definición de fotograma o imagen 1 utilizado en el cálculo del TFC.

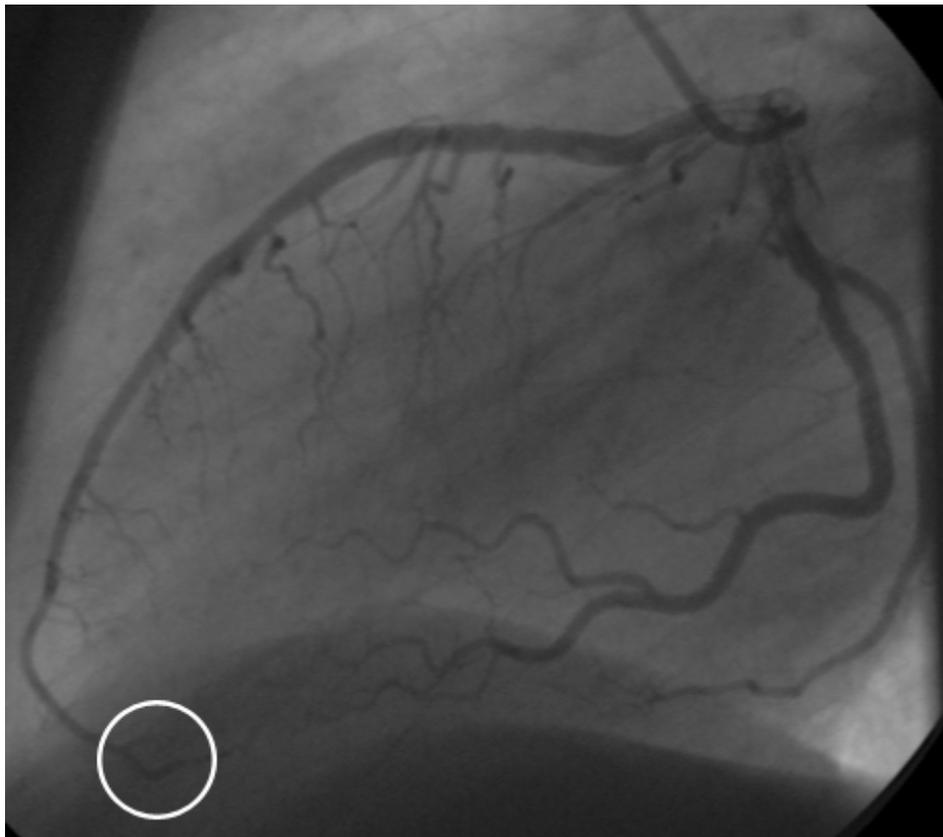


Figura 3.4. Marca distal utilizada para el cálculo del cTFC en la arteria descendente anterior.

El último fotograma es aquel en el que el contraste entra en la marca distal de cada arteria, pero sin rellenarla completamente. Las marcas distales de cada arteria son, por convenio: la bifurcación apical o *cola de ballena* en la arteria descendente anterior; la última bifurcación de la arteria obtusa marginal más distal, que incluya la lesión culpable en su recorrido, en la circunfleja; y la primera rama del tronco posterolateral en la coronaria derecha (figuras 3.4. a 3.6.).

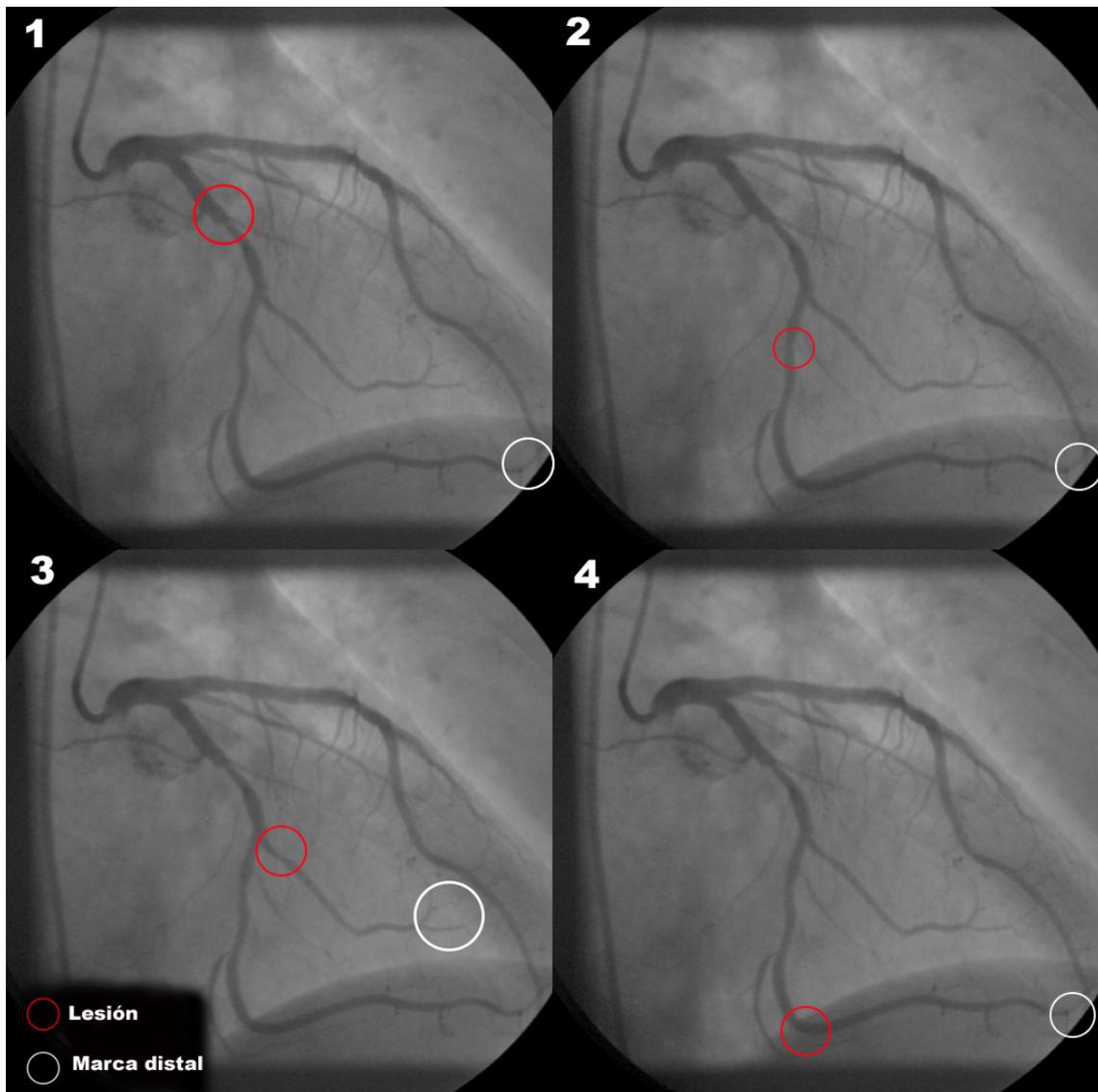
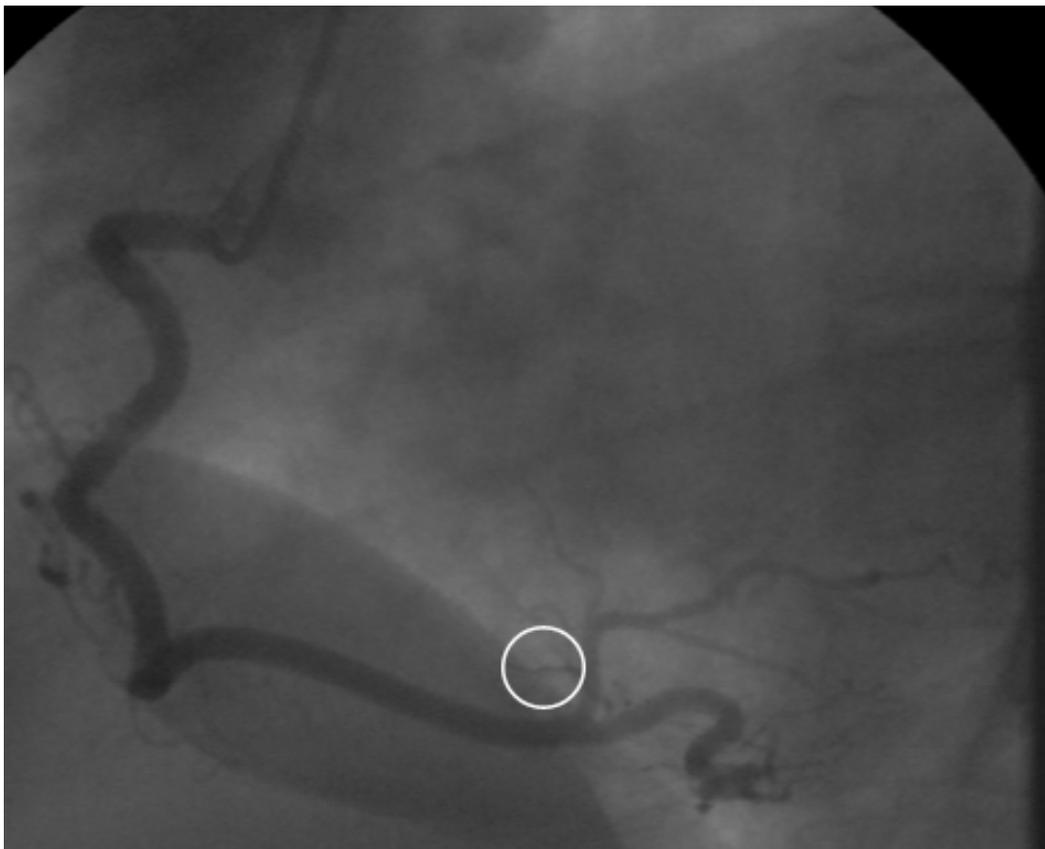


Figura 3.5. Marca distal utilizada para el cálculo del TFC en la arteria circunfleja.

Los TFC de la arteria circunfleja y de la coronaria derecha tienen, en arterias normales de individuos sin cardiopatía isquémica, valores parecidos que, sin embargo, difieren significativamente del TFC de la arteria descendente anterior, debido a que esta es más larga y el contraste tarda más en alcanzar la marca distal<sup>173</sup>. De aquí surge el *recuento de las imágenes TIMI corregida (corrected TIMI frame count, cTFC)* para la valoración de la descendente anterior, que es el resultado de la diferencia absoluta entre el último y el primer fotograma dividido por el factor de corrección, 1,7.



*Figura 3.6. Marca distal utilizada para el cálculo del TFC en la arteria coronaria derecha.*

En condiciones normales, el contraste requiere 21 fotogramas para atravesar una arteria coronaria humana. El flujo normal se encuentra entre 14 y 28 fotogramas para un intervalo de confianza del 95% <sup>173</sup>. El flujo más rápido de lo normal o hiperdinámico se define como un cTFC inferior a 14 fotogramas y se denomina grado de flujo TIMI 4.

Además, en la definición original del cTFC se imputa el valor de cTFC = 100 en aquellos casos en los que la arteria coronaria está completamente ocluida. Esto conduce a una distribución de los valores que no sigue la ley normal.

Todos los valores inicialmente publicados con respecto al cTFC se refieren al estándar de vídeo en Estados Unidos, NTSC, que graba a 30 imágenes por segundo. Para adecuar estos valores al sistema europeo, PAL, que graba a 25 imágenes por segundo, se debe hacer la conversión o utilizar una tabla de equivalencias de normalidad.

### **3.5.3. ANÁLISIS DE LA PERFUSIÓN MIOCÁRDICA.**

3.5.3.1. GRADO DE TINCIÓN MIOCÁRDICA. *MYOCARDIAL BLUSH GRADE* (MBG).

Van't Hof describió en 1998 el *grado de tinción miocárdica (myocardial blush grade, MBG)* <sup>168</sup>, que se basa en la penetración del contraste yodado en los capilares intramiocárdicos, que opacifica o tiñe el tejido, ofreciendo una imagen angiográfica, en *vidrio deslustrado*, del territorio miocárdico irrigado.

Mediante un sistema videodensitométrico, se puede analizar la intensidad del contraste regional en comparación con el del territorio contralateral no afectado. Los grados de *blush* miocárdico se especifican en la tabla 1.2.

### 3.5.3.2. GRADO DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA TIMI. *TIMI MYOCARDIAL PERFUSION GRADE* (TMPG).

Gibson propuso, por su parte, un sistema de análisis dinámico que valora la intensidad del contraste miocárdico y su velocidad de aparición y desaparición, y lo denominó *grado de perfusión miocárdica TIMI* (*TIMI myocardial perfusion grade*, *TMPG*). EL TMPG es una modificación del método de Van't Hof <sup>205</sup> y valora la perfusión miocárdica observando tanto la entrada de contraste al miocardio, como su salida (lavado), durante la realización de la coronariografía.

El grado de perfusión miocárdica en función del sistema TIMI se clasifica según se especifica en la tabla 1.3. Para un correcto análisis, es necesario que las inyecciones angiográficas duren más de 3 ciclos cardiacos, lo que permite la entrada de contraste en la microvasculatura y su posterior lavado.

### **3.5.4. ANÁLISIS DE LA PERFUSIÓN EPICÁRDICA Y MIOCÁRDICA EN EL ICICORELAB.**

La permeabilidad de la arteria responsable del infarto se analizó, a partir de los CD con los estudios angiográficos de los pacientes participantes en el ensayo GRACIA-3, mediante el programa de análisis angiográfico *Plus-plus* ® desarrollado por *Sanders Data Systems*, que permite la visualización y el conteo de cada una de las imágenes que forman la secuencia grabada.

#### 3.5.4.1. SELECCIÓN DE LA PROYECCIÓN.

Para que el cálculo sea correcto, es importante seleccionar la proyección en la que mejor se visualizan las marcas distales de cada arteria. En la mayoría de los casos, el análisis de la arteria descendente anterior y de la arteria circunfleja se ha realizado en la proyección OAD con angulación caudal y de la arteria coronaria derecha en OAI con angulación craneal.

#### 3.5.4.2. VALORACIÓN DE LA PERFUSIÓN EPICÁRDICA.

Como paso inicial para el análisis, se determinó visual y cualitativamente el grado de permeabilidad epicárdica de la arteria responsable del infarto y se registró el dato en una base de datos específicamente creada para tal fin.

A continuación, se realizó el cálculo cuantitativo de la perfusión epicárdica de aquellas arterias que presentaban una perfusión epicárdica adecuada (flujo TIMI 2 o 3) en una proyección que permitiera la visualización adecuada de las marcas distales de la arteria y se registró, igualmente en la base de datos creada.

#### 3.5.4.3. VALORACIÓN DE LA PERFUSIÓN MIOCÁRDICA.

El último paso consiste en el análisis visual de la perfusión miocárdica en aquella proyección en la que exista una menor superposición con la tinción miocárdica de otras arterias. El programa permite la substracción digital de las imágenes de estructuras torácicas, lo que ayuda a distinguir mejor la tinción miocárdica. En esta tesis doctoral se evaluó mediante la clasificación TMPG.

Igual que en los casos anteriores, se registraron los datos en la base de datos específica creada para este estudio.

### **3.6. VARIABLES ANALIZADAS.**

#### **3.6.1. VARIABLES DEL ENSAYO GRACIA-3.**

Las variables clínicas, analíticas y de los cateterismos cardiacos que se han analizado en este trabajo se enumeran en el anexo 5 y las definiciones de cada una de ellas, en el anexo 6.

#### **3.6.2. VARIABLES OBJETIVO.**

Las variables que se han considerado objetivo del estudio se enumeran a continuación.

##### **3.6.2.1. PERMEABILIDAD EPICÁRDICA SEGÚN EL TFG.**

- Flujo epicárdico normal: grados 2 y 3 de la clasificación TIMI.
- Flujo epicárdico no normal: grados 0 y 1 de la clasificación TIMI.

##### **3.6.2.2. PERMEABILIDAD EPICÁRDICA SEGÚN EL cTFC.**

- Flujo epicárdico normal: cTFC <40.
- Flujo epicárdico no normal: cTFC ≥40.

##### **3.6.2.3. PERFUSIÓN MIOCÁRDICA SEGÚN EL TMPG.**

- Perfusión miocárdica normal: grados 2 y 3 de la clasificación TMPG.
- Perfusión miocárdica no normal: grados 0 y 1 de la clasificación TMPG.

#### 3.6.2.4. FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO.

- Fracción de eyección normal: igual o superior al 54,5% (percentil 33 de una población normalizada).

- Fracción de eyección no normal: inferior al 54,5%.

#### 3.6.2.5. CONTRACTILIDAD REGIONAL.

- Contractilidad regional normal: índice de contractilidad regional igual o superior a -1,35 (percentil 33 de una población normalizada).

- Contractilidad regional anormal: índice de contractilidad regional inferior a -1,35.

### **3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS DATOS.**

El tamaño muestral del ensayo GRACIA-3 no fue calculado específicamente para la elaboración de esta tesis, sino para el estudio principal. Para el análisis y redacción de esta tesis doctoral, se consideraron elegibles los pacientes a los que se les realizaron las 2 ventriculografías (basal y de seguimiento de 1 año). Se comparó el grupo que recibió tirofibán (con *stent* convencional o recubierto) con el que no lo recibió (con *stent* convencional o recubierto).

Los datos clínicos del estudio GRACIA-3 fueron controlados por una agencia de monitorización externa (Chiltern International, Spain S.A.). Se registraron en una base de datos de Microsoft Access y luego fueron exportados

a tablas de Microsoft Excel. Los datos de las ventriculografías se introdujeron automáticamente desde el programa de análisis a una base de datos de Microsoft Access.

El tratamiento estadístico de los datos se ha realizado mediante el paquete bioestadístico SPSS (versión 14.0 y versión 20.0) para Windows y Mac (SPSS Inc. Chicago, Illinois).

Las variables categóricas se expresan como valor absoluto y porcentaje y las continuas como media  $\pm$  desviación estándar si cumplían condiciones de normalidad y/o mediana y rango intercuartílico si no las cumplían. La asunción de normalidad en las variables cuantitativas se ha comprobado mediante el Test de Shapiro-Wilk's.

La asociación entre variables cualitativas se estudió mediante la prueba de Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher cuando fue necesario. La comparación de la distribución de las diferentes variables cuantitativas observadas se exploró mediante la prueba *t* de Student o su homóloga no paramétrica, la prueba *U* de Mann-Whitney para aquellas con distribución no normal. La comparación de las medidas intrasujeto en los estudios basal y de seguimiento se han comparado con la prueba de McNemar en las variables cualitativas, la prueba *t* para datos emparejados en las cuantitativas con distribución normal y la prueba no paramétrica *T* de Wilcoxon en las cuantitativas con distribución no normal.

Para determinar los factores predictores al año de seguimiento de permeabilidad de la arteria responsable del infarto y de la función ventricular se construyeron modelos de regresión logística por el método de máxima

verosimilitud por pasos hacia atrás. Se incluyeron en cada modelo las variables que resultaron tener un valor de p inferior a 0,10 en el análisis univariante. Se ha considerado estadísticamente significativo un valor de p inferior a 0,05.

## 4. RESULTADOS.

### 4.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ENSAYO GRACIA-3.

En el estudio GRACIA-3 participaron 436 pacientes, de los cuales 3 no fueron analizados porque no cumplían con los criterios de inclusión/exclusión. Los 433 pacientes analizables fueron aleatorizados a los 4 grupos de tratamiento según se indica en la tabla 4.1. 214 pacientes (49,4%) fueron asignados a recibir tratamiento con tirofibrán y 219 pacientes (50,6%) fueron asignados a no recibirlo.

Tabla 4.1. Grupos de aleatorización en el ensayo GRACIA-3.

	N	%
<i>Stent convencional sin tirofibrán</i>	110	25,40
<i>Stent convencional y tirofibrán</i>	106	24,48
<i>Stent liberador de paclitaxel sin tirofibrán</i>	109	25,17
<i>Stent liberador de paclitaxel y tirofibrán</i>	108	24,94

#### 4.1.1. DESCRIPCIÓN DE LOS DATOS CLÍNICOS.

Las características clínicas de la población participante en el estudio GRACIA-3 fueron similares entre todos los grupos de tratamiento. No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en la distribución por edad, sexo, factores de riesgo o historia cardiovascular previa. La

edad media de los pacientes en todos los grupos fue de 61 años. En cuanto al sexo, la población se compone en un 82,7% de hombres y un 17,3% de mujeres, que quedaron homogéneamente repartidos entre los grupos de tratamiento.

No hubo diferencias significativas en los tratamientos concomitantes que recibían los pacientes de cada grupo de tratamiento, al inicio del estudio. La proporción de pacientes en tratamiento con aspirina fue muy alta (88,7%) porque, en el momento de la inclusión en el ensayo, a la mayoría se les había administrado ya por parte de los servicios de urgencias o de emergencias.

#### **4.1.2. LLEGADA AL CENTRO DE REFERENCIA.**

De los 433 pacientes, 147 (34%) fueron incluidos en hospitales sin posibilidad para realizar intervencionismo coronario y, por tanto, trasladados a centros que sí disponían de dicha posibilidad tras la aleatorización. El resto, 286 pacientes (66%), fueron incluidos en centros que sí disponían de cardiología intervencionista. Durante el transporte, 11 de los pacientes trasladados (7,5%) sufrieron algún evento: 8 (5,4%) tuvieron arritmias cardíacas, uno (0,7%) tuvo insuficiencia cardíaca y 2 (1,4%) tuvieron angina de pecho. Todos los eventos fueron resueltos con éxito durante el traslado.

La fibrinólisis se administró inmediatamente tras la aleatorización en todos los pacientes, por lo que el momento de aleatorización y el de administración del fibrinolítico se han considerado equivalentes. La mediana de la distancia entre el hospital de inclusión y el centro con cardiología intervencionista más cercano fue de 45 Km (con un rango entre 10 y 120 Km) y la mediana del tiempo de transporte fue de 61 minutos (con un rango entre 10 y 137 minutos).

No hubo diferencias significativas en el tiempo entre el inicio de los síntomas y la aleatorización entre ambos grupos, así como tampoco en el tiempo entre la aleatorización y el cateterismo cardiaco, como se muestra en la tabla 4.2.

Tabla 4.2. Intervalos de tiempo entre el inicio de los síntomas, la administración del trombolítico y la realización de la angioplastia posfibrinólisis en el ensayo GRACIA -3.

	<b>No tirofibrán (n=219)</b>	<b>Tirofibrán (n=214)</b>	<b>P valor</b>
<i>Dolor - puerta (minutos)</i>			0,365
<i>Mediana</i>	122,5	133,0	
<i>Rango intercuartílico</i>	75 – 195	90 – 219	
<i>Puerta - aguja (minutos)</i>			0,253
<i>Mediana</i>	35,5	35,0	
<i>Rango intercuartílico</i>	22 – 60	20 – 61	
<i>Aguja - balón (horas)</i>			0,195
<i>Mediana</i>	5,3	5,8	
<i>Rango intercuartílico</i>	3,8 – 8,2	4,0 – 8,5	

#### **4.1.3. CATETERISMO CARDIACO BASAL.**

Se realizó el cateterismo cardiaco tras la fibrinólisis a 419 de los 433 pacientes (97%). De los 14 pacientes a los que no se les realizó, 8 habían fallecido antes de poderse realizar el cateterismo. A un paciente no se le realizó cateterismo por considerarse un falso positivo a su llegada al hospital, a otro por no conseguirse acceso vascular, a otro por presentar una hemorragia cerebral, dos

por decisión médica y al último porque rehusó realizarse la prueba y retiró el consentimiento para participar en el estudio.

La localización más frecuente del infarto fue la inferior (217 casos, 50,1%), seguido de la anterior (166 casos, 38,3%) y la lateral (50 casos, 11,5%). De los pacientes tratados con tirofibrán, 3 tenían enfermedad del tronco coronario izquierdo, mientras que la presentaban 7 de los no tratados con tirofibrán (1,5% vs 3,3%,  $p=0,380$ ).

Se realizó angioplastia de la arteria culpable en 364 (87%) y ventriculografía de contraste en 395 (91%) de los 419 pacientes a los que se había realizado cateterismo posfibrinólisis. No hubo diferencias significativas entre los grupos de comparación, con respecto a la técnica del intervencionismo.

Se administró tirofibrán a 204 (95%) de los 214 pacientes asignados al grupo de tirofibrán y, como tratamiento de rescate, a 2 (1%) de los 215 pacientes asignados al grupo de no tirofibrán a los que se realizó angiografía. El análisis estadístico se ha realizado, no obstante, por intención de tratar.

No se encontraron diferencias a favor del tirofibrán en cuanto a flujo TIMI 3 (TFG), el grado 3 de perfusión miocárdica (TMPG) o el cTFC, ni antes, ni después de la angioplastia. La fracción de eyección durante la hospitalización fue del  $54,8 \pm 12,1$ , sin diferencias entre los grupos de tratamiento. La resolución del segmento ST no presentó diferencias significativas en los pacientes tratados con o sin tirofibrán.

La distribución del tratamiento pautado al alta, también fue homogénea entre los distintos grupos.

#### 4.1.4. EVOLUCIÓN CLÍNICA DURANTE EL PRIMER AÑO.

La duración del ingreso fue superior en los pacientes tratados con tirofibrán ( $8,4 \pm 5,5$  días vs  $7,8 \pm 6,0$  días), pero sin que la diferencia llegase a alcanzar significación estadística ( $p=0,051$ ).

El seguimiento clínico a los 12 meses se completó en la práctica totalidad de los pacientes. La tabla 4.3. muestra los eventos clínicos y de seguridad estudiados en ambos grupos. El evento combinado de muerte, reinfarto, nueva revascularización o sangrado mayor no mostró diferencias significativas al compararlo entre los 4 grupos de tratamiento, pero sí al comparar los pacientes tratados con tirofibrán con los no tratados (16,0% vs 24,8%,  $p=0,031$ ), a expensas, sobre todo de un mayor número de hemorragias totales.

No hubo diferencias en los objetivos aislados de muerte, reinfarto, revascularización, reingreso, o trombosis del *stent*, aunque sí las hubo en el número de complicaciones hemorrágicas totales (11,0% vs 20,6% en los tratados con tirofibrán,  $p=0,009$ ). Las complicaciones hemorrágicas graves fueron mayores en el grupo tratado con tirofibrán, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística (6,1% vs 2,7%, RR 2,22: IC95%, 0,86-5,73,  $p=0,145$ ).

La mortalidad al año fue mayor entre los pacientes que habían presentado hemorragias. Fallecieron 15 de los 68 pacientes (22,1%) que habían presentado cualquier tipo de sangrado, mayor o menor, y 21 de los 365 (2,7%) que no las habían presentado,  $p<0,001$ . Esta diferencia es también significativa en el análisis por subgrupos de sangrado mayor (42,1% vs 6,8%,  $p<0,001$ ) y de sangrado menor (17,6% vs 7,1%,  $p=0,025$ ).

Tabla 4.3. Eventos clínicos durante los 12 meses siguientes al infarto en el GRACIA-3.

	<b>No tirofibán (n=219)</b>	<b>Tirofibán (n=214)</b>	<b>P valor</b>
<i>Evento cardiovascular</i>	34 (15,5%)	45 (21,0%)	0,174
<i>Muerte</i>	15 (6,9%)	21 (9,8%)	0,346
<i>Infarto de miocardio no fatal</i>	3 (1,4%)	5 (2,3%)	0,499
<i>Nueva revascularización</i>	11 (5,0%)	8 (3,7%)	0,676
<i>Angioplastia</i>	10 (4,6%)	8 (3,7%)	0,849
<i>Revascularización quirúrgica</i>	1 (0,5%)	0 (0%)	1,000
<i>Trombosis del stent</i>	4 (1,8%)	5 (2,3%)	0,749
<i>Definitiva</i>	2 (0,9%)	3 (1,4%)	0,682
<i>Probable</i>	2 (0,9%)	2 (0,9%)	1,000
<i>Complicaciones hemorrágicas</i>	24 (11,0%)	44 (20,6%)	0,009
<i>Sangrado mayor</i>	6 (2,7%)	13 (6,1%)	0,145
<i>Sangrado intracraneal</i>	2 (0,9%)	7 (3,3%)	0,102
<i>Necesidad de transfusión</i>	4 (1,8%)	5 (2,3%)	0,749
<i>Necesidad de intervención</i>	0 (0%)	1 (0,5%)	0,494
<i>Sangrado menor</i>	20 (9,1%)	31 (14,5%)	0,114
<i>En el punto de acceso</i>	9 (4,1%)	15 (7,0%)	0,268
<i>Gastrointestinal</i>	4 (1,8%)	6 (2,8%)	0,540
<i>Gingival</i>	4 (1,8%)	6 (2,8%)	0,544
<i>Hematuria</i>	1 (0,5%)	7 (3,3%)	0,035
<i>Epistaxis</i>	2 (0,9%)	2 (0,9%)	1,000
<i>Otros</i>	2 (0,9%)	2 (0,9%)	1,000
<i>Evento combinado de muerte, reinfarto, revascularización o sangrado mayor</i>	35 (16,0%)	53 (24,8%)	0,031
<i>Rehospitalización</i>	20 (9,1%)	26 (12,1%)	0,388

De los 35 pacientes que fallecieron a lo largo del estudio, 8 lo hicieron en el período comprendido entre la aleatorización y el cateterismo cardiaco (6 en grupo de tirofibrán y 2 en el grupo sin tirofibrán), 15 entre el cateterismo y el alta médica (6 y 9 respectivamente en cada grupo) y 12 después de la hospitalización (8 entre los que recibieron tirofibrán y 4 entre los que no). Entre los pacientes que recibieron tirofibrán, 15 fallecieron por causa cardiaca (5 por complicaciones mecánicas, 5 por shock cardiogénico de los cuales 2 fueron por oclusión aguda del *stent*, 3 por muerte súbita, 1 por insuficiencia cardiaca y 1 por disociación electromecánica) y 6 por causa no cardiaca (3 de ellos por causa hemorrágica). Entre los que no recibieron tirofibrán, 10 pacientes fallecieron por causa cardiaca (4 por complicaciones mecánicas, 3 por shock cardiogénico, 2 por insuficiencia cardiaca en contexto de oclusión aguda del *stent* y 1 por muerte súbita en su domicilio) y 5 por causa no cardiaca (solo 1 hemorrágica, tras la fibrinólisis).

No hubo diferencias en los tratamientos que tenían pautados los pacientes en la revisión de seguimiento a los 12 meses entre un grupo y otro. Al año del infarto, el 85% de los pacientes recibían betabloqueantes, el 58% recibían inhibidores del enzima convertidor de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II, el 81% recibía estatinas, el 96% aspirina y el 89% clopidogrel.

