

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**TESIS DOCTORAL**

Angioplastia primaria optimizada: comparación de tres estrategias de administración de ABCIXIMAB intracoronario y sus efectos sobre el tamaño del infarto valorado mediante resonancia magnética cardíaca

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Belén Santos González**

Directores

Carlos Macaya Miguel

José Moreu Burgos

Luis Rodríguez Padial

**Madrid, 2017**

UNIVERSIDAD COMPLUTENTE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**ANGIOPLASTIA PRIMARIA OPTIMIZADA:  
COMPARACIÓN DE TRES ESTRATEGIAS DE  
ADMINISTRACIÓN DE ABCIXIMAB  
INTRACORONARIO Y SUS EFECTOS SOBRE  
EL TAMAÑO DEL INFARTO VALORADO  
MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA  
CARDÍACA**

**Doctorando:  
Belén Santos González**

**Directores:  
Prof. Dr. Carlos Macaya Miguel  
Dr. José Moreu Burgos  
Dr. Luis Rodríguez Padial**

Madrid, 2015



**UNIVERSIDAD COMPLUTENTE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**ANGIOPLASTIA PRIMARIA OPTIMIZADA: COMPARACIÓN DE  
TRES ESTRATEGIAS DE ADMINISTRACIÓN DE ABCIXIMAB  
INTRACORONARIO Y SUS EFECTOS SOBRE EL TAMAÑO DEL  
INFARTO VALORADO MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA  
CARDÍACA.**

**Tesis doctoral presentada por**

**Belén Santos González**

**Dirigida por**

**Prof. Dr. Carlos Macaya Miguel**

**Dr. José Moreu Burgos**

**Dr. Luis Rodríguez Padial**

**Madrid, 2015**





UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID



La presente Tesis Doctoral ha sido realizada con datos de pacientes atendidos en el Hospital Virgen de la Salud (Toledo), con la colaboración de diferentes cardiólogos y radiólogos y bajo la dirección de los doctores Carlos Macaya Miguel, José Moreu Burgos y Luis Rodríguez Padial.

El estudio que compone esta Tesis ha sido realizado sin financiación alguna ni interés comercial conocido.



Don Carlos Macaya Miguel, Catedrático de Universidad del área de conocimiento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, Don José Moreu Burgos, Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid y Don Luis Rodríguez Padial, Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid.

HACEN CONSTAR

Que La Tesis Doctoral “ANGIOPLASTIA PRIMARIA OPTIMIZADA: COMPARACIÓN DE TRES ESTRATEGIAS DE ADMINISTRACIÓN DE ABCIXIMAB INTRACORONARIO Y SUS EFECTOS SOBRE EL TAMAÑO DEL INFARTO VALORADO MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA.” ha sido realizada bajo su dirección y supervisión por Doña Belén Santos González y corresponde fielmente a los resultados obtenidos.

La presente Memoria ha sido revisada por los que subscriben, encontrándola apta para ser presentada y defendida ante el Tribunal que en su día se designe.

Y para que conste donde proceda, firman el presente documento en Madrid, a 9 de octubre de 2015

Dr. Carlos Macaya Miguel

Dr. José Moreu Burgos

Dr. Luis Rodríguez Padial



**A mi familia**



## **AGRADECIMIENTOS.**

Resulta muy difícil nombrar a todas las personas que de una forma u otra han contribuido a que esta tesis vea la luz.

En primer lugar agradecer a mis directores de tesis, el Dr. Carlos Macaya Miguel, el Dr. José Moreu Burgos y el Dr. Luis Rodríguez Padial, la orientación, la dedicación y el apoyo en la elaboración de este proyecto. Mencionar de forma especial al Dr. José Moreu Burgos que fue el artífice de la idea de este trabajo, y que gracias a él ha podido ver la luz y al Dr. Luis Rodríguez Padial por todos sus años de enseñanza y por su apoyo incondicional.

En segundo lugar debo nombrar al Dr. Marcelino Sánchez Casado por su generosa y desinteresada ayuda prestada y por todo el tiempo dedicado. Ha sabido transmitirme su amor a la investigación, me ha ayudado con todos sus conocimientos y me convenció de que este trabajo podría ser una realidad. Ha sido una pieza fundamental y le estaré eternamente agradecida.

Agradezco a mis compañeros de hemodinámica, Tomás Cantón, Fernando Pajín, Daniel Nuñez por el esfuerzo realizado en su trabajo y de forma muy especial a Esther Lázaro. Así como a mis compañeras del servicio de Radiología, Mar Céspedes y Soledad Fernández-Zarpardiel por su ayuda prestada y por el tiempo dedicado al análisis de los estudios.

Gracias a todas las personas “anónimas” del Hospital Virgen de la Salud de Toledo que han hecho posible este trabajo.

Finalmente agradecer a mi pareja Fernando, a mis padres y a mis hermanos por su constante apoyo. Gracias a mis futuros bebés, durante ésta, mi última etapa del embarazo, que me han acompañado día y noche y que me han dado fuerzas para continuar.

A todos ellos gracias.



**ABREVIATURAS.**

%RES.....	Porcentaje de resolución del segmento ST
AAR.....	Área en riesgo
ACTP.....	Angioplastia coronaria transluminal percutánea
ACVA.....	Accidente cerebrovascular agudo
ARA II.....	Antagonistas del receptor de la angiotensina II
ARI.....	Arteria responsable del infarto
BMS.....	Stent convencional
CK.....	Creatinquinasa
cTn.....	Troponina
DE.....	Desviación estándar
DES.....	Stent farmacoactivo
ECG.....	Electrocardiograma
FEVI.....	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
GP.....	Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa
HIM.....	Hemorragia intramiocárdica
HNF.....	Heparina no fraccionada
HTA.....	Hipertensión arterial
IAM.....	Infarto agudo de miocardio
IAMCEST.....	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
IAMSEST.....	Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
ICC.....	Insuficiencia cardíaca congestiva
ICP.....	Intervencionismo coronario percutáneo
IECA.....	Inhibidores de la enzima conversiva de angiotensina
IMC.....	Índice de masa corporal
IMS.....	Índice de miocardio salvable
ISC.....	Índice de superficie corporal
MACE.....	Acontecimientos adversos cardíacos mayores
MBG.....	Grado de tinción ( <i>blush</i> ) miocárdico
NR.....	No reflow
NYHA.....	New York Heart Association
OMV.....	Obstrucción microvascular
OMVp.....	Obstrucción microvascular precoz
OMVt.....	Obstrucción microvascular tardía
RIQ.....	Rango intercuartílico
RMC.....	Resonancia magnética cardíaca
SCA.....	Síndrome coronario agudo
SCACEST.....	Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
TIMI.....	Thrombolysis In Myocardial Infarction
VI.....	Ventrículo izquierdo
VL.....	Volumen latido
VTD VI.....	Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo
VTS VI.....	Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo



**ÍNDICE**

---



	<u>Páginas</u>
I. Introducción.....	19
I.A. Generalidades: Infarto agudo de miocardio.....	23
I.A.1. Definición.....	25
I.A.2. Epidemiología.....	26
I.A.3. Patofisiología.....	28
I.A.4. Presentación y diagnóstico.....	30
I.A.5. Pronóstico.....	32
I.A.6. Estratificación del riesgo.....	33
I.B. Tratamiento del infarto agudo de miocardio.....	35
I.B.1. Tratamiento inicial.....	36
I.B.2. Reperusión.....	36
I.B.3. Terapia fibrinolítica.....	38
I.B.4. Intervención coronaria percutánea primaria.....	40
I.B.4.1. Estrategias basadas en la técnica del intervencionismo percutáneo.....	42
I.B.4.1.1. Trombectomía.....	42
I.B.4.1.2. Tipos de <i>stent</i> en el intervencionismo percutáneo primario.....	45
I.B.5. Valoración de la reperusión.....	47
I.B.6. Daño por isquemia/reperusión.....	49
I.B.7. Fenómeno de “ <i>no reflow</i> ”. Métodos de prevención.....	50
I.B.8. Farmacoterapia en la fase aguda.....	55
I.B.8.1. Fármacos antiplaquetarios.....	56
I.B.8.2. Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa.....	59
I.B.8.2.1 Dosis y administración.....	60
I.B.8.2.2. Abciximab – experiencias clínicas iniciales.....	61
I.B.8.2.3. Abciximab – estado actual.....	62
I.B.8.2.4. Administración intracoronaria de abciximab.....	63
I.B.8.2.5. Recomendaciones actuales.....	66
I.B.8.3. Fármacos anticoagulantes.....	67
I.C. Resonancia magnética cardíaca.....	69
I.C.1. Introducción.....	69
I.C.2. Resonancia magnética y cardiopatía isquémica.....	71
I.C.3. Resonancia magnética en el infarto agudo de miocardio.....	72
I.C.3.1. Avances técnicos: valoración funcional y caracterización tisular.....	73
I.C.3.1.1. Valoración funcional.....	74
I.C.3.1.2. Isquemia miocárdica: área en riesgo.....	76
I.C.3.1.3. Progresión de la necrosis: valoración de la escara.....	78
I.C.3.1.4. Daño de reperusión: obstrucción microvascular y hemorragia intramiocárdica.....	79
I.C.3.2. Valoración pronóstica.....	81
I.C.3.2.1. Función del ventrículo izquierdo.....	81
I.C.3.2.2. Tamaño del infarto.....	82
I.C.3.2.3. Miocardio salvable.....	83
I.C.3.2.4. Obstrucción microvascular.....	83
I.C.3.2.5. Hemorragia intramiocárdica.....	84
I.C.3.3. Relevancia en la evaluación de estudios clínicos.....	84
I.D. Prevención secundaria.....	86
I.D.1. Modificación del estilo de vida.....	86
I.D.2. Diabetes y control de la glucosa.....	87
I.D.3. Beta-bloqueantes.....	87

I.D.4. Inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona.....	88
I.D.5. Estatinas.....	88
II. Hipótesis.....	91
III. Objetivos.....	95
IV. Pacientes y métodos.....	99
IV.A. Tipo de diseño.....	101
IV.B. Población de estudio.....	101
IV.C. Protocolo de estudio.....	102
IV.C.1. Análisis angiográfico.....	104
IV.C.2. Resolución del segmento-ST.....	104
IV.C.3. Resonancia Magnética Cardíaca.....	105
IV.C.3.1. Análisis de las imágenes de Resonancia Magnética Cardíaca.....	106
IV.C.4. Evolución clínica.....	108
IV.D. Variables de estudio.....	108
IV.E. Recogida de datos y fuentes de información.....	115
IV.F. Tamaño muestral.....	115
IV.G. Análisis estadístico.....	116
IV.H. Aspectos ético-legales.....	117
V. Resultados.....	119
VI. Discusión.....	149
VI.A. Análisis de nuestro estudio.....	159
VI.B. Hallazgos en el estudio de la resonancia magnética cardíaca basal.....	170
VI.C. Hallazgos en el seguimiento a seis meses.....	179
VI.D. Limitaciones del estudio.....	184
VI.E. Perspectivas futuras de la resonancia magnética y de las nuevas terapias.....	187
VII. Conclusiones.....	193
VIII. Resumen en español.....	197
IX. Resumen en inglés.....	211
X. Apéndice.....	225
X.A. Apéndice 1: Hoja de información para los pacientes.....	227
XI. Bibliografía.....	231

## **I. INTRODUCCIÓN**

---



El intervencionismo coronario percutáneo (ICP) como primera terapia en el tratamiento de los pacientes con infarto agudo de miocardio (angioplastia primaria) ha demostrado, comparado con el tratamiento fibrinolítico, una mejora de la permeabilidad de la arteria responsable del infarto, un menor riesgo de reoclusión y reinfarto, reducir la aparición de nuevos episodios de isquemia y una resolución más rápida y más completa de la elevación del segmento ST. Estos efectos favorables se traducen en una reducción en el tamaño del infarto y una mejora de la supervivencia<sup>(1,2)</sup>.