#### **4.1.5. CATETERISMO CARDIACO EN EL SEGUIMIENTO.**

Se realizó cateterismo cardiaco a los 12 meses a 299 pacientes (69%), con una mediana de 382 días. Como parte de dichos cateterismos, se realizaron ventriculografías de contraste a 258 pacientes (59%).

En este cateterismo se estudió uno de los objetivos principales del ensayo que era la reestenosis binaria (reestenosis sí o no) del segmento coronario responsable del infarto, incluyendo los 5 mm proximales y distales al *stent*. No se demostraron diferencias significativas en dicha reestenosis binaria entre los distintos grupos, ni comparando *stent* liberador de paclitaxel con *stent* convencional (10,1% vs 11,3%, respectivamente, RR 1,06, con un intervalo de confianza de 0,74 a 1,52,  $p=0,890$ ).

En el análisis por subgrupos sí se encontró que la tasa de reestenosis en la arteria descendente anterior fue más baja en los pacientes tratados con *stent* farmacoactivo que con *stent* convencional (4,4% vs 16,8%, RR 3,85, con un intervalo de confianza de 1,10 a 13,52,  $p=0,036$ ), aunque no hubo tales diferencias al analizar la arteria circunfleja o la coronaria derecha. La pérdida luminal tardía en los segmentos tratados fue menor ( $0,04 \pm 0,63$  mm vs.  $0,27 \pm 0,62$  mm,  $p = 0,003$ ) en el grupo tratado con *stent* liberador de paclitaxel.

#### **4.2. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACION DE ESTUDIO DE ESTA TESIS.**

Esta tesis doctoral es un subestudio angiográfico del ensayo GRACIA-3, en el que se comparan las ventriculografías de contraste basal y de seguimiento a los 12 meses. De los 436 pacientes que participaron en el estudio GRACIA-3, 246 pacientes (56%) son los que son objeto de estudio para esta tesis por haberseles realizado ambas ventriculografías. Los 246 pacientes analizables habían sido aleatorizados como indica la tabla 4.4.

Tabla 4.4. Estrategia de tratamiento asignada los pacientes estudiados en esta tesis.

	N	%
<i>Stent convencional sin tirofiban</i>	61	24,80
<i>Stent convencional y tirofiban</i>	59	23,98
<i>Stent liberador de paclitaxel sin tirofiban</i>	65	26,42
<i>Stent liberador de paclitaxel y tirofiban</i>	61	24,80

Quedan por lo tanto dos grupos de pacientes, homogéneos para los grupos de aleatorización iniciales, que son los que se han comparado entre sí, según si recibieron o no tirofiban como tratamiento previo a la angioplastia posfibrinólisis, con la distribución que se refleja en la tabla 4.5.

Tabla 4.5. Distribución de la población de esta tesis en los grupos de tratamiento.

	N	%
<i>Tirofiban</i>	120	48,78
<i>No tirofiban</i>	126	51,12

#### **4.2.1. DESCRIPCIÓN DE LOS DATOS CLÍNICOS.**

Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 4.6. y, al igual que en el estudio original, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en la distribución por edad, sexo, factores de riesgo, historia cardiovascular previa o constantes vitales al ingreso. La edad media de los pacientes fue de  $60 \pm 11,8$  años (rango 28 a 85) y, en cuanto al sexo, la

población estudiada se compone en un 82,9% de hombres y un 17,1% de mujeres, que quedan homogéneamente repartidos entre los grupos de tratamiento.

Tabla 4.6. Características clínicas de la población de estudio de esta tesis.

	<b>No tirofiban (n=126)</b>	<b>Tirofiban (n=120)</b>	<b>P valor</b>
<i>Edad (años)</i>	60,5 ± 11,8	59,1 ± 11,9	0,470
<i>Mediana</i>	61,0	57,5	
<i>Rango intercuartílico</i>	50,8 – 70,3	50,0 – 69,0	
<i>Sexo masculino</i>	100 (79,4%)	104 (86,7%)	0,128
<i>Hipertensión</i>	52 (41,3%)	46 (38,3%)	0,638
<i>Diabetes mellitus</i>	27 (21,4%)	17 (14,2%)	0,137
<i>Fumador actual</i>	63 (50,0%)	61 (50,8%)	0,896
<i>Exfumador</i>	29 (23,0%)	35 (29,2%)	0,272
<i>Bebedor</i>	13 (10,6%)	21 (17,6%)	0,113
<i>Hipercolesterolemia</i>	58 (46,0%)	55 (45,8%)	0,975
<i>Historia familiar</i>	27 (21,4%)	25 (20,8%)	0,909
<i>Infarto de miocardio previo</i>	7 (5,6%)	8 (6,7%)	0,716
<i>Onda Q previa</i>	6 (2,7%)	7 (3,3%)	0,848
<i>Angina previa</i>	14 (11,1%)	22 (18,3%)	0,109
<i>Angioplastia previa</i>	3 (2,4%)	6 (5,0%)	0,324
<i>Ictus previo</i>	7 (5,6%)	3 (2,5%)	0,335

Las constantes vitales de los pacientes, en el momento de la inclusión en el ensayo, se resumen en la tabla 4.7.

Los datos analíticos al ingreso se exponen en la tabla 4.8.

Tabla 4.7. Exploración física de los pacientes de esta tesis en el momento de la inclusión.

	<b>No tirofibán (n=126)</b>	<b>Tirofibán (n=120)</b>	<b>P valor</b>
<i>Presión arterial sistólica</i>	135,6 ± 23,3	135,3 ± 21,9	0,919
<i>Rango</i>	72 – 198	76 – 194	
<i>Presión arterial diastólica</i>	77,1 ± 15,1	78,8 ± 13,4	0,363
<i>Rango</i>	41 – 119	45 – 110	
<i>Frecuencia cardiaca</i>	72,9 ± 15,5	75,9 ± 14,9	0,121
<i>Rango</i>	42 – 129	44 – 115	
<i>Peso (Kg)</i>	77,8 ± 12,3	79,3 ± 12,6	0,344
<i>Rango</i>	47 – 120	50 – 130	
<i>Talla (cm)</i>	170,0	168,5	0,556
<i>Rango intercuartílico</i>	163 – 173	163 – 174	

Tabla 4.8. Valores analíticos al ingreso de los pacientes de esta tesis.

	<b>No tirofibán (n=126)</b>	<b>Tirofibán (n=120)</b>	<b>P valor</b>
<i>Hemoglobina</i>	14,39 ± 1,62	14,63 ± 1,56	0,244
<i>Hematocrito</i>	42,36 ± 4,53	43,02 ± 4,41	0,252
<i>Leucocitos (x 10<sup>3</sup>)</i>	11,5 ± 12,1	11,0 ± 3,3	0,631
<i>Plaquetas (x 10<sup>6</sup>)</i>	228,3 ± 68,2	228,4 ± 59,9	0,982
<i>Creatinina</i>	0,97 ± 0,25	0,96 ± 0,23	0,612
<i>Colesterol total</i>	181,9 ± 34,6	186,8 ± 40,4	0,340
<i>Colesterol LDL</i>	106,3 ± 28,9	110,6 ± 33,5	0,323

El tratamiento que recibían los pacientes en el momento de la inclusión no mostró diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento (tabla 4.9.).

Tabla 4.9. Tratamiento en el momento de la inclusión de los pacientes de esta tesis.

	<b>No tirofiban (n=126)</b>	<b>Tirofiban (n=120)</b>	<b>P valor</b>
<i>Aspirina</i>	112 (88,9%)	107 (89,1%)	0,945
<i>Clopidogrel</i>	13 (10,3%)	9 (7,5%)	0,582
<i>Betabloqueantes</i>	12 (9,5%)	16 (13,3%)	0,460
<i>Inhibidores de la ECA</i>	11 (8,7%)	9 (7,5%)	0,905
<i>ARA II</i>	5 (4,0%)	6 (5,0%)	0,934
<i>Antagonistas del calcio</i>	3 (2,4%)	4 (3,3%)	0,948

#### **4.2.2. DESCRIPCIÓN DEL INFARTO DE MIOCARDIO.**

La distribución de los infartos según su localización se describe en la tabla 4.10. y se ha comprobado que no presenta diferencias significativas con la de la población global del estudio GRACIA-3 ( $p=0,120$ ). No hubo diferencias significativas tampoco en cuanto al tamaño de los infartos medido por el valor analítico de la creatinquinasa y su isoenzima MB, ni por el sumatorio de elevación del segmento ST.

Tampoco se hallaron diferencias significativas en cuanto a los intervalos de tiempo transcurridos entre el inicio del dolor, la administración del trombolítico y la realización de la angioplastia posfibrinólisis (tabla 4.11.).

Tabla 4.10. Localización y tamaño de los infartos analizados.

	<b>No tirofibán (n=126)</b>	<b>Tirofibán (n=120)</b>	<b>P valor</b>
<i>Localización</i>			0,568
<i>Anterior</i>	46 (36,5%)	47 (39,1%)	
<i>Inferior</i>	73 (57,9%)	63 (52,5%)	
<i>Lateral</i>	7 (5,6%)	10 (8,3%)	
<i>CPK máxima</i>	1817	1818	0,190
<i>Rango intercuartílico</i>	826 – 3037	1024 – 3371	
<i>CPK-MB máxima</i>	225	234	0,455
<i>Rango intercuartílico</i>	109 – 357	107 – 389	
<i>Sumatorio de elevación del ST</i>	3	3	0,263
<i>Rango intercuartílico</i>	2 – 4	2 – 5	

Tabla 4.11. Intervalos de tiempo de tratamiento en los pacientes de esta tesis.

	<b>No tirofibán (n=126)</b>	<b>Tirofibán (n=120)</b>	<b>P valor</b>
<i>Dolor - puerta (minutos)</i>			0,774
<i>Mediana</i>	129	125	
<i>Rango intercuartílico</i>	75 – 210	87 – 219	
<i>Puerta - aguja (minutos)</i>			0,979
<i>Mediana</i>	30,5	35,0	
<i>Rango intercuartílico</i>	20 – 54	17 – 60	
<i>Aguja - balón (horas)</i>			0,472
<i>Mediana</i>	5,4	5,4	
<i>Rango intercuartílico</i>	3,9 – 8,6	3,9 – 7,7	

### 4.2.3. DESCRIPCIÓN DEL CATETERISMO CARDIACO BASAL.

#### 4.2.3.1. DESCRIPCIÓN DE LA CORONARIOGRAFÍA BASAL.

De los pacientes con ventriculografía basal y de seguimiento, solo uno tenía enfermedad del tronco coronario izquierdo, y había sido asignado al grupo sin tratamiento con tirofiban (0,8% vs 0,0%,  $p=1,000$ ). El resumen de las arterias afectadas se describe en la tabla 4.12.

Tabla 4.12. Características de la angiografía coronaria basal en la población de esta tesis.

	No tirofiban (n=126)	Tirofiban (n=120)	P valor
<i>Arteria responsable</i>			0,716
<i>Descendente anterior</i>	50 (39,7%)	51 (42,5%)	
<i>Circunfleja</i>	19 (15,1%)	20 (16,7%)	
<i>Coronaria derecha</i>	56 (44,4%)	49 (40,8%)	
<i>No clasificada</i>	1 (0,8%)	0 (0,0%)	
<i>Número de vasos enfermos</i>			0,275
<i>Sin estenosis</i>	4 (3,2%)	4 (3,3%)	
<i>Un vaso</i>	67 (53,2%)	78 (65,0%)	
<i>Dos vasos</i>	42 (33,3%)	28 (23,3%)	
<i>Tres vasos</i>	13 (10,3%)	10 (8,3%)	

Con respecto a la estrategia seguida a la hora de abordar la vertiente mecánica de la revascularización, de entre los pacientes cuyas ventriculografías

se han comparado en esta tesis, 228 fueron sometidos a angioplastia con *stent* de la lesión culpable del infarto (92,7%), a 3 no se les pudo implantar el *stent*, aunque sí se hizo angioplastia con balón (1,2%) y 15 recibieron tratamiento médico (6,1%). A ninguno de los pacientes del estudio GRACIA-3 que fueron revascularizados quirúrgicamente se le realizó la ventriculografía de control, por lo que no han podido ser analizados.

Tabla 4.13. Revascularización mecánica en la población de esta tesis. LRI = lesión responsable del infarto. LNRI = lesión no responsable del infarto. ARI = arteria responsable del infarto.

ANRI = arteria no responsable del infarto.

	No tirofiban (n=126)	Tirofiban (n=120)	P valor
<i>Revascularización LRI</i>			0,814
<i>Stent en lesión culpable</i>	117 (92,9%)	111 (92,5%)	
<i>Angioplastia sin stent</i>	2 (1,6%)	1 (0,8%)	
<i>Tratamiento médico</i>	7 (5,6%)	8 (6,7%)	
<i>Revascularización LNRI</i>	50 (39,7%)	31 (25,8%)	0,030
<i>Otra angioplastia en ARI</i>	20 (16,8%)	15 (13,4%)	0,470
<i>Angioplastia en ANRI</i>	30 (25,2%)	16 (14,3%)	0,038
<i>Número de stents</i>	1,6 ± 1,1	1,4 ± 0,9	0,141
<i>Intervalo de confianza 95%</i>	1,4 – 1,8	1,2 – 1,6	
<i>Rango</i>	0 – 7	0 – 5	
<i>Mediana</i>	1	1	0,078
<i>Rango intercuartílico</i>	1 – 2	1 – 2	

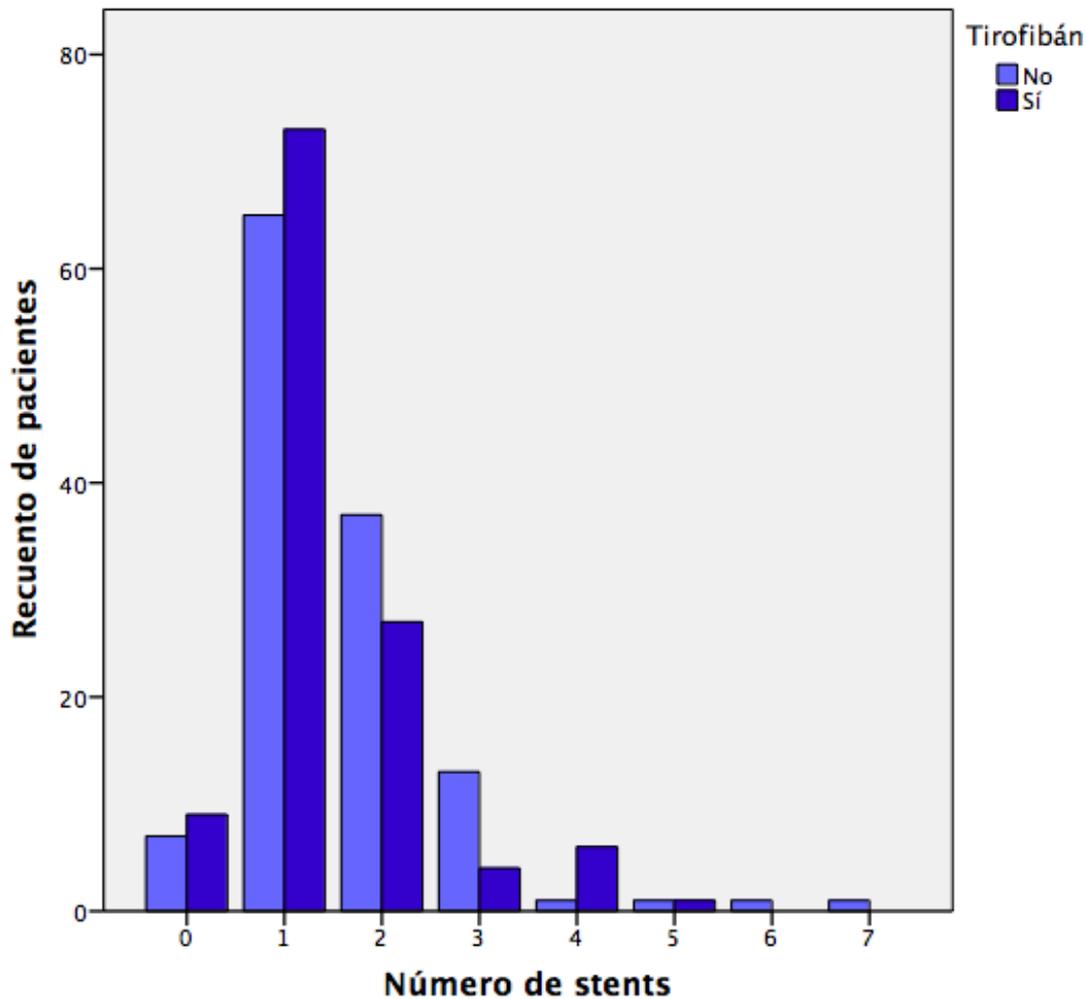


Figura 4.1. Distribución de la población en función del número de stents implantados y el grupo de tratamiento.

Sí hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la revascularización de otras lesiones coronarias, además de la lesión responsable del infarto. Esta diferencia fue a expensas de una mayor revascularización de arterias coronarias diferentes a la arteria responsable del infarto en el grupo asignado a no tratamiento con tirofiban (tabla 4.13.). El número de *stents* empleados para la revascularización, sin embargo, no fue diferente entre ambos grupos (figura 4.1.).

Tabla 4.14. Perfusión coronaria en el cateterismo diagnóstico de la población estudiada en esta tesis. TFG = TIMI flow grade; TMPG = TIMI myocardial perfusion grade; cTFC = corrected TIMI frame count.

	No tirofibrán (n=126)	Tirofibrán (n=120)	P valor
<i>TFG</i>	n=125	n=119	0,733
<i>TIMI 0</i>	15 (12,0%)	12 (10,1%)	
<i>TIMI 1</i>	6 (4,8%)	7 (5,9%)	
<i>TIMI 2</i>	10 (8,0%)	14 (11,8%)	
<i>TIMI 3</i>	94 (75,2%)	86 (72,3%)	
<i>TMPG</i>	n=117	n=113	0,621
<i>TMPG 0</i>	31 (26,5%)	33 (29,2%)	
<i>TMPG 1</i>	5 (4,3%)	6 (5,3%)	
<i>TMPG 2</i>	18 (15,4%)	11 (9,7%)	
<i>TMPG 3</i>	63 (53,8%)	63 (55,8%)	
<i>cTFC</i>	27,8 (20,0 – 46,7)	26,5 (18,8 – 47,0)	0,778
<i>cTFC posadenosina</i>	21,9 (16,5 – 32,0)	20,6 (16,6 – 31,0)	0,933

La perfusión coronaria en el cateterismo basal se describe en las tablas 4.14. y 4.15. La proporción de pacientes con cTFC=100 (arteria sin perfusión de contraste en la marca distal) fue similar en los dos grupos de tratamiento con y sin tirofibrán, con un porcentaje importante de arterias con flujo TIMI 0 o 1 en ambos.

Tabla 4.15. Perfusión coronaria tras la angioplastia en la población de esta tesis. TFG = TIMI flow grade; TMPG = TIMI myocardial perfusion grade; cTFC = corrected TIMI frame count.

	No tirofibrán (n=126)	Tirofibrán (n=120)	P valor
<i>TFG</i>	n=120	n=112	0,604
<i>TIMI 0</i>	2 (1,7%)	1 (0,9%)	
<i>TIMI 1</i>	1 (0,8%)	0 (0,0%)	
<i>TIMI 2</i>	3 (2,5%)	5 (4,5%)	
<i>TIMI 3</i>	114 (95,0%)	106 (94,6%)	
<i>TMPG</i>	n=112	n=105	0,979
<i>TMPG 0</i>	13 (11,6%)	11 (10,5%)	
<i>TMPG 1</i>	12 (10,7%)	10 (9,5%)	
<i>TMPG 2</i>	18 (16,1%)	18 (17,1%)	
<i>TMPG 3</i>	69 (61,6%)	66 (62,9%)	
<i>cTFC</i>	21,9 (16,0 – 28,0)	20,5 (16,0 – 28,0)	0,898
<i>cTFC posadenosina</i>	17,0 (13,0 – 22,5)	16,2 (13,5 – 24,3)	0,948

#### 4.2.3.2. DESCRIPCIÓN DE LA VENTRICULOGRAFÍA BASAL.

##### FUNCIÓN VENTRICULAR GLOBAL.

No hubo diferencias significativas en los volúmenes cardiacos y fracción de eyección de la ventriculografía basal al comparar los pacientes tratados con tirofibrán y los no tratados con tirofibrán (tablas 4.16. a 4.19. y figuras 4.2. a 4.5.).

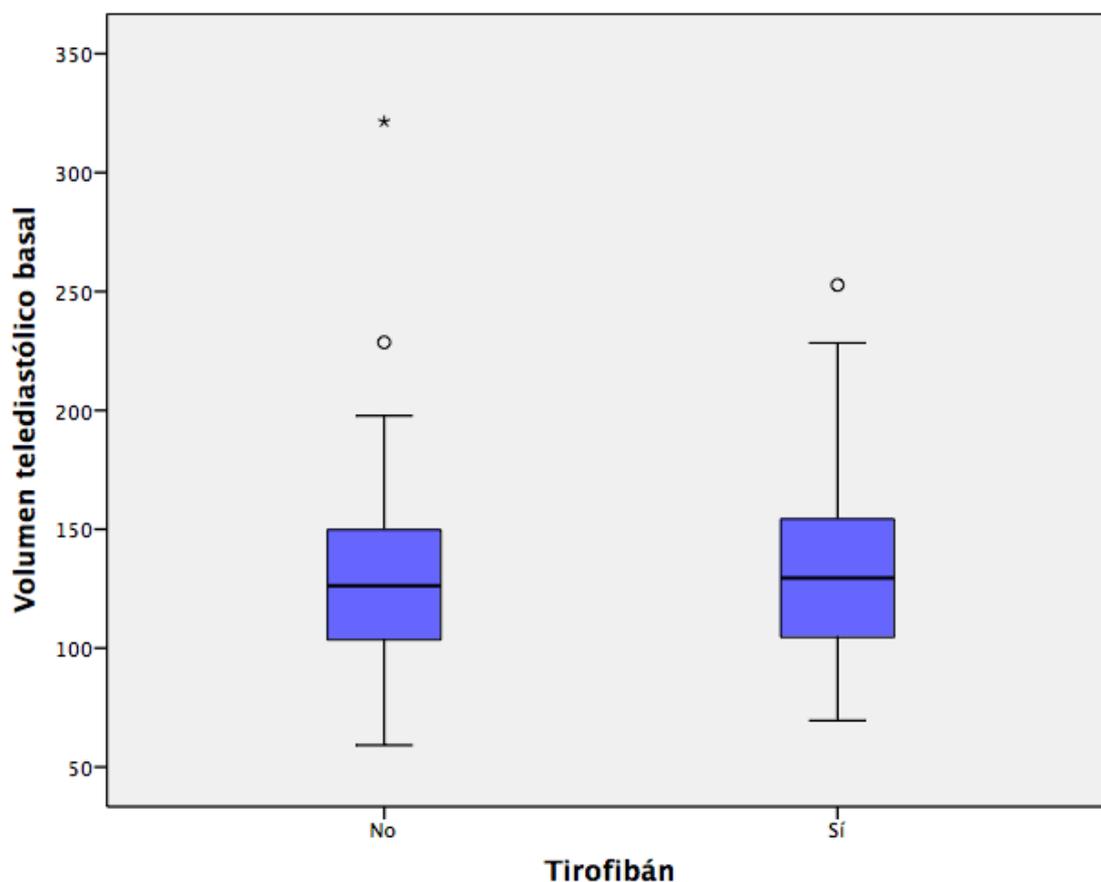


Figura 4.2. Volumen telediastólico en la ventriculografía basal.

Tabla 4.16. Volumen telediastólico en la ventriculografía basal de los pacientes estudiados. DS = desviación estándar. RIQ = rango intercuartílico. IC 95% = intervalo de confianza al 95%.

	Media $\pm$ DS	Rango	Mediana (RIQ)	IC 95%	P valor
<b>No tirofiban (n=126)</b>	129 $\pm$ 35	59 – 321	126 (103 – 150)	123 – 136	
<b>Tirofiban (n=120)</b>	133 $\pm$ 35	70 – 253	130 (104 – 155)	127 – 139	
<b>Total (n=246)</b>	131 $\pm$ 35	59 – 321	127 (104 – 151)	127 – 136	0,388

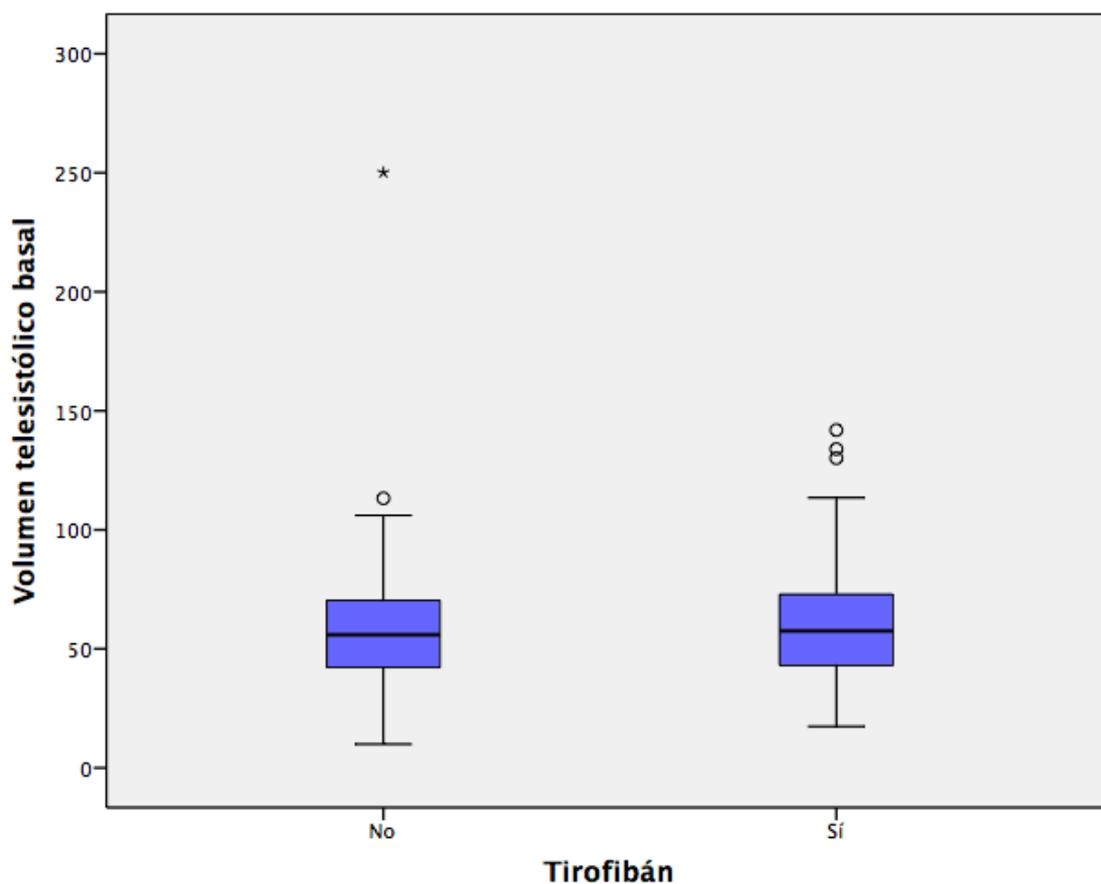


Figura 4.3. Volumen telesistólico en la ventriculografía basal.

Tabla 4.17. Volumen telesistólico en la ventriculografía basal en los pacientes de esta tesis. DS = desviación estándar. RIQ = rango intercuartílico. IC 95% = intervalo de confianza al 95%.

	Media $\pm$ DS	Rango	Mediana (RIQ)	IC 95%	P valor
<b>No tirofiban (n=126)</b>	59 $\pm$ 27	10 – 250	56 (42 – 71)	56 – 63	
<b>Tirofiban (n=120)</b>	60 $\pm$ 23	17 – 142	58 (43 – 73)	58 – 64	
<b>Total (n=246)</b>	59 $\pm$ 25	10 – 250	57 (42 – 72)	58 – 62	0,497

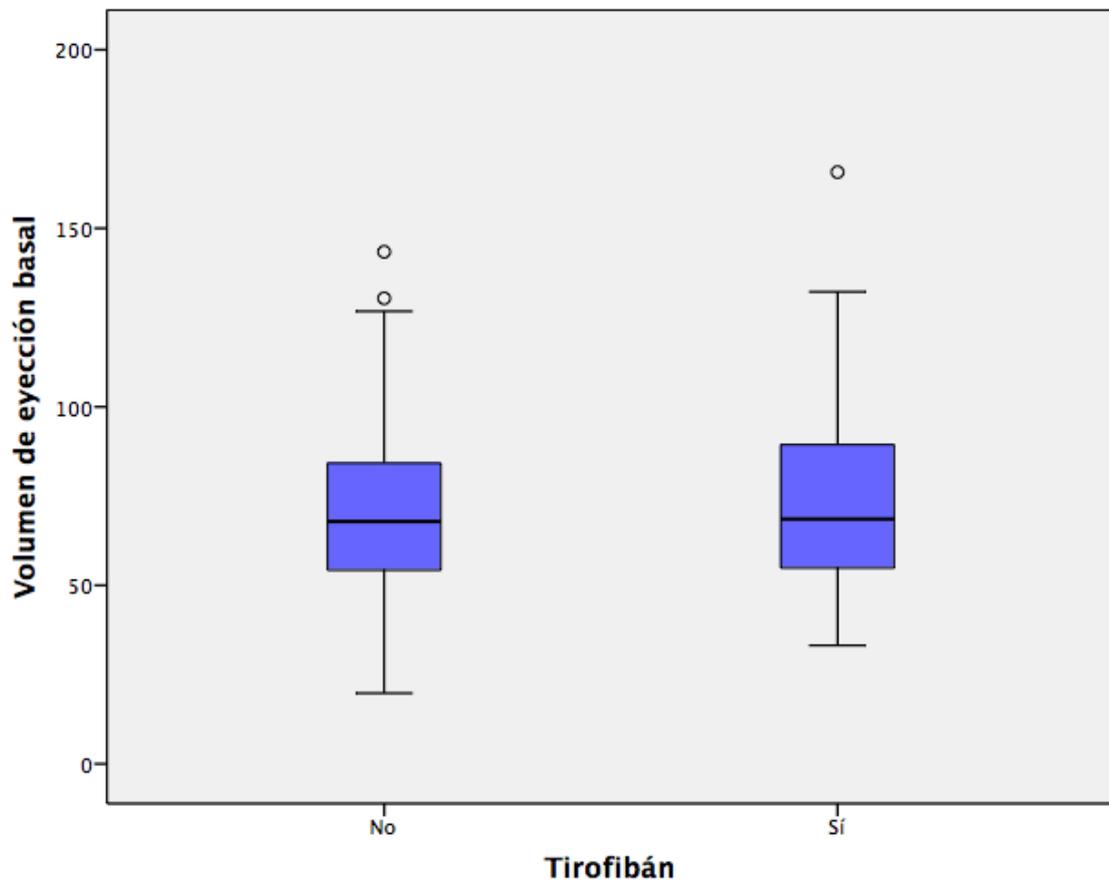


Figura 4.4. Volumen de eyección en la ventriculografía basal.