Durante las últimas tres décadas los estudios han demostrado el papel crítico de la reperfusión temprana, completa y mantenida de la arteria responsable del infarto (ARI)<sup>(3)</sup>. Sin embargo, a pesar de las nuevas técnicas en el ICP, de la mejoría en la comunicación con una reducción en los tiempos de traslado y con ello, de un menor tiempo de isquemia, la proporción de eventos adversos cardíacos sigue siendo elevada<sup>(4)</sup>. Esto puede ser debido en parte a que la recanalización de la ARI no es necesariamente sinónimo de reperfusión miocárdica, ya que se ha comprobado que sólo entre un 30-50% de los pacientes alcanza una adecuada perfusión<sup>(5-8)</sup>. Esta reperfusión inadecuada de la ARI podría ser causada por edema miocárdico, espasmo microvascular, pérdida de la integridad microvascular o la embolización de material trombótico y restos de placas hacia la microcirculación<sup>(9)</sup>, entre otros.

El mecanismo por el cual se pudiera reducir la embolización distal y aumentar la perfusión miocárdica podría mejorar el pronóstico y aumentar el miocardio salvable. Por tanto, los objetivos en el seno del infarto agudo de miocardio (IAM), siguen siendo buscar aquellas estrategias tanto mecánicas como farmacológicas que mejoren el pronóstico de los pacientes. Esto ha conducido a la búsqueda de una mejora en el tratamiento farmacológico como a través de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa<sup>(10-13)</sup> y al desarrollo de dispositivos específicos, como con la aspiración manual de trombos<sup>(14-17)</sup>. Sin embargo, a día de hoy son controvertidos los estudios existentes<sup>(11,13,18-20)</sup>.

El abciximab es un inhibidor potente de la agregación plaquetaria, que podría promover la disgregación de trombo fresco en altas concentraciones locales<sup>(21)</sup>, además de tener efectos antiinflamatorios<sup>(22,23)</sup>. Puede ser administrado de forma intravenosa o intracoronaria. La administración intravenosa de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en los pacientes con IAMCEST sometidos a ICP primaria demostró mejoría en el pronóstico, aunque la mayoría de los estudios se realizaron antes de las nuevas terapias antiagregantes<sup>(24-28)</sup>.

La administración intracoronaria de abciximab está basada en la hipótesis de que la administración local ocupa un mayor número de receptores IIb/IIIa comparado con la administración intravenosa y por tanto, mejora la disgregación del trombo<sup>(29-32)</sup>. Por tanto, si se potencian los efectos locales antiinflamatorios del abciximab, el daño por reperfusión podría también ser minimizado y con ello, conseguir una mejora postprocedimiento del flujo coronario, perfusión miocárdica, miocardio salvable y de la función ventricular comparado con la administración sistémica o placebo<sup>(12,33-35)</sup>. Además, la administración intracoronaria no se ha asociado a mayor riesgo de sangrado ni de respuesta inmune respecto a la intravenosa<sup>(32)</sup>.

En el estudio multicéntrico, aleatorizado INFUSE-AMI en el que todos los pacientes fueron tratados con bivalirudina como anticoagulante y aleatorizaron en una proporción 2:2 a recibir inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa y tromboaspiración, se objetivó una mejoría del tamaño del infarto en el grupo de los inhibidores de la glicoproteína, pero no en el grupo de la tromboaspiración<sup>(36)</sup>. En este estudio se utilizó un sistema de catéter (The Clear Way Catheter) que debido a su montaje permitía la administración del abciximab directamente en la zona del trombo, donde alcanza su mayor concentración y no permitía que refluyera hacia la circulación sistémica. Sin embargo, los estudios AIDA-STEMI<sup>(13)</sup> y CICERO<sup>(11)</sup> no mostraron diferencias entre ambas vías de administración.

Por tanto, la mayoría de los estudios aboga a que la administración intracoronaria de abciximab mejora el pronóstico de los pacientes, al resultar en un menor tamaño del infarto. De esta forma, si se pudiera aumentar la concentración local del fármaco en la porción distal de la arteria que es donde tiene lugar la microembolización y donde existe un déficit de la perfusión, podría disminuir el tamaño del infarto y con ello mejorar el pronóstico de los pacientes.

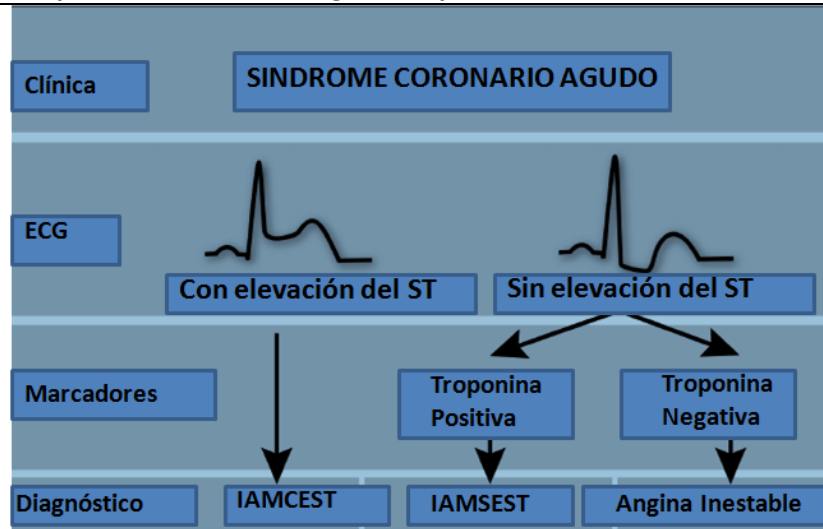
El éxito de la reperfusión puede ser valorado desde el punto de vista angiográfico por la escala TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) <sup>(37)</sup> (rango entre 0, ausencia de reperfusión y 3, flujo en la porción distal del vaso) y por el grado de tinción miocárdica, *myocardial blush grade* <sup>(38)</sup> (0 para la ausencia de tinción o tinción mantenida, 1 poca tinción, 2 tinción pero menor que en arteria contralateral y 3 tinción igual que en arteria contralateral). Puede también ser valorado de forma no invasiva por la resolución en la elevación del segmento-ST, por tomografía por emisión de positrones (PET) o mediante resonancia magnética cardíaca (RMC).

Hoy en día, la RMC es una técnica no invasiva y con una alta reproducibilidad que ha sido validada para estudiar nuevas terapias destinadas a predecir y reducir el daño por reperfusión, ya que nos permite una medición adecuada del tamaño del infarto, del área en riesgo y de la obstrucción microvascular <sup>(9,39-42)</sup>.

#### ***I.A. GENERALIDADES: INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.***

El síndrome coronario agudo (SCA) es un término que incluye varias formas de presentación clínica de isquemia miocárdica aguda o subaguda, incluyendo el infarto de miocardio con elevación del ST (IAMCEST), el infarto de miocardio sin elevación del ST (IAMSEST) y la angina inestable (figura 1). Aunque estas entidades comparten ciertas características patofisiológicas, cada una tiene sus propias peculiaridades e implicaciones.

**Figura 1. Síndrome coronario agudo. El diagnóstico de IAMCEST está basado en tres pilares fundamentales: sospecha clínica de dolor torácico, elevación del ST en el ECG y marcadores positivos. Para el diagnóstico de IAMCEST, los marcadores de daño miocárdico, no son necesarios, aunque confirmarían el diagnóstico posterior.**



El IAMCEST es a menudo causado por la oclusión o por estenosis crítica de una arteria coronaria<sup>(43)</sup>. Esto generalmente es ocasionado por la ruptura de una placa vulnerable, con la formación subsecuente de un trombo oclusivo, pero puede haber también otras causas. Como resultado, el miocardio distal a la oclusión llega a estar isquémico. Una isquemia persistente causa un daño permanente en el miocardio previamente suplido por la arteria ocluida. El miocardio es destruido y reemplazado por tejido fibroso. Ya que la escara no contribuye a la función contráctil del corazón, si la escara es grande, la función ventricular se ve alterada, y puede resultar en fallo cardíaco crónico progresivo.

Hay tres variables principales que influyen en el tamaño del infarto después de una oclusión aguda coronaria: la extensión del territorio irrigado por la arteria afecta (área en riesgo), el grado de flujo residual (oclusión total o subtotal y colaterales) y el tiempo de isquemia.

Por tanto, la restauración rápida del flujo coronario es esencial para prevenir la necrosis miocárdica, y la reperusión precoz de la arteria responsable del infarto limita el tamaño del mismo, mejora el pronóstico y reduce la mortalidad. Llegar a alcanzar el menor retraso posible

entre el comienzo de los síntomas y la reperfusión es por tanto uno de los factores más críticos en el manejo del IAMCEST. Esto necesita establecer una adecuada comunicación entre hospitales, la ambulancia y los servicios prehospitalarios<sup>(44)</sup>. La introducción de nuevas terapias farmacológicas y mecánicas para la recanalización de la arteria limita el tamaño del infarto. Esto se ha traducido en un menor número de complicaciones, mejora en la mortalidad y menor estancia hospitalaria<sup>(45)</sup>.

### **I.A.1. DEFINICIÓN DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.**

El documento de consenso de expertos de La Tercera Definición Universal de infarto de miocardio fue publicado en octubre del 2012<sup>(46)</sup>. La definición de infarto de miocardio requiere:

A) La muerte celular miocitaria cardíaca con un aumento y/o descenso en los niveles en plasma de Troponina (cTn). Al menos, una de las determinaciones de cTn deberían ser superiores al percentil 99th del límite normal durante:

1. Síntomas de isquemia miocárdica.
2. Nuevo (o presumiblemente nuevo) cambio en el ST/onda T o bloqueo completo de rama izquierda nuevo.
3. Desarrollo de ondas Q en el electrocardiograma (ECG).
4. Pérdida de miocardio viable o anomalía segmentaria identificada por técnica de imagen.
5. Identificación de trombo intracoronario por angiografía o autopsia.

B) Muerte cardíaca con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica y cambios del ECG presumiblemente nuevos, o bloqueo de rama izquierda nuevo, pero la muerte tiene lugar antes de que se produzca liberación de los biomarcadores cardíacos sanguíneos o antes de que los valores de los biomarcadores cardíacos hayan aumentado.

C) Trombosis intra-stent asociada a infarto de miocardio cuando se detecta por angiografía coronaria o autopsia en el contexto de una isquemia miocárdica, y con aumento o descenso de los valores de biomarcadores cardíacos, con al menos uno de los valores por encima del percentil 99 del límite de referencia superior.

Por tanto, según el nuevo consenso internacional, el término «infarto agudo de miocardio» debe usarse cuando haya evidencia de necrosis miocárdica en un contexto clínico consistente con isquemia miocárdica.

En nuestra exposición nos vamos a referir a aquellos pacientes que tienen síntomas isquémicos y elevación persistente del segmento ST en el ECG. La mayoría de estos pacientes mostrará una elevación típica de los biomarcadores de necrosis miocárdica y progresará hacia infarto de miocardio con onda Q<sup>(47)</sup>.

### **I.A.2. EPIDEMIOLOGÍA.**

La epidemiología, las ciencias básicas, y la evidencia clínica que informan de la situación actual del infarto agudo de miocardio son extensas. Estos datos abarcan los estudios mundiales más señalados que han puesto de relieve la contribución de los factores de estilo de vida, de su incidencia, exploran las bases genéticas, y proporcionan métodos clínicos y biomarcadores para el diagnóstico precoz y la estratificación del riesgo<sup>(48-50)</sup>. Muchos ensayos clínicos también han explorado las innovaciones terapéuticas, y es una disciplina emergente que evalúa los sistemas de atención de salud para realizar una prestación óptima<sup>(51)</sup>, con la consiguiente reducción en la incidencia del IAMCEST en los países occidentales<sup>(52)</sup>.

La enfermedad coronaria es la causa individual más frecuente de muerte en todos los países del mundo. Más de 7 millones de personas mueren cada año como consecuencia de la

cardiopatía isquémica, lo que corresponde a un 12,8% de todas las muertes<sup>(53)</sup>. Uno de cada 6 varones y una de cada 7 mujeres en Europa morirán de infarto de miocardio.

La incidencia de ingresos hospitalarios por IAMCEST varía entre los propios países desarrollados. El registro más exhaustivo de IAMCEST es probablemente el que se ha realizado en Suecia, donde su incidencia es de 66/100.000/año<sup>(54)</sup>. Las tasas de incidencia de IAMCEST (por 100.000) disminuyeron entre 1997 y 2005 de 121 a 77, mientras que las tasas de incidencia de IAM sin elevación del segmento ST aumentaron ligeramente de 126 a 132. Por lo tanto, la incidencia de IAMCEST parece ir disminuyendo, mientras que hay un aumento concomitante en la incidencia de IAMSEST<sup>(55,56)</sup>. Aunque a día de hoy es una enfermedad propia de países desarrollados, está aumentando la incidencia en países en vías de desarrollo<sup>(57)</sup>. A pesar del descenso progresivo y gradual en su incidencia, el IAMCEST sigue siendo un problema de salud, que contribuye a una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo<sup>(52)</sup>. Actualmente, la mortalidad intrahospitalaria y al año están en el orden de 5%-6% y 7%-18% respectivamente<sup>(58,59)</sup>. Sin embargo, la mortalidad del IAMCEST está influenciada por muchos factores, entre ellos: la edad<sup>(60)</sup>, la zona geográfica<sup>(61)</sup>, la clase Killip, el retraso en la aplicación del tratamiento, el tipo de tratamiento, la historia previa de infarto de miocardio, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal<sup>(62-64)</sup>, el número de arterias coronarias afectadas, la fracción de eyección y el tratamiento.

Por su parte, gracias a las medidas de prevención primaria, diagnóstico y tratamiento (terapia de reperfusión con la angioplastia primaria, el tratamiento antitrombótico moderno y los tratamientos de prevención secundaria) han contribuido al descenso en la mortalidad a corto y largo plazo<sup>(54,55,59,65-68)</sup>. Sin embargo, estas reducciones en los índices de mortalidad, debido a las estrategias de reperfusión y tratamiento adyuvante farmacológico, han resultado en un incremento en la incidencia de insuficiencia cardíaca crónica (ICC). La reducción en la función ventricular es uno de los principales responsables<sup>(69)</sup>. Una de las consecuencias de este

aumento de la ICC post-IAM es que las estrategias para el tratamiento de los pacientes (fármacos, dispositivos) son económicamente muy costosos<sup>(70)</sup>. Aquí radica la importancia del tamaño del infarto, ya que es uno de los principales determinantes pronóstico post-infarto, incluida la insuficiencia cardíaca<sup>(71)</sup>. De manera que las terapias que reduzcan el tamaño del infarto, mejorarían el pronóstico de estos pacientes<sup>(72,73)</sup>. Por tanto, la identificación de todas aquellas terapias que consigan reducir el tamaño del infarto, supondrán un mayor cambio en un futuro.

### **I.A.3. PATOFISIOLOGÍA.**

La oclusión completa o parcial de la arteria coronaria epicárdica debido a la ruptura o erosión de una placa vulnerable seguida de la formación de un trombo oclusivo o suboclusivo es el principal desencadenante de un infarto agudo de miocardio, y conlleva alrededor de un 70% de los eventos fatales. Una placa vulnerable se caracteriza por un gran núcleo necrótico con remodelado positivo y un delgado tapón fibroso con infiltración de células inflamatorias<sup>(74-78)</sup>. Este proceso trombótico disminuye la perfusión de la microvasculatura por reducción del flujo en la arteria coronaria a través de la arteria estenótica, así como por la embolización distal de trombo. La oclusión de la arteria coronaria causa isquemia miocárdica y cuando persiste, aparece una onda de lesión desde el endocardio al epicardio<sup>(79)</sup>, en varias horas se completa el infarto y por tanto, hay una relación inversa entre el tiempo de reperfusión y el tamaño último del infarto, lo que ensalza la importancia de la reperfusión precoz. Esta patofisiología es la base para el tratamiento fibrinolítico y antitrombótico, mientras que las lesiones estenóticas residuales son los objetivos de la revascularización quirúrgica y percutánea.

La hiperreactividad plaquetaria y los estados procoagulantes también contribuyen a esta situación protrombótica<sup>(65)</sup>. Esta situación puede dar lugar a necrosis miocárdica, que es pronto invadida por células inflamatorias, dando lugar al comienzo de una fase “edematosa”.

Finalmente, la escara, reemplaza al tejido necrótico. Además, el espasmo coronario, la embolia coronaria o disección coronaria son causas de infarto en ausencia de obstrucción aterosclerótica y han sido reportados entre un 5-10% de los pacientes con IAMCEST. Esto se debe a un desequilibrio entre las demandas y las necesidades de oxígeno <sup>(76)</sup>.

Después de la oclusión de la arteria epicárdica, el miocardio previamente perfundido por la arteria ocluida está en riesgo. La zona del miocardio hipoperfundida durante el infarto de miocardio es conocido como área en riesgo (AAR). Si la arteria no es rápidamente reperfundida y no hay circulación colateral, la mayoría del AAR se convierte en tejido necrótico. Debido a que muchos pacientes reciben terapia de reperfusión, parte del AAR permanece libre de necrosis: el también llamado miocardio salvable. Estudios experimentales identificaron los determinantes del tamaño del infarto como:

- 1) El tamaño del AAR.
- 2) La duración de la isquemia miocárdica <sup>(80,81)</sup>.
- 3) La cantidad de flujo a través de colaterales <sup>(80,82)</sup>.
- 4) La temperatura del tejido durante la isquemia.
- 5) La situación hemodinámica durante la isquemia <sup>(83)</sup>. El parámetro hemodinámico más importante es la frecuencia cardíaca, el cual determina no sólo la demanda miocárdica, sino también el flujo coronario <sup>(84)</sup>; sin embargo, la influencia hemodinámica sobre el tamaño del infarto es limitada, y el tamaño del infarto es influenciada por la carencia de flujo y menos por la demanda miocárdica, el cual es menor en una zona con ausencia de contracción <sup>(85)</sup>.

Los estudios dirigidos por *Maroko et al* <sup>(86)</sup> y *Ginks et al* <sup>(87)</sup> hace 40 años fueron los primeros que demostraron que la reperfusión salvaba miocardio de un infarto y por tanto, estos estudios iniciaron la historia de la terapia de reperfusión <sup>(88)</sup>.

Hoy en día está cobrando importancia el fenómeno de isquemia miocárdica/daño por reperfusión, ya que no importa, que rápida y eficiente sea la restauración del flujo, si el tejido miocárdico resulta sin una adecuada perfusión. A esto se le conoce como fenómeno de “no reflow”, del que hablaremos posteriormente. Este es uno de los principales determinantes del tamaño del infarto y también es un predictor independiente de morbi-mortalidad <sup>(89)</sup>, de forma que puede llegar a ser responsable de la mitad del tamaño final del infarto <sup>(90)</sup>.

#### **I.A.4. PRESENTACIÓN Y DIAGNÓSTICO.**

El diagnóstico de IAMCEST está basado en tres pilares básicos: dolor torácico, la elevación del segmento ST y marcadores de daño miocárdico positivos. Estudios epidemiológicos han evaluado la contribución de los factores de riesgo en el desarrollo de aterosclerosis e infarto de miocardio. En el estudio INTERHEART <sup>(91)</sup>, con una población de 15.000 pacientes, el 90% de los infartos de miocardio fueron atribuidos a factores de riesgo modificables como el tabaco, la dislipemia, la hipertensión arterial, la obesidad y la diabetes en hombres (94% en mujeres).

##### **A) El electrocardiograma**

El ECG es la pieza angular en el diagnóstico de infarto de miocardio y debería ser adquirido e interpretado en los diez primeros minutos después del contacto con un centro médico <sup>(92)</sup>. Existen otras patologías cardíacas que pueden presentarse con alteraciones en el ECG como pericarditis, hipertrofia ventricular izquierda, bloqueo completo de rama izquierda, síndrome de Brugada, miocardiopatía de estrés y patrones de repolarización precoz, entrando dentro del diagnóstico diferencial <sup>(93)</sup>.

Los criterios electrocardiográficos para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del ST son: elevación del segmento ST en el IAM, medido en el punto J, en 2 derivaciones contiguas y debe ser  $\geq 0,25\text{mV}$  en varones de menos de 40 años de edad,  $\geq 0,2\text{mV}$

en varones de más de 40 años o  $\geq 0,15\text{mV}$  en mujeres en las derivaciones  $V_2-V_4$  ó  $\geq 0,1\text{mV}$  en otras derivaciones (en ausencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo o bloqueo de rama)<sup>(2)</sup>. En pacientes con infarto de miocardio inferior es recomendable registrar derivaciones precordiales derechas ( $V_3R$  y  $V_4R$ ) para buscar la elevación del segmento ST, con el fin de identificar infarto ventricular derecho concomitante<sup>(2,94)</sup>. De forma similar, la depresión del segmento ST en las derivaciones  $V_1-V_3$  sugiere isquemia miocárdica, sobre todo cuando la onda T terminal es positiva (equivalente a la elevación ST), y se puede confirmar por una elevación ST concomitante  $\geq 0,1\text{mV}$  registrada en las derivaciones  $V_7-V_9$ <sup>(2)</sup>.

### **B) Marcadores de daño miocárdico.**

En el seno de un IAMCEST, la determinación de los marcadores de daño miocárdico no son necesarios para tratar a los pacientes con una terapia de reperfusión urgente. Por el contrario, los niveles de estos marcadores después de la terapia de reperfusión, podrían ayudar a confirmar el diagnóstico. También son un buen estimador de la extensión del daño miocárdico, aunque esto depende del éxito de la reperfusión.

La troponina T o I son usados como marcadores preferidos por su alta sensibilidad y especificidad. Aunque menos específico, la CK o CK-MB podría ser útil en el diagnóstico de reinfarto porque tiene menor vida media. En casos aislados, en los que ni el ECG ni los síntomas son claros, y el ecocardiograma no se ha podido realizar, se puede esperar a su determinación para tomar una decisión clínica.

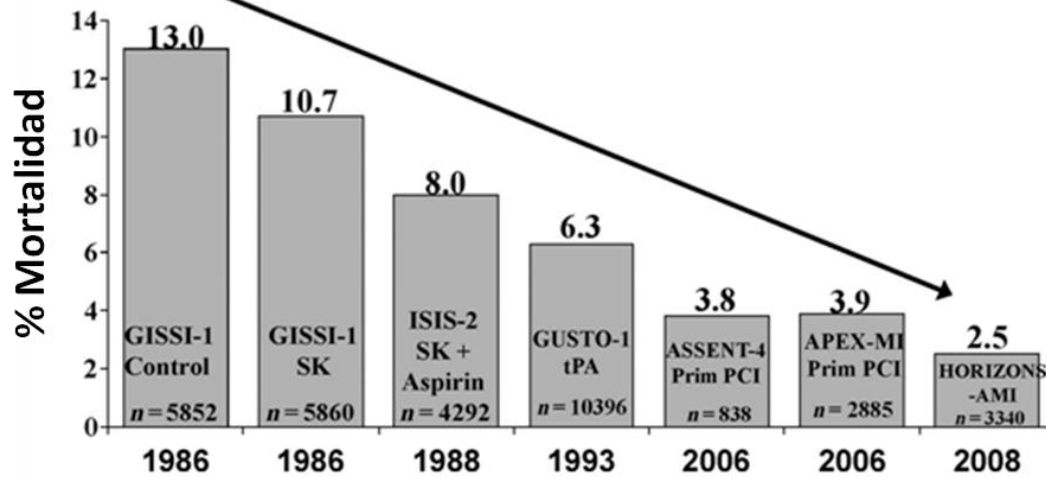
Estos marcadores son buenos predictores de eventos clínicos en pacientes con IAMCEST tratados con ICP<sup>(95)</sup> y en ensayos clínicos se utilizan para estimar la extensión de la necrosis. Estudios previos han mostrado una correlación entre los marcadores de daño miocárdico y el tamaño del infarto, bien evaluado mediante SPECT (tomografía computarizada de emisión monofotónica) o RMC<sup>(96-98)</sup>.