Tabla 4. 18 Volumen de eyección en la ventriculografía basal en los pacientes de esta tesis. DS = desviación estándar. RIQ = rango intercuartílico. IC 95% = intervalo de confianza al 95%.

	Media $\pm$ DS	Rango	Mediana (RIQ)	IC 95%	P valor
<b>No tirofiban (n=126)</b>	71 $\pm$ 21	20 - 143	68 (54 - 84)	67 - 75	
<b>Tirofiban (n=120)</b>	73 $\pm$ 24	33 - 166	69 (55 - 90)	69 - 77	
<b>Total (n=246)</b>	72 $\pm$ 23	20 - 166	68 (54 - 86)	69 - 75	0,728

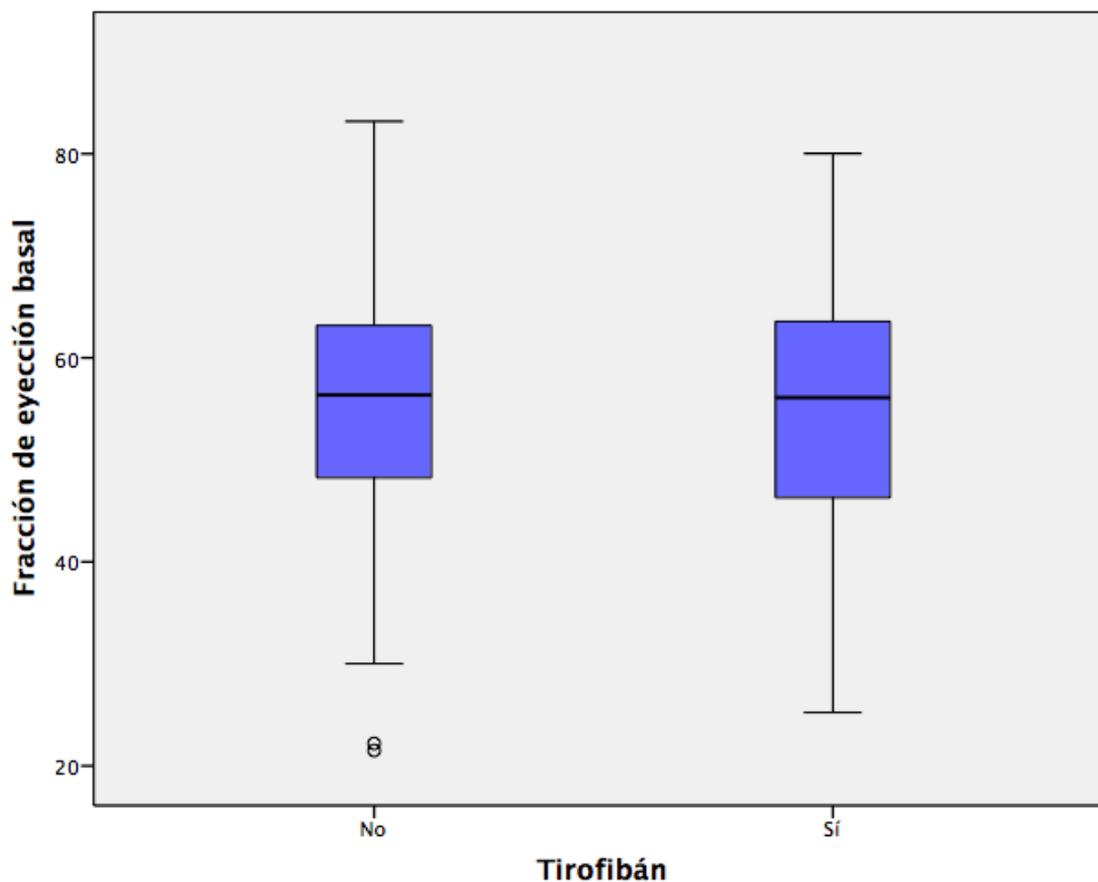


Figura 4.5. Fracción de eyección en la ventriculografía basal.

Tabla 4.19. Fracción de eyección en la ventriculografía basal en los pacientes de esta tesis. DS = desviación estándar. RIQ = rango intercuartílico. IC 95% = intervalo de confianza al 95%.

	Media $\pm$ DS	Rango	Mediana (RIQ)	IC 95%	P valor
<b>No tirofiban (n=126)</b>	55,3 $\pm$ 11,6	22 – 83	56,4 (48 – 63)	53,3 – 57,4	
<b>Tirofiban (n=120)</b>	55,2 $\pm$ 11,5	25 – 80	56,1 (46 – 64)	53,1 – 57,3	
<b>Total (n=246)</b>	55,3 $\pm$ 11,5	22 – 83	56,1 (48 – 63)	53,8 – 56,7	0,932

#### 4.2.3.3. DESCRIPCIÓN DE LA VENTRICULOGRAFÍA BASAL. FUNCIÓN VENTRICULAR SEGMENTARIA.

De los 39 infartos en los que la circunfleja fue la arteria responsable, 6 fueron infartos de localización lateral y el resto de localización inferior. En el análisis angiográfico de la función ventricular segmentaria hubo, por tanto, 138 infartos inferiores y 107 infartos anteriores.

La extensión de los infartos, medida según el número de cuerdas hipocinéticas, fue similar en ambos grupos de tratamiento (tabla 4.20.).

*Tabla 4.20. Extensión angiográfica del infarto en la ventriculografía basal en los pacientes de esta tesis. NC = número de cuerdas. Las cuerdas hipocinéticas son las que están 1 desviación estándar (DS) y las severamente hipocinéticas 2 DS por debajo de la normalidad.*

	<b>No tirofibán (n=124)</b>	<b>Tirofibán (n=120)</b>	<b>P valor</b>
<i>NC hipocinéticas</i>	23	24	
<i>Rango intercuartílico</i>	13 – 36	15 – 36	0,750
<i>NC con hipocinesia severa</i>	19	22	
<i>Rango intercuartílico</i>	10 – 32	10 – 33	0,529

Del mismo modo, la severidad angiográfica de los infartos, tanto por área de severidad, como por desnivel de hipocinesia, no fue significativamente diferente entre ambos grupos de tratamiento (tabla 4.21.).

Tabla 4.21. Severidad de las alteraciones de la contractilidad segmentaria en los pacientes de esta tesis. Área de severidad = desviación estándar (DS) media por cuerda en la región hipocinética. Máximo desnivel de hipocinesia = valor de la DS más baja en la zona analizada.

	No tirofibán (n=126)	Tirofibán (n=120)	P valor
Área de severidad	-1,33	-1,46	
Rango intercuartílico	-2,13 – -0,59	-2,27 – -0,67	0,603
Máximo desnivel de hipocinesia	-1,84	-1,93	
Rango intercuartílico	-2,21 – -1,53	-2,33 – -1,56	0,252

Tampoco hubo diferencias significativas en los índices de contractilidad regional, ni en los de la arteria responsable del infarto, ni en los de la arteria no responsable (tabla 4.22.).

Tabla 4.22. Índices de contractilidad regional en la ventriculografía basal de los pacientes de esta tesis. WMSI = Wall Motion Score Index. ARI = región de la arteria responsable del infarto. ANRI = región de la arteria no responsable del infarto.

	No tirofibán (n=124)	Tirofibán (n=119)	P valor
WMSI en la ARI	-1,34	-1,45	
Rango intercuartílico	-1,66 – -1,05	-1,80 – -0,97	0,638
WMSI en la ANRI	-0,91	-0,85	
Rango intercuartílico	-1,54 – -0,44	-1,38 – -0,40	0,442

#### 4.2.4. EVOLUCIÓN CLÍNICA.

De los pacientes a los que se realizó ventriculografía basal y de seguimiento, 19 pacientes (15,8%) del grupo que recibió tirofiban fueron rehospitalizados en el seguimiento, 10 durante el primer mes y 9 a lo largo de los siguientes 11 meses. En el grupo que no recibió tirofiban, hubo 16 rehospitalizaciones (12,7%), 5 durante el primer mes y 11 a lo largo de los siguientes 11 meses de seguimiento. El riesgo relativo (RR) para la rehospitalización fue de 1,25, con un intervalo de confianza de 0,67 a 2,31,  $p=0,702$ , para los pacientes tratados con tirofiban. El riesgo relativo para la rehospitalización en el primer mes fue de 2,1, con un intervalo de confianza de 0,94 a 5,97,  $p=0,164$ .

Dos pacientes (1,7%) del grupo tratado con tirofiban y tres (2,4%) del grupo no tratado con tirofiban tuvieron un nuevo infarto de miocardio (RR 1,43, con un intervalo de confianza de 0,24 a 8,40,  $p=0,395$ ).

En el grupo que recibió tirofiban, 10 pacientes (8,3%) necesitaron una nueva revascularización, que se realizó mediante angioplastia. Doce pacientes (9,5%) del grupo no tratado con tirofiban requirieron nueva revascularización, que en uno de los casos fue quirúrgica (RR 1,14, con un intervalo de confianza de 0,51 a 2,55,  $p=0,327$ ).

#### 4.2.5. DESCRIPCIÓN DEL CATETERISMO CARDIACO AL AÑO DE SEGUIMIENTO.

##### 4.2.5.1. DESCRIPCIÓN DE LA CORONARIOGRAFÍA DE SEGUIMIENTO.

La perfusión coronaria en el cateterismo de seguimiento a los 12 meses fue similar en ambos grupos de tratamiento y se describe en la tabla 4.23. Hubo en total 7 pacientes con cTFC= 100 (arteria sin perfusión de contraste en la marca distal), 3 en el grupo tratado con tirofibán y 4 en el grupo sin tirofibán. A 3 de ellos, uno del grupo de tratamiento sin tirofibán y dos del grupo con tirofibán, no se les había implantado *stent* y dos tenían ya una ausencia de reperfusión en el cateterismo cardiaco basal. Otros 3 pacientes habían sido sometidos a nueva revascularización, 2 por reinfarto y uno por angina de nueva aparición. Los 3 pertenecían al grupo de tratamiento sin tirofibán. El último paciente, tratado con tirofibán, tenía flujo TIMI 2 tras la angioplastia basal, con cTFC= 60.

Tabla 4.23. Perfusión coronaria a los 12 meses en los pacientes de esta tesis. TFG = TIMI flow grade; TMPG = TIMI myocardial perfusion grade; cTFC = corrected TIMI frame count.

	No tirofibán (n=126)	Tirofibán (n=120)	P valor
TFG	n=126	n=119	0,751
TIMI 0	2 (1,6%)	3 (2,5%)	
TIMI 1	1 (0,8%)	0 (0,0%)	
TIMI 2	1 (0,8%)	1 (0,8%)	
TIMI 3	122 (96,8%)	115 (96,6%)	

<i>TMPG</i>	n=122	n=116	0,746
<i>TMPG 0</i>	4 (3,3%)	4 (3,4%)	
<i>TMPG 1</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<i>TMPG 2</i>	4 (3,3%)	2 (1,7%)	
<i>TMPG 3</i>	114 (93,4%)	110 (94,8%)	
<i>cTFC</i>	16,5 (13,5 – 23,0)	16,5 (13,5 – 23,0)	0,654
<i>cTFC posadenosina</i>	14,0 (11,2 – 19,0)	14,0 (11,2 – 18,0)	0,861

#### 4.2.5.2. DESCRIPCIÓN DE LA VENTRICULOGRAFÍA DE SEGUIMIENTO. FUNCIÓN VENTRICULAR GLOBAL.

Los volúmenes cardiacos y fracción de eyección en la ventriculografía de seguimiento fueron similares al comparar los pacientes tratados con y sin tirofiban. El único hallazgo significativo, aunque no clínicamente relevante, fue la diferencia de volumen telediastólico entre ambos grupos de tratamiento (tablas 4.24. a 4.27. y figuras 4.6. a 4.9.).

Tabla 4.24. Volumen telediastólico en la ventriculografía de seguimiento. DS = desviación estándar. RIQ = rango intercuartílico. IC 95% = intervalo de confianza al 95%.

	<i>Media ± DS</i>	<i>Rango</i>	<i>Mediana (RIQ)</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P valor</i>
<b>No tirofiban (n=126)</b>	139 ± 51	61 – 371	133 (106 – 164)	130 – 148	
<b>Tirofiban (n=120)</b>	155 ± 56	51 – 431	148 (119 – 175)	145 – 165	
<b>Total (n=246)</b>	147 ± 54	51 – 431	139 (112 – 170)	140 – 154	0,014

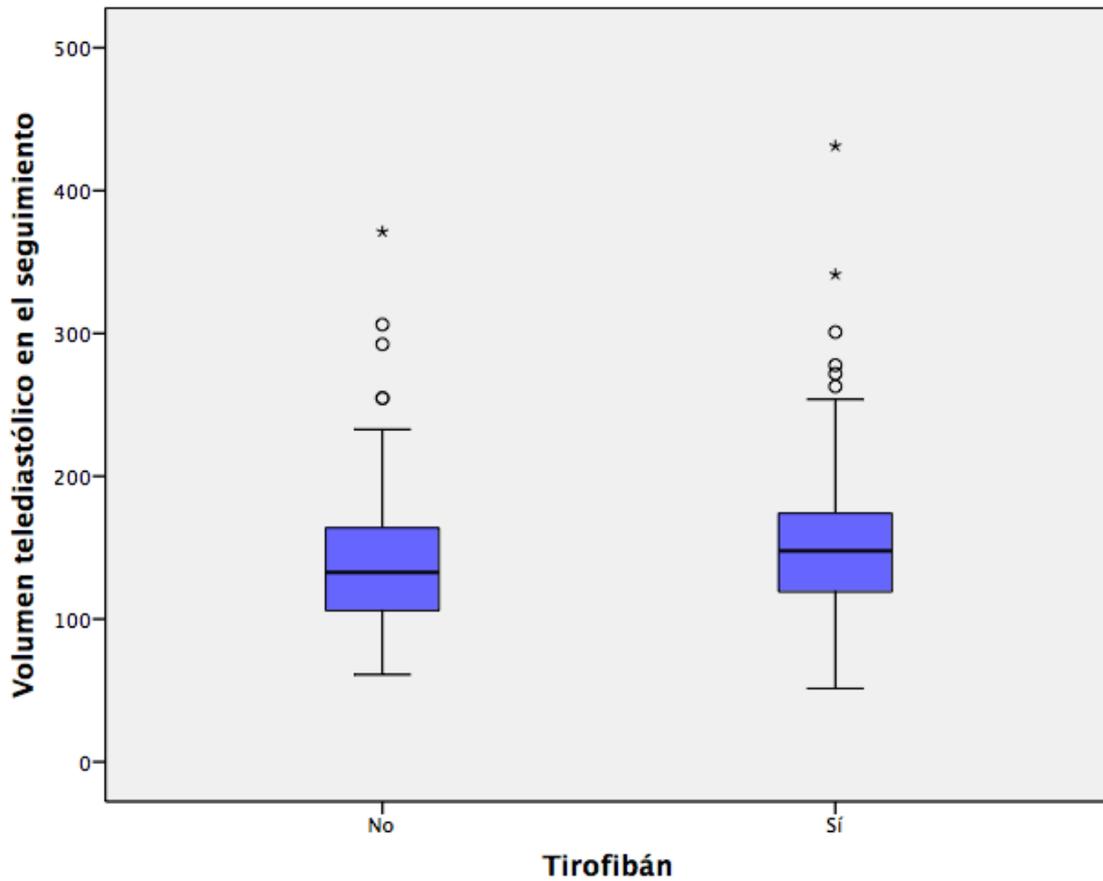


Figura 4.6. Volumen telediastólico en la ventriculografía de seguimiento.

Tabla 4.25. Volumen telesistólico en la ventriculografía de seguimiento. DS = desviación estándar. RIQ = rango intercuartílico. IC 95% = intervalo de confianza al 95%.

	Media $\pm$ DS	Rango	Mediana (RIQ)	IC 95%	P valor
<b>No tirofiban (n=126)</b>	57 $\pm$ 37	16 – 308	48 (33 – 71)	50 – 63	
<b>Tirofiban (n=120)</b>	64 $\pm$ 42	13 – 287	53 (38 – 78)	57 – 72	
<b>Total (n=246)</b>	60 $\pm$ 40	13 – 307	49 (35 – 75)	55 – 65	0,126

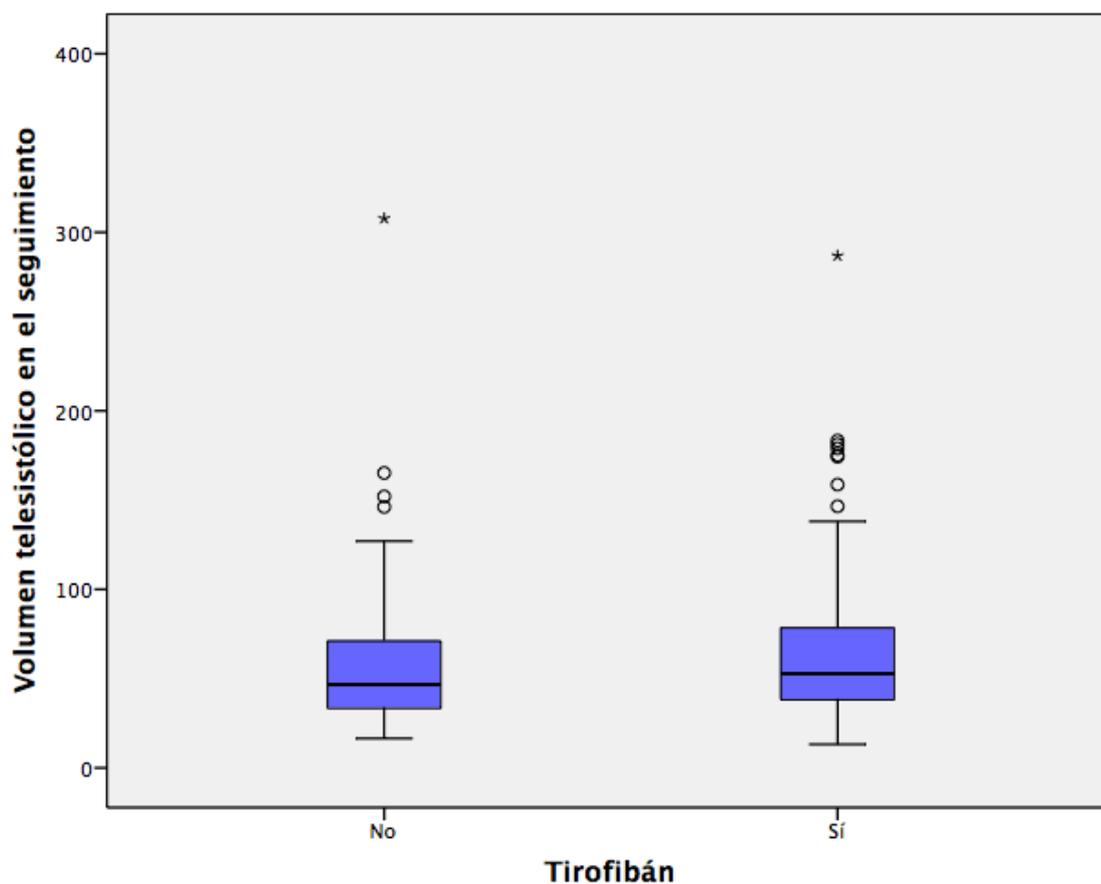


Figura 4.7. Volumen telesistólico en la ventriculografía de seguimiento.

Tabla 4.26. Volumen de eyección en la ventriculografía de seguimiento. DS = desviación estándar. RIQ = rango intercuartílico. IC 95% = intervalo de confianza al 95%.

	Media $\pm$ DS	Rango	Mediana (RIQ)	IC 95%	P valor
<b>No tirofiban (n=126)</b>	83 $\pm$ 30	22 – 213	81 (64 – 98)	78 – 89	
<b>Tirofiban (n=120)</b>	90 $\pm$ 29	35 – 176	88 (68 – 110)	85 – 96	
<b>Total (n=246)</b>	87 $\pm$ 29	22 – 213	84 (65 – 104)	83 – 90	0,055

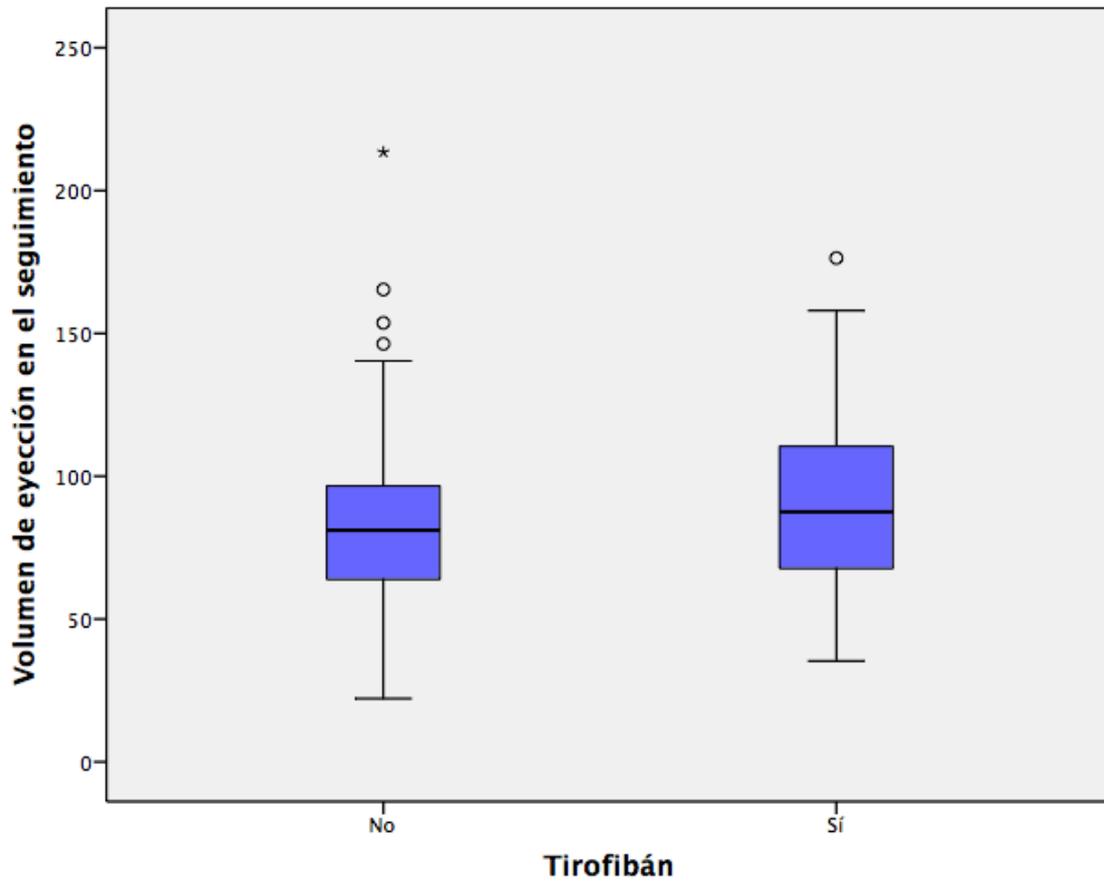


Figura 4.8. Volumen de eyección en la ventriculografía de seguimiento.

Tabla 4.27. Fracción de eyección en la ventriculografía de seguimiento. DS = desviación estándar. RIQ = rango intercuartílico. IC 95% = intervalo de confianza al 95%.

	Media $\pm$ DS	Rango	Mediana (RIQ)	IC 95%	P valor
<b>No tirofibán (n=126)</b>	60,8 $\pm$ 13,2	17 – 88	62,4 (53 – 70)	58,4 – 63,1	
<b>Tirofibán (n=120)</b>	60,6 $\pm$ 13,7	23 – 87	61,5 (50 – 71)	58,1 – 63,1	
<b>Total (n=246)</b>	60,7 $\pm$ 13,4	17 – 88	62,2 (52 – 70)	59,0 – 62,4	0,914

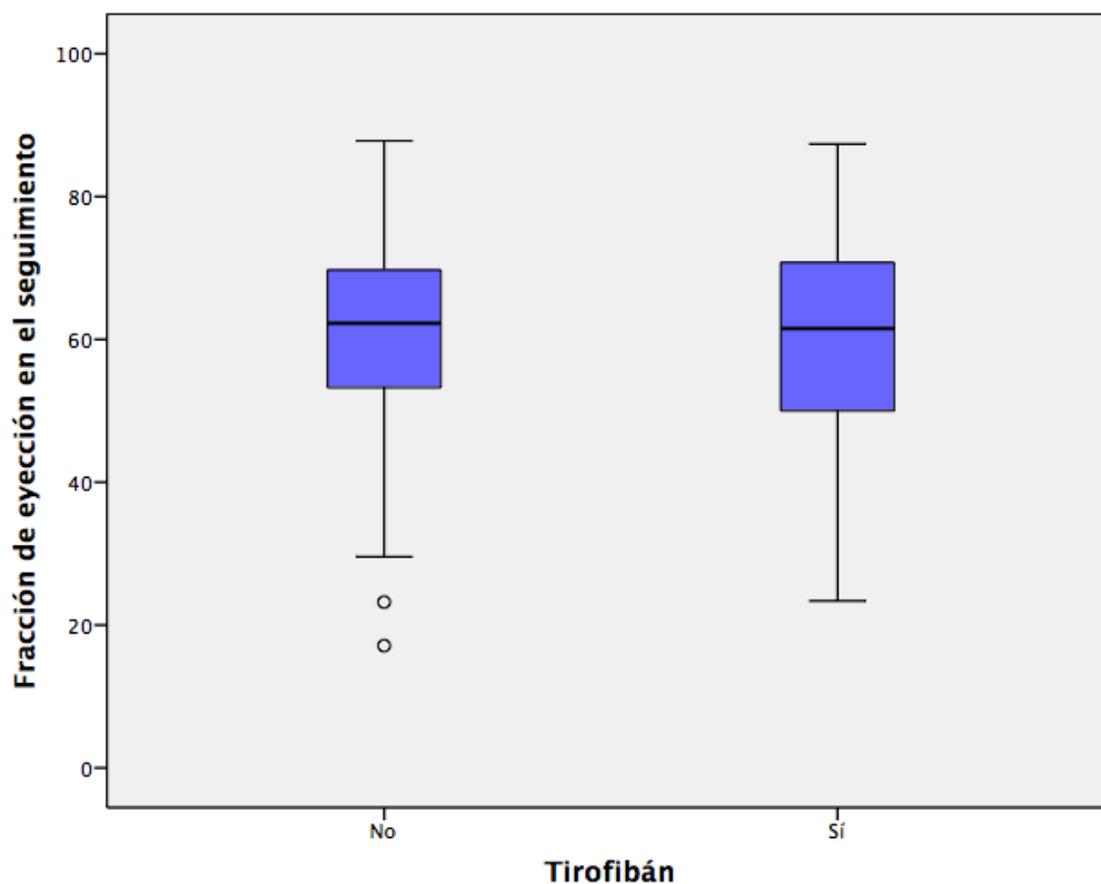


Figura 4.9. Fracción de eyección en la ventriculografía de seguimiento.

#### 4.2.5.3. DESCRIPCIÓN DE LA VENTRICULOGRAFÍA DE SEGUIMIENTO. FUNCIÓN VENTRICULAR SEGMENTARIA.

No hubo diferencias significativas en la extensión de miocardio infartado, medido según el número de cuerdas hipocinéticas, entre los dos grupos de tratamiento a los 12 meses de seguimiento (tabla 4.28.).

#### 4. Resultados

Tabla 4.28. Extensión angiográfica del infarto en la ventriculografía de seguimiento. NC = número de cuerdas. Las cuerdas hipocinéticas son las que están 1 desviación estándar y las severamente hipocinéticas 2 desviaciones estándar por debajo de la normalidad.

	No tirofibán (n=124)	Tirofibán (n=120)	P valor
NC hipocinéticas	23	24	
Rango intercuartílico	13 – 36	15 – 36	0,217
NC con hipocinesia severa	19	22	
Rango intercuartílico	10 – 32	10 – 33	0,533

La severidad angiográfica de las regiones hipocinéticas, tanto por área de severidad, como por desnivel de hipocinesia, fue similar en ambos grupos de tratamiento (tabla 4.29.).

Tabla 4.29. Severidad de las alteraciones de la contractilidad segmentaria en la ventriculografía de seguimiento. Área de severidad = desviación estándar (DS) media por cuerda en la región hipocinética. Máximo desnivel de hipocinesia = valor de la DS más baja en la zona analizada.

	No tirofibán (n=126)	Tirofibán (n=120)	P valor
Área de severidad	-0,86	-1,03	
Rango intercuartílico	-1,90 – 0,00	-1,75 – 0,00	0,880
Máximo desnivel de hipocinesia	-1,63	-1,62	
Rango intercuartílico	-2,06 – -1,22	-1,96 – -1,29	0,951

Del mismo modo, tampoco se hallaron diferencias significativas en los índices de contractilidad regional de la arteria responsable del infarto, ni de la arteria no responsable (tabla 4.30.).

Tabla 4.30. Índices de contractilidad regional en la ventriculografía de seguimiento. WMSI = Wall Motion Score Index. ARI = región de la arteria responsable del infarto. ANRI = región de la arteria no responsable del infarto.

	No tirofibrán (n=124)	Tirofibrán (n=119)	P valor
WMSI en la ARI	-0,96	-0,92	
Rango intercuartílico	-1,49 – -0,39	-1,55 – -0,40	0,938
WMSI en la ANRI	-0,65	-0,67	
Rango intercuartílico	-1,07 – -0,22	-1,10 – -0,13	0,941

### 4.3. COMPARACIÓN ENTRE LA FUNCIÓN VENTRICULAR BASAL Y AL AÑO DE SEGUIMIENTO.

#### 4.3.1. COMPARACIÓN ENTRE LA CORONARIOGRAFÍA BASAL Y AL AÑO DE SEGUIMIENTO.

La diferencia en el incremento de TFG no fue significativa entre los pacientes tratados con o sin tirofibrán (p=0,803).

Sí hubo diferencias significativas entre la permeabilidad coronaria medida por TFG en la coronariografía basal (antes de la angioplastia posfibrinólisis) y la

coronariografía de seguimiento a 12 meses ( $p=0,000$ , tanto analizando ambos grupos de tratamiento por separado, como en el global de población estudiada).