### **I.A.5. PRONÓSTICO.**

La mortalidad intrahospitalaria en el seno del IAMCEST era superior al 15% en la época pre fibrinolítica. En la figura 2 se muestra la evolución en la mortalidad en base a los principales estudios aleatorizados. De forma que, los índices de mortalidad global han ido disminuyendo en las últimas décadas <sup>(99)</sup>. Con el tratamiento de revascularización farmacológica se consiguió reducir por debajo de los dos dígitos hasta el 6-8%, consiguiendo cifras por debajo del 5% con la angioplastia primaria <sup>(99)</sup>. Así, la mortalidad a 30 días fue tan baja como un 2% en ICP primaria en el HORIZONS-AMI <sup>(100)</sup>, aunque los registros de mortalidad han demostrado un índice de mortalidad mayor en el mundo real. A pesar de la baja mortalidad intrahospitalaria y a corto plazo en el seno de un IAMCEST, éste conlleva un peor pronóstico. En el registro GRACE, la mortalidad fue de 4,6% en el 2005, y previamente en 1999, de un 8,6% <sup>(65)</sup>. Esta discrepancia puede ser explicada en parte a la inclusión en los ensayos de pacientes de bajo riesgo. Los factores de riesgo para un peor pronóstico a corto plazo incluyen, la edad avanzada, hipotensión, signos de insuficiencia cardíaca, frecuencias cardíacas elevadas, infarto previo o infarto anterior, así como disfunción renal.

La mayoría de las muertes ocurren después del alta. En el registro GRACE, por ejemplo, la mortalidad a 5-años fue del 19%, un tercio ocurrió durante la hospitalización inicial <sup>(101)</sup>. Además estos estudios sólo reflejan la mortalidad de aquellos pacientes que llegan al hospital, sin tener en cuenta las muertes cardíacas que ocurren antes de llegar al hospital, según las series, varía entre 30-50% dependiente del área geográfica <sup>(102)</sup>. Pero, se puede decir que en las últimas décadas, la mortalidad ajustada por edad en el contexto del infarto agudo de miocardio ha disminuido, en parte debido a la mejora en la prevención primaria y secundaria, pero también debido al desarrollo de unidades coronarias y por las terapias de reperfusión.

Figura 2: Índices de mortalidad en los principales estudios aleatorizados en el IAMCEST: 1986–2008 (tomado de Van de Werf <sup>(88)</sup>).



#### I.A.6. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO.

La evaluación rápida y precisa del riesgo es importante para un manejo efectivo en los pacientes con síndrome coronario agudo. Es necesario, por una parte, un uso adecuado de los recursos, tales como los sistemas de transporte, el manejo invasivo y el uso del tratamiento farmacológico, así como, una evaluación adecuada del riesgo para mejorar el pronóstico de los pacientes y reducir los eventos adversos y los costes. Aunque diferentes scores de riesgo han sido desarrollados, su uso no es sólo para la apreciación del riesgo, sino también para realizar un mejor abordaje terapéutico <sup>(52,103-106)</sup>.

En contraste con el síndrome coronario agudo sin elevación del ST, los scores de riesgo no son necesarios para el triaje inicial de los pacientes con IAMCEST. Las guías recientes del IAMCEST<sup>(2)</sup> no recomiendan explícitamente la utilización de los scores de riesgo, a diferencia del IAMSEST. Ya que los protocolos del IAMCEST establecen la obligatoriedad de realizar angioplastia primaria o fibrinólisis, según los casos como tratamiento una vez hecho el diagnóstico <sup>(52,107)</sup>.

Por su parte, varios scores de riesgo han sido desarrollados para evaluar el pronóstico después de un IAMCEST, tales como el índice de riesgo TIMI <sup>(108)</sup> y el score-GRACE <sup>(109)</sup>. El índice de riesgo

TIMI da una estimación a 30-días del riesgo de muerte:  $(\text{frecuencia cardíaca}) \times [(\text{edad}/10)^2]$  dividido por la presión arterial sistólica. La frecuencia cardíaca y la presión arterial son unos marcadores excelentes del compromiso hemodinámico, el cual tiene un impacto considerable en el pronóstico a corto plazo. El score-GRACE, por el contrario, requiere de varias variables y es más complejo su cálculo. Hay dos versiones del score, uno para realizar en el hospital, y otro a los seis meses. Ambas versiones incluyen, entre otras, los mismos factores que la escala TIMI, además de la función renal y la presencia de insuficiencia cardíaca. El score de riesgo de GRACE se puede aplicar a todo el conjunto de los síndromes coronarios agudos.

Antes del alta, a todos los pacientes se les debería hacer un ecocardiograma para evaluar la extensión del infarto de miocardio y la fracción de eyección residual. En algunos pacientes, adicionalmente otras técnicas de imagen como el PET o RMC, podrían ser útiles para la estratificación de los pacientes que se beneficiarían de revascularización adicional.

Según recomiendan las guías <sup>(2)</sup>, la duración óptima del ingreso en la unidad coronaria y en el hospital debe establecerse en cada caso particular, considerando la situación médica y social del paciente y el estado previo de su salud. A lo largo de los años se ha producido una reducción progresiva de la duración del ingreso después de un infarto de miocardio —sobre todo después de la angioplastia primaria efectiva— sin que haya aumentado la mortalidad subsiguiente, lo que sugiere que el alta temprana no se asocia a una mortalidad tardía. El estudio PAMI-II ha demostrado que a los pacientes de bajo riesgo y angioplastia primaria efectiva se les puede dar el alta de forma segura en el día 3 sin realizar pruebas no invasivas <sup>(110)</sup>. En conjunto, el alta precoz de pacientes de bajo riesgo (dentro de las primeras 72 h) es factible y segura en pacientes con IAMCEST no complicado y angioplastia primaria efectiva. Para la identificación de estos pacientes de bajo riesgo pueden ser útiles algunos esquemas, como los criterios del PAMI-II o el índice Zwolle <sup>(111)</sup> de angioplastia primaria (tabla 1). Los criterios del PAMI-II designan como paciente de bajo riesgo a un paciente < 70 años de edad,

con fracción de eyección > 45%, enfermedad de 1 ó 2 vasos, angioplastia primaria efectiva y ausencia de arritmias persistentes.

Sin embargo, un ingreso hospitalario corto implica poco tiempo para instruir adecuadamente al paciente y aumentar las dosis de los tratamientos de prevención secundaria.

**Tabla 1: Puntuación de riesgo Zwolle para la mortalidad a 30 días tras intervencionismo percutáneo primario.**

Factor de riesgo	Puntuación
Clase Killip	
1	0
2	4
3	9
TIMI post-ICP	
3	0
2	1
0-1	2
Edad	
<60	0
≥60	2
Enfermedad de 3 vasos	
No	0
Si	1
IAM anterior	
No	0
Si	1
Puntuación total Mortalidad a 30 días	
0-3	0,5%
4-6	4,1%
7-9	13,8%
10	35,3%

### ***I.B. TRATAMIENTO DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.***

Cuatro estudios publicados hace más de 30 años, dos experimentales y dos clínicos, cambiaron el curso del tratamiento del IAMCEST:

- 1) Demostración de una progresión espacial de la necrosis durante el infarto <sup>(80)</sup>.
- 2) Demostración de una reducción en el tamaño del infarto con la reperfusión <sup>(86,87)</sup>.
- 3) Demostración que la trombosis es la principal causa del IAMCEST <sup>(43)</sup>.
- 4) Primera experiencia con administración de trombolíticos <sup>(3)</sup>.

A día de hoy, estos acontecimientos parecen obvios, pero fueron revolucionarios en su día. El desarrollo de la reperfusión como terapia para limitar el tamaño del infarto es una de las terapias más exitosas en la medicina moderna.

### **I.B.1. TRATAMIENTO INICIAL.**

Una vez que el diagnóstico está establecido, varias medidas son necesarias: 1) un adecuado control del dolor con opiáceos, para disminuir el dolor y la ansiedad; 2) oxígeno en situaciones de hipoxia, ya que en el resto de los pacientes, su uso es controvertido; 3) nitratos en caso de hipertensión arterial o datos de insuficiencia cardíaca; 4) monitorización continua con ECG con desfibrilador.

En los siguientes párrafos se hará un resumen del manejo de los pacientes con IAMCEST, así como de la terapia antitrombótica actualmente en vigor.

### **I.B.2. REPERFUSIÓN.**

Los estudios durante las últimas tres décadas han demostrado el papel crítico de la reperfusión temprana, completa y mantenida de la arteria responsable del infarto <sup>(3)</sup>. El hecho fundamental es que la reperfusión precoz limita la extensión del daño miocárdico irreversible y sus consecuencias, incluyendo la muerte y complicaciones tales como la insuficiencia cardíaca y las arritmias <sup>(6,112)</sup>. Por tanto, la esencia principal en el IAMCEST es que hay que abrir la arteria responsable del infarto lo más pronto posible.

La reperfusión puede ser alcanzada mediante reperfusión mecánica, usando la angioplastia primaria —definida como una intervención coronaria percutánea urgente en el contexto de un IAMCEST, sin tratamiento fibrinolítico previo— o reperfusión farmacológica mediante agentes fibrinolíticos.

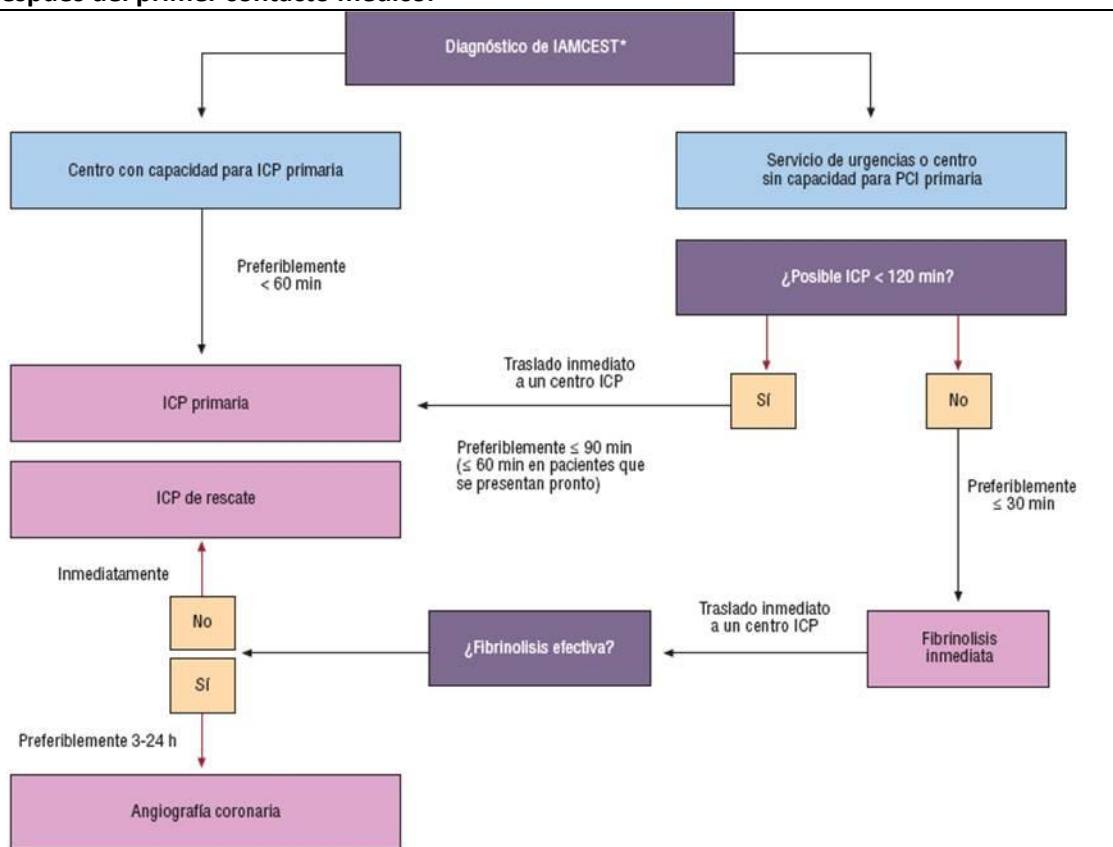
La ICP primaria ha demostrado superioridad a la fibrinólisis. Sin embargo, no está universalmente disponible <sup>(113)</sup>, a diferencia de la fibrinólisis que si lo está y no requiere de avances logísticos. Ésta última es más eficaz en trombo fresco y a su vez conlleva un aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas. Por su parte, la ICP primaria es más efectiva a la hora de conseguir la apertura de la arteria, está asociada con una reperfusión más estable y con menos complicaciones de sangrados. La elección entre ICP primaria o fibrinólisis depende fundamentalmente de la disponibilidad y proximidad de un centro experimentado para la realización de cateterismos, en el tiempo de traslado del paciente a dicho centro, en el tiempo entre el comienzo de los síntomas y la terapia de reperfusión (nos marca el tiempo de isquemia total), y otros factores a tener en cuenta como el riesgo de sangrado, presencia de insuficiencia cardíaca o shock, y riesgo de complicaciones mecánicas.