Sin embargo, la diferencia de permeabilidad entre la coronariografía tras la angioplastia y el estudio de seguimiento no fue significativa en ninguno de los dos grupos ( $p=0,247$  en los tratados con tirofibrán y  $p=0,801$  en los no tratados con tirofibrán).

Se observó, por lo tanto, que el mayor incremento en la permeabilidad coronaria se consiguió con la realización de la angioplastia y que era independiente del uso o no de tirofibrán (figuras 4.10. y 4.11.).

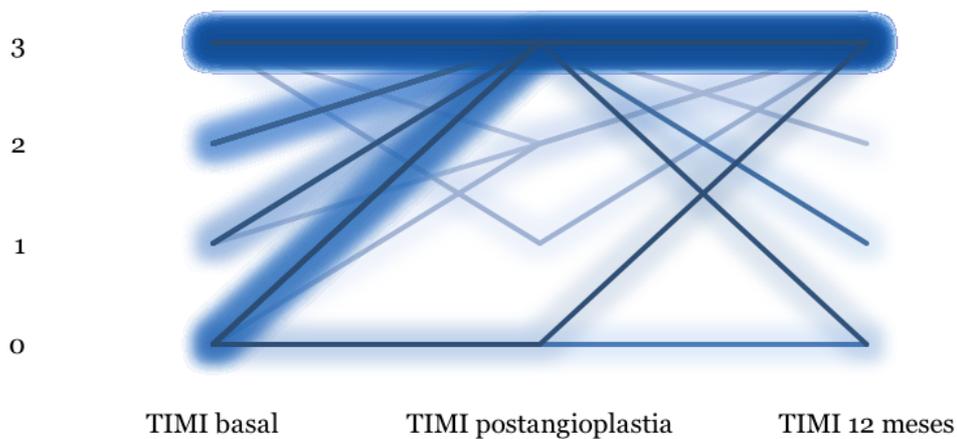
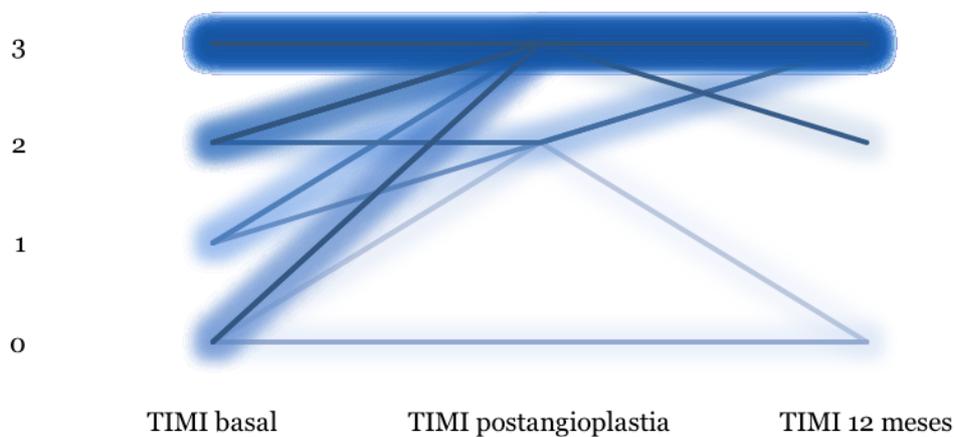


Figura 4.10. Evolución del grado de permeabilidad coronaria TFG en los pacientes del grupo de tratamiento sin tirofibrán.



*Figura 4.11. Evolución del grado de permeabilidad coronaria TFG en los pacientes del grupo de tratamiento con tirofiban.*

De la misma manera, el incremento de TMPG no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento con o sin tirofiban ( $p=0,711$ ).

Sí hubo diferencias significativas a favor de la mejoría en el TMPG entre la perfusión en la angiografía basal y en la de seguimiento ( $p=0,002$ ), a expensas del incremento en el grupo tratado con tirofiban que sí fue significativo ( $p=0,002$ ), mientras que no lo fue en el grupo no tratado con tirofiban ( $p=0,176$ ) (figuras 4.12. y 4.13.).

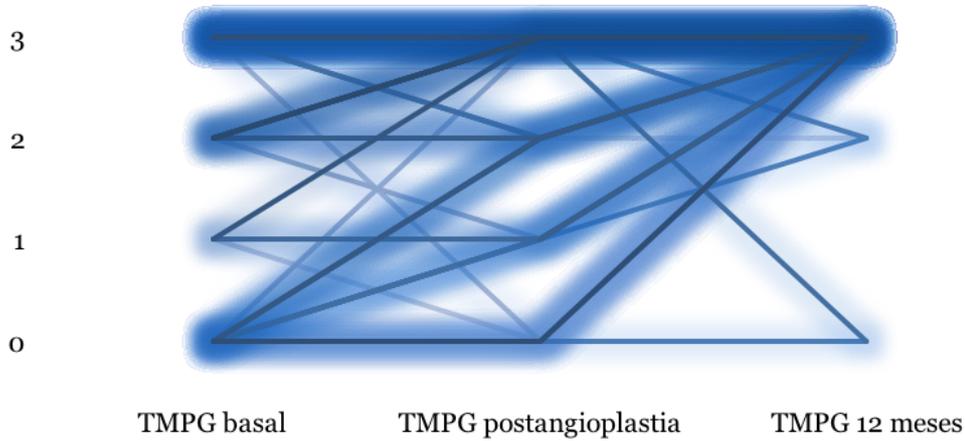


Figura 4.12. Evolución del grado de perfusión miocárdica TMPG en los pacientes del grupo de tratamiento sin tirofiban.

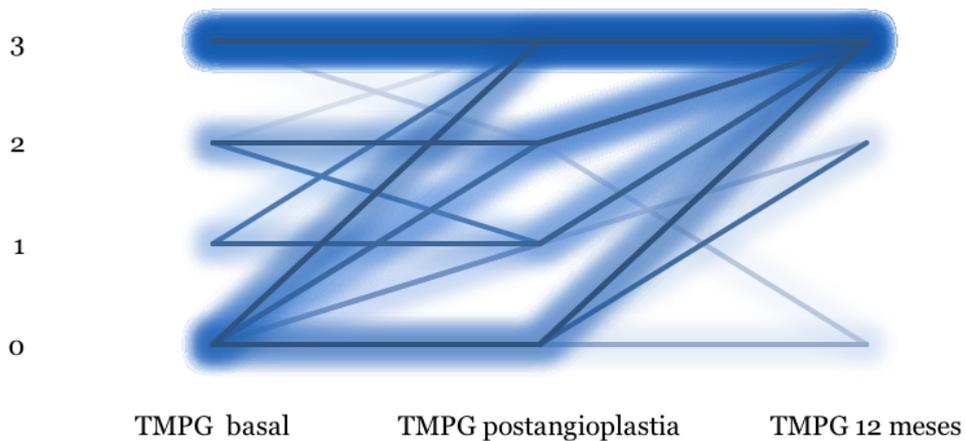


Figura 4.13. Evolución del grado de perfusión miocárdica TMPG en los pacientes del grupo de tratamiento con tirofiban.

El incremento del cTFC fue similar en ambos grupos de tratamiento ( $p=0,698$ ), aunque sí hubo un descenso significativo en el número de fotogramas que tardaba el contraste en rellenar la arteria ( $p=0,000$ ) entre el estudio basal y

de seguimiento, con una mediana de 3 fotogramas menos en el grupo que no se trató con tirofibrán ( $p=0,000$ ) y de 3,5 fotogramas menos en el grupo que sí recibió tirofibrán ( $p=0,000$ ).

Tabla 4. 31. Diferencias en la perfusión coronaria entre el cateterismo basal y el de seguimiento a 12 meses.

	No tirofibrán (n=126)	Tirofibrán (n=120)	P valor
<i>TFG</i>	n=120	n=113	0,803
-3	1 (0,8%)	0 (0,0%)	
-2	1 (0,8%)	1 (0,9%)	
-1	1 (0,8%)	1 (0,9%)	
0	112 (93,3%)	107 (94,7%)	
1	3 (2,5%)	4 (3,5%)	
2	1 (0,8%)	0 (0,0%)	
3	1 (0,8%)	0 (0,0%)	
<i>TMPG</i>	n=109	n=105	0,711
-3	1 (0,9%)	0 (0,0%)	
-2	0 (0,0%)	1 (1,0%)	
-1	1 (0,9%)	0 (0,0%)	
0	70 (64,2%)	68 (64,8%)	
1	15 (13,8%)	18 (17,1%)	
2	11 (10,1%)	10 (9,5%)	
3	11 (10,1%)	8 (7,6%)	
<i>cTFC</i>	-3,0 (-9,1 – 3,0)	-3,5 (-8,2 – 1,5)	0,698
<i>cTFC posadenosina</i>	-2,0 (-5,4 – 1,0)	-3,0 (-7,6 – 0,0)	0,192

Tampoco hubo diferencias significativas entre grupos de tratamiento para el cTFC tras adenosina ( $p=0,192$ ), aunque sí las hubo entre la angiografía basal y del seguimiento en ambos grupos ( $p=0,000$ ) con una mediana de 2 fotogramas menos en el grupo no tratado con tirofiban ( $p=0,000$ ) y de 3 fotogramas menos en el grupo de tirofiban ( $p=0,000$ ) (tabla 4.31.).

#### **4.3.2. COMPARACIÓN ENTRE LA VENTRICULOGRAFÍA BASAL Y AL AÑO DE SEGUIMIENTO. FUNCIÓN VENTRICULAR GLOBAL.**

Los incrementos en los volúmenes cardiacos y en la fracción de eyección fueron similares al comparar los pacientes tratados con tirofiban y los no tratados con tirofiban.

Como ya se comentó en la descripción de las ventriculografías basal y de seguimiento, se observó una diferencia significativa en el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo al año del infarto, que no había en el estudio basal, entre los pacientes de ambos grupos de tratamiento. En consecuencia, el incremento del volumen telediastólico también fue significativamente diferente entre ambos grupos ( $p=0,046$ ), aunque con una amplia dispersión de la medida de dicho incremento.

La diferencia de volumen telediastólico entre el estudio basal y de seguimiento a 12 meses sí fue significativa, tanto en el global de la población ( $p=0,000$ ), como al analizar ambos grupos de tratamiento por separado ( $p=0,000$  en los pacientes que recibieron tirofiban y  $p=0,025$  en los que no lo recibieron) (figura 4.14. y tabla 4.32.).

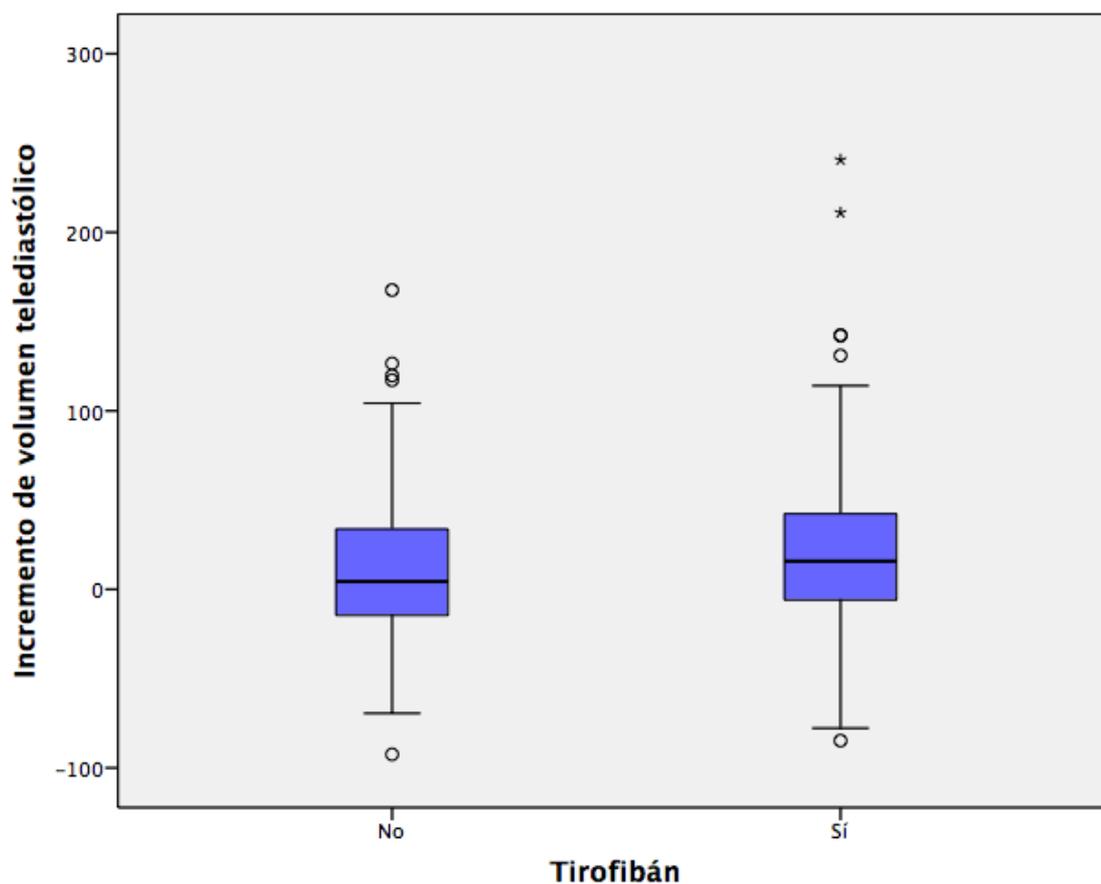


Figura 4.14. Incremento de volumen telediastólico entre la ventriculografía basal y la de seguimiento a los 12 meses.

Tabla 4.32. Incremento de volumen telediastólico entre la ventriculografía basal y la de seguimiento a los 12 meses.

	Media $\pm$ DS	Rango	Mediana (RIQ)	IC 95%	P valor
<b>No tirofiban (n=126)</b>	10,5 $\pm$ 40,0	-92 - 168	4,4 (-15,1 - 33,8)	3,4 - 17,5	
<b>Tirofiban (n=120)</b>	21,6 $\pm$ 50,8	-85 - 241	15,8 (-6,1 - 42,9)	12,5 - 30,8	
<b>Total (n=246)</b>	15,9 $\pm$ 45,8	-85 - 241	10,7 (-11,7 - 39,7)	10,2 - 21,7	0,046

El volumen telesistólico no varió significativamente al comparar la ventriculografía basal con la de seguimiento, ni de forma global ( $p=0,181$ ), ni al analizar en cada grupo de tratamiento por separado ( $p=0,921$  para el grupo de tratamiento con tirofibán y  $p=0,077$  para el grupo sin tirofibán). La diferencia de la variación entre ambos grupos de tratamiento tampoco fue significativa ( $p=0,308$ ) (figura 4.15. y tabla 4.33.).

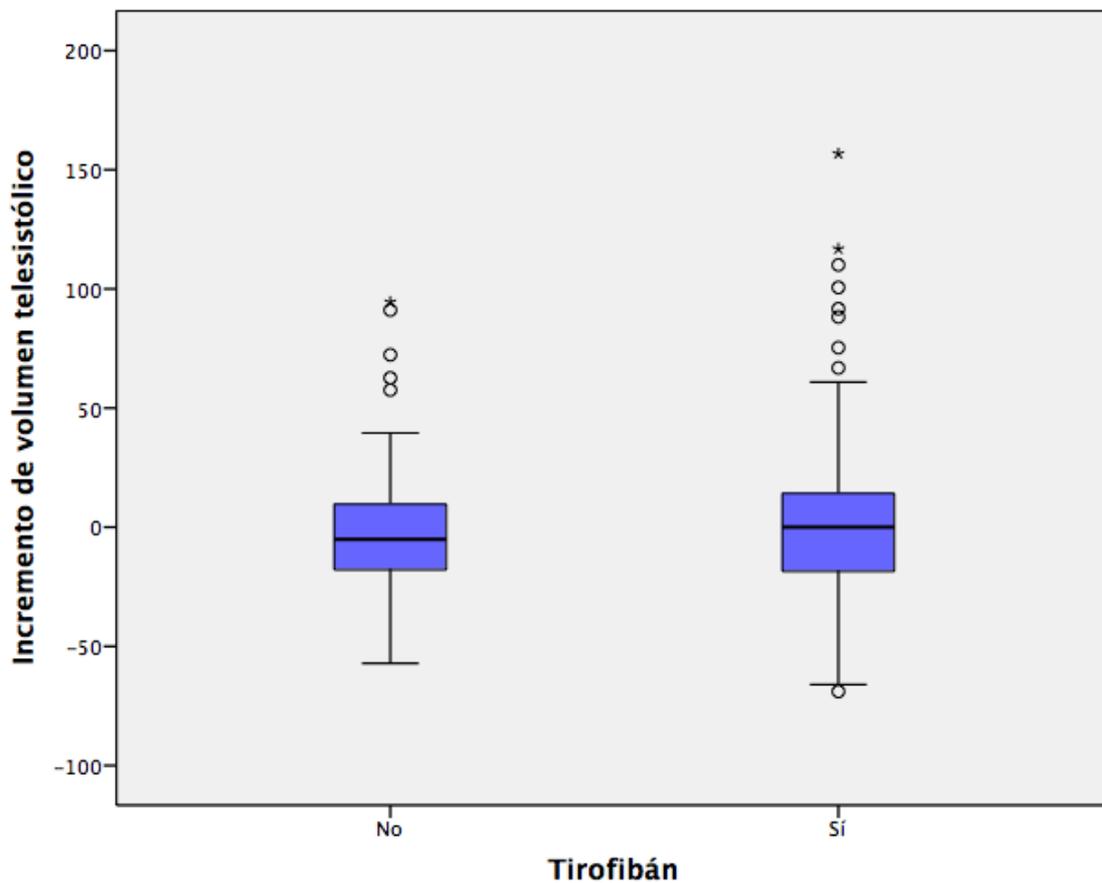


Figura 4. 15. Incremento de volumen telesistólico entre la ventriculografía basal y de seguimiento a los 12 meses.

Tabla 4.33. Incremento de volumen telesistólico entre la ventriculografía basal y la de seguimiento a los 12 meses.

	Media $\pm$ DS	Rango	Mediana (RIQ)	IC 95%	P valor
<b>No tirofibán (n=126)</b>	-2,0 $\pm$ 26,2	-57 – 94	-5,1 (-18,1 – 9,9)	-6,6 – 2,6	
<b>Tirofibán (n=120)</b>	4,1 $\pm$ 35,2	-69 – 157	0,0 (-18,7 – 14,5)	-2,2 – 10,5	
<b>Total (n=246)</b>	1,0 $\pm$ 31,0	-69 – 157	-2,5 (-18,4 – 11,8)	-2,9 – 4,9	0,308

El volumen de eyección del ventrículo izquierdo mejoró en el global de la población estudiada, pasando de 71,8 mL  $\pm$  22,9 a 86,7 mL  $\pm$  29,8 (p=0,000). Esta diferencia fue significativa para ambos grupos de tratamiento analizados por separado. Los pacientes tratados con tirofibán incrementaron su volumen de eyección de 70,7 mL  $\pm$  21,3 a 83,2 mL  $\pm$  30,4 (p=0,000) y los que no recibieron tirofibán lo incrementaron de 73,0 mL  $\pm$  24,5 a 90,5 mL  $\pm$  28,9 (p=0,000).

La diferencia de incremento no fue, sin embargo, significativamente diferente entre ambos grupos de tratamiento (p=0,179), aunque sí se observó una tendencia a un mayor incremento en los pacientes tratados con tirofibán (figura 4.16. y tabla 4.34.).

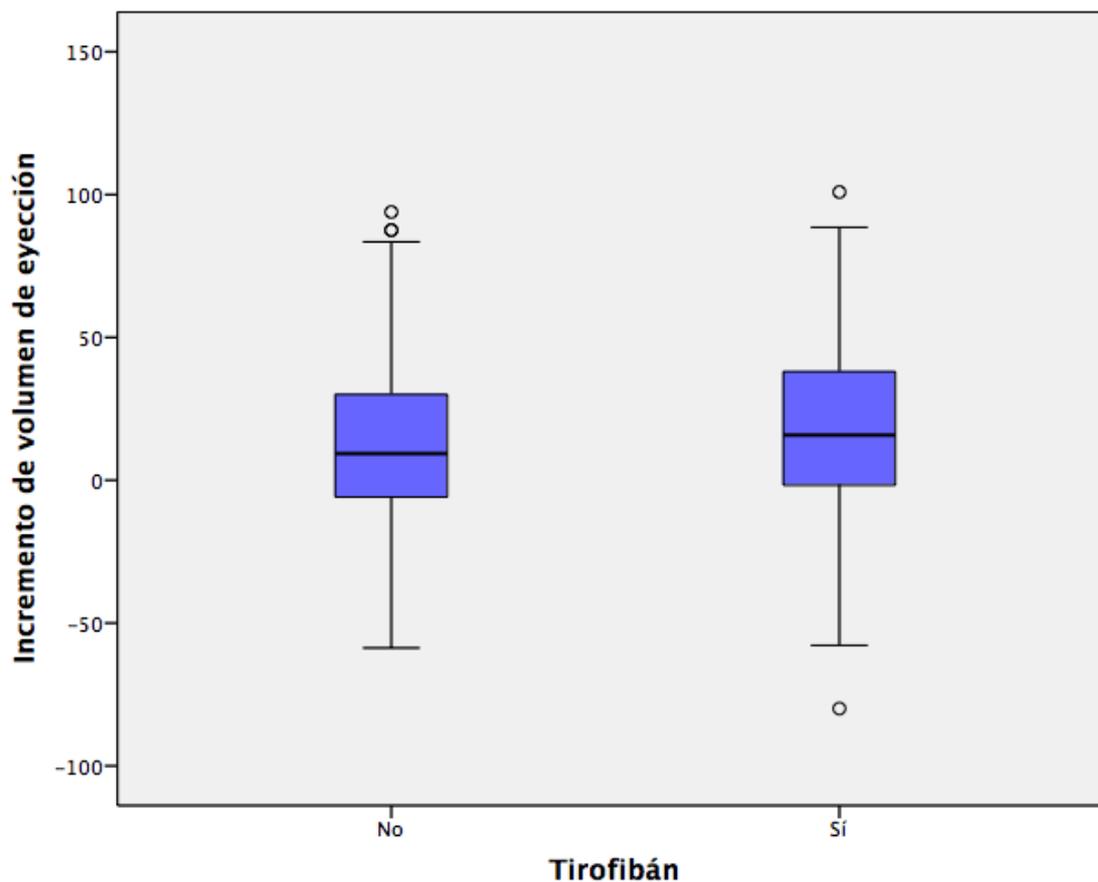


Figura 4.16. Incremento de volumen de eyeción entre la ventriculografía basal y la de seguimiento a 12 meses.

Tabla 4.34. Incremente de volumen de eyeción entre la ventriculografía basal y la de seguimiento a 12 meses.

	Media $\pm$ DS	Rango	Mediana (RIQ)	IC 95%	P valor
<b>No tirofiban (n=126)</b>	12,4 $\pm$ 28,4	-59 - 94	9,3 (-5,9 - 30,1)	7,4 - 17,4	
<b>Tirofiban (n=120)</b>	17,5 $\pm$ 30,4	-80 - 101	15,8 (-2,0 - 38,1)	12,0 - 23,0	
<b>Total (n=246)</b>	14,9 $\pm$ 29,5	-80 - 101	13,2 (-4,2 - 35,1)	11,2 - 18,6	0,179

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se incrementó de forma significativa en el global de la población estudiada, pasando de  $55,3\% \pm 11,5$  a  $60,8\% \pm 3,4$  ( $p=0,000$ ). Como ya vimos en la descripción de las ventriculografías basal y de seguimiento a 12 meses, la fracción de eyección no presentaba diferencias entre ambos grupos de tratamiento, ni en unas ni en otras, por lo que el incremento tampoco fue significativamente diferente entre ellos ( $p=0,971$ ) (figura 4.17. y tabla 4.35.).

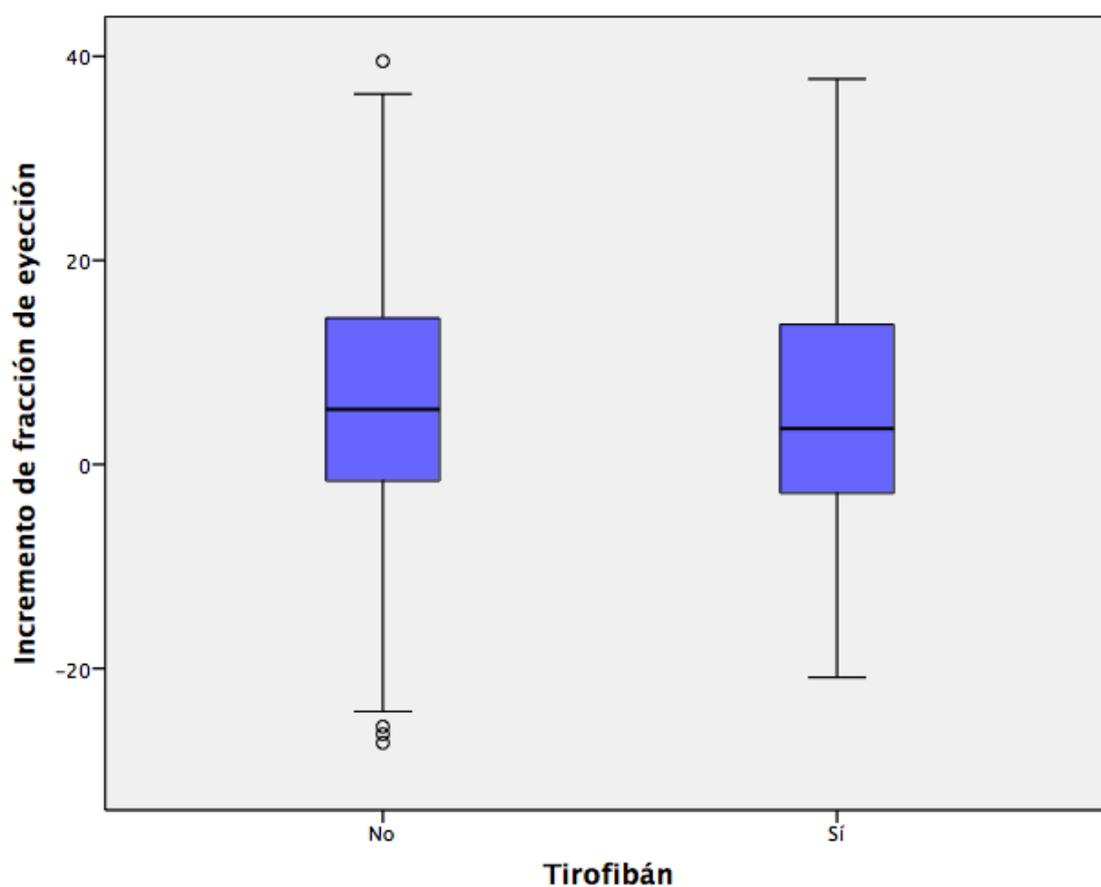


Figura 4.17. Incremento de fracción de eyección entre la ventriculografía basal y la de seguimiento a los 12 meses.

Tabla 4. 35. Incremento de fracción de eyección entre la ventriculografía basal y la de seguimiento a los 12 meses.

	Media $\pm$ DS	Rango	Mediana (RIQ)	IC 95%	P valor
<b>No tirofibán (n=126)</b>	5,4 $\pm$ 13,3	-27,3 – 39,5	5,4 (-1,8 – 14,3)	3,1 – 7,8	
<b>Tirofibán (n=120)</b>	5,4 $\pm$ 12,3	-20,9 – 37,8	3,5 (-2,9 – 13,7)	3,2 – 7,6	
<b>Total (n=246)</b>	5,4 $\pm$ 12,8	-27,3 – 39,5	4,7 (-2,4 – 13,9)	3,8 – 7,0	0,971

Al analizar la variable fracción de eyección categorizada como normal ( $\geq 54,53\%$ ) y no normal ( $< 54,33\%$ ), se observó igualmente una mejoría de la fracción de eyección al cabo de 12 meses en relación con el estudio basal, aunque siguió sin ser diferente entre el grupo tratado con tirofibán y el no tratado con tirofibán. 52 pacientes de los 107 (48,6%) que presentaban fracción de eyección deprimida en la ventriculografía basal la normalizaron al cabo de 1 año, mientras que 17 de los 139 (12,2%) que presentaban fracción de eyección normal la deterioraron. El riesgo relativo de estos cambios al comparar el grupo de tratamiento con tirofibán con el que no recibió tirofibán fue de 1,09, con un intervalo de confianza al 95% de 0,48 a 2,49,  $p=0,839$ .

Tampoco se hallaron diferencias significativas en el incremento de la fracción de eyección entre ambos grupos de tratamiento al ajustar por edad, sexo, tipo de *stent*, presencia de diabetes mellitus, hábito tabáquico, tiempo de evolución o localización del infarto (tabla 4.36.).

Tabla 4.36 Evolución de la fracción de eyección ajustada por posibles variables de confusión.

	<b>No tirofibán (n=126)</b>	<b>Tirofibán (n=120)</b>	<b>P valor</b>
<i>Edad</i>			
≥ 75 años (n=29)	7,6 ± 14,2	3,9 ± 13,4	0,494
< 75 años (n=217)	5,1 ± 13,2	5,5 ± 12,2	0,796
<i>Sexo</i>			
Varón (n=204)	5,2 ± 13,2	5,3 ± 12,7	0,953
Mujer (n=42)	6,6 ± 13,8	6,2 ± 9,1	0,925
<i>Tipo de stent</i>			
Convencional	6,3 ± 14,4	4,8 ± 11,2	0,524
Farmacoadactivo	4,6 ± 12,3	5,9 ± 13,3	0,563
<i>Diabetes mellitus</i>			
Sí (n=44)	3,3 ± 15,0	5,8 ± 12,0	0,568
No (n=202)	6,0 ± 12,9	5,3 ± 12,4	0,690
<i>Hábito tabáquico</i>			
Fumador	5,6 ± 12,8	8,3 ± 12,6	0,248
No fumador	5,3 ± 13,9	2,4 ± 11,3	0,217
<i>Tiempo de evolución</i>			
≤ 120 minutos	6,3 ± 11,6	6,7 ± 13,2	0,879
120-240 minutos	5,2 ± 14,9	2,9 ± 10,9	0,436
> 240 minutos	3,5 ± 14,7	6,1 ± 12,0	0,521
<i>Localización</i>			
Anterior	6,9 ± 13,3	8,6 ± 14,2	0,567
No anterior	4,6 ± 13,3	3,3 ± 10,4	0,519

### 4.3.3. COMPARACIÓN ENTRE LA VENTRICULOGRAFÍA BASAL Y AL AÑO DE SEGUIMIENTO. FUNCIÓN VENTRICULAR SEGMENTARIA.

La extensión de miocardio infartado, medida por el número de cuerdas (porcentaje circunferencial) con contractilidad reducida en una y dos desviaciones estándar, mejoró en el estudio de seguimiento (tabla 4.37.).