Por su parte, el retraso en el tiempo desde el primer contacto médico hasta la reperfusión se ha asociado a un aumento de la mortalidad <sup>(114)</sup>. Un tiempo inferior a 90 minutos disminuye la mortalidad <sup>(115,116)</sup>. Por tanto, aunque la ICP primaria ha demostrado superioridad a la fibrinólisis hay que tener en cuenta el tiempo que se va a tardar en realizar el tratamiento, más que en la terapia elegida <sup>(117)</sup>.

En resumen, la angioplastia primaria es la estrategia de reperfusión de elección en pacientes con IAMCEST <sup>(2)</sup>, siempre que se pueda realizar de forma rápida. En un centro con capacidad para ICP primaria, siempre sería la primera opción. En un centro que no dispone de laboratorio de hemodinámica preparado, si el tiempo de traslado estimado es inferior a 120 minutos, debe realizarse el traslado del paciente al centro capacitado para ICP primaria <sup>(119)</sup>. En caso de que el tiempo estimado sea mayor de 120 minutos, se debe realizar fibrinólisis, preferiblemente en la ambulancia o en el centro hospitalario donde se encuentre el paciente y en ausencia de datos de reperfusión derivar al paciente al centro de referencia para realizar ICP de rescate. De ahí la importancia de la coordinación entre los equipos receptores y hospitales no referenciales con

el centro de realización de angioplastia primaria. Actualmente se estima que en un 66% de los casos, el tiempo desde el primer contacto médico es inferior a 120 minutos, aunque lo ideal sería inferior a 90 minutos<sup>(120)</sup>. El tiempo puerta-balón debe ser inferior a 60 minutos<sup>(121,122)</sup> (figura 3).

**Figura 3: Tomado de las guías de práctica clínica ESC 2012 (2). Manejo prehospitalario y hospitalario, y estrategias de reperfusión dentro de las primeras 24 h del primer contacto médico. IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea. \*El momento en que el diagnóstico se confirma a partir de la historia clínica y el electrocardiograma, idealmente dentro de los primeros 10 min después del primer contacto médico.**



### **I.B.3. TERAPIA FIBRINOLÍTICA.**

Cuando la angioplastia primaria no está disponible, la fibrinólisis es una alternativa. Reduce la morbi-mortalidad cuando se administra en las primeras doce horas desde el comienzo de los

síntomas <sup>(123-128)</sup>. El primer estudio aleatorizado a gran escala que demostró una reducción en la mortalidad con la administración de un agente fibrinolítico fue el estudio GISSI-1 <sup>(129)</sup>.

Existen tres agentes fibrinolíticos: tecneteplase, alteplase y reteplase. El tecneteplase es la terapia preferida. Los índices de éxito oscilan en torno a un 85% <sup>(130-134)</sup>.

Los agentes fibrinolíticos disuelven el trombo por activación del plasminógeno. Los fibrinolíticos no resultan en una inmediata reperusión: necesitan entre 30-45 minutos de media para recanalizar la arteria responsable del infarto, aunque la completa permeabilidad de la arteria sólo se consigue en un 50-60% de los pacientes. La reoclusión, debido a un efecto protrombótico, es un efecto común, ocurriendo entre un 5-15% de las arterias recanalizadas.

Como se ha mencionado anteriormente, el retraso entre el comienzo de los síntomas y el tratamiento indicado es un factor crucial en el IAMCEST. Desde que los índices de mortalidad en ensayos con fibrinólisis es menor cuando los pacientes son tratados con menos de dos horas desde el comienzo de los síntomas, la detección precoz prehospitalaria y su tratamiento es una terapia atractiva, ya que mejora el pronóstico de los pacientes. Un metaanálisis de seis ensayos que incluyó a 6.434 pacientes mostró que el tiempo ganado con el tratamiento prehospitalario redujo de manera significativa la mortalidad en un 17% comparado con la terapia fibrinolítica intra-hospitalaria <sup>(135)</sup>. Como consecuencia, las guías recomiendan la utilización de la fibrinólisis preferiblemente pre-hospital si el tiempo de la ICP no es el adecuado <sup>(2)</sup>.

El tratamiento coadyuvante a la terapia fibrinolítica es la aspirina y el clopidogrel. Esta terapia debería ser continuada al menos durante un año <sup>(136-138)</sup>. Los datos con los nuevos antiagregantes como el prasugrel y el ticagrelor no están bien establecidos.

Además de la terapia antitrombótica, es necesario tratamiento anticoagulante, con heparina sódica, heparina de bajo peso molecular o fondaparinux <sup>(139)</sup>.

Cuando hay signos y síntomas de un fallo en la terapia fibrinolítica, por ejemplo, ante la persistencia del dolor, o cuando el descenso del segmento ST ha sido inferior al 50%, el paciente debe ser transferido inmediatamente para la realización de una angiografía y revascularización (ICP de rescate) <sup>(140)</sup>.

Por su parte, en las guías recomiendan la realización de una angiografía y si fuera preciso la revascularización de la arteria responsable del infarto entre 3-24h después de una lisis exitosa, en vez de un tratamiento más conservador, en el cual sólo los pacientes con isquemia residual serían subsidiarios de revascularización.

#### **I.B.4. INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA PRIMARIA.**

La angioplastia o intervención coronaria percutánea primaria consiste en la realización de una dilatación con balón (con o sin prótesis intracoronaria o *stent*) de la arteria responsable del IAMCEST, sin administración previa de trombolítico. El procedimiento de la ICP primaria consiste en, tras la realización de la coronariografía urgente, pasar una guía de angioplastia a la zona de la arteria distal a la oclusión y avanzar sobre ella un balón con o sin *stent* para colocarlo en la zona de la lesión y allí proceder a su inflado. Así se restaura de forma mecánica el flujo anterógrado en la arteria responsable del infarto.

La ICP primaria es superior a la fibrinólisis si es llevada a cabo por un equipo con experiencia <sup>(141,142)</sup>. En un metaanálisis publicado en el año 2003 <sup>(1)</sup>, en el que se incluyeron 23 estudios con un total de 7.739 pacientes se comparó el tratamiento fibrinolítico (con distintos agentes) con la ICP primaria (en 8 de los estudios con *stent*, en el resto sólo balón) y se objetivó una reducción de la mortalidad, re-IAM, isquemia recurrente e ictus tanto a corto como a largo plazo.

Los centros deberían contar con un sistema de 24 horas de ICP primaria los siete días de la semana. Comparado con la fibrinólisis, la ICP primaria conlleva un mayor índice de permeabilización de la arteria responsable del infarto, mayores índices de flujo TIMI 3 y menores complicaciones tales como isquemia recurrente, reinfarto, necesidad de nueva revascularización urgente, hemorragia intracraneal y muerte, sin embargo, se ha asociado a mayor índice de complicaciones hemorrágicas <sup>(1)</sup>. Estas últimas se han visto que aumentan también si las comparamos a un procedimiento de angioplastia electivo y podría estar influenciado por un tratamiento antitrombótico más potente en el contexto del SCA. Hay estudios como el RIVAL que abogan que un abordaje radial podría ser mejor a un abordaje femoral, en el sentido de un menor número de complicaciones hemorrágicas<sup>(143)</sup>. Recientemente el estudio MATRIX que incluyó más de 8.000 pacientes con IAM <sup>(144)</sup> y un metaanálisis con más de 19.000 pacientes abogan claramente por la vía radial como de elección por la reducción de acontecimientos adversos cardíacos mayores (MACE) en estos pacientes. Las recientemente publicadas Guías del SCASEST de la Sociedad Europea de Cardiología proponen la vía radial con indicación tipo I <sup>(145)</sup>. Otro inconveniente de la angioplastia primaria es el fenómeno de “*no reflow*” donde la perfusión miocárdica podría ser inadecuada a pesar de haber conseguido un flujo epicárdico TIMI 3 en la arteria responsable del infarto.

En relación al tipo de *stent*, farmacoactivos o convencionales, los estudios revelan que los *stent* farmacoactivos son seguros y reducen el riesgo de reintervenciones <sup>(146)</sup>.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con IAMCEST tiene enfermedad multivaso significativa. Los estudios sugieren que durante la intervención inicial sólo debe tratarse la arteria responsable del infarto. Actualmente no hay evidencias que apoyen una intervención urgente en las lesiones no relacionadas con el infarto<sup>(147)</sup>. Sólo en el caso de shock cardiogénico, en lesiones altamente inestables (signos angiográficos de posibles trombos o

rotura de la lesión) y cuando hay isquemia persistente de la lesión supuestamente responsable tras la angioplastia, optar por la revascularización completa. El tratamiento del resto de arterias involucradas queda claro que hay que hacerlo durante el ingreso antes del alta hospitalario como se demuestra en los ensayos CULPRIT<sup>(148)</sup> y PRAGUE<sup>(149)</sup>.

A continuación se van a detallar diferentes estrategias utilizadas en el campo del intervencionismo coronario, su importancia, eficacia y situación actual.

#### **I.B.4.1. ESTRATEGIAS BASADAS EN LA TÉCNICA DEL INTERVENCIONISMO PERCUTÁNEO.**

En la última década, han sido significativos los avances en el campo del intervencionismo. Los avances relacionados con la técnica y los dispositivos utilizados han contribuido a optimizar los resultados de la angioplastia primaria. La utilización de *stents* (primero metálicos convencionales y después farmacoactivos) reduce la tasa de eventos cardiacos, en particular los asociados a la reoclusión del vaso tratado<sup>(27)</sup>. Estas evidencias se han obtenido en grandes estudios aleatorizados específicamente diseñados. Los dispositivos de aspiración manual de trombo es otra de las técnicas que actualmente está en discusión.

##### **I.B.4.1.1. Trombectomía.**

Una gran mayoría de los pacientes con IAMCEST tienen grandes trombos. Parecería razonable que los dispositivos de aspiración manual de trombo constituyen una manera sencilla de disminuir la carga trombótica de la arteria causante del infarto, con el fin de reducir la embolización distal, asegurar una perfusión miocárdica adecuada, reducir la obstrucción microvascular y el fenómeno de “*no reflow*”, para, de esta manera, potencialmente mejorar la función ventricular izquierda y el pronóstico de los pacientes con infarto agudo de miocardio.

Varios estudios aleatorizados (en su mayoría unicéntricos y con un número escaso de pacientes) demostraron que la tromboaspiración manual mejora los parámetros de perfusión

miocárdica (resolución del ST, *myocardial blush*, *thrombolysis in myocardial infarction frame count*) y disminuye la embolización distal <sup>(150)</sup>. El estudio TAPAS <sup>(14)</sup> demostró mejores índices de reperfusión miocárdica (resolución del segmento ST y *blush* miocárdico) a partir del uso rutinario de aspiración manual del trombo antes de introducir un balón o un *stent* en la arteria coronaria. Se aleatorizaron 1.071 pacientes con infarto agudo, 535 asignados al grupo de tratamiento con aspiración de trombo y 536 al grupo con ICP convencional. En ambos grupos se implantaron *stent* y se administró por vía intravenosa un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa en más del 90% de los pacientes. Se realizó un análisis por intención de tratar y el objetivo primario fue la frecuencia de *blush* miocárdico entre 0 ó 1, y como objetivos secundarios utilizaron el grado TIMI de flujo epicárdico, la resolución del ST, reinfarto, muerte y combinación de eventos cardiovasculares mayores a los 30 días. El *blush* miocárdico grado 0-1 apareció de forma significativa en un menor porcentaje de pacientes del grupo con aspiración de trombos (17,1% vs 26,3%, IC 0,51-0,83;  $p < 0.001$ ), en el grupo con aspiración, la resolución del ST fue más frecuente (56,6% vs 44,2%, IC 1,13-1,45;  $p < 0.001$ ) igual que la no persistencia de la desviación de ST (53,1% vs 40,5%, IC 1,14-1,5;  $p < 0.001$ ), no existieron diferencias significativas en los objetivos clínicos secundarios a 30 días. El seguimiento a 1 año en este estudio demostró una reducción en la mortalidad en el grupo con aspiración del trombo como objetivo secundario <sup>(15)</sup>.

En dos metaanálisis se demostró que entre los pacientes con IAMCEST sometidos a ICP primaria, el uso de trombectomía manual se asociaba con una mejora de la perfusión miocárdica, menor embolización distal y reducción de la mortalidad a 30 días <sup>(16,17)</sup>.

Sin embargo, hay otros estudios con trombectomía que han sido negativos, sin mejora en el tamaño del infarto ni en la fracción de eyección <sup>(151,152)</sup>. Estudios relevantes han sido el INFUSE-AMI, donde la aspiración del trombo no afectó al tamaño del infarto <sup>(36)</sup>, el estudio TASTE <sup>(18)</sup>, con 7.244 pacientes, donde la tromboaspiración no ha mostrado una mejoría en la mortalidad

a 30 días ni a un año. Recientemente, el estudio TOTAL <sup>(19)</sup>, con 10.732 pacientes, tampoco ha hallado que el uso sistemático de dispositivos de aspiración manual de trombo mejore el pronóstico a 6 meses de los pacientes con infarto agudo de miocardio. Ambos estudios sugieren que el uso rutinario de trombectomía podría no ser necesario, y no está claro si su uso seleccionado podría ser útil para mejorar el flujo TIMI y prevenir la trombosis del *stent* <sup>(153)</sup>.

En el recientemente publicado estudio TOTAL STROKE <sup>(154)</sup>, en el que se evaluaba en la población del TOTAL el riesgo de accidente cerebrovascular (ACVA), en el grupo de angioplastia primaria sin extracción de trombo y en el grupo de angioplastia primaria con extracción de trombo se observó que el evento de ACVA a 30 días ocurrió en 33 pacientes (0.7%) en el grupo de la trombectomía y en 16 pacientes (0.3%) en el grupo de angioplastia primaria sola (HR 2.06; 95% CI 1.13–3.75; P  $\frac{1}{4}$  0.015). La diferencia en los índices de ACVA fue más aparente a las 48 horas [15 (0.3%) vs. 5 (0.1%), HR 3.00; 95% CI 1.09–8.25], pero no a las doce horas [7 (0.14%) vs. 4 (0.08%), HR 1.75; 95% CI 0.51–5.98, P  $\frac{1}{4}$  0.37]. De forma que concluyen que la angioplastia con trombectomía se asocia a mayor índice de ACVAs. Sin embargo, en otros estudios como el TASTE, ya comentado previamente, no se observa esta relación. En el estudio TOTAL STROKE no se especifica el método de realización de la tromboaspiración, y serían necesarios más estudios para determinar si realmente aumenta el riesgo de ACVA.

En un metaanálisis publicado recientemente por Spitzer et al <sup>(155)</sup> que incluye el estudio TASTE, a diferencia de otros metanálisis publicados previamente, la trombectomía en el contexto de una ICP primaria no reduce significativamente la mortalidad por cualquier causa, el reinfarto, la revascularización del vaso diana ni la trombosis de *stent* definitiva. De forma que no se observa una mejora en los resultados clínicos a pesar de la mejora de los parámetros de perfusión epicárdicos y miocárdicos.

En resumen, este procedimiento es relativamente simple y en ninguno de los estudios el uso de dispositivos de aspiración manual de trombo se ha asociado a una mayor tasa de complicaciones coronarias, como disecciones o perforaciones. Pero a día de hoy nos encontramos estudios controvertidos, lo que hace necesario más estudios aleatorizados para poder aclarar el verdadero valor de esta técnica.

De acuerdo con las guías la aspiración manual de trombo tiene una recomendación clase IIa nivel de evidencia B, para casos seleccionados con trombo evidente sometidos a ICP primaria<sup>(2)</sup>.

#### **I.B.4.1.2. Tipos de *stent* en el intervencionismo percutáneo primario.**

Es ahora una práctica rutinaria la utilización de *stent* durante la ICP primaria. Comparado con la angioplastia con balón, la utilización de *stents* convencionales (BMS) ha mostrado reducir los índices de reinfarto y una mejora en la revascularización. Sin embargo, esto no se traduce en una mejora en la mortalidad <sup>(156)</sup>. Los *stents* farmacoactivos (DES) son actualmente usados en el seno de una ICP primaria. DES comparados con BMS reduce de forma significativa los índices de reestenosis y la necesidad de reintervención<sup>(146)</sup>. La primera generación de DES tales como el Taxus y Cypher, cuando se comparaban con BMS, podían aumentar el riesgo de trombosis muy tardía<sup>(157)</sup>. La nueva generación de DES tales como el Xience, Promus y Endeavour, cuando se comparan con BMS no aumentan el riesgo de trombosis aguda ni tardía<sup>(158)</sup>.

Dadas las ventajas de una marcada reducción en los índices de reestenosis, la segunda generación de DES debería ser el preferido en la ICP primaria. Sin embargo, habría que tomar otras consideraciones como el riesgo de sangrado, la necesidad de cirugía próxima, la toma concomitante con anticoagulantes. En estos casos, la implantación de DES debería ser evitado.

En la tabla 2 se muestran las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología en la ICP primaria.

<b>Tabla 2: Angioplastia primaria: aspectos del procedimiento. ICP: intervención coronaria percutánea; TDAP: tratamiento de doble antiagregación plaquetaria.</b>		
<b>Recomendaciones</b>	<b>Clase de recomendación</b>	<b>Nivel de evidencia</b>
<b>Se recomienda el uso de <i>stent</i> (por encima de angioplastia con balón únicamente) en la ICP primaria</b>	I	A
<b>Cuando el paciente no tenga contraindicaciones para TDAP prolongado (indicación de anticoagulación oral o riesgo elevado estimado de hemorragia a largo plazo), y se prevea un alto grado de cumplimiento, son preferibles los <i>stents</i> farmacoadactivos a los convencionales</b>	IIa	A
<b>Se debe considerar la aspiración de rutina del trombo</b>	IIa	B

Hoy en día, se están estudiando las nuevas generaciones de *stents*, como los autoexpandibles, los *stents* “mallados” y los *stents* bioabsorbibles, pero hacen falta estudios aleatorizados sobre estos tipos de *stents* en el contexto de la angioplastia primaria.

En relación a los *stents* bioabsorbibles en el seno del IAMCEST, ya estudiados en la cardiopatía isquémica crónica, el estudio PRAGUE-19 <sup>(159)</sup> ha mostrado resultados prometedores. Se compararon sus resultados clínicos a 9 meses (muerte, infarto y nueva revascularización) con un grupo control de 57 pacientes, con SCACEST en clase Killip I o II, tratados mediante ICP primario con *stents* convencionales o farmacoadactivos, sin que se objetivasen diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento. Cabe destacar que, en el grupo tratado con *stents* bioabsorbibles, hubo 2 eventos en el seguimiento: un paciente experimentó una trombosis del *stent* en clara relación con la suspensión del tratamiento antiagregante y otro fue sometido a revascularización electiva de otra estenosis coronaria en un procedimiento diferido. Asimismo, se realizó un subestudio con tomografía de coherencia óptica en 21 pacientes tratados con *stents* bioabsorbibles, con resultados favorables. Aunque está

pendiente todavía de publicar el seguimiento a uno y tres años que nos aportará más luz sobre este tipo de *stent*.

### **I.B.5. VALORACIÓN DE LA REPERFUSIÓN.**

La reperfusión se puede valorar desde el punto de vista **angiográfico** por:

- 1) **Escala TIMI** <sup>(37)</sup>: para medir el flujo TIMI se puede utilizar un método subjetivo que consiste en comparar el flujo en la arteria responsable del IAM con el resto, y se da una puntuación de 0 a 3 (ver tabla 3) (rango entre 0, ausencia de reperfusión, se visualiza como ausencia de contraste en la arteria y 3, flujo en la porción distal del vaso). Flujo TIMI 0-1 son habitualmente descritos como no exitosos, mientras que flujo grado 2 y 3 son considerados como reperfusión exitosa, aunque solamente un flujo TIMI grado 3 predice una mejora en el pronóstico clínico. Al igual que ocurría con la trombolisis, la ausencia de flujo TIMI 3 se relaciona con un peor pronóstico. En el estudio PAMI <sup>(160)</sup>, los 232 pacientes que presentaron un flujo TIMI menor a 3 (7% del total) tuvieron una mayor mortalidad intrahospitalaria (15% vs 2%) y una mayor tasa de eventos adversos (20% vs 6%) que aquellos pacientes con TIMI 3. En el seguimiento a 1 año persistieron estas diferencias significativas en cuanto a mortalidad (23% vs 5%), eventos adversos mayores (37% vs 20%) y reinfarto (9% vs 4%).

<b>Tabla 3. Clasificación del flujo TIMI <sup>(37)</sup></b>	
<b>GRADO</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
<b>TIMI 0</b>	Oclusión completa de la arteria relacionada con el IAM.
<b>TIMI 1</b>	Penetra algo de contraste distal a la zona de oclusión pero sin llegar al lecho distal.
<b>TIMI 2</b>	Se rellena toda la arteria pero con flujo retrasado.
<b>TIMI 3</b>	Se rellena toda la arteria con flujo normal.

- 2) El grado de tinción miocárdica (MBG) <sup>(38)</sup>, cuya graduación queda especificada en la tabla 4. El MBG es un importante predictor de eventos tras la ICP primaria<sup>(161)</sup>. En un registro con 253 pacientes sometidos a ICP primaria se objetivó que un MBG 0 ó 1 *post*-ICP se asoció a una mayor mortalidad a 30 días comparado con los pacientes con MBG grado 2 y 3 (26 vs 10 y 4%) y también a una mayor mortalidad a 1 año (35 vs 13 y 9%). Entre los pacientes con MBG 0/1 ó 2 la mortalidad fue mucho mayor en aquellos pacientes que además presentaron elevación persistente del ST en más de 2 derivaciones (47 vs 13%).

Tabla 4. Grados de MBG (*Myocardial Blush Grade*) <sup>(38)</sup>.