Tabla 4.37. Variación de la extensión angiográfica del infarto entre la ventriculografía basal y la de seguimiento a 12 meses.

	No tirofibán (n=118)	Tirofibán (n=114)	P valor
<i>NC hipocinéticas</i>	-5	-6	
<i>Rango intercuartílico</i>	-18 – 5	-17 – 3	0,597
<i>NC con hipocinesia severa</i>	-7	-7	
<i>Rango intercuartílico</i>	-22 – 0	-20 – 2	0,946

El número de cuerdas hipocinéticas se redujo en una mediana de 5 cuerdas (5% del borde endocárdico) en los pacientes no tratados con tirofibán ( $p=0,000$ ) y de 6 cuerdas (6% del borde endocárdico) en los pacientes que sí recibieron tratamiento con tirofibán ( $p=0,000$ ), al año de seguimiento. Esta disminución en el número de cuerdas hipocinéticas no fue diferente entre los dos grupos de tratamiento ( $p=0,597$ ).

La reducción en el número de cuerdas severamente hipocinéticas al cabo de los 12 meses fue de 7 cuerdas (7% del contorno endocárdico) tanto en el grupo de

tirofibán ( $p=0,000$ ) como en el de no tirofibán ( $p=0,000$ ), aunque sin diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0,946$ ) (tabla 4.38.).

Tabla 4.38. Incremento de la severidad de las alteraciones de la contractilidad segmentaria entre la ventriculografía basal y la de seguimiento a 12 meses.

	<b>No tirofibán (n=118)</b>	<b>Tirofibán (n=114)</b>	<b>P valor</b>
<i>Área de severidad</i>	0,55	0,48	
<i>Rango intercuartílico</i>	-0,59 – 1,66	-0,35 – 1,45	0,644
<i>Máximo desnivel de hipocinesia</i>	0,26	0,28	
<i>Rango intercuartílico</i>	-0,14 – 0,84	-0,09 – 0,78	0,454

El área de severidad, que mide la desviación estándar media de la contractilidad por cuerda hipocinética, mejoró de forma significativa al comparar la ventriculografía basal con la de seguimiento ( $p=0,000$ ), tanto en el grupo tratado con tirofibán ( $p=0,000$ ) como en el no tratado ( $p=0,007$ ), sin embargo, dicha mejoría no fue diferente entre ambos grupos ( $p=0,644$ ).

El máximo desnivel de hipocinesia, que indica el valor de la cuerda más hipocinética, mejoró significativamente entre la ventriculografía basal y la de seguimiento a 12 meses ( $p=0,000$ ), tanto en el grupo que recibió tirofibán ( $p=0,000$ ) como en el que no lo recibió ( $p=0,000$ ), aunque la diferencia de la variación entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa ( $p=0,454$ ).

Tabla 4.39. Incremento de los índices de contractilidad regional entre la ventriculografía basal y la de seguimiento.

	No tirofibrán (n=124)	Tirofibrán (n=119)	P valor
<i>WMSI en la ARI</i>	0,24	0,18	
<i>Rango intercuartílico</i>	-0,02 – 1,01	-0,07 – 0,59	0,552
<i>WMSI en la ANRI</i>	0,27	0,18	
<i>Rango intercuartílico</i>	0,00 – 1,09	-0,06 – 0,58	0,319

El índice de contractilidad regional (WMSI) de la arteria responsable del infarto, que indica la contractilidad media del 50% de las cuerdas más hipocinéticas de dicha región, se incrementó significativamente ( $p=0,000$ ) entre la ventriculografía basal y la de seguimiento a 12 meses, tanto en el grupo tratado con tirofibrán ( $p=0,000$ ) como en el que no recibió tirofibrán ( $p=0,000$ ) pasando de una mediana de -1,45 (-1,80 – -0,97) a una de -0,92 (-1,55 – -0,40) y de una mediana de -1,34 (-1,66 – -1,05) a una de -0,96 (-1,49 – -0,39), respectivamente. Sin embargo, este incremento fue similar en ambos grupos de tratamiento ( $p=0,552$ ).

Lo mismo ocurrió con el índice de contractilidad regional de la arteria no responsable del infarto, que se incrementó significativamente tanto de forma global ( $p=0,000$ ) como en cada grupo de tratamiento con o sin tirofibrán ( $p=0,006$  y  $p=0,000$  respectivamente) al comparar la ventriculografía basal con la de seguimiento a 12 meses. El incremento, sin embargo, no fue significativamente diferente entre ambos grupos de tratamiento ( $p=0,319$ ) (tabla 4.39.).

Tabla 4. 40. Evolución del índice de contractilidad regional ajustado por posibles variables de confusión.

	No tirofiban (n=126)	Tirofiban (n=120)	P valor
<i>Edad</i>			
≥ 75 años (n=29)	0,33 (-0,30 – 0,92)	0,74 (0,09 – 1,59)	0,264
< 75 años (n=217)	0,21 (-0,01 – 1,02)	0,18 (-0,08 – 0,54)	0,359
<i>Sexo</i>			
Varón (n=204)	0,24 (0,01 – 1,07)	0,18 (-0,06 – 0,56)	0,284
Mujer (n=42)	0,26 (-0,30 – 0,64)	0,34 (-0,11 – 1,19)	0,492
<i>Tipo de stent</i>			
Convencional	0,33 (0,00 – 1,11)	0,19 (-0,03 – 0,52)	0,335
Farmacoadactivo	0,20 (-0,06 – 0,63)	0,12 (-0,08 – 0,79)	0,994
<i>Diabetes mellitus</i>			
Sí (n=44)	0,30 (-0,04 – 0,56)	0,29 (0,00 – 0,88)	0,990
No (n=202)	0,22 (-0,02 – 1,15)	0,18 (0,00 – 0,79)	0,437
<i>Hábito tabáquico</i>			
Fumador	0,28 (0,00 – 1,14)	0,22 (-0,2 – 0,59)	0,623
No fumador	0,18 (-0,08 – 0,73)	0,15 (-0,08 – 0,59)	0,723
<i>Tiempo de evolución</i>			
≤ 120 minutos	0,27 (0,00 – 1,11)	0,20 (-0,07 – 1,10)	0,713
120-240 minutos	0,23 (-0,03 – 0,69)	0,17 (-0,08 – 0,64)	0,647
> 240 minutos	0,14 (-0,21 – 1,09)	0,16 (-0,07 – 0,53)	0,927
<i>Localización</i>			
Anterior	0,30 (-0,05 – 0,59)	0,18 (-0,10 – 0,59)	0,905
No anterior	0,20 (-0,01 – 1,12)	0,19 (-0,05 – 0,56)	0,460

Tampoco se hallaron diferencias significativas en el incremento del índice regional de contractilidad entre ambos grupos de tratamiento al ajustar por edad, sexo, tipo de *stent*, presencia de diabetes mellitus, hábito tabáquico, tiempo de evolución o localización del infarto (tabla 4.40.).

## 5. DISCUSIÓN.

Los fármacos inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (tirofibán, abciximab y eptifibatide) son fármacos de uso parenteral y son los antiagregantes plaquetarios más potentes que existen. Por este motivo se han estudiado ampliamente en el contexto del infarto de miocardio con elevación del ST en el que la agregación plaquetaria es el paso final en la formación del trombo que ocluye la arteria responsable del infarto. Se han utilizado como terapia coadyuvante, tanto cuando la estrategia terapéutica ha sido la angioplastia primaria como cuando se ha realizado fibrinólisis, aunque esta última siempre a dosis reducidas.

El ensayo GRACIA-3 es, hasta donde sabemos, el primer estudio en el que se ha evaluado el uso de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa con tratamiento fibrinolítico a dosis completas <sup>211</sup>. Basados en la evidencia disponible, nos planteamos que una estrategia en la que se utilizasen los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa antes de la intervención mecánica con objeto de mejorar y mantener la reperfusión de la fibrinólisis y mejorar los resultados de la angioplastia, pero lo suficientemente tardía para obviar el exceso de complicaciones hemorrágicas cuando se administra junto a fibrinolíticos, podría ser de especial interés <sup>141</sup>.

Sin embargo, el ensayo GRACIA-3 no demostró que, en los pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con una estrategia de angioplastia rutinaria posfibrinólisis, el inicio programado de un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa

dos horas después de la fibrinólisis, en combinación con aspirina, enoxaparina y clopidogrel, consiguiera una mejoría de la perfusión epicárdica o miocárdica, antes y después de la angioplastia. Por el contrario, sí que objetivó un aumento de la tasa de sangrado en los pacientes que recibieron tirofiban.

Este trabajo es un subestudio angiográfico del estudio GRACIA-3 y en ella hemos analizado el efecto del tratamiento añadido con tirofiban sobre la permeabilidad arterial coronaria a largo plazo y, fundamentalmente, sobre la evolución de la función ventricular, considerada como el mejor objetivo sustituto, en términos de evolución, de los pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con angioplastia rutinaria posfibrinólisis.

## **5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA.**

### **5.1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.**

La población estudiada en este trabajo, al igual que la del estudio GRACIA-3, es similar a las de grandes registros poblacionales, aunque con un perfil clínico ligeramente más favorable, debido, como es habitual, a los criterios de inclusión y el sesgo de selección que ocurre en los ensayos clínicos <sup>218</sup>.

En la tabla 5.1. se exponen las características clínicas de los pacientes estudiados en esta tesis doctoral, junto a las de los pacientes del estudio GRACIA-3 <sup>211</sup> y los de un registro europeo y uno estadounidense de la misma época.

Tabla 5.1. Comparación entre las características basales de los pacientes de esta tesis doctoral y las de los pacientes de los registros. GWTGCAD= Get with the Guidelines Coronary Artery Disease Registry. EHSACSIH= Euro Heart Survey - ACS III database.

	<b>GWTGCAD (n=2441)</b>	<b>EHSACSIH (n=1920)</b>	<b>GRACIA-3 (n=433)</b>	<b>Tesis (n=246)</b>
<i>Edad (años)</i>	60,4 ± 13,2	63 ± 13	59,1 ± 11,9	59,7 ± 11,9
<i>Sexo masculino</i>	70,8%	71,6%	82,7%	82,9%
<i>Hipertensión</i>	60,6%	58,9%	43,4%	39,8%
<i>Diabetes mellitus</i>	27,2%	20,2%	18,5%	17,9%
<i>Fumador actual</i>	46,9%	40,8%	48,5%	50,4%
<i>Hipercolesterolemia</i>	38,8%	39,4%	43,0%	45,9%
<i>Angioplastia previa</i>	0,9%	7,0%	3,0%	3,7%
<i>Cirugía cardíaca previa</i>	0,5%	2,4%	0,0%	0,0%
<i>Ictus previo</i>	4,1%	6,1%	3,7%	4,1%

El registro Get With The Guidelines Coronary Artery Disease comenzó a realizarse en Estados Unidos en el año 2000, por iniciativa de la American Heart Association. Entre 2003 y 2008, se incluyeron 29190 pacientes de 229 hospitales con el diagnóstico de infarto de miocardio. En un artículo reciente, compararon los resultados entre pacientes que recibieron tratamiento con fibrinólisis y pacientes que fueron tratados con angioplastia primaria <sup>219</sup>. De los pacientes que recibieron fibrinólisis, el 58,8% fue sometido, después, a una angioplastia. Las características de esta cohorte de pacientes es la que exponemos junto a las de los pacientes estudiados en esta tesis doctoral.

El registro europeo Euro Heart Survey - Acute Coronary Syndrome III incluyó pacientes entre los años 2006 y 2008. Schiele et al. dividieron la población en cuartiles según su fecha de inclusión, para comparar la evolución del tratamiento del infarto de miocardio a lo largo del tiempo <sup>220</sup>. Exponemos las características clínicas de la cohorte de pacientes del primer cuartil junto a las de los pacientes estudiados en esta tesis doctoral, por ser la más parecida en la fecha de inclusión.

### **5.1.2. CARACTERÍSTICAS DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.**

La localización más frecuente del infarto en los pacientes estudiados en esta tesis doctoral fue la inferior (55,3%), seguida de la anterior (37,8%) y la lateral (6,9%). La mayoría tenían enfermedad coronaria de uno solo vaso (58,9%) y el vaso afectado con más frecuencia era la coronaria derecha (42,6%), seguido de la descendente anterior (41,1%) y de la circunfleja (15,9%). Esta distribución es similar a la de otros estudios como el GRACIA-1 o registros como el español PRIAMHO <sup>114,221</sup>.

El tamaño de los infartos, evaluado según la curva de elevación enzimática y el sumatorio de la elevación del segmento ST también fue similar en los pacientes de ambos grupos de tratamiento.

### 5.1.3. REVASCULARIZACIÓN. ANGIOPLASTIA POSFIBRINOLISIS.

Los tiempos de atención médica y de inicio del tratamiento fibrinolítico fueron similares en ambos grupos y no muy diferente a la documentada en registros poblacionales (tabla 5.2).

Tabla 5.2. Comparación entre los tiempos de atención médica de los pacientes de esta tesis doctoral y las de los pacientes de los registros. GWTGCAD= Get with the Guidelines Coronary Artery Disease Registry. EHSACSIII= Euro Heart Survey - ACS III database.

	<b>GWTGCAD (n=2441)</b>	<b>EHSACSIII (n=1920)</b>	<b>GRACIA-3 (n=433)</b>	<b>Tesis (n=246)</b>
<i>Dolor - aguja (minutos)</i>				
<i>Mediana</i>	-	150	175	170
<i>RIQ</i>	-	90 – 240	118 – 260	115 – 260
<i>Puerta - aguja (minutos)</i>				
<i>Mediana</i>	37	20	34	32,5
<i>RIQ</i>	21 – 65	10 – 24	20 – 60	20 – 56

En el ensayo GRACIA-3, se realizó angioplastia con *stent* a la lesión culpable del infarto en el 87% de los pacientes, cifra que aumenta hasta el 92,7% en los pacientes del subestudio angiográfico al que corresponde esta tesis doctoral. Se trata de una proporción algo superior a la del estudio GRACIA-1 (84%), a la del GRACIA-2 (84%) y a la del registro de la Universidad de Ottawa, más reciente (83,9%)<sup>114,122,126</sup>. Esta alta tasa de implante de *stent* se debe, probablemente, a que el diseño del estudio incluía el implante de *stent* convencional o recubierto

como parte del tratamiento que se pretendía estudiar. Por otro lado, esta alta tasa de revascularización epicárdica satisfactoria de la arteria responsable del infarto puede haber influido en los resultados favorables en la evolución de la función ventricular y en la ausencia de diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento estudiados, con o sin tirofiban.

#### 5.1.4. TRATAMIENTOS PRESCRITOS AL ALTA.

Tras el alta médica, los pacientes recibieron tratamiento según indicaban las guías de actuación sobre prevención secundaria de aquellos años <sup>222</sup>. Un alto porcentaje de los pacientes incluidos en esta tesis doctoral tenían pautado tratamiento con aspirina, clopidogrel, betabloqueantes e inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (tabla 5.3.).

*Tabla 5.3. Comparación entre el tratamiento pautado al alta a los pacientes de esta tesis doctoral y a los de los registros. GWTGCAD= Get with the Guidelines Coronary Artery Disease Registry. EHSACSIII= Euro Heart Survey - ACS III database. IECA= inhibidores del enzima convertidor de angiotensina. ARA II= antagonistas del receptor de angiotensina II.*

	<b>GWTGCAD (n=2441)</b>	<b>EHSACSIII (n=1920)</b>	<b>GRACIA-3 (n=401)</b>	<b>Tesis (n=246)</b>
<i>Aspirina</i>	97,0%	96,0%	96,0%	96,3%
<i>Clopidogrel</i>	-	75,5%	88,8%	88,6%
<i>Beta-bloqueantes</i>	95,0%	80,4%	84,8%	85,0%
<i>IECA o ARA II</i>	83,2%	74,3%	56,6%	56,1%
<i>Estatinas</i>	90,2%	-	80,8%	80,5%

En el registro Get With The Guidelines Coronary Artery Disease <sup>219</sup>, la proporción de pacientes que recibió estatinas es superior al de nuestro estudio porque no es el porcentaje de la población total del registro, sino de los pacientes con colesterol LDL por encima de 100 mg/dL. De la misma forma, el porcentaje de pacientes a los que se prescribió inhibidores del enzima convertidor de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II es de pacientes con disfunción ventricular izquierda, lo que también aumenta la proporción de pacientes tratados en comparación con nuestro estudio.

#### **5.1.5. EVOLUCIÓN CLÍNICA.**

El análisis angiográfico llevado a cabo para la redacción de este trabajo incluye la realización de las dos ventriculografías previstas en el ensayo GRACIA-3, la basal en el momento del cateterismo inicial y otra al cabo de un año de seguimiento. Esto tiene como consecuencia obvia un sesgo a la hora de evaluar la evolución clínica en cuanto a los acontecimientos adversos que han sufrido los pacientes analizados. Los pacientes que fallecieron durante el estudio no forman parte del estudio angiográfico de esta tesis, ni tampoco muchos de los que tuvieron hemorragias más graves, que declinaron la realización del cateterismo cardiaco de seguimiento.

Esto hace que el perfil de pacientes que estamos analizando sea, en cuanto a los objetivos clínicos, más favorable que la del ensayo GRACIA-3.

La incidencia de nuevas rehospitalizaciones durante el primer mes fue baja en los pacientes estudiados en esta tesis doctoral. Reingresaron 15 pacientes

(6,1%), de los cuales 10 pertenecían al grupo de tratamiento con tirofiban, pero sin que la diferencia entre ambos grupos alcanzara significación estadística.

Solo un paciente de los analizados en esta tesis, que pertenecía al grupo de los tratados con tirofiban, sufrió un nuevo infarto en el mes siguiente a la inclusión en el estudio. A lo largo del año siguiente, 4 de los pacientes incluidos en este subestudio angiográfico pacientes (1,6%) sufrieron un nuevo infarto. 3 de ellos pertenecían al grupo no tratado con tirofiban y 1 al grupo que sí lo recibió.

Durante el primer mes, 2 pacientes (0,8%) de los 246 analizados requirieron una nueva revascularización percutánea. Durante los siguientes 11 meses, la requirieron otros 16 (6,5%), 8 de cada grupo.

Los eventos hemorrágicos fueron más frecuentes en los pacientes del grupo que recibió tirofiban y, aun así, menos frecuentes que en otros estudios en los que se realizó angioplastia rutinaria posfibrinólisis. En el más recientemente publicado <sup>126</sup>, se describe una incidencia del 4,7% de hemorragias mayores.

Ninguno de los pacientes estudiados en esta tesis doctoral presentó hemorragia intracraneal, ni hemorragia que requiriese intervención. Sí hubo 3 pacientes (1,2%), de los 7 del ensayo GRACIA-3 que precisaron transfusión de hematíes. De ellos, 2 pertenecían al grupo de tratamiento con tirofiban.

En el total del estudio GRACIA-3, 16 pacientes presentaron hemorragias en los puntos de punción. 8 de esos pacientes (3,2%) están incluidos en nuestro subestudio angiográfico. De ellos, 6 pertenecen al grupo de tratamiento con tirofiban y 2 al grupo control.

Lo más frecuentemente hallado en los pacientes analizados en esta tesis han sido hemorragias menores, en un número de 12 (4,9%). De ellas, 8 ocurrieron en pacientes que habían recibido tirofibrán y 4 en pacientes que no lo habían recibido. Las hemorragias ocurridas fueron fundamentalmente hemorragias gingivales y de otras mucosas, aunque también hubo epistaxis y una hematuria. En el estudio de Rashid <sup>126</sup>, se describe una incidencia de sangrado menor del 6,0% en los pacientes sometidos a angioplastia rutinaria posfibrinólisis, sin usar tirofibrán.

## **5.2. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS ANGIOGRÁFICOS.**

### **5.2.1. CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS.**

El análisis angiográfico de las ventriculografías del estudio GRACIA-3 fue realizado en su totalidad por la doctoranda, tras haber completado un exhaustivo programa de formación en análisis angiográfico tutorizado por un experto y haber hecho un examen que la acreditó como Experta en Análisis Angiográfico en el ICICORELAB.

#### **5.2.1.1. FRACCIÓN DE YECCIÓN Y VOLÚMENES VENTRICULARES.**

El ventrículo izquierdo es un órgano tridimensional, por lo que el análisis de sus volúmenes y de la fracción de eyección calculada a partir de los mismos, no es exacta cuando se calcula mediante un método bidimensional. Clásicamente, en los cateterismos diagnósticos, se realizaba la ventriculografía de contraste en dos proyecciones, la oblicua anterior derecha a 30° y la oblicua anterior izquierda a 45°. Se ha demostrado que el cálculo de los volúmenes usando las dos

proyecciones es más exacto que analizando solo una <sup>167,223,224</sup>, sin embargo, en la práctica clínica habitual suele utilizarse únicamente la oblicua anterior derecha, cuyo análisis es el que tienen implementado la mayoría de los laboratorios de hemodinámica. El análisis angiográfico llevado a cabo en esta tesis doctoral se ha utilizado únicamente en la proyección oblicua anterior derecha, que es la que permite realizar el programa informático empleado.

En las ventriculografías analizadas en este trabajo, se ha realizado el trazado manual de los contornos endocárdicos para calcular los volúmenes ventriculares. Estudios de hace años mostraron ya una excelente correlación entre el cálculo manual con el análisis semiautomático de las imágenes <sup>225</sup>. Del mismo modo, en otros estudios, se ha comprobado que la variabilidad inter e intraobservador es baja en un analista entrenado y no tiene gran impacto en los resultados <sup>226</sup>.

#### 5.2.1.2. CONTRACTILIDAD SEGMENTARIA.

El modelo de la línea central para el análisis de la contractilidad segmentaria presenta importantes ventajas con respecto a otros modelos <sup>227</sup>. La normalización de la motilidad de cada región en unidades estandarizadas de desviación hace que la medición de la severidad de la hipocinesia sea más precisa y permite la comparación entre los distintos segmentos del corazón de un paciente y entre distintos pacientes. La posibilidad de promediar el movimiento de las cuerdas adyacentes entre sí, permite también reducir la variabilidad de la medida de unos análisis a otros <sup>158</sup>.

Igual que ocurre con los volúmenes y con la contractilidad global, la medida de la contractilidad segmentaria sería más exacta si se realizara en dos

proyecciones. Sin embargo, se ha comprobado que la única desventaja al analizar solo una proyección sería una infraestimación de la hipocinesia en los infartos cuya arteria responsable es la circunfleja <sup>228</sup>. Por otro lado, el análisis de la contractilidad segmentaria en la proyección oblicua anterior izquierda tiene, como limitación, la superposición del ápex y el diafragma. Estos dos hechos, permiten que, a día de hoy, se considere apropiada la valoración de la contractilidad regional utilizando únicamente la proyección oblicua anterior derecha.

#### 5.2.1.3. PERMEABILIDAD EPICÁRDICA.

La graduación TIMI de flujo epicárdico o *TIMI Flow Grade* (TFG) es un método muy simple e inmediato para evaluar la perfusión coronaria. Su limitación más importante es la subjetividad del observador en su evaluación, debida en parte a su característica de variable cualitativa, que conduce a discrepancias relevantes, incluso cuando el análisis es realizado por laboratorios de análisis centralizados con gran experiencia, en los que se han observado discrepancias de hasta el 21% ( $\kappa = 0,76$ ) <sup>229-231</sup>.

El recuento corregido de imágenes TIMI o *Corrected TIMI Frame Count* (cTFC), por el contrario, es un método más objetivo al tratarse de una variable cuantitativa, continua y que tiene distribución unimodal <sup>173</sup>. Esto hace que sea un método más reproducible con una diferencia interobservador estimada en 0, 1 o 2 fotogramas en múltiples estudios <sup>231-233</sup>.

No obstante, existen factores externos que pueden modificar de manera significativa la evaluación de la perfusión coronaria como son la fuerza de la

inyección, el momento del ciclo cardiaco en el que se realiza, la presión arterial sistémica y la frecuencia cardiaca <sup>234</sup>. Estos factores se han intentado controlar mediante el uso de inyectoras mecánicas o la protocolización del uso de nitroglicerina antes de iniciar la filmación de la angiografía coronaria.

#### 5.2.1.4. PERMEABILIDAD MIOCÁRDICA.

La ecocardiografía con contraste se consideraba el patrón de oro para la valoración de la perfusión miocárdica en los años en los que se llevó a cabo el ensayo GRACIA-3, aunque actualmente ha sido reemplazado por la resonancia magnética cardiaca <sup>195,235,236</sup>. Se trata, sin embargo, de una técnica poco aplicable en la fase aguda del infarto de miocardio.

El grado de tinción miocárdica o *TIMI Myocardial Perfusion Grade* (TMPG) es una valoración subjetiva de la perfusión miocárdica realizada mediante substracción digital de imágenes y, a pesar de ello, ha demostrado alta reproducibilidad y poca variabilidad intra e interobservador <sup>168</sup>. Ha sido validado en el contexto del infarto agudo de miocardio <sup>237</sup> y se ha demostrado su correlación con la ecocardiografía con contraste <sup>238</sup>.

### 5.2.2. RESULTADOS.

#### 5.2.2.1. FUNCIÓN VENTRICULAR GLOBAL Y SEGMENTARIA.

La fracción de eyección en el seguimiento en los pacientes de esta tesis fue normal en 174 pacientes (70,7%), frente a los 139 (56,5%) en los que era normal en el cateterismo basal. La fracción de eyección era del  $55,3 \pm 11,5$  en el cateterismo basal y aumentó hasta  $60,7 \pm 13,4$  en el cateterismo a un año. En 170

pacientes (69,1%) se produjo un incremento de la fracción de eyección. El tratamiento con tirofiban no contribuyó a aumentar esta mejoría.

Los resultados son similares a los de los pacientes a los que se ha realizado angioplastia posfibrinólisis en otros estudios (tabla 5.4.).

*Tabla 5.4. Fracción de eyección comparada con otros estudios en los que se ha realizado angioplastia posfibrinólisis.*

	<b>CAPITAL-AMI (n=86)</b>	<b>GRACIA-2 (n=94)</b>	<b>GRACIA-3 (n=433)</b>	<b>Tesis (n=246)</b>
<i>Basal</i>	49,0 ± 7,5	53,5 ± 11,1	54,8 ± 12,1	55,3 ± 11,5
<i>Seguimiento</i>	52,0 ± 7,0	59,0 ± 11,6	60,6 ± 13,5	60,7 ± 13,4

La contractilidad regional fue normal en 86 pacientes (35,0%) en el cateterismo basal, mientras que fue normal en 145 (58,9%) en el estudio de seguimiento. El índice de contractilidad regional (desviación estándar media de las cuerdas) fue de -1,39 (-1,77 – -1,03) en el estudio basal y de -0,96 (-1,53 – -0,40) en el estudio realizado al cabo de 12 meses. En 167 pacientes (67,9%) se produjo una mejoría del índice de contractilidad regional. El tratamiento con tirofiban no contribuyó a aumentar esta mejoría.

Los resultados son similares a los de los pacientes de la rama de tratamiento con angioplastia posfibrinólisis del estudio GRACIA-2 y ligeramente superiores a los de la rama de angioplastia primaria (tabla 5.5.).

Tabla 5.5. Índice de contractilidad regional comparada con las ramas de angioplastia primaria (ICPP) y angioplastia posfibrinólisis (ARPF) del estudio GRACIA-2.

	<b>GRACIA-2 ICPP (n=94)</b>	<b>GRACIA-2 ARPF (n=95)</b>	<b>Tesis (n=246)</b>
<i>Basal</i>	-1,59 ± 0,47	-1,44 ± 0,52	-1,39 (-1,77 – -1,03)
<i>Seguimiento</i>	-1,13 ± 0,67	-0,91 ± 0,69	-0,96 (-1,53 – -0,40)

#### 5.2.2.2. PERMEABILIDAD EPICÁRDICA Y MIOCÁRDICA.

Estudios clásicos con tratamiento fibrinolítico en el infarto de miocardio han reportado tasas de flujo TIMI 3 de 50-60%<sup>45,51,80</sup>, frente al 90% reportado en los estudios con angioplastia primaria<sup>56,239</sup>. El 73,8% de los pacientes estudiados en esta tesis doctoral han presentado un grado 3 de la escala *TIMI Flow Grade* tras la fibrinólisis y antes de la angioplastia.

Si consideramos la perfusión adecuada en los pacientes con flujo TIMI 2 o 3, este porcentaje asciende a 83,6%, frente al 73% reportado en estudios de angioplastia primaria<sup>45</sup>.

Tenemos, por tanto, muy buenos datos de permeabilidad epicárdica tras el tratamiento fibrinolítico, incluso antes de realizar la angioplastia programada, tanto en los pacientes que no han recibido tirofiban como en los que sí lo han recibido. Estos datos son mejores aún tras la angioplastia.

El 94,8% de nuestros pacientes tenían flujo TIMI 3 tras la angioplastia rutinaria, cifra que asciende a 98,3% si consideramos como permeabilidad

adecuada los grados 2 y 3 del *TIMI Flow Grade*. Los resultados son similares en los dos grupos de tratamiento analizados.

En el cateterismo cardiaco de seguimiento, el 96,7% de los pacientes tenían flujo TIMI 3 y 97,6% tenían flujo TIMI 2 o 3. El grado de permeabilidad adecuada tras el tratamiento estandarizado es tan alto, que es difícil observar un beneficio incremental al añadir un fármaco coadyuvante como es el tirofiban. Del mismo modo, resulta difícil obtener una mayor mejoría en la evolución, lo que se traduce en una ausencia de significación estadística en la diferencia de permeabilidad entre la coronariografía tras la angioplastia y el estudio de seguimiento, que sí existe cuando se compara el flujo previo a la angioplastia con el flujo al año del infarto.

Lo mismo ocurre con la perfusión miocárdica. En el estudio TIMI 10B<sup>205</sup> se observó flujo miocárdico TMPG 2 o 3 en el 32,7% de los pacientes. El 63,5% de nuestros pacientes presentaban TMPG 2 o 3, que ascendió a 78,8% tras la angioplastia. En el estudio a los 12 meses, el TMPG 3 se objetivó en el 94,1% de los pacientes y el TMPG 2 o 3 en el 96,6%, independientemente de si el paciente había recibido o no tirofiban. En el ensayo GRACIA-2<sup>122</sup>, el flujo TMPG 2 o 3 se observó en el 70,6% de los pacientes de la rama de angioplastia primaria y en el 83% de los pacientes de la angioplastia rutinaria.