<b>GRADO</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
<b>MBG 0</b>	Ausencia de perfusión tisular, o perfusión persistente que no se lava. No se aprecia entrada de contraste en la zona irrigada por la arteria culpable del IAM.
<b>MBG 1</b>	El contraste tiñe mínimamente el miocardio.
<b>MBG 2</b>	Moderada densidad de contraste pero menor que la del resto de las arterias coronarias (no relacionadas con el IAM)
<b>MBG 3</b>	Perfusión normal. La densidad de contraste en el territorio de la arteria culpable del IAM es igual al del resto de arterias.

El éxito de la reperfusión puede ser también valorado de **forma no invasiva** por:

- a) Marcadores de daño miocárdico, como ya se ha comentado previamente, en el apartado de marcadores de daño miocárdico.

- b) Resolución en la elevación del segmento ST: la normalización del segmento-ST puede ser considerado como una perfusión miocárdica completa, es fácil de demostrar y se ha relacionado con una disminución en la mortalidad a corto y largo plazo.

La resolución del ST después de la terapia de reperfusión en el infarto agudo de miocardio se ha correlacionado con el pronóstico en este grupo de pacientes. Como se comentará posteriormente, la restauración del flujo coronario no es sinónimo de una adecuada reperfusión en el IAMCEST. Esto se puede manifestar con una elevación del ST persistente o una resolución incompleta. La ausencia de resolución del segmento ST o su resolución incompleta es un fuerte predictor de empeoramiento de la función ventricular y eventos adversos <sup>(162-164)</sup>.

- c) Tomografía por emisión de positrones <sup>(7)</sup>

- d) Ecocardiografía <sup>(8,162)</sup>.

- e) Resonancia magnética cardíaca: puede ser muy exhaustiva para la determinación del tamaño del infarto, la presencia o ausencia de obstrucción microvascular, el desarrollo de escara y las zonas de aquinesia o hipoquinesia, como se explicará con detalle posteriormente.

#### **I.B.6. DAÑO POR ISQUEMIA/REPERFUSIÓN.**

Como hemos visto, el IAMCEST es normalmente precipitado por la ruptura o erosión de una placa aterosclerótica que da lugar a la formación de un trombo que produce la obstrucción de una arteria coronaria. Como resultado, el miocardio distal a la oclusión llega a estar isquémico. Si no se produce la apertura de la arteria, el miocardio afectado puede sufrir daños permanentes. De forma que, el miocardio es destruido y reemplazado por tejido fibroso (escara). Debido a que la escara no contribuye a la función contráctil, si ésta es grande, se produce una disfunción ventricular lo que resultará en insuficiencia cardíaca crónica. Por tanto, dado que la trombosis coronaria es la principal causa del IAMCEST, una precoz reperfusión ha

demostrado limitar el tamaño del infarto, mejorar la función ventricular a largo plazo y reducir la mortalidad.

Sin embargo, la apertura de la ARI y con ello, la restauración del flujo, no es sinónimo de una adecuada perfusión del tejido afecto. Este mecanismo queda englobado en lo que se denomina daño por reperfusión. El concepto de daño por reperfusión se refiere a aquellos mecanismos que disminuyen el éxito e incluso producen alteraciones funcionales y estructurales durante el restablecimiento del flujo sanguíneo al propiciar la llegada de sangre y nutrientes a las células previamente isquémicas, en una arteria coronaria previamente ocluida<sup>(165)</sup>.

Un infarto transmural y sus complicaciones podrían desarrollarse también en caso de recanalización tardía o inefectiva (cuanto más tiempo de isquemia, mayores son las complicaciones, el tamaño del infarto y la extensión transmural del infarto).

Por tanto, en un IAMCEST tenemos hoy en día, lo que se conoce como daño miocárdico por isquemia/reperfusión, ya que ambos mecanismos pueden producir daño miocárdico por lo explicado anteriormente.

#### **I.B.7. FENÓMENO DE “NO REFLOW”. MÉTODOS DE PREVENCIÓN.**

Los beneficios derivados de la reperfusión dependen del tiempo total de isquemia y de la efectividad de la reperfusión en sí misma. Aquí juega un papel crítico la microcirculación coronaria, que es la unión entre los vasos epicárdicos y los miocitos. Es decir, no importa con que eficiencia y rapidez se instaure el flujo sanguíneo en la ARI, si hay obstrucción microvascular, el tejido miocárdico quedará sin una adecuada perfusión. A esto se le conoce como fenómeno de “no reflow”, que consiste en la imposibilidad de una región previamente isquémica en el territorio de la ARI después de la recanalización a tener una reperfusión efectiva<sup>(166,167)</sup>. Este fenómeno es sólo una manifestación del daño por reperfusión y

corresponde a la etapa tardía de mala perfusión en la microcirculación. La incidencia de “no reflow” varía entre un 30-50% dependiendo de la técnica de evaluación <sup>(168,169)</sup>. Angiográficamente, el fenómeno de “no reflow” se manifiesta como un estancamiento del medio de contraste en ausencia de disección coronaria, trombo, espasmo coronario grave o estenosis residual significativa en la arteria intervenida. Es uno de los principales determinantes del tamaño final del infarto y un predictor independiente de morbi-mortalidad<sup>(4)</sup>.

Por tanto, el objetivo, no sería sólo el de la apertura de la ARI, sino también conseguir restaurar la obstrucción microvascular y la perfusión tisular. Para conseguir esto sería preciso conocer la patogénesis y poder desarrollar terapias adecuadas. Sin embargo, la patogénesis es compleja, multifactorial y cada componente individual tiene diferente peso en cada paciente<sup>(170)</sup>. Puede ser debido:

a) Embolización distal de partículas liberadas al producir la ruptura de la placa y de material trombótico, obstruyendo físicamente la microcirculación <sup>(171)</sup>. En los últimos años, ha sido creciente el interés en el papel de la embolización distal como factor determinante de la pobre reperusión <sup>(172,173)</sup> y como consecuencia como determinante del tamaño del infarto <sup>(174)</sup>. La incidencia de embolización distal varía entre un 6,3% hasta un 16% según los estudios <sup>(175,176)</sup>. El grupo de Zwolle, en un estudio recientemente publicado <sup>(176)</sup>, reporta una incidencia de embolización coronaria distal durante la ICP primaria del 15% y un notable aumento de la mortalidad tardía (a los 5 años) en los pacientes que sufren embolización distal (44% vs 9% en pacientes sin embolización), lo que demuestra claramente la importancia de este fenómeno. Sin embargo, es reconocido que la carga de material trombótico es muy variable entre los pacientes. Por tanto, la identificación de aquellos pacientes con un mayor riesgo de embolización distal debería ser crucial, sobre todo si de ello depende la administración o no de terapia antitrombótica adyuvante.

b) Respuesta inflamatoria: Uno de los sucesos inducidos por la reperfusión es la acumulación de leucocitos y plaquetas en el área isquémica. Los neutrófilos y monocitos activados y llevados hacia el miocardio durante la reperfusión liberan diversas sustancias tóxicas para las células endoteliales y miocárdicas, incluidos radicales libres, proteasas, elastasas y colagenasas. El daño a las células endoteliales produce alteraciones en la vasorrelajación, interfiere con los mecanismos antitrombóticos del endotelio y es capaz de inducir una respuesta inflamatoria que condiciona el incremento de la permeabilidad capilar, y favorece la adhesión plaquetaria y la infiltración de más leucocitos hacia el miocardio. A su vez durante la reperfusión se produce una activación plaquetaria mediada en parte por la acción de los radicales libres. Esta activación plaquetaria puede condicionar daño tisular, además de poder inducir trombosis con el subsiguiente riesgo de reoclusión arterial. En animales de experimentación, la depleción de las plaquetas es capaz de evitar el daño por reperfusión <sup>(177)</sup>.

c) Vasoconstricción intensa inducida por la liberación de sustancias vasoconstrictoras <sup>(178,179)</sup>.

d) Edema intracelular e intersticial que produce compresión extravascular de las arterias y arteriolas <sup>(180)</sup>.

e) Destrucción del endotelio capilar <sup>(181)</sup>.

Debido a esto, no hay un único tratamiento que sea efectivo cuando el fenómeno de “*no reflow*” aparece, por lo que, deberían ser utilizadas varias estrategias, para mejorarlo y si fuera posible, prevenirlo. El avance para reducir el daño por isquemia gracias a la reperfusión ha sido enorme, en base al gran número de estudios realizados. Sin embargo, el desarrollo de terapias para reducir el daño por reperfusión es mucho más limitado, en parte debido, a su complejidad como se ha explicado anteriormente.

En base a esto, hoy en día, hacen falta todavía más estudios que nos permitan conocer mejor este fenómeno <sup>(182)</sup>.

### **Métodos de prevención del fenómeno de “no reflow”.**

Existen hoy día diferentes métodos mecánicos y farmacológicos para prevenir la aparición de “no reflow” que han sido probados en distintos estudios, con resultados variables, en muchos casos infructuosos. Dichos métodos incluyen:

- 1) Sistemas mecánicos de manejo del trombo con aspiración manual del trombo (que ya se han comentado previamente)
- 2) Utilización de stent directo: El *stent* directo reduce la incidencia de “no reflow”. Su eficacia ha sido comprobada en varios estudios en el IAMCEST. En un ensayo aleatorizado en 206 pacientes en el que se comparó el *stent* directo con el *stent* tras predilatación <sup>(183)</sup>, el primero redujo la incidencia de flujo lento/no reflujo y embolización distal con respecto a la técnica convencional (12% vs 27%), y la resolución del ST fue más frecuente con *stent* directo.
- 3) Terapias no farmacológicas: La acumulación de ensayos negativos en búsqueda de una reducción del tamaño del infarto al intentar tratar el daño por reperfusión, en muchas ocasiones ha abierto el debate de si verdaderamente existe dicho proceso. Sin embargo, estudios experimentales realizados sin tratamiento farmacológico <sup>(184,185)</sup> demostraron que el daño por reperfusión era una realidad. Estos estudios se basan en un pre-condicionamiento y en un *post*-condicionamiento.

El *post*-condicionamiento isquémico se define como interrupciones repetitivas de flujo sanguíneo a la región afectada después de un período prolongado de isquemia y reperfusión. Se ha sugerido que limita la extensión del daño por reperfusión y reduce el tamaño del infarto en pacientes con IAMCEST <sup>(186,187)</sup>, evaluada con diferentes

técnicas, como biomarcadores, ecocardiografía y RMC. Además el *post*-condicionamiento ha demostrado aumentar el flujo de reserva coronaria y mejorar la resolución del segmento ST <sup>(187)</sup>. A día de hoy está un marcha un estudio, el DANAMI-3<sup>(188)</sup>, en el que se estudiarán a 2.000 pacientes con IAMCEST y se evaluará el pronóstico, este estudio consta de tres ramas: ICP convencional, *post*-condicionamiento (con implantación de *stent* después de realizar cuatro ciclos de tres segundos de *post*-condicionamiento) o angioplastia diferida (en la fase aguda, angioplastia con balón y *stent* después de 48 horas). El objetivo principal es toda causa de muerte o insuficiencia cardíaca a dos años.

4) Terapias farmacológicas:

- Administración intravenosa versus intracoronaria de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (como se explicará en detalle posteriormente). Por su efecto potente sobre las plaquetas y los agregados leucocitos/plaquetas, implicados en el proceso de daño por reperfusión<sup>(10,189)</sup>.
- Administración de ciclosporina: Estudios preclínicos indican que el aumento de la permeabilidad de la membrana de la mitocondria juega un papel en el daño por reperfusión<sup>(190,191)</sup>. Bien a través de una inhibición genética o farmacológica de la ciclofilina D, un componente principal de la membrana mitocondrial, se reduce el daño miocárdico por reperfusión<sup>(192)</sup>. En un estudio en fase II se demostró que la administración de la ciclosporina que es un inhibidor de la ciclofilina D aplicado antes de la ICP primaria reducía el tamaño del infarto en el IAMCEST<sup>(193)</sup>. Sin embargo, en el estudio CIRCUS (Does Cyclosporine Improve Clinical Outcome in ST Elevation Myocardial Infarction), recientemente publicado<sup>(194)</sup>, con 975 pacientes con IAMCEST, no ha mostrado

beneficios en el objetivo de muerte, hospitalización, insuficiencia cardíaca y remodelado ventricular a un año, con respecto al placebo.