En cuanto al recuento de imágenes TIMI (*TIMI Frame count*), en los estudios TIMI 4, 10A y 10B, la mediana fue de 37 fotogramas a los 90 minutos de la fibrinólisis<sup>169</sup>. En los pacientes analizados en esta tesis, la mediana fue de 21 fotogramas, si bien el cateterismo diagnóstico se realizó más tardíamente. Tras la

angioplastia, se redujo a 16 y al año de seguimiento era de 14. Con los datos de esos mismos estudios mencionados, se estableció que el flujo TFC normal era inferior a 40 fotogramas y que los pacientes con menos de 20 fotogramas tenían el mejor pronóstico. Nuevamente encontramos, por tanto, que los datos de perfusión coronaria en los pacientes estudiados en esta tesis doctoral son muy favorables y no se ven influidos por el uso o no de tirofiban como tratamiento coadyuvante.

### **5.2.3. FACTORES CLÍNICOS PREDICTORES DE FUNCIÓN VENTRICULAR Y PERMEABILIDAD CORONARIA.**

#### **5.2.3.1. CARACTERÍSTICAS BASALES.**

A pesar de que es conocido desde hace muchos años que los pacientes de más edad tienen un peor pronóstico tras sufrir un infarto <sup>240</sup>, en los pacientes estudiados en este trabajo no se ha podido demostrar que la variación de la contractilidad regional, la perfusión epicárdica o miocárdica sean peores en el subgrupo de pacientes de  $\geq 65$  años. Sí se ha observado una tendencia no significativa a un mayor incremento de la fracción de eyección al cabo de 12 meses en el grupo de pacientes menores de 65 años (6,6 vs. 3,4%,  $p=0,059$ ).

La edad media de las mujeres de la población de esta tesis doctoral es significativamente superior a la de los varones (66,7 vs. 58,3 años,  $p=0,000$ ), como es habitual en los estudios que incluyen pacientes con infarto de miocardio <sup>241</sup>. A pesar de ello, no se han demostrado diferencias en cuanto a los objetivos estudiados de incremento de fracción de eyección, variación de la contractilidad

regional, perfusión miocárdica y epicárdica, ni antes ni después de ajustar por edad.

Se ha observado una tendencia no significativa a un mayor incremento en la fracción de eyección en los pacientes fumadores comparado con los no fumadores (6,9 vs. 3,9%,  $p=0,065$ ), aunque sin hallarse diferencias en el resto de parámetros analizados. Hace ya muchos años, se describió lo que se ha venido a denominar *la paradoja del fumador*, según la cual, aunque los pacientes fumadores presentan síndromes coronarios agudos con más frecuencia que la población general, tienen una mayor supervivencia tras el infarto <sup>242,243</sup>. Esto parece ser debido al estrés oxidativo y el estado protrombótico que causa el tabaco sobre la microcirculación coronaria, que es el objetivo sobre el que actúan los tratamientos fibrinolíticos y antiagregantes plaquetarios <sup>244</sup>.

De forma similar a lo encontrado en otros estudios, como el GRACIA-1 <sup>114</sup>, hemos hallado que los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio tienen peor pronóstico, en forma de un empeoramiento en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (incremento de -1,2 vs. 5,8%,  $p=0,037$ ). Sin embargo, no se han encontrado diferencias en los parámetros de perfusión, ni en la variación del índice de contractilidad regional. La administración de tirofiban tras la trombólisis no ha modificado estos resultados.

El resto de factores de riesgo cardiovascular no se han mostrado como factores predictores de una peor evolución de la fracción de eyección, la contractilidad regional o la perfusión miocárdica o epicárdica.

### 5.2.3.2. CARACTERÍSTICAS DEL INFARTO DE MIOCARDIO.

Los pacientes con un infarto de localización anterior presentaron un mayor incremento de fracción de eyección que los que tenían un infarto inferior (7,8 vs. 3,6%,  $p=0,018$ ). Esto se explica, en parte, por la menor fracción de eyección que presentaban en la ventriculografía basal (50,7 vs. 58,2%,  $p=0,000$ ), que da un mayor margen a la mejoría.

Por un lado, los infartos anteriores son de mayor tamaño que los inferiores, como indica el hallazgo de cifras más elevadas de creatinquinasa (2781,6 vs. 1851,6 U/L,  $p=0,002$ ) y de su isoenzima MB (332,3 vs. 250,8 U/L,  $p=0,013$ ). Por otro lado, hay estudios que sugieren que el resultado angiográfico del intervencionismo coronario percutáneo es peor en la descendente anterior que en el resto de las arterias coronarias <sup>56,198,207,245</sup>. En los pacientes analizados en esta tesis doctoral, no se encontraron diferencias en la perfusión epicárdica al comparar las arterias responsables entre sí, ni de forma global, ni entre los dos grupos de tratamiento. En los pacientes no tratados con tirofibrán, no hubo diferencias en cuanto al grado de perfusión miocárdica en función de las distintas arterias responsables. Sin embargo, entre los pacientes tratados con tirofibrán, sí se observó una mayor proporción de flujo TMPG grado 0 y menor proporción de TMPG grado 3 en los pacientes cuya arteria responsable fue la descendente anterior comparado con la coronaria derecha o la circunfleja ( $p=0,019$ ). El grado de perfusión TMPG se correlacionó de manera significativa con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, tanto en los pacientes tratados con tirofibrán como en los que no lo recibieron.

En la ventriculografía de seguimiento a los 12 meses, la fracción de eyección no es significativamente diferente en los pacientes con infarto anterior o inferior, aunque sigue habiendo una ligera tendencia a ser mejor en los infartos inferiores (61,8 vs. 58,4%,  $p=0,071$ ). Esta observación no fue diferente entre los pacientes que habían recibido tirofibán y los que no.

### 5.2.3.3. TIEMPOS DE ATENCIÓN.

No se han detectado diferencias entre los dos grupos de tratamiento en función del tiempo de atención médica. En ambos grupos, la fibrinólisis se administró en torno a los 170 minutos de iniciado el dolor, y la angioplastia posfibrinólisis se realizó a las 5,4 horas de mediana. La perfusión de tirofibán se inició 2 horas después de haberse administrado la fibrinólisis, lo que implica que, en la mayoría de pacientes, el tiempo en el que actuó fue muy corto. Esto puede haber contribuido a la falta de beneficio asociado a la administración del fármaco.

Aunque algunos estudios han relacionado el tiempo entre el inicio de los síntomas y la administración del tratamiento fibrinolítico con la fracción de eyección y la contractilidad segmentaria <sup>16,215,246</sup>, otros más recientes no han hallado una relación lineal y directa entre el tiempo de aplicación de la terapia de reperfusión y la recuperación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo <sup>247,248</sup>, especialmente en tiempos superiores a las 3 horas.

#### 5.2.3.5. REVASCULARIZACIÓN DE LESIONES NO RESPONSABLES.

La única característica del cateterismo inicial que fue diferente entre los pacientes que recibieron tirofibrán y los que no, fue la realización de angioplastia en una arteria diferente a la responsable del infarto, de manera que los pacientes del grupo de tirofibrán tuvieron con más frecuencia enfermedad de un solo vaso y, por tanto, se realizó en menos ocasiones angioplastia a otras arterias coronarias. Este hecho, que podría condicionar un perfil algo más favorable en los pacientes del grupo de tirofibrán, puede haber contribuido también a mitigar la posible mejoría del tratamiento añadido con tirofibrán.

#### 5.2.3.6. EVENTOS ADVERSOS.

Como ya hemos mencionado, el perfil de los pacientes analizados en esta tesis es muy favorable en cuanto a la aparición de efectos adversos, que ocurrieron con muy baja incidencia. Esto implica que no se puedan establecer relaciones estadísticamente consistentes entre la aparición de los efectos adversos y la fracción de eyección, la contractilidad regional o la perfusión coronaria.

### **5.3. PAPEL DEL TIROFIBÁN EN LA ANGIOPLASTIA POSFIBRINOLISIS.**

El tirofibrán es una molécula de pequeño tamaño (495 Da) que inhibe de forma competitiva y reversible la unión del fibrinógeno al receptor de glicoproteína IIb/IIIa. Fue creado, mediante ingeniería molecular, específicamente para unirse a dicho receptor, tiene una vida media en plasma de

1,5-2 horas y se une o se libera del receptor muy rápidamente, con una vida media de disociación de 11 segundos, de tal forma que el grado de inhibición plaquetaria depende directamente de la concentración plasmática de tirofiban y, por tanto, de sus dosis. Tras suspender el fármaco, la función plaquetaria normal se recupera en unas 2-4 h <sup>249</sup>.

El tirofiban cayó en desuso por haber mostrado menos eficacia de los demás inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (abciximab y eptifibatide) con la dosificación aprobada por las autoridades sanitarias. Sin embargo, a la llamada *dosis alta*, que consiste en un bolo de 25 µg/Kg de peso, seguido de una perfusión a 0,15 µg/Kg/min, su beneficio se equipara con el de los demás inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, lo que ha hecho que sea, actualmente, el más utilizado de estos fármacos en Europa y en Estados Unidos <sup>250</sup>.

La mayoría de los estudios que han comparado los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa con placebo se llevaron a cabo antes de que las tienopiridinas, sobre todo las más potentes ticagrelor y prasugrel, se utilizaran de forma sistematizada <sup>251</sup>. En los estudios más modernos, en los que se administra dosis de carga de tienopiridinas de forma rutinaria, el efecto beneficioso de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa es mucho más limitado, si bien no existen estudios que utilicen prasugrel o ticagrelor asociados a tratamiento fibrinolítico.

Las terapias farmacológicas de reperfusión que se utilizan actualmente, que incluyen fibrinólisis a dosis completa, enoxaparina y doble antiagregación plaquetaria con aspirina y clopidogrel, son muy potentes y pueden dejar poco margen para observar un potencial beneficio incremental del tirofiban con

respecto a no utilizarlo. De hecho, y como ya hemos comentado previamente, se ha observado un alto porcentaje de pacientes con flujo TIMI 2-3 incluso entre los pacientes que no recibieron tirofiban antes del cateterismo.

Actualmente, no se recomienda la utilización de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa de forma rutinaria en el tratamiento de los pacientes que han recibido fibrinolisis y su uso queda restringido a aquellos pacientes en los que se objetiva una gran carga de trombo o fenómeno de no reflujo en el cateterismo. Los datos analizados en esta tesis doctoral tampoco aportan evidencia para generalizar su uso de manera sistematizada.

### **5.5. LIMITACIONES.**

El análisis llevado a cabo en este trabajo tiene varias limitaciones importantes, que influyen en la interpretación de los resultados y su posible extrapolación a la práctica clínica.

En primer lugar, como ya hemos discutido previamente, al seleccionar para el análisis únicamente a los pacientes a los que se ha realizado las dos ventriculografías previstas en el ensayo GRACIA-3, el perfil de paciente es más favorable, lo que hace que el margen para la mejoría sea menor de lo que podría ser en la población general.

En segundo lugar, en estos últimos años, se han modificado los regímenes y recomendaciones de tratamiento para el infarto agudo de miocardio, hecho que podría modificar también los resultados. Por ejemplo, en el momento de la realización de este ensayo clínico, no existía la recomendación de dar dosis de

carga de clopidogrel en el momento del diagnóstico de infarto <sup>8,78</sup>. Tampoco había recomendaciones específicas sobre el manejo la valoración de la resolución completa del segmento ST como criterio de no reperfusión para indicar una angioplastia de rescate, por lo que no se ha podido analizar el posible impacto del tirofiban para disminuir este efecto adverso <sup>89</sup>.

En tercer lugar, el hecho de que algunos de los objetivos del estudio fueran angiográficos, ha podido modificar la tasa de nuevas revascularizaciones, puesto que se han hallado reestenosis que no se hubieran encontrado en el caso de repetir las angiografías basándose únicamente en criterios clínicos.

Los resultados podrían haber sido también diferentes si los tiempos de administración del tirofiban tras la fibrinólisis, o el tiempo entre la administración del fármaco y la angioplastia hubieran sido otros.

Por último, el uso de objetivos sustituto, en lugar de objetivos clínicos, para el análisis de los resultados, también puede influir en la potencia del estudio para detectar el eventual beneficio del fármaco estudiado en este contexto, si bien hemos utilizado objetivos que tienen ampliamente validado su uso. Esto nos ha permitido emplear una muestra más pequeña de pacientes, lo que, por otro lado, también puede haber influido en los resultados.

A pesar de estas limitaciones, nuestros resultados tienen implicaciones importantes para determinar la posible indicación de uso de tirofiban en el contexto del infarto de miocardio tratado con fibrinólisis y angioplastia rutinaria. El uso sistematizado de tirofiban 120 minutos después de la fibrinólisis, y antes de la angioplastia, no produjo menor deterioro de la función ventricular global ni

segmentaria en el momento agudo, no produjo mayor mejoría de la función ventricular a largo plazo y no produjo mejoría de la perfusión miocárdica, ni epicárdica. Sí hubo, en cambio, mayor tasa de sangrados mayores y menores, lo que influyó en la mortalidad durante el primer año.

## **5.6. FUTURO.**

Según se desprende de nuestros resultados, no se puede establecer una recomendación para el uso sistematizado de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en el escenario del infarto agudo de miocardio tratado con angioplastia rutinaria posfibrinólisis, en el periodo de tiempo entre el tratamiento fibrinolítico y la angioplastia programada precoz.

Actualmente, no existen dudas de que la estrategia de revascularización basada en la fibrinólisis seguida de angioplastia rutinaria en las siguientes 24 horas es un tratamiento adecuado para los pacientes con infarto de miocardio que no tienen acceso a la realización de una angioplastia primaria en las primeras 2 horas desde el primer contacto médico y no es inferior a la angioplastia primaria <sup>8,78,114,122,126,219</sup>.

Y, aunque es seguro que aún hay margen para la optimización de los resultados de dicha estrategia terapéutica, parece, desde nuestro punto de vista y basándonos en los resultados de nuestro trabajo, que los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa han quedado relegados, en el contexto del infarto agudo de miocardio, por no evidenciar mejoría de la perfusión coronaria, de la perfusión miocárdica, ni de la función ventricular y sí una mayor incidencia de sangrado.

## 6. CONCLUSIONES.

Con los resultados observados en este trabajo, se pueden llegar a las siguientes conclusiones:

- El uso sistematizado de tirofibrán 120 minutos después de la fibrinólisis, y antes de la angioplastia, no contribuye a una mejor perfusión epicárdica, ni miocárdica previa a la realización de la angioplastia. Tampoco contribuye a una mejor perfusión epicárdica, ni miocárdica tras la realización de la misma.
- De igual modo, la administración sistemática de tirofibrán 120 minutos después de la fibrinólisis, pero antes de la angioplastia no contribuye a un menor deterioro de la función ventricular global ni segmentaria en el momento agudo del infarto, ni a una mayor mejoría de la función ventricular a largo plazo. Este hallazgo, conclusión principal de esta tesis de investigación, está directamente relacionado con el hecho de no haber evidenciado mejoría en la perfusión epicárdica o miocárdica con el uso de tirofibrán.
- La estrategia de revascularización en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST basada en la fibrinólisis seguida de angioplastia rutinaria en las siguientes 24 horas es un tratamiento adecuado para los pacientes con infarto de miocardio que no tienen acceso a la realización de una angioplastia primaria en las primeras 2 horas desde el primer contacto médico. Esto lo demuestra el hecho de que, en todos los grupos de pacientes incluidos en el estudio, se objetivara una mejoría de los parámetros de perfusión

epicárdica y miocárdica y una mejoría en la función global y regional del ventrículo izquierdo en el seguimiento a largo plazo, objetivos sustitutos, todos ellos, de una mejor evolución de los pacientes con infarto de miocardio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasché P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghide M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S, Infarction WG on the JETF for the UD of M, (CPG) EC for PG. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551–67.
2. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*. 2000;83:361–366.
3. Reimer KA, Jennings RB. The “wavefront phenomenon” of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest*. 1979;40:633–44.
4. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, Griffith JL, Selker HP. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med*. 2000;342:1163–70.
5. Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, Wesdorp JC, Hamer B, Bassand JP, Bigonzi F, Pisapia G, Gibson CM, Heidbuchel H, Braunwald E, Van de Werf F. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation*. 2002;105:1642–9.
6. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ, Members ATF. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary

syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130:e344-426.

7. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Ting HH, O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Brindis RG, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, Diercks DB, Fang JC, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2016;133:1135–47.

8. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van ’t Hof A, Widimsky P, Zahger D, (ESC) TF on the management of S elevation acute myocardial infarction of the ES of C. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569–619.

9. Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, Ohman EM, Maehara A, Eitel I, Granger CB, Jenkins PL, Nichols M, Ben-Yehuda O. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1674–83.

10. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, Anderson JL, Yusuf S, Investigators CS. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:30–

6.

11. Ng VG, Lansky AJ, Meller S, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie B, Shah R, Mehran R, Stone GW. The prognostic importance of left ventricular function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: the HORIZONS-AMI trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3:67–77.

12. Reinstadler SJ, Klug G, Feistritzer HJ, Kofler M, Pernter B, Göbel G, Henninger B, Müller S, Franz WM, Metzler B. Prognostic value of left ventricular global function index in patients after ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:169–76.

13. FTT Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994;343:311–22.

14. Lundergan CF, Ross AM, McCarthy WF, Reiner JS, Boyle D, Fink C, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML, Van Den Brand M, Van de Werf F, Coyne KS, Investigators G-IA. Predictors of left ventricular function after acute myocardial infarction: effects of time to treatment, patency, and body mass index: the GUSTO-I angiographic experience. *Am Heart J*. 2001;142:43–50.

15. Sheiban I, Fragasso G, Rosano GMC, Dharmadhikari A, Tzifos V, Pagnotta P, Chierchia SL, Trevisani G. Time course and determinants of left ventricular function recovery after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:464–471.

16. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. 1977;56:786–94.

17. Mauri F, De Vita C, Staszewsky L, Piantadosi FR, Bosi S, Mantini L, Matta F, Negrini M, Valente S, Martini L [corrected to Mantini L. The evolution of hospital mortality due to acute myocardial infarct in the first 2 GISSI studies. Participants in the GISSI 1 and GISSI 2 studies. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi

nell'Infarto Miocardico. *G Ital Cardiol.* 1994;24:1597–604.

18. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, Leizorovicz A, Touboul P, Investigators C of A and PTI acute M infarction (CAPTIM). Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation.* 2003;108:2851–6.

19. De Luca G, Ernst N, Zijlstra F, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Dambrink JH, Gosslink AT, de Boer MJ, Suryapranata H. Preprocedural TIMI flow and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1363–7.

20. Ross AM, Coyne KS, Moreyra E, Reiner JS, Greenhouse SW, Walker PL, Simoons ML, Draoui YC, Califf RM, Topol EJ, Van de Werf F, Lundergan CF. Extended mortality benefit of early postinfarction reperfusion. GUSTO-I Angiographic Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries Trial. *Circulation.* 1998;97:1549–56.

21. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, Cutlip DE, Bates ER, Frederick PD, Miller DP, Carrozza JP, Antman EM, Cannon CP, Gibson CM. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation.* 2006;114:2019–25.

22. Garcia-Dorado D, Théroux P, Elizaga J, Galiñanes M, Solares J, Riesgo M, Gomez MJ, Garcia-Dorado A, Fernandez Aviles F. Myocardial reperfusion in the pig heart model: infarct size and duration of coronary occlusion. *Cardiovasc Res.* 1987;21:537–544.

23. Milavetz JJ, Giebel DW, Christian TF, Schwartz RS, Holmes DR, Gibbons RJ. Time to therapy and salvage in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1246–51.

24. Pizzetti G, Belotti G, Margonato A, Cappelletti A, Chierchia SL. Coronary recanalization by elective angioplasty prevents ventricular dilation after anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:837–845.

25. Topol EJ, Califf RM, Vandormael M, Grines CL, George BS, Sanz ML, Wall T, O'Brien M, Schwaiger M, Aguirre FV. A randomized trial of late reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction-6 Study Group. *Circulation*. 1992;85:2090–9.
26. Pfisterer ME, Buser P, Osswald S, Weiss P, Bremerich J, Burkart F. Time dependence of left ventricular recovery after delayed recanalization of an occluded infarct-related coronary artery: findings of a pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:97–102.
27. Bauters C, Delomez M, Van Belle E, McFadden E, Lablanche JM, Bertrand ME. Angiographically documented late reocclusion after successful coronary angioplasty of an infarct-related lesion is a powerful predictor of long-term mortality. *Circulation*. 1999;99:2243–50.
28. Meijer A, Verheugt F, van Eenige M, Werter C. Left ventricular function at 3 months after successful thrombolysis. Impact of reocclusion without reinfarction on ejection fraction, regional function, and remodeling. *Circulation*. 1994;90:1706–1714.
29. Nijland F, Kamp O, Verheugt FWA, Veen G, Visser CA. Long-term Implications of Reocclusion on Left Ventricular Size and Function After Successful Thrombolysis for First Anterior Myocardial Infarction. *Circulation*. 1997;95:111–117.
30. Ohman EM, Califf RM, Topol EJ, Candela R, Abbottsmith C, Ellis SG, Sigmon KN, Kereiakes D, George B, Stack R. Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. TAMI Study Group. *Circulation*. 1990;82:781–791.
31. Brouwer MA, Böhncke JR, Veen G, Meijer A, van Eenige MJ, Verheugt FW. Adverse long-term effects of reocclusion after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1440–4.
32. Stone GW, Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, O'Keefe J, Hartzler GO, Overlie P, Donohue B, Chelliah N. Implications of recurrent ischemia after reperfusion therapy in acute myocardial infarction: a comparison of thrombolytic therapy and primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:66–72.

33. White HD, French JK, Hamer AW, Brown MA, Williams BF, Ormiston JA, Cross DB. Frequent reocclusion of patent infarct-related arteries between 4 weeks and 1 year: effects of antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:218–23.

34. Brouwer MA, Kievit PC, Dieker HJ, Veen G, Karreman AJ, Verheugt FW. Sustained coronary patency after fibrinolytic therapy as independent predictor of 10-year cardiac survival Observations from the Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion in COronary Thrombolysis (APRICOT) trial. *Am Heart J*. 2008;155:1039–46.

35. Wilson SH, Bell MR, Rihal CS, Bailey KR, Holmes DR, Berger PB. Infarct artery reocclusion after primary angioplasty, stent placement, and thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2001;141:704–10.

36. Gil M, Marrugat J, Sala J, Masiá R, Elosua R, Albert X, Pena A, Vila J, Pavesi M, Pérez G. Relationship of therapeutic improvements and 28-day case fatality in patients hospitalized with acute myocardial infarction between 1978 and 1993 in the REGICOR study, Gerona, Spain. The REGICOR Investigators. *Circulation*. 1999;99:1767–73.

37. GISSI. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet*. 1986;1:397–402.

38. Califf RM, Topol EJ, Gersh BJ. From myocardial salvage to patient salvage in acute myocardial infarction: the role of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:1382–8.

39. Franzosi MG, Santoro E, De Vita C, Geraci E, Lotto A, Maggioni AP, Mauri F, Rovelli F, Santoro L, Tavazzi L, Tognoni G. Ten-year follow-up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto-1 study. The GISSI Investigators. *Circulation*. 1998;98:2659–65.

40. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, Litwin PE, Martin JS, Kudenchuk PJ, Eisenberg M. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA*. 1993;270:1211–6.

41. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic

treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996;348:771–5.

42. Weaver WD. Time to thrombolytic treatment: factors affecting delay and their influence on outcome. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:3S–9S.

43. EMERAS Collaborative Group. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative Group. *Lancet*. 1993;342:767–72.

44. LATE Study Group. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet*. 1993;342:759–66.

45. Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM. Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996;78:1–8.

46. de Bono DP, Simoons ML, Tijssen J, Arnold AE, Betriu A, Burgersdijk C, López Bescos L, Mueller E, Pfisterer M, Van de Werf F. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomised double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J*. 1992;67:122–128.

47. Armstrong PW, Wagner G, Goodman SG, Van de Werf F, Granger C, Wallentin L, Fu Y. ST segment resolution in ASSENT 3: insights into the role of three different treatment strategies for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2003;24:1515–1522.

48. Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS, Lee KL, Gore JM, Simoons M, Armstrong PW, Topol EJ, Califf RM. Incidence and Predictors of Bleeding After Contemporary Thrombolytic Therapy for Myocardial Infarction. *Circulation*. 1997;95:2508–2516.

49. Brodie BR, Stuckey TD, Kissling G, Hansen CJ, Weintraub RA, Kelly TA. Importance of infarct-related artery patency for recovery of left ventricular function and

late survival after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:319–25.

50. Ellis SG, Topol EJ, George BS, Kereiakes DJ, Debowey D, Sigmon KN, Pickel A, Lee KL, Califf RM. Recurrent ischemia without warning. Analysis of risk factors for in-hospital ischemic events following successful thrombolysis with intravenous tissue plasminogen activator. *Circulation*. 1989;80:1159–65.

51. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med*. 1993;329:673–82.

52. Meijer A, Verheugt F, Werter C, Lie K, van der Pol J, van Eenige M. Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis: a prospective placebo- controlled angiographic study. Results of the APRICOT Study. *Circulation*. 1993;87:1524–1530.

53. Gibson CM, Karha J, Murphy SA, James D, Morrow DA, Cannon CP, Giugliano RP, Antman EM, Braunwald E, Group TS. Early and long-term clinical outcomes associated with reinfarction following fibrinolytic administration in the Thrombolysis in Myocardial Infarction trials. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:7–16.

54. Veen G, Meyer A, Verheugt FW, Werter CJ, de Swart H, Lie KI, van der Pol JM, Michels HR, van Eenige MJ. Culprit lesion morphology and stenosis severity in the prediction of reocclusion after coronary thrombolysis: angiographic results of the APRICOT study. Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion in Coronary Thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1755–1762.

55. Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, Kreuzer H. Initial experience with transluminal recanalization of the recently occluded infarct-related coronary artery in acute myocardial infarction -- comparison with conventionally treated patients. *Clin Cardiol*. 1979;2:92–105.

56. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ. Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC)

investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;346:957–66.

57. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O’Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med*. 1993;328:673–679.

58. GUSTO Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med*. 1997;336:1621–8.

59. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons RJ, Ribeiro EE, DeWood MA, Ribichini F. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA*. 1997;278:2093–8.

60. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13–20.

61. Boersma E, Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. 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;27:779–88.

62. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna O, Eijgelshoven M, Lansky AJ, O’Neill WW, Morice MC. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:1949–56.

63. Nordmann AJ, Bucher H, Hengstler P, Harr T, Young J. Primary stenting versus primary balloon angioplasty for treating acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD005313.

64. Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrié D, Slama MS, Merkely B, Erglis A, Margheri M, Varenne O, Cebrian A, Stoll H-P, Snead DB, Bode C, TYPHOON Investigators. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:1093–1104.

65. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, van Heerebeek L, Kiemeneij F, Slagboom T, van der Wieken LR, Tijssen JGP, Rensing BJ, Patterson M. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2006;355:1105–1113.

66. Menichelli M, Parma A, Pucci E, Fiorilli R, De Felice F, Nazzaro M, Giulivi A, Alborino D, Azzellino A, Violini R. Randomized trial of Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI). *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1924–1930.

67. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, Gersh BJ, Dangas G, Wong SC, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Möckel M, Ochala A, Kellock A, Parise H, Mehran R, HORIZONS-AMI Trial Investigators. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360:1946–1959.

68. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbaek H, Schalij M, Thuesen L, van der Hoeven B, Vink MA, Kaiser C, Musto C, Chechi T, Spaziani G, Díaz de la Llera LS, Pasceri V, Di Lorenzo E, Violini R, Cortese G, Suryapranata H, Stone GW, Drug-Eluting Stent in Primary Angioplasty (DESERT) Cooperation. Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2012;172:611-621-622.

69. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabaté M, Valgimigli M, Frati G, Kedhi E, Smits PC, Kaiser C, Genereux P, Galatius S, Kirtane AJ, Stone GW. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:496–504.

70. Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Jiménez-Quevedo P, Mainar V, Campo G, Tsepili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, van Es GA,

Backx B, Valgimigli M, Serruys PW. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2016;387:357–366.

71. Berger PB, Ellis SG, Holmes DR, Granger CB, Criger DA, Betriu A, Topol EJ, Califf RM. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the global use of strategies to open occluded arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial. *Circulation*. 1999;100:14–20.

72. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shoultz DA, Levy D, French WJ, Gore JM, Weaver WD, Rogers WJ, Tiefenbrunn AJ. Relationship of Symptom-Onset-to-Balloon Time and Door-to-Balloon Time With Mortality in Patients Undergoing Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *JAMA*. 2000;283:2941–2947.

73. Juliard J-M, Feldman LJ, Golmard J-L, Himbert D, Benamer H, Haghghat T, Karila-Cohen D, Aubry P, Vahanian A, Steg PG. Relation of mortality of primary angioplasty during acute myocardial infarction to door-to-Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) time. *Am J Cardiol*. 2003;91:1401–1405.

74. McNamara RL, Wang Y, Herrin J, Curtis JP, Bradley EH, Magid DJ, Peterson ED, Blaney M, Frederick PD, Krumholz HM, Investigators N. Effect of door-to-balloon time on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2180–6.

75. Lambert L, Brown K, Segal E, Brophy J, Rodes-Cabau J, Bogaty P. Association between timeliness of reperfusion therapy and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2010;303:2148–2155.

76. Brodie BR, Gersh BJ, Stuckey T, Witzendichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Dudek D, Grines CL, Cox D, Parise H, Prasad A, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. When is door-to-balloon time critical? Analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:407–413.

77. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol.* 2003;92:824–6.

78. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:e78–e140.

79. Swaminathan RV, Wang TY, Kaltenbach LA, Kim LK, Minutello RM, Bergman G, Wong SC, Feldman DN. Nonsystem reasons for delay in door-to-balloon time and associated in-hospital mortality: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1688–1695.

80. GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;329:1615–22.

81. Topol EJ, GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet.* 2001;357:1905–14.

82. de Lemos JA, Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1283–94.

83. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, Talley JD, Cernigliaro C, Steg G, Spaulding C, Nobuyoshi M, Erbel R, Vassanelli C. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation.* 1994;90:2280–2284.

84. Vermeer F, Ophuis AJMO, Berg EJ vd, Brunninkhuis LG, Werter CJ, Boehmer AG, Lousberg AH, Dassen WR, Bär FW. Prospective randomised comparison

between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart*. 1999;82:426–431.

85. Widimský P, Groch L, Zelízko M, Aschermann M, Bednář F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE Study. *Eur Heart J*. 2000;21:823–831.

86. Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM, Nobuyoshi M, Weiner B, Talley JD. Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J*. 2000;139:1046–53.

87. Sutton AG, Campbell PG, Graham R, Price DJ, Gray JC, Grech ED, Hall JA, Harcombe AA, Wright RA, Smith RH, Murphy JJ, Shyam-Sundar A, Stewart MJ, Davies A, Linker NJ, de Belder MA. A randomized trial of rescue angioplasty versus a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction: the Middlesbrough Early Revascularization to Limit INfarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:287–96.

88. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamotheu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, Kashani A, You JJ, Tu JV, Ko DT. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:422–430.

89. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, de Belder A, Davis J, Pitt M, Banning A, Baumbach A, Shiu MF, Schofield P, Dawkins KD, Henderson RA, Oldroyd KG, Wilcox R, Investigators RT. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2005;353:2758–68.

90. Carver A, Rafelt S, Gershlick AH, Fairbrother KL, Hughes S, Wilcox R, REACT Investigators. Longer-term follow-up of patients recruited to the REACT (Rescue Angioplasty Versus Conservative Treatment or Repeat Thrombolysis) trial. *J Am*

*Coll Cardiol.* 2009;54:118–126.

91. Madsen JK, Grande P, Saunamäki K, Thayssen P, Kassis E, Eriksen U, Rasmussen K, Haunsø S, Nielsen TT, Haghfelt T, Fritz-Hansen P, Hjelms E, Paulsen PK, Alstrup P, Arendrup H, Niebuhr-Jørgensen U, Andersen LI. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 1997;96:748–55.

92. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, Zuber M, Kiowski W, Buser PT, Dubach P, Resink TJ, Pfisterer M. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297:1985–1991.

93. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH, Foundation AC of C, Guidelines AHATF on P, Interventions S for CA and. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:e44-122.

94. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann F-J, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35:2541–2619.

95. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Muncy D. Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute

myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2000;85:13–8.

96. Gibson CM, Dotani MI, Murphy SA, Marble SJ, Dauterman KW, Michaels AD, Dodge JT, Investigators R. Correlates of coronary blood flow before and after percutaneous coronary intervention and their relationship to angiographic and clinical outcomes in the RESTORE trial. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Am Heart J.* 2002;144:130–5.

97. Stone GW, Cox D, Garcia E, Brodie BR, Morice MC, Griffin J, Mattos L, Lansky AJ, O'Neill WW, Grines CL. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation.* 2001;104:636–41.

98. Gibson CM. A union in reperfusion: the concept of facilitated percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1497–9.

99. Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? *JAMA.* 2005;293:979–86.

100. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, Greenhouse SW, Fink C, Frey A, Moreyra E, Traboulsi M, Racine N, Riba AL, Thompson MA, Rohrbeck S, Lundergan CF. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1954–62.

101. ASSENT-4 PCI investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet.* 2006;367:569–78.

102. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet.* 2006;367:579–88.

103. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens

L, Andersen HR, Betriu A, Savonitto S, Adamus J, Peruga JZ, Kosmider M, Katz O, Neunteufl T, Jorgova J, Dorobantu M, Grinfeld L, Armstrong P, Brodie BR, Herrmann HC, Montalescot G, Neumann FJ, Effron MB, Barnathan ES, Topol EJ, Investigators F. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2205–17.

104. Topol EJ, Califf RM, George BS, Kereiakes DJ, Abbottsmith CW, Candela RJ, Lee KL, Pitt B, Stack RS, O'Neill WW. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1987;317:581–588.

105. TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. The TIMI Study Group. *N Engl J Med*. 1989;320:618–627.

106. TIMI Research Group. Immediate vs delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. TIMI II A results. The TIMI Research Group. *JAMA*. 1988;260:2849–58.

107. de Bono DP. The European Cooperative Study Group trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) and conservative therapy versus rt-PA and immediate coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:20A–23A.

108. Califf RM, Topol EJ, Stack RS, Ellis SG, George BS, Kereiakes DJ, Samaha JK, Worley SJ, Anderson JL, Harrelson-Woodlief L. Evaluation of combination thrombolytic therapy and timing of cardiac catheterization in acute myocardial infarction. Results of thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction--phase 5 randomized trial. TAMI Study Group. *Circulation*. 1991;83:1543–56.

109. Gupta M, Chang WC, Van de Werf F, Granger CB, Midodzi W, Barbash G, Peherson K, Oto A, Toutouzas P, Jansky P, Armstrong PW, Investigators AI. International differences in in-hospital revascularization and outcomes following acute myocardial infarction: a multilevel analysis of patients in ASSENT-2. *Eur Heart J*. 2003;24:1640–50.

110. Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet*. 2002;359:1805–11.
111. Zeymer U, Uebis R, Vogt A, Glunz HG, Vöhringer HF, Harmjan D, Neuhaus KL, Group A-S. Randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty and medical therapy in stable survivors of acute myocardial infarction with single vessel disease: a study of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte. *Circulation*. 2003;108:1324–8.
112. Kaul P, Armstrong PW, Chang WC, Naylor CD, Granger CB, Lee KL, Peterson ED, Califf RM, Topol EJ, Mark DB. Long-term mortality of patients with acute myocardial infarction in the United States and Canada: comparison of patients enrolled in Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO)-I. *Circulation*. 2004;110:1754–60.
113. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, Winter H, Nickenig G, Böhm M, Group SIS. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:634–41.
114. Fernandez-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, López-Mesa J, Fernández-Vazquez F, Calvo I, Martínez-Elbal L, San Román JA, Ramos B, Group G (Grupo de A de la CIA. 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;364:1045–53.
115. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, Davies RF, Turek M, Leddy D, Maloney J, McKibbin T, Quinn B, Beanlands RS, Glover C, Marquis JF, O'Brien ER, Williams WL, Higginson LA. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:417–24.
116. Thiele H, Engelmann L, Elsner K, Kappl MJ, Storch WH, Rahimi K, Hartmann A, Pfeiffer D, Kneissl GD, Schneider D, Möller T, Heberling HJ, Weise I, Schuler G, Group LPF. Comparison of pre-hospital combination-fibrinolysis plus

conventional care with pre-hospital combination-fibrinolysis plus facilitated percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2005;26:1956–63.

117. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, Dimopoulos K, Manari A, Gaspardone A, Ochala A, Zmudka K, Bolognese L, Steg PG, Flather M, Investigators C-A (Combined ARSS in AMI. 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;371:559–68.

118. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, Morrison LJ, Langer A, Dzavik V, Mehta SR, Lazzam C, Schwartz B, Casanova A, Goodman SG, TRANSFER-AMI Investigators. Routine Early Angioplasty after Fibrinolysis for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2009;360:2705–2718.

119. Bøhmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:102–110.

120. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, Cantor WJ, Piscione F, Le May MR, Fernández-Avilés F, Sánchez PL, Dimopoulos K, Scheller B, Armstrong PW, Di Mario C. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2010;31:2156–2169.

121. 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.

122. Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Peña G, Blanco J, Alonso-Briales J, López-Mesa J, Fernández-Vázquez F, Moreu J, Hernández RA, Castro-Beiras A, Gabriel R, Gibson CM, Sánchez PL, GRACIA-2 (Grupo de Análisis de Cardiopatía Isquémica Aguda) Investigators. 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.

123. Armstrong PW, WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J.* 2006;27:1530–8.

124. Sinnaeve PR, Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Lambert Y, Danays T, Soulat L, Halvorsen S, Ortiz FR, Vandenberghe K, Regelin A, Bluhmki E, Bogaerts K, Van de Werf F, STREAM investigators. ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up. *Circulation.* 2014;130:1139–1145.

125. Danchin N, Coste P, Ferrières J, Steg P-G, Cottin Y, Blanchard D, Belle L, Ritz B, Kirkorian G, Angioi M, Sans P, Charbonnier B, Eltchaninoff H, Guéret P, Khalife K, Asseman P, Puel J, Goldstein P, Cambou J-P, Simon T. Comparison of Thrombolysis Followed by Broad Use of Percutaneous Coronary Intervention With Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment–Elevation Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2008;118:268.

126. Rashid MK, Guron N, Bernick J, Wells GA, Blondeau M, Chong A-Y, Dick A, Froeschl MPV, Glover CA, Hibbert B, Labinaz M, Marquis J-F, Osborne C, So DY, Le May MR. Safety and Efficacy of a Pharmacoinvasive Strategy in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Patient Population Study Comparing a Pharmacoinvasive Strategy With a Primary Percutaneous Coronary Intervention Strategy Within a Regional System. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:2014–2020.

127. Liu F, Guo Q, Xie G, Zhang H, Wu Y, Yang L. Percutaneous Coronary Intervention after Fibrinolysis for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One.* 2015;10:e0141855.

128. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, Dambrink J-HE, Suryapranata H, van Houwelingen G, Ottervanger JP, Stella P, Giannitsis E, Hamm C, Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation (On-

TIME) 2 study group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2008;372:537–546.

129. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, Van de Werf F, Antman EM, Topol EJ. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2005;293:1759–1765.

130. Tcheng JE, Kandzari DE, Grines CL, Cox DA, Effron MB, Garcia E, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Fahy M, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW, CADILLAC Investigators. Benefits and risks of abciximab use in primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation.* 2003;108:1316–1323.

131. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansiéri M, Choussat R, Pinton P, ADMIRAL Investigators. Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;344:1895–903.

132. Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, Fearon WF, Rezaee M, Carter AJ, Huston M, Schreiber D, DiBattiste PM, Yeung AC, Angioplasty TiG in the ER before P. Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty (TIGER-PA) pilot trial. *Circulation.* 2003;107:1497–501.

133. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Adgey AAJ, Menown I, Rupprecht H-J, Van der Wieken R, Ducas J, Scherer J, Anderson K, Van de Werf F, Braunwald E. Abciximab Facilitates the Rate and Extent of Thrombolysis. Results from the TIMI 14 trial. *Circulation.* 1999;99:2720.

134. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, McCabe CH, Giugliano RP, Murphy

SA, Coulter SA, Anderson K, Scherer J, Frey MJ, Van Der Wieken R, Van De Werf F, Braunwald E. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial. *Circulation*. 2000;101:239–243.

135. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E, TIMI Study Group. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy. *Circulation*. 2001;103:2550–2554.

136. Antman EM, Gibson CM, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Coussement P, Menown I, Nienaber CA, Rehders TC, Frey MJ, Van der Wieken R, Andresen D, Scherer J, Anderson K, Van de Werf F, Braunwald E. Combination reperfusion therapy with abciximab and reduced dose reteplase: results from TIMI 14. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 Investigators. *Eur Heart J*. 2000;21:1944–1953.

137. SPEED Group. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. *Circulation*. 2000;101:2788–94.

138. Brener SJ, Zeymer U, Adgey AA, Vrobel TR, Ellis SG, Neuhaus KL, Juran N, Ivanc TB, Ohman EM, Strony J, Kitt M, Topol EJ. Eptifibatid and low-dose tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: the integrilin and low-dose thrombolysis in acute myocardial infarction (INTRO AMI) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:377–86.

139. Giugliano RP, Roe MT, Harrington RA, Gibson CM, Zeymer U, Van de Werf F, Baran KW, Hobbach HP, Woodlief LH, Hannan KL, Greenberg S, Miller J, Kitt MM, Strony J, McCabe CH, Braunwald E, Califf RM, INTEGRITI Investigators. Combination reperfusion therapy with eptifibatid and reduced-dose tenecteplase for ST-elevation myocardial infarction: results of the integrilin and tenecteplase in acute myocardial infarction (INTEGRITI) Phase II Angiographic Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1251–1260.

140. ASSENT-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination

with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet Lond Engl*. 2001;358:605–613.

141. Van't Hof AW, Valgimigli M. Defining the role of platelet glycoprotein receptor inhibitors in STEMI: focus on tirofiban. *Drugs*. 2009;69:85–100.

142. Wittes J, Lakatos E, Probstfield J. Surrogate endpoints in clinical trials: cardiovascular diseases. *Stat Med*. 1989;8:415–425.

143. Pfeffer MA, Pfeffer JM. Ventricular enlargement and reduced survival after myocardial infarction. *Circulation*. 1987;75:IV93-7.

144. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*. 1987;76:44–51.

145. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, Smith R, Fletcher R. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87:VI5-16.

146. Wong M, Johnson G, Shabetai R, Hughes V, Bhat G, Lopez B, Cohn JN. Echocardiographic variables as prognostic indicators and therapeutic monitors in chronic congestive heart failure. Veterans Affairs cooperative studies V-HeFT I and II. V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87:VI65-70.

147. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Aakhus T. Heart volume and cardiovascular mortality. A 16 year follow-up study of 1984 healthy middle-aged men. *Eur Heart J*. 1993;14:592–596.

148. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Levy D. Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997;336:1350–1355.

149. San Román JA, Candell-Riera J, Arnold R, Sánchez PL, Agudé-Bruix S, Bermejo J, Revilla A, Villa A, Cuéllar H, Hernández C, Fernández-Avilés F. Quantitative analysis of left ventricular function as a tool in clinical research. Theoretical basis and methodology. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:535–51.

150. Sutton JM, Ellis SG, Roubin GS, Pinkerton CA, King SB, Raizner AE, Holmes DR, Kereiakes DJ, Topol EJ. Major clinical events after coronary stenting. The multicenter registry of acute and elective Gianturco-Roubin stent placement. The Gianturco-Roubin Intracoronary Stent Investigator Group. *Circulation*. 1994;89:1126–37.
151. Villella A, Maggioni AP, Villella M, Giordano A, Turazza FM, Santoro E, Franzosi MG. Prognostic significance of maximal exercise testing after myocardial infarction treated with thrombolytic agents: the GISSI-2 data-base. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza Nell'Infarto. *Lancet*. 1995;346:523–9.
152. Newby LK, Rutsch WR, Califf RM, Simoons ML, Aylward PE, Armstrong PW, Woodlief LH, Lee KL, Topol EJ, Van de Werf F. Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy. GUSTO-1 Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1646–55.
153. Shaw LJ, Peterson ED, Kesler K, Hasselblad V, Califf RM. A metaanalysis of pre-discharge risk stratification after acute myocardial infarction with stress electrocardiographic, myocardial perfusion, and ventricular function imaging. *Am J Cardiol*. 1996;78:1327–1337.
154. Solomon SD, Glynn RJ, Greaves S, Ajani U, Rouleau JL, Menapace F, Arnold JM, Hennekens C, Pfeffer MA. Recovery of ventricular function after myocardial infarction in the reperfusion era: the healing and early afterload reducing therapy study. *Ann Intern Med*. 2001;134:451–8.
155. Ong L, Green S, Reiser P, Morrison J. Early prediction of mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study of clinical and radionuclide risk factors. *Am J Cardiol*. 1986;57:33–38.
156. Galasko GI, Basu S, Lahiri A, Senior R. A prospective comparison of echocardiographic wall motion score index and radionuclide ejection fraction in predicting outcome following acute myocardial infarction. *Heart*. 2001;86:271–6.
157. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Infarction JETF for the R of M. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2173–95.

158. Sheehan FH, Bolson EL, Dodge HT, Mathey DG, Schofer J, Woo HW. Advantages and applications of the centerline method for characterizing regional ventricular function. *Circulation*. 1986;74:293–305.

159. Johns JA, Leavitt MB, Newell JB, Yasuda T, Leinbach RC, Gold HK, Finkelstein D, Dinsmore RE. Quantitation of acute myocardial infarct size by nuclear magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:143–149.

160. Gigliotti OS, Babb JD, Dieter RS, Feldman DN, Islam AM, Marmagkiolis K, Moore P, Sorajja P, Blankenship JC, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Optimal use of left ventriculography at the time of cardiac catheterization: a consensus statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2015;85:181–191.

161. Pflederer T, Ho KT, Anger T, Krähner R, Ropers D, Muschiol G, Renz A, Daniel WG, Achenbach S. Assessment of regional left ventricular function by dual source computed tomography: interobserver variability and validation to laevocardiography. *Eur J Radiol*. 2009;72:85–91.

162. Patel MR, Bailey SR, Bonow RO, Chambers CE, Chan PS, Dehmer GJ, Kirtane AJ, Wann LS, Ward RP, Douglas PS, Patel MR, Bailey SR, Altus P, Barnard DD, Blankenship JC, Casey DE, Dean LS, Fazel R, Gilchrist IC, Kavinsky CJ, Lakoski SG, Le DE, Lesser JR, Levine GN, Mehran R, Russo AM, Sorrentino MJ, Williams MR, Wong JB, Wolk MJ, Bailey SR, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, Min JK, Patel MR, Shaw L, Stainback RF, Allen JM. ACCF/ SCAI/ AATS/ AHA/ ASE/ ASNC/ HFSA/ HRS/ SCCM/ SCCT/ SCMR/ STS 2012 appropriate use criteria for diagnostic catheterization: American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force Society for Cardiovascular Angiography and Interventions American Association for Thoracic Surgery American Heart Association, American Society of Echocardiography American Society of Nuclear Cardiology Heart Failure Society of America Heart Rhythm Society, Society of Critical Care Medicine Society of Cardiovascular Computed Tomography Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Society of Thoracic Surgeons. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*.

2012;80:E50-81.

163. Chaitman BR, DeMots H, Bristow JD, Rösch J, Rahimtoola SH. Objective and subjective analysis of left ventricular angiograms. *Circulation*. 1975;52:420–5.

164. Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, Gilbert JP, Harthorne JW. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation*. 1976;53:627–32.

165. Tzivoni D, Diamond G, Pichler M, Stankus K, Vas R, Forrester J. Analysis of regional ischemic left ventricular dysfunction by quantitative cineangiography. *Circulation*. 1979;60:1278–83.

166. Chapman CB, Baker O, Reynolds J, Bonte FJ. Use of biplane cinefluorography for measurement of ventricular volume. *Circulation*. 1958;18:1105–17.

167. Dodge HT, Sandler H, Ballew DW, Lord JD. The use of biplane angiocardigraphy for the measurement of left ventricular volume in man. *Am Heart J*. 1960;60:762–76.

168. Van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation*. 1998;97:2302–6.

169. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, Ryan KA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, Van de Werf F, Braunwald E. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. *Circulation*. 1999;99:1945–50.

170. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Marble SJ, Barron HV, Braunwald E, Group TS. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002;105:1909–13.

171. Haager PK, Christott P, Heussen N, Lepper W, Hanrath P, Hoffmann R. Prediction of clinical outcome after mechanical revascularization in acute myocardial infarction by markers of myocardial reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:532–8.

172. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med*. 1985;312:932–6.

173. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Alexander B, Marble SJ, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole WK, Braunwald E. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996;93:879–88.

174. Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, Sorensen SG, Menlove RL. TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction. Ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 Study. *Circulation*. 1993;87:1829–39.

175. Akasaka T, Yoshida K, Kawamoto T, Kaji S, Ueda Y, Yamamuro A, Takagi T, Hozumi T. Relation of phasic coronary flow velocity characteristics with TIMI perfusion grade and myocardial recovery after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty and rescue stenting. *Circulation*. 2000;101:2361–7.

176. Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, de Boer M-J, Dambrink J-HE, Gosselink ATM, van 't Hof AWJ, Hoorntje JCA, Suryapranata H. Angiographic predictors of left ventricular ejection fraction after successful angioplasty in acute myocardial infarction: an angiographic risk score for use in the catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2004;61:338–343.

177. French JK, Straznicky IT, Webber BJ, Aylward PE, Frey MJ, Adgey AA, Williams BF, McLaughlin SC, White HD. Angiographic frame counts 90 minutes after streptokinase predict left ventricular function at 48 hours following myocardial infarction. *Heart*. 1999;81:128–33.

178. Hamada S, Nishiue T, Nakamura S, Sugiura T, Kamihata H, Miyoshi H, Imuro Y, Iwasaka T. TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery in patients with TIMI 3 reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:666–71.

179. Relik-van Wely L, Visser RF, van der Pol JM, Bartholomeus I, Couvée JE, Drost H, Vet AJ, Klomps HC, van Ekelén WA, van den Berg F. Angiographically assessed coronary arterial patency and reocclusion in patients with acute myocardial

infarction treated with anistreplase: results of the anistreplase reocclusion multicenter study (ARMS). *Am J Cardiol.* 1991;68:296–300.

180. Hudson MP, Granger CB, Topol EJ, Pieper KS, Armstrong PW, Barbash GI, Guerci AD, Vahanian A, Califf RM, Ohman EM. Early reinfarction after fibrinolysis: experience from the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator (alteplase) for occluded coronary arteries (GUSTO I) and global use of strategies to open occluded coronary arteries (GUSTO III) trials. *Circulation.* 2001;104:1229–35.

181. Gibson CM, Cannon CP, Piana RN, Breall JA, Sharaf B, Flatley M, Alexander B, Diver DJ, McCabe CH, Flaker GC. Angiographic predictors of reocclusion after thrombolysis: results from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:582–9.

182. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR, White HD, Rutsch WR, Vahanian A, Simoons ML, Morris D, Betriu A, Califf RM. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation.* 1995;91:1923–8.

183. Vogt A, von Essen R, Tebbe U, Feuerer W, Appel KF, Neuhaus KL. Impact of early perfusion status of the infarct-related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1391–1395.

184. Karagounis L, Sorensen SG, Menlove RL, Moreno F, Anderson JL. Does thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery? Enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-2 study. Second Multicenter Thrombolysis Trial of Eminase in Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:1–10.

185. Sugiura T, Nagahama Y, Nakamura S, Kudo Y, Yamasaki F, Iwasaka T. Left ventricular free wall rupture after reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;92:282–284.

186. Tikiz H, Balbay Y, Atak R, Terzi T, Genç Y, Kütük E. The effect of

thrombolytic therapy on left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction: relationship to successful reperfusion and vessel patency. *Clin Cardiol.* 2001;24:656–662.

187. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:406–13.

188. Mehta RH, Harjai KJ, Grines L, Stone GW, Boura J, Cox D, O'Neill W, Grines CL, Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Investigators. Sustained ventricular tachycardia or fibrillation in the cardiac catheterization laboratory among patients receiving primary percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1765–1772.

189. Edep ME, Guarneri EM, Teirstein PS, Phillips PS, Brown DL. Differences in TIMI frame count following successful reperfusion with stenting or percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1999;83:1326–9.

190. French JK, Hyde TA, Straznicki IT, Andrews J, Lund M, Amos DJ, Zambanini A, Ellis CJ, Webber BJ, McLaughlin SC, Whitlock RM, Manda SO, Patel H, White HD. Relationship between corrected TIMI frame counts at three weeks and late survival after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1516–24.

191. Vrachatis AD, Alpert MA, Georgoulas VP, Nikas DJ, Petropoulou EN, Lazaros GI, Michelakakis NA, Karavidis AI, Lakoumentas JA, Stergiou L, Zacharoulis AA. Comparative efficacy of primary angioplasty with stent implantation and thrombolysis in restoring basal coronary artery flow in acute ST segment elevation myocardial infarction: quantitative assessment using the corrected TIMI frame count. *Angiology.* 2001;52:161–6.

192. Capozzolo C, Piscione F, De Luca G, Cioppa A, Mazzarotto P, Leosco D, Golino P, Indolfi C, Chiariello M. Direct coronary stenting: effect on coronary blood flow, immediate and late clinical results. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 2001;53:464–473.

193. Bickel C, Rupprecht HJ, Maimaitiming A, Welk I, Blankenberg S, Krummenauer F, Meyer J. The superiority of TIMI frame count in detecting coronary flow changes after coronary stenting compared to TIMI Flow Classification. *J Invasive Cardiol.* 2002;14:590–596.
194. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Clinical implications of the “no reflow” phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation.* 1996;93:223–8.
195. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation.* 1992;85:1699–705.
196. Gibson CM, Murphy SA, Kirtane AJ, Giugliano RP, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E, Group TS. Association of duration of symptoms at presentation with angiographic and clinical outcomes after fibrinolytic therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:980–7.
197. De Luca G, van 't Hof AW, de Boer MJ, Ottervanger JP, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, Zijlstra F, Suryapranata H. Time-to-treatment significantly affects the extent of ST-segment resolution and myocardial blush in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Eur Heart J.* 2004;25:1009–13.
198. Henriques JP, Zijlstra F, van 't Hof AW, de Boer MJ, Dambrink JH, Gosselink M, Hoorntje JC, Suryapranata H. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation.* 2003;107:2115–9.
199. Angeja BG, Gunda M, Murphy SA, Sobel BE, Rundle AC, Syed M, Asfour A, Borzak S, Gourlay SG, Barron HV, Gibbons RJ, Gibson CM. TIMI myocardial perfusion grade and ST segment resolution: association with infarct size as assessed by single photon emission computed tomography imaging. *Circulation.* 2002;105:282–5.
200. Dibra A, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Neverve J, Schwaiger M, Schömig A, Kastrati A. Thrombolysis in myocardial infarction myocardial perfusion grade in

angiography correlates with myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with stenting or thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:925–9.

201. Poli A, Fetiveau R, Vandoni P, del Rosso G, D'Urbano M, Seveso G, Cafiero F, De Servi S. Integrated Analysis of Myocardial Blush and ST-Segment Elevation Recovery After Successful Primary Angioplasty: Real-Time Grading of Microvascular Reperfusion and Prediction of Early and Late Recovery of Left Ventricular Function. *Circulation.* 2002;106:313–318.

202. Hoffmann R, Haager P, Arning J, Christott P, Radke P, Blindt R, Ortlepp J, Lepper W, Hanrath P. Usefulness of myocardial blush grade early and late after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction in predicting left ventricular function. *Am J Cardiol.* 2003;92:1015–9.

203. Araszkievicz A, Grajek S, Lesiak M, Prech M, Pyda M, Janus M, Cieslinski A. Effect of impaired myocardial reperfusion on left ventricular remodeling in patients with anterior wall acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2006;98:725–728.

204. Hendler A, Aronovich A, Kaluski E, Zyssman I, Gurevich Y, Blatt A, Reicher M, Leitman M, Czuriga I, Vered Z, Krakover R. Optimization of myocardial perfusion after primary coronary angioplasty following an acute myocardial infarction. Beyond TIMI 3 flow. *J Invasive Cardiol.* 2006;18:32–36.

205. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, McCabe CH, Van De Werf F, Braunwald E. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation.* 2000;101:125–30.

206. Costantini CO, Stone GW, Mehran R, Aymong E, Grines CL, Cox DA, Stuckey T, Turco M, Gersh BJ, Tchong JE, Garcia E, Griffin JJ, Guagliumi G, Leon MB, Lansky AJ. Frequency, correlates, and clinical implications of myocardial perfusion after primary angioplasty and stenting, with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibition, in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:305–12.

207. Stone GW, Peterson MA, Lansky AJ, Dangas G, Mehran R, Leon MB. Impact

of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:591–7.

208. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, Blasini R, Hadamitzky M, Mehilli J, Gawaz M, Schleef M, Seyfarth M, Dirschinger J, Schömig A. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:915–921.

209. Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo F, Parodi G, Fernandez-Pereira C, Moschi G, Bartorelli A, Santoro GM, Bolognese L, Colombo A. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1879–85.

210. Petronio AS, Rovai D, Musumeci G, Baglini R, Nardi C, Limbruno U, Palagi C, Volterrani D, Mariani M. Effects of abciximab on microvascular integrity and left ventricular functional recovery in patients with acute infarction treated by primary coronary angioplasty. *Eur Heart J.* 2003;24:67–76.

211. Sánchez PL, Gimeno F, Ancillo P, Sanz JJ, Alonso-Briales JH, Bosa F, Santos I, Sanchis J, Bethencourt A, López-Messa J, Pérez de Prado A, Alonso JJ, San Román JA, Fernández-Avilés F. Role of the paclitaxel-eluting stent and tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing postfibrinolysis angioplasty: the GRACIA-3 randomized clinical trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:297–307.

212. Red Temática de Investigación Cooperativa en Enfermedades Cardiovasculares (RECAVA). *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:58–65.

213. Kennedy JW, Trenholme SE, Kasser IS. Left ventricular volume and mass from single-plane cineangiogram. A comparison of anteroposterior and right anterior oblique methods. *Am Heart J.* 1970;80:343–352.

214. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation.*

1975;51:5–40.

215. Sheehan F, Mathey D, Schofer J, Dodge H, Bolson E. Factors that determine recovery of left ventricular function after thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1985;71:1121–1128.

216. Maddox DE, Wynne J, Uren R, Parker JA, Idoine J, Siegel LC, Neill JM, Cohn PF, Holman BL. Regional ejection fraction: a quantitative radionuclide index of regional left ventricular performance. *Circulation*. 1979;59:1001–1009.

217. Sheehan F, Stewart D, Dodge H, Mitten S, Bolson E, Brown B. Variability in the measurement of regional left ventricular wall motion from contrast angiograms. *Circulation*. 1983;68:550–559.

218. Lee P, Alexander K, Hammill B, Pasquali S, Peterson E. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA*. 2001;286:708–713.

219. Hira RS, Bhatt DL, Fonarow GC, Heidenreich PA, Ju C, Virani SS, Bozkurt B, Petersen LA, Hernandez AF, Schwamm LH, Eapen ZJ, Albert MA, Liang L, Matsouaka RA, Peterson ED, Jneid H. Temporal Trends in Care and Outcomes of Patients Receiving Fibrinolytic Therapy Compared to Primary Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the Get With The Guidelines Coronary Artery Disease (GWTG-CAD) Registry. *J Am Heart Assoc*. 2016;5.

220. Schiele F, Hochadel M, Tubaro M, Meneveau N, Wojakowski W, Gierlotka M, Polonski L, Bassand J-P, Fox KAA, Gitt AK. Reperfusion strategy in Europe: temporal trends in performance measures for reperfusion therapy in ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2010;31:2614–2624.

221. Pabón Osuna P, Arós Borau F, San José Garagarza JM, Bermejo García J, López Bescós L, Montón Rodríguez AJ. Thrombolysis in the elderly with acute myocardial infarction. The PRIAMHO study. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:1443–52.

222. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KAA, Julian D, Lengyel M, Neumann F-J, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FWA, Wijns W, Task Force on the Management of Acute Myocardial

Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24:28–66.

223. Wynne J, Green LH, Mann T, Levin D, Grossman W. Estimation of left ventricular volumes in man from biplane cineangiograms filmed in oblique projections. *Am J Cardiol*. 1978;41:726–732.

224. Holmes DR, Bove AA, Nishimura RA, Gehring DG, Chesebro JH, Owen RM, Smith HC. Comparison of monoplane and biplane assessment of regional left ventricular wall motion after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59:793–797.

225. Staal EM, de Heer M, Jukema JW, Koning G, van der Wall EE, Reiber JHC, Baan J, Steendijk P. End-diastolic and end-systolic volume from the left ventricular angiogram: how accurate is visual frame selection? Comparison between visual and semi-automated computer-assisted analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2003;19:259–266.

226. Kussmaul WG, Kleaveland JP, Zeevi GR, Hirshfeld JW. Sources of subjective variability in the assessment of left ventricular regional wall motion from contrast ventriculograms. *Am J Cardiol*. 1987;60:153–157.

227. Sheperdycki TH, Morton BC. A computer graphic-based angiographic model for normal left ventricular contraction in man and its application to the detection of abnormalities in regional wall motion. *Circulation*. 1983;68:1222–30.

228. Sheehan FH, Schofer J, Mathey DG, Kellett MA, Smith H, Bolson EL, Dodge HT. Measurement of regional wall motion from biplane contrast ventriculograms: a comparison of the 30 degree right anterior oblique and 60 degree left anterior oblique projections in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1986;74:796–804.

229. Hackworthy RA, Sorensen SG, Fitzpatrick PG, Barry WH, Menlove RL, Rothbard RL, Anderson JL. Dependence of assessment of coronary artery reperfusion during acute myocardial infarction on angiographic criteria and interobserver variability. *Am J Cardiol*. 1988;62:538–542.

230. Gibson CM, Ryan KA, Kelley M, Rizzo MJ, Mesley R, Murphy S, Swanson J, Marble SJ, Dodge JT, Giugliano RP, Cannon CP, Antman EM. Methodologic drift in the assessment of TIMI grade 3 flow and its implications with respect to the reporting of angiographic trial results. The TIMI Study Group. *Am Heart J.* 1999;137:1179–84.

231. Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, Stebbins AL, Bode C, Betriu A, Forycki F, Miklin JS, Bachinsky WB, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ. Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction: results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1489–96.

232. Amos DJ, French JK, Andrews J, Ashton NG, Williams BF, Whitlock RM, Manda SO, White HD. Corrected TIMI frame counts correlate with stenosis severity and infarct zone wall motion after thrombolytic therapy. *Am Heart J.* 2001;141:586–91.

233. Sahin M, Basoglu T, Canbaz F, Elcik M, Kosus A. The value of the TIMI frame count method in the diagnosis of coronary no-reflow: a comparison with myocardial perfusion SPECT in patients with acute myocardial infarction. *Nucl Med Commun.* 2002;23:1205–1210.

234. Abaci A, Oguzhan A, Eryol NK, Ergin A. Effect of potential confounding factors on the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial frame count and its reproducibility. *Circulation.* 1999;100:2219–23.

235. Ito H, Okamura A, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, Negoro S, Nakatsuchi Y, Taniyama Y, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation.* 1996;93:1993–9.

236. Maes A, Van de Werf F, Nuyts J, Bormans G, Desmet W, Mortelmans L. Impaired myocardial tissue perfusion early after successful thrombolysis. Impact on myocardial flow, metabolism, and function at late follow-up. *Circulation.* 1995;92:2072–8.

237. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, Marble SJ, Dauterman KW, Michaels

A, Barron HV, Antman EM, Group TS. Methodologic and clinical validation of the TIMI myocardial perfusion grade in acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2002;14:233–7.

238. Lepper W, Sieswerda GT, Vanoverschelde JL, Franke A, de Cock CC, Kamp O, Kühl HP, Pasquet A, Voci P, Visser CA, Hanrath P, Hoffmann R. Predictive value of markers of myocardial reperfusion in acute myocardial infarction for follow-up left ventricular function. *Am J Cardiol*. 2001;88:1358–1363.

239. Mehta RH, Harjai KJ, Cox D, Stone GW, Brodie B, Boura J, O’Neill W, Grines CL, Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Investigators. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow inpatients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1739–1746.

240. Wong ND, Cupples LA, Ostfeld AM, Levy D, Kannel WB. Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1989;130:469–480.

241. Valero-Masa MJ, Velásquez-Rodríguez J, Díez-Delhoyo F, Devesa C, Juárez M, Sousa-Casasnovas I, Angulo-Llanos R, Fernández-Avilés F, Martínez-Sellés M. Sex differences in acute myocardial infarction: Is it only the age? *Int J Cardiol*. 2016;

242. Grines CL, Topol EJ, O’Neill WW, George BS, Kereiakes D, Phillips HR, Leimberger JD, Woodlief LH, Califf RM. Effect of cigarette smoking on outcome after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Circulation*. 1995;91:298–303.

243. Weisz G, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey TD, Rutherford BD, Mehran R, Aymong E, Lansky A, Grines CL, Stone GW. Impact of smoking status on outcomes of primary coronary intervention for acute myocardial infarction--the smoker’s paradox revisited. *Am Heart J*. 2005;150:358–64.

244. Symons R, Masci PG, Francone M, Claus P, Barison A, Carbone I, Agati L, Galea N, Janssens S, Bogaert J. Impact of active smoking on myocardial infarction severity in reperfused ST-segment elevation myocardial infarction patients: the smoker’s paradox revisited. *Eur Heart J*. 2016;37:2756–2764.

245. De Luca G, Ernst N, van 't Hof AW, Ottervanger JP, Hoorntje JC, Dambrink JH, Gosslink AT, de Boer MJ, Suryapranata H. Preprocedural Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow significantly affects the extent of ST-segment resolution and myocardial blush in patients with acute anterior myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Am Heart J.* 2005;150:827–31.

246. Lundergan CF, Reiner JS, Ross AM. How long is too long? Association of time delay to successful reperfusion and ventricular function outcome in acute myocardial infarction: the case for thrombolytic therapy before planned angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2002;144:456–62.

247. Brodie BR, Stuckey TD, Muncy DB, Hansen CJ, Wall TC, Pulsipher M, Gupta N. Importance of time-to-reperfusion in patients with acute myocardial infarction with and without cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2003;145:708–15.

248. Halkin A, Stone GW, Dixon SR, Grines CL, Tcheng JE, Cox DA, Garcia E, Brodie B, Stuckey TD, Mehran R, Lansky AJ. Impact and determinants of left ventricular function in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2005;96:325–31.

249. Fernández-Ortiz A, Núñez-Gil I, Ruiz-Mateos B, Ibáñez B. Propiedades de los diferentes inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa: ¿se puede aceptar el efecto de clase? *Rev Esp Cardiol.* 2011;11:3–7.

250. King S, Short M, Harmon C. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: The resurgence of tirofiban. *Vascul Pharmacol.* 2016;78:10–16.

251. Ruiz-Nodar JM, Galcerá Jornet E, Gómez Sansano JM. Optimizing antiplatelet therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* 2014;14:24–31.

## ANEXO 1. PUBLICACIÓN.

# Circulation

## Cardiovascular Interventions

American Heart Association   
*Learn and Live*

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

### **Role of the Paclitaxel-Eluting Stent and Tirofiban in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Postfibrinolysis Angioplasty : The GRACIA-3 Randomized Clinical Trial**

Pedro L. Sánchez, Federico Gimeno, Pablo Ancillo, Juan J. Sanz, Juan H. Alonso-Briales, Francisco Bosa, Ignacio Santos, Juan Sanchis, Armando Bethencourt, Juan López-Messa, Armando Pérez de Prado, Joaquin J. Alonso, J. Alberto San Román and Francisco Fernández-Avilés

*Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:297-307;

DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.920868

Circulation: Cardiovascular Interventions is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75214

Copyright © 2010 American Heart Association. All rights reserved. Print ISSN: 1941-7640. Online ISSN: 1941-7632

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://circinterventions.ahajournals.org/content/3/4/297.full>

Data Supplement (unedited) at:

<http://circinterventions.ahajournals.org/content/suppl/2010/08/18/3.4.297.DC1.html>

Subscriptions: Information about subscribing to Circulation: Cardiovascular Interventions is online at <http://circinterventions.ahajournals.org/site/subscriptions/>

Permissions: Permissions & Rights Desk, Lippincott Williams & Wilkins, a division of Wolters Kluwer Health, 351 West Camden Street, Baltimore, MD 21201-2436. Phone: 410-528-4050. Fax: 410-528-8550. E-mail: [journalpermissions@lww.com](mailto:journalpermissions@lww.com)

Reprints: Information about reprints can be found online at <http://www.lww.com/reprints>

Downloaded from [circinterventions.ahajournals.org](http://circinterventions.ahajournals.org) by guest on November 21, 2010

### Supplemental Material

The participants in the GRACIA 3 study were as follows: *Operations Committee* — F. Fernández-Avilés (principal investigator and chair), J.J. Alonso, P. L. Sánchez (co-principal investigator); *Steering Committee* — F. Fernández-Avilés, P. L. Sánchez, J. J. Alonso, Rafael Gabriel, Javier Botas; *Data Coordinating Center* (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Spain) — S. Vázquez, M. J. Lorenzo, L. Fernández; *Clinical Events Committee* — J. Torres (chair), J. López, L. de la Fuente; *Safety Committee* J. L. Arroyo, R. Rubio, P. Alonso; *Electrocardiographic (ECG) Core Laboratory* (Hospital Puerta de Hierro, Spain) — J. Goicolea (director); *Imaging Core Laboratory* (Instituto de Ciencias del Corazón, Valladolid, Spain) — R. Arnold, M. E. Vázquez, H. Gutiérrez; *Clinical Centers (listed in order of number of patients enrolled)*: Instituto de Ciencias del Corazón, Valladolid, Spain: F. Fernández-Avilés, P. L. Sánchez, J. A. San Román, F. Gimeno, C. Hernández, P. Mota, M. Pineda, A. Revilla, H. Gutiérrez, R. Arnold, G. Peña, R. Sanz, B. Ramos; Hospital General de Segovia, Spain: P. Ancillo, M. J. Espina, M. J. López, M. Sopetran, S. Macías, J. J. Cortina, R. Pajares; Hospital Río Hortega, Valladolid, Spain: J. J. Sanz, J. Blanco, L. Fernández, M. C. González, V. Fraile, J. A. Berezo; Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, Spain: J. Alonso Briales, J. M. Hernández, M.F. Jiménez-Navarro, E. de Teresa; Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Spain: F. Bosa, M. Gisela, A. Sánchez-Grande, M. Vargas, A. Barragán, M. J. García, M. Bethencourt; Hospital Universitario de Salamanca, Spain: I. Santos, C. Martín-Luengo, P. Pabón, F. Martín, J. Rodríguez-Collado, M. Cascón; Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, Spain: A. Bethencourt, M. Fiol, V. Peral, O. Galdes, A. Gomez, J. Velasco, A. Carrillo, M. Aceña, E. M. Ribas; Hospital Clínico

1

[http://circinterventions.ahajournals.org/content/circvint/suppl/2010/08/18/3.4.297.DC1/HCV200182-920868\\_Supplemental\\_Material.pdf](http://circinterventions.ahajournals.org/content/circvint/suppl/2010/08/18/3.4.297.DC1/HCV200182-920868_Supplemental_Material.pdf)

Universitario, Valencia, Spain: J. Sanchis, V. Bodí, J. Nuñez, R. San Juan, M. Blasco, R. Oltra, F. J. Chorro, A. Llacer; Hospital Río Carrión, Palencia, Spain: J. López-Messa, A. M. Gutiérrez, M. A. Gómez, J. Sóquez, C. B. de la Fuente, L. Tamayo, A. Domínguez, M. Prieto, J. Collado, R. Pájaros, R. Pascual; Complejo Hospitalario de León, Spain: F. Fernández-Vázquez, A. Pérez de Prado, C. Pascual, R. Carbonell, J. C. Cuellar, B. González, N. Alonso, A. Diego; Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain: B. García, E. Domingo, A. Soto, I. Anivarro, L. Muela, I. Vila, E. Kopliski, V. Serra, O. Alcalde, D. García-Dorado; Hospital General Yagüe, Burgos, Spain: A. Montón, F. Callejo; Hospital de la Princesa, Madrid, Spain: L. Martínez-Elbal, C. Romero; Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, Spain: J. Díaz, A. Serrador, R. Cardenal, A. Hierro, J. C. Martín; Hospital La Paz, Madrid, Spain: I. Roldán, M. Hernández, G. Galeote, P. López; Hospital de Fuenlabrada, Madrid, Spain: J. J. Alonso, J. Márquez, J. M. Serrano, A. Alonso, C. Vaquerizo, C. Velayos; Hospital Do Meixoeiro, Vigo, Spain: A. Iñiguez, J. A. Baz, M. San Martín, H. Villaverde; Complejo Hospitalario de Orense, Spain: R. Rodríguez, E. Rodríguez; Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain: J. A. Diarte de Miguel, I. Calvo.

*Centers with interventional facilities:* Instituto de Ciencias del Corazón, Valladolid, Spain; Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga, Spain; Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Spain; Hospital Universitario de Salamanca, Spain; Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, Spain; Hospital Clínico Universitario, Valencia, Spain, Complejo Hospitalario de León, Spain; Hospital de la Princesa, Madrid, Spain; Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, Spain; Hospital la Paz, Madrid, Spain; Hospital do Meixoeiro, Vigo, Spain; Hospital Miguel Servet de Zaragoza, Spain.

*Centers without interventional facilities:* Hospital General de Segovia, Spain; Hospital Río Hortega, Valladolid, Spain; Hospital Río Carrión, Palencia, Spain; Hospital General

2

[http://circinterventions.ahajournals.org/content/circvint/suppl/2010/08/18/3.4.297.DC1/HCV200182-920868\\_Supplemental\\_Material.pdf](http://circinterventions.ahajournals.org/content/circvint/suppl/2010/08/18/3.4.297.DC1/HCV200182-920868_Supplemental_Material.pdf)

Yagüe, Burgos, Spain; Hospital de Fuenlabrada, Madrid, Spain; Complejo Hospitalario de Orense, Spain;

[http://circinterventions.ahajournals.org/content/circvint/suppl/2010/08/18/3.4.297.DC1/HCV200182-920868\\_Supplemental\\_Material.pdf](http://circinterventions.ahajournals.org/content/circvint/suppl/2010/08/18/3.4.297.DC1/HCV200182-920868_Supplemental_Material.pdf)

## **ANEXO 2. OTRAS PUBLICACIONES DE LA DOCTORANDA RELACIONADAS CON ESTE TRABAJO.**

**P1154. TIROFIBÁN TRAS FIBRINÓLISIS EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO NO MEJORA LA FUNCIÓN VENTRICULAR A MEDIO PLAZO. DETALLES ANGIOGRÁFICOS DEL ESTUDIO GRACIA III**  
Rev Esp Cardiol. 2009;62 Supl 3:1-226

*María Eugenia Vázquez Álvarez, Roman Arnold, Francisco Bosa Ojeda, Ignacio Santos Rodríguez, Juan López Messa, Juan A. Llavador Sanchís, Francisco Fernández-Avilés, Alberto San Román, ICICORELAB, Unidad de Imagen Cardíaca del Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, y Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda (GRACIA).*

### **Resumen**

**Antecedentes y objetivos:** El uso de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa tras una fibrinólisis eficaz de un infarto agudo de miocardio en el intervencionismo coronario es una opción que puede mejorar la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI). El objetivo de este subestudio es valorar la influencia del tirofiban sobre la función global y regional del VI tras angioplastia con stent en pacientes con SCACEST a medio plazo.

**Métodos:** Analizamos las ventriculografías basales y en el seguimiento a 12 meses de 246 pacientes (82,9 % varones) del estudio multicéntrico español GRACIA III que aleatorizó 436 pacientes en total; 120 pacientes fueron aleatorizados al uso de tirofiban intravenoso 120 minutos tras aplicación del fibrinolítico (edad media 59,7 años), 126 pacientes (edad media 60,8 años) no recibieron tirofiban. Se analizaron los volúmenes y la función sistólica del VI por angiografía en una unidad de imagen central.

**Resultados:** No había diferencias en las características clínicas ni en los factores de riesgo entre los dos grupos. No se observaron diferencias significativas en la evolución de los volúmenes diastólicos y sistólicos del VI entre los pacientes con o sin el uso de tirofiban. Tampoco hubo diferencias en el incremento de la fracción de eyección ( $5,47 \pm 12,3$  % vs  $5,45 \pm 13,3$  %,  $p = ns$ ) en el seguimiento.

**Conclusiones:** El uso de tirofiban intravenoso en el intervencionismo coronario tras una fibrinólisis eficaz del infarto agudo de miocardio con elevación del ST no mejora la función sistólica del ventrículo izquierdo a medio plazo.

## 6017-39 - COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS (GRAVES Y NO GRAVES) Y MORTALIDAD AL AÑO DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Rev Esp Cardiol. 2010;63 Supl 3:184

*Pedro Luis Sánchez Fernández, M.<sup>a</sup> Eugenia Vázquez Álvarez, Ricardo Sanz, Roman Arnold, Pablo Ancillo García, Juan José Sanz Hernán, Alberto San Román, Francisco Fernández-Avilés, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Valladolid y Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda (GRACIA).*

### Resumen

**Antecedentes y objetivos:** Las complicaciones hemorrágicas incrementan la mortalidad en los pacientes con infarto agudo de miocardio reperfundido. Sin embargo, esta asociación no ha sido constatada en la angioplastia postfibrinólisis. Nosotros analizamos la relación entre hemorragia (grave y no grave) y la mortalidad anual en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) tratados con angioplastia postfibrinólisis.

**Métodos:** El estudio GRACIA-3 aleatorizó 436 pacientes tratados con tenecteplase, enoxaparina, aspirina y clopidogrel al uso de tirofiban o no después del tratamiento fibrinolítico. Las complicaciones hemorrágicas graves se definieron como cualquier sangrado que precisara cirugía o transfusión, o que alargase la estancia hospitalaria del paciente.

**Resultados:** La incidencia de hemorragias graves fue del 3,9 % y 11,3 % las no graves. Los pacientes con tirofiban presentaron mayor número de hemorragias (graves o no graves) que los pacientes sin tirofiban (RR con tirofiban, 1.39; IC95 %, 1.13 to 1.71, P = 0.009). Complicaciones hemorrágicas graves se observaron en 13/214 (6.1 %) pacientes tratados con tirofiban y en 6/219 (2.7 %) no tratados (RR con tirofiban 2.22; IC95 %, 0.86-5.73, p = 0.144). En los pacientes con tirofiban, 31/214 (14.5 %) presentaron algún tipo de hemorragia no grave comparado con 20/219 (9.1 %) sin tirofiban. La mortalidad anual fue mayor en los pacientes con vs sin hemorragias graves (8/19 [42.1 %]) vs (28/414 [6.8 %]), p < 0.001; entre los pacientes con (9/51 [17.6 %]) vs sin (27/382 [7.1 %]) hemorragias menores, p = 0.025; y entre los pacientes con (15/68 [22.1 %]) vs sin (21/365 [2.7 %]) cualquier tipo de sangrado, p < 0.001.

**Conclusiones:** En pacientes con IAMEST revascularizados con angioplastia postfibrinólisis, las complicaciones hemorrágicas (graves o no) incrementaron la mortalidad anual, sobre todo en los tratados además con tirofiban.

## 6016-25 - INFLUENCIA DEL STENT LIBERADOR DE PACLITAXEL Y DEL TIROFIBÁN SOBRE LA PROGRESIÓN DE LA ATROSCLEROSIS EN LOS SEGMENTOS DISTALES DE LA ARTERIA RESPONSABLE DEL INFARTO

Rev Esp Cardiol. 2011;64 Supl 3:331-332

*Hipólito Gutiérrez García, María Eugenia Vázquez Álvarez, Román Arnold, Federico Gimeno de Carlos, Itziar Gómez Salvador, Pedro Luis Sánchez Fernández, Francisco Fernández-Avilés y José Alberto San Román Calvar, Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Valladolid, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, y Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda (GRACIA).*

### Resumen

**Antecedentes y objetivos:** 436 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST trombolizado fueron aleatorizados a una intervención coronaria percutánea entre 3 y 12 horas con: 1) stent convencional sin tirofibán, 2) stent convencional con tirofibán, 3) stent liberador de paclitaxel sin tirofibán, o 4) stent liberador de paclitaxel con tirofibán. El objetivo de este estudio es evaluar la influencia del tirofibán y del stent liberador de paclitaxel sobre la progresión de la aterosclerosis en los segmentos distales de la arteria responsable del infarto (ARI).

**Métodos:** Se evaluaron mediante angiografía coronaria cuantitativa los segmentos distales de la ARI en el estudio basal tras la intervención y a los 12 meses.

**Resultados:** 246 pacientes se incluyeron en este análisis. El 52% recibió un stent liberador de paclitaxel y el 49,6% recibió tirofibán. No hubo diferencias significativas en las características clínicas, tratamiento al alta y parámetros angiográficos basales entre los diferentes grupos. No hubo diferencias significativas en diámetro luminal mínimo ( $1,65 \pm 0,42$  vs  $1,71 \pm 0,42$  mm), porcentaje de estenosis en diámetro ( $25,4 \pm 9,8$  vs  $24,9 \pm 9,3$ ) o longitud de la lesión ( $5,8 \pm 3,2$  vs  $5,7 \pm 2,6$  mm) a los 12 meses entre los pacientes que recibieron un stent liberador de paclitaxel o un stent convencional. No hubo diferencias significativas en diámetro luminal mínimo ( $1,70 \pm 0,41$  vs  $1,66 \pm 0,43$  mm), porcentaje de estenosis en diámetro ( $24,8 \pm 9,5$  vs  $25,5 \pm 9,6$ ) o longitud de la lesión ( $5,7 \pm 3,1$  vs  $5,8 \pm 2,8$  mm) a los 12 meses entre los pacientes que recibieron o no recibieron tirofibán. No se observaron diferencias significativas en ninguno de estos parámetros entre los 4 grupos de pacientes.

**Conclusiones:** No existe influencia del stent liberador de paclitaxel o del tirofibán sobre la progresión de la aterosclerosis en los segmentos distales de la ARI en pacientes a los que se les realiza una intervención coronaria percutánea precoz tras un infarto agudo de miocardio trombolizado.



### **ANEXO 3. CENTROS PARTICIPANTES.**

Los centros hospitalarios que participaron en el estudio GRACIA-3 fueron:

- Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, que incluyó 75 pacientes.
- Hospital General de Segovia, Segovia, que incluyó 62 pacientes.
- Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, que incluyó 50 pacientes.
- Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, que incluyó 45 pacientes.
- Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, que incluyó 41 pacientes.
- Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, que incluyó 31 pacientes.
- Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, que incluyó 25 pacientes.
- Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca, que incluyó 25 pacientes.
- Hospital Río Carrión, Palencia, que incluyó 24 pacientes.
- Complejo Hospitalario de León, León, que incluyó 11 pacientes.
- Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, que incluyó 7 pacientes.
- Hospital General Yagüe, Burgos, que incluyó 7 pacientes.
- Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, que incluyó 7 pacientes.
- Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, que incluyó 6 pacientes.
- Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, que incluyó 5 pacientes.

- Hospital Universitario La Paz, Madrid, que incluyó 5 pacientes.
- Hospital Meixoeiro, Vigo, que incluyó 3 pacientes.
- Complejo Hospitalario de Ourense, Ourense, que incluyó 2 pacientes.
- Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, que incluyó 1 paciente.
- Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, que incluyó 1 paciente.

Todos estos centros pertenecían a la RECAVA durante el desarrollo del estudio.

## **ANEXO 4. FINANCIACIÓN.**

El estudio GRACIA-3 fue financiado por becas no condicionadas de la Red Temática de Enfermedades Cardiovasculares (RECAVA) del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación), del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS: P104/0308, P104/0235, P104/0361, P104/2035, P104/2686, P104/0166, P104/0276, P104/0306, P104/0309, P104/0350, P104/0478, P104/02037) del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación), y por la Junta de Castilla y León.

El proyecto principal se presentó en la convocatoria FIS 2004:

**ID. Proyecto:** P104/0308.

**Título:** Ensayo clínico aleatorizado para valorar el papel del stent liberador de paclitaxel y del tirofiban para mejorar el resultado de la angioplastia precoz posttrombólisis en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

**Investigador Principal:** Dr. Pedro Luis Sánchez Fernández.

**Dotación económica:** 81.000 €.

**Periodo de financiación:** 3 años, 2005-2007.



## **ANEXO 5. VARIABLES ANALIZADAS.**

### **A5.1. VARIABLES BASALES.**

#### **A5.1.1. DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.**

- Sexo (hombre, mujer).
- Edad (años).
- Peso (Kg).
- Talla (cm).
- Índice de masa corporal.

#### **A5.1.2. FACTORES DE RIESGO CORONARIO.**

- Hipertensión arterial (sí, no).
- Diabetes mellitus (sí, no).
- Dislipemia (sí, no).
- Tabaquismo (actual, exfumador, no fumador).
- Historia familiar de cardiopatía isquémica en edad temprana (sí, no).

#### **A5.1.3. HISTORIA CARDIOVASCULAR PREVIA.**

- Infarto previo (sí, no).
- Angina previa (sí, no).
- Angioplastia previa (sí, no).
- Cirugía previa (sí, no).

#### A5.1.4. CARACTERÍSTICAS DE INFARTO DE MIOCARDIO.

- Localización del infarto (anterior, inferior, posterior, lateral, no localizable).
- Arteria responsable del infarto (descendente anterior, coronaria derecha)
- Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la administración del tratamiento fibrinolítico y la realización de revascularización percutánea (minutos).
- Tamaño del infarto según la curva de elevación enzimática de creatinquinasa y su isoenzima MB.
- Sumatorio del segmento ST en el ECG realizado al ingreso y al alta.

#### A5.1.5. ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO.

- Uso de tirofiban (sí, no).
- Uso de *stent* liberador de paclitaxel (sí, no).

#### A5.1.6. VARIABLES ANALÍTICAS.

- Hemoglobina (mg/dL).
- Hematocrito (%).
- Leucocitos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ).
- Plaquetas ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ).
- Creatinina (mg/dL).
- Colesterol total (mg/dL).

- LDL (mg/dL).

#### A5.1.7. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO RECIBIDO.

- Antiagregantes plaquetarios (aspirina, ticlopidina, abciximab).
- Bloqueantes de los receptores  $\beta$  adrenérgicos.
- Inhibidores del enzima conversor de angiotensina.
- Antagonistas del calcio.
- Nitratos.
- Estatinas.

#### A5.2. VARIABLES DEL SEGUIMIENTO.

##### A5.2.1. DURANTE LA FASE HOSPITALARIA.

- Muerte.
- Reinfarto.
- Angioplastia por isquemia.
- Combinado de muerte, reinfarto o angioplastia por isquemia.

##### A5.2.2. AL FINAL DEL SEGUIMIENTO.

- Muerte.
- Reinfarto.
- Angioplastia por isquemia.
- Combinado de muerte, reinfarto o angioplastia por isquemia.



## **ANEXO 6. DEFINICIONES.**

### **A6.1. ANGINA DE PECHO.**

Dolor precordial típico, o equivalente anginoso, que se presenta de forma espontánea o en relación con el esfuerzo y que se acompaña de al menos una de las siguientes manifestaciones de isquemia miocárdica: nuevas alteraciones electrocardiográficas o prueba de estrés anormal.

### **A6.2. ANGIOPLASTIA POSFIBRINOLISIS.**

Consiste en la realización de una coronariografía sistematizada en las primeras 24 horas después de la administración del tratamiento fibrinolítico en pacientes con infarto agudo de miocardio de menos de 12 horas de evolución, seguido de revascularización completa con *stent*.

### **A6.3. ANTECEDENTES FAMILIARES.**

Cualquier familiar directo (padres, abuelos, hermanos o hijos) que haya presentado angina, infarto de miocardio o muerte súbita en varones de edad inferior a 55 años o en mujeres de menos de 65 años.

### **A6.4. DIABETES MELLITUS.**

Historia de diabetes mellitus en cualquier informe o anotación médica.

Tratamiento actual con hipoglucemiantes orales y/o insulina.

Al menos dos determinaciones de glucemia en ayunas iguales o superiores a 126 mg/dL, o una determinación superior a 200 mg/dL pasadas 48 horas del ingreso hospitalario.

### **A6.5. DISLIPEMIA.**

Colesterol total o triglicéridos superiores a 200 mg/dL o LDL-colesterol superior o igual a 130 mg/dL o HDL inferior a 40 mg/dL, determinados dentro de las primeras 24 horas tras el inicio de los síntomas en situación de ayunas.

Antecedentes de dislipemia previamente diagnosticada, con o sin tratamiento hipolipemiante.

### **A6.6. HIPERTENSIÓN ARTERIAL.**

Historia de hipertensión diagnosticada o tratada con medicación, dieta y/o ejercicio.

### **A6.7. HISTORIA CARDIOVASCULAR PREVIA.**

Infarto de miocardio: Episodio documentado de infarto de miocardio por historia clínica o presencia de onda Q patológica en el ECG previo al ingreso actual.

Angina previa: Episodio documentado de angina inestable o angina crónica estable constatado en la historia clínica.

Revascularización percutánea previa: Cualquier antecedente constatado de revascularización percutánea mediante angioplastia con o sin implantación de *stent*.

Cirugía de revascularización coronaria: Cualquier antecedente constatado de cirugía de revascularización coronaria.

**A6.8. ISQUEMIA RECURRENTE.**

Recurrencia de angina de pecho que debe ir acompañada de al menos una de las alteraciones siguientes: nuevas alteraciones electrocardiográficas, reelevación de la CK-MB o prueba de estrés anormal.

**A6.9. REINFARTO.**

Recurrencia de angina de pecho típica y grave de duración igual o superior a 30 minutos acompañado o no de nuevas alteraciones del electrocardiograma, pero acompañado obligatoriamente de una nueva elevación de la CK-MB, que resultase positiva de acuerdo con los siguientes criterios <sup>140</sup>:

Si la sospecha de reinfarto surgió antes de que hubieran transcurrido 48 horas desde el comienzo del infarto inicial, la reelevación de la CK-MB se consideró positiva (confirmación de reinfarto) cuando a) la reelevación de la CK-MB se produjo durante la fase de descenso de la curva de CK-MB correspondiente al infarto inicial; y b) la reelevación de la CK-MB alcanzó un pico que fue igual o superior al 50% del valor de la última determinación de la curva de CK-MB correspondiente al infarto inicial.

Si la sospecha de reinfarto surgió después de que hubieran transcurrido más de 48 horas desde el comienzo del infarto inicial, la reelevación de la CK-MB se consideró positiva (confirmación de reinfarto) cuando a) la reelevación de CK-MB correspondió claramente a una curva de CK-MB cronológicamente posterior a la producida por el infarto inicial; y b) la reelevación de CK-MB alcanzó un pico que superaba en más de 3 veces el límite superior del valor normal.

Si la sospecha de reinfarto surgió dentro de las 48 horas siguientes a la realización de la angioplastia o cirugía coronaria, la reelevación de la CK-MB se consideró positiva (confirmación de reinfarto) cuando a) la reelevación de CK-MB corresponde claramente a una curva enzimática cronológicamente posterior a la producida por el infarto inicial; y b) la reelevación de CK-MB alcanza un pico que supera en más de cinco veces el límite superior del valor normal.

#### **A6. 10. SHOCK CARDIOGÉNICO.**

Presión arterial sistólica menor de 90 mmHg, sin respuesta a fluidoterapia o menor de 100 mmHg con vasopresores, en ausencia de bradicardia.

#### **A6.11. TABAQUISMO.**

Actual: fumador habitual en el último año.

Exfumador: que ha abandonado el hábito al menos hace más de un año.

Nunca fumador.