- Administración de Metoprolol: Está en estudio actualmente. Así el estudio METOCARD-CNIC, en el cual 270 pacientes con infarto anterior fueron aleatorizados a metoprolol iv o placebo antes de la reperfusión, se objetivó que el tamaño del infarto, medido mediante RMC fue significativamente más pequeño en el grupo del metoprolol<sup>(195)</sup>.
- Otros fármacos probados con peores resultados han sido: la inyección de adenosina intracoronaria<sup>(31,196,197)</sup>, el óxido nítrico, el nicorandil, el nitroprusiato, el nicardipino y el verapamil<sup>(193-196)</sup>.

Pero, a día de hoy todavía hacen falta más estudios que nos permitan conocer mejor este fenómeno<sup>(182)</sup> y poder establecer las medidas adecuadas para su prevención y tratamiento, ya que muchos de los estudios realizados han mostrado ausencia de beneficio.

### **I.B.8. FARMACOTERAPIA EN LA FASE AGUDA DEL IAM.**

En la arteriosclerosis se ha demostrado una activación de las plaquetas y un estado protrombótico, los cuales contribuyen a la progresión de la enfermedad e incrementan el riesgo de desarrollo de un SCA<sup>(2,4,202,203)</sup>. En la fisiología del SCA, es fundamental el desarrollo de un trombo, que interfiere en el flujo sanguíneo coronario tras la ruptura o erosión de una placa arteriosclerótica. Los fármacos antitrombóticos han mostrado una reducción de las complicaciones trombóticas. La medicación antitrombótica puede actuar por tres mecanismos fundamentales: a) inhibiendo el funcionalismo plaquetario (agentes antiagregantes plaquetarios); b) inhibiendo la formación de fibrina (agentes anticoagulantes), y c) acelerando la lisis del trombo ya formado (medicación trombolítica).

Todo tratamiento antitrombótico condiciona un riesgo hemorrágico, que se asocia a un incremento de la morbi-mortalidad<sup>(204)</sup>. En los últimos años se ha reconocido la mejoría del pronóstico con la indicación de intervencionismo coronario a un mayor número de pacientes, muchos de ellos con grandes comorbilidades, lo que incrementa el riesgo de hemorragia. Por todo ello, se debe indicar el mejor tratamiento antitrombótico para cada paciente y situación.

### **I.B.8.1. FARMACOS ANTIPLAQUETARIOS.**

#### **A) ASPIRINA.**

La aspirina ha sido durante décadas el agente antiagregante más universalmente utilizado en el tratamiento de la enfermedad isquémica coronaria. La aspirina inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa, bloqueando la formación de tromboxano, un agonista de la agregación plaquetaria y con propiedades vasoconstrictoras<sup>(205)</sup>. Como el efecto sobre la ciclooxigenasa plaquetaria es irreversible, el defecto funcional persiste a lo largo del período de vida de la plaqueta, aproximadamente diez días. El análisis de 287 ensayos que incluyen más de 135.000 pacientes con distribución aleatoria tratados con terapia antiplaquetaria, muestra una reducción del 22% de los eventos vasculares<sup>(206)</sup>.

Se recomienda una dosis de carga de 300 mg, seguido de una dosis diaria entre 75-100 mg. El ensayo aleatorizado CURRENT OASIS-7 comparó dosis bajas (75-100 mg/día) versus dosis altas (300-325 mg/día) durante el primer mes tras un síndrome coronario agudo<sup>(207)</sup>. No se observaron diferencias significativas en los eventos trombóticos ni hemorrágicos mayores.

En el IAMCEST se recomienda el uso de aspirina tanto si se va a realizar un ICP como si se opta por la fibrinólisis<sup>(2)</sup>. Se debe iniciar desde el primer contacto médico con el paciente.

## **B) CLOPIDOGREL.**

El clopidogrel pertenece a la familia de las tienopiridinas y bloquea de forma irreversible el receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> plaquetario<sup>(208)</sup>. La inhibición de la agregación plaquetaria es detectable tras una dosis de 300 mg a las 2 horas. Tiene una vida media de 7 días desde la última dosis.

En el ensayo CAPRIE se comparó la eficacia y seguridad del clopidogrel con la aspirina, en pacientes con ictus isquémico, infarto agudo de miocardio o enfermedad arterial periférica demostrando no inferioridad<sup>(209)</sup>.

La importancia del mantenimiento de doble terapia antitrombótica con aspirina y clopidogrel en el seno del SCA con o sin ICP fue establecida en el CURE<sup>(210)</sup> y en el PCI-CURE<sup>(211)</sup>. Demostró que la adición de clopidogrel a la terapia con aspirina reducía en un 20% el objetivo combinado de muerte cardiovascular, infarto o ictus, aunque se asoció a una mayor incidencia de sangrado mayor<sup>(210)</sup>.

El estudio HORIZONS-AMI<sup>(212)</sup> y CURRENT OASIS-7<sup>(207)</sup> demostró que una dosis de carga de 600 mg, seguido de una dosis diaria de 75 mg disminuía la incidencia de complicaciones trombóticas, siendo ésta la dosis recomendada en el SCA durante un año.

Se ha hablado sobre la variabilidad de respuesta del clopidogrel, en probable relación al polimorfismo del citocromo P-450<sup>(213)</sup>, sin embargo en estudios posteriores no ha quedado totalmente demostrado tal polimorfismo<sup>(214)</sup>. También se ha publicado la existencia de potenciales interacciones con otros fármacos, como los inhibidores de la bomba de protones, aunque la revisión de la evidencia publicada no parece que tenga una repercusión clínica significativa<sup>(215)</sup>.

### **C) PRASUGREL.**

Es una tienopiridina que tiene un perfil farmacológico más favorable que el clopidogrel al conseguir una inhibición plaquetaria más rápida y consistente. El ensayo clínico TRITON TIMI 38 aleatorizó pacientes con SCA (tras conocer la anatomía coronaria en el subgrupo de IAMSEST) a prasugrel (dosis de carga 60 mg seguido de 10 mg al día) versus clopidogrel (300 mg de dosis de carga, seguidos de 75 mg/día)<sup>(216)</sup>. Se redujo el objetivo combinado de muerte cardiovascular, infarto o ictus con prasugrel. La reducción fue más marcada en el grupo de diabéticos. Se encontró una reducción en la tasa de trombosis del *stent*. Sin embargo, hubo un aumento en la incidencia de sangrado mayor. El prasugrel podría ser preferido en pacientes jóvenes, con infartos con importante área en riesgo y bajo riesgo de sangrado, así como en el grupo de los diabéticos. Hay que tener especial precaución en el grupo de más de 75 años y pacientes con peso inferior a 60 kg.

### **D) TICAGRELOR.**

Es un inhibidor oral del receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, que es un fármaco reversible y no requiere metabolización hepática. El ensayo PLATO<sup>(217)</sup> evaluó el efecto beneficioso del ticagrelor (dosis de carga de 180 mg, seguido de 90 mg dos veces al día) en comparación con clopidogrel (300-600 mg dosis de carga, seguidos de 75 mg/día) en pacientes no seleccionados con SCA, un 35% tenían IAMCEST, mostrando una reducción del evento combinado de muerte cardiovascular, infarto e ictus, y reduciendo la muerte de causa cardiovascular (16%), la muerte de cualquier causa (22%) y la trombosis del *stent* (25%). Sin embargo se asoció a un mayor índice de sangrados mayores no relacionados con la cirugía de revascularización.

### **E) RECOMENDACIONES ACTUALES.**

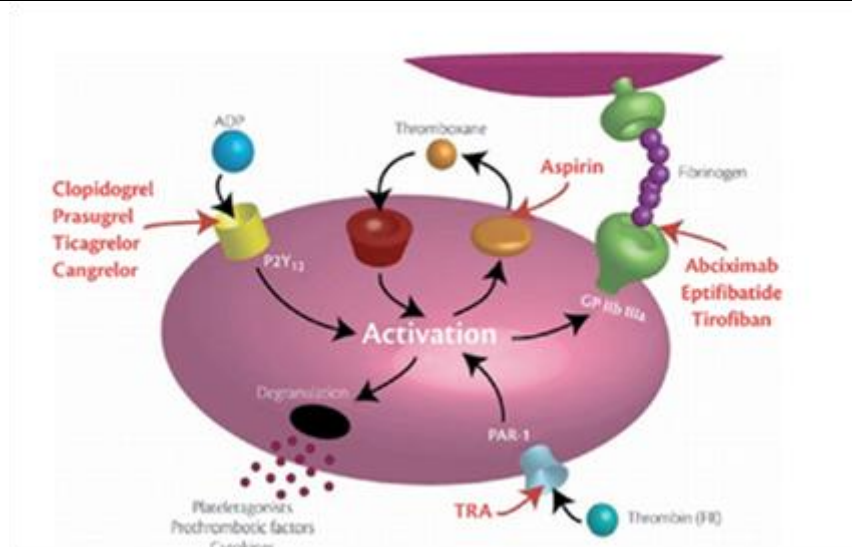
Basados en las guías publicadas en el 2012, se recomienda usar ticagrelor (180 mg como dosis de carga, seguido de 90 mg cada 12 horas) o prasugrel (60 mg de dosis de carga, seguido de 10 mg al día) como primera opción en el SCA<sup>(2)</sup>.

Se recomienda la doble antiagregación, aspirina más un inhibidor del receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> durante doce meses, con un tiempo mínimo de un mes para los pacientes sometidos a ICP con implantación *stent* convencionales y de 6 meses para los farmacoactivos<sup>(2,4)</sup>.

### **I.B.8.2. INHIBIDORES DE LA GLICOPROTEÍNA IIb/IIIa.**

Como se ha comentado anteriormente las plaquetas juegan un papel en la patofisiología del síndrome coronario agudo y las complicaciones trombóticas del intervencionismo percutáneo. La introducción de los antiagregantes, especialmente los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (GP) ha contribuido sustancialmente a la mejora del pronóstico de pacientes con síndrome coronario agudo. Actualmente, están comercializados para su uso clínico tres tipos de fármacos para su administración intravenosa: abciximab, eptifibatide y tirofiban, siendo diferentes en su naturaleza y propiedades farmacológicas. En la figura 4 se representa el lugar de actuación de los GP.

**Figura 4: Receptores, agonistas y fármacos antiplaquetarios. Tomado de The ESC Testbook of intensive and Acute Cardiac Care <sup>(218)</sup>.**



Estos fármacos inhiben la agregación plaquetaria previniendo la unión de fibrinógeno, factor Von Willebrand, y otras moléculas a los receptores IIb/IIIa para la activación plaquetaria <sup>(218)</sup>. El agente prototipo es el abciximab y es al que nos vamos a referir en nuestra exposición.

Los efectos antiplaquetarios del abciximab se correlacionan con el grado en el que se bloquee el receptor IIb/IIIa (máxima inhibición se consigue cuando se bloquean más del 80% de los receptores). Además de ser un inhibidor potente de la agregación plaquetaria, podría promover la disgregación de trombo fresco en altas concentraciones locales<sup>(21)</sup>. Además de sus propiedades antiplaquetarias, abciximab también exhibe efectos antiinflamatorios<sup>(22,23)</sup>.

Hoy en día existe una importante controversia en relación, tanto del uso de los GP como, cual es la mejor forma de administrarlo, si la intravenosa o la intracoronaria, existiendo estudios contradictorios a este respecto.

#### **I.B.8.2.1. Dosis y administración.**

Abciximab es un inhibidor no competitivo de los receptores IIb/IIIa. Se caracteriza por su vida media corta y su rápida unión a los receptores plaquetarios. Se puede administrar en pacientes con disfunción renal, incluso en pacientes en diálisis. Para minimizar el riesgo de sangrado con el abciximab, es importante usar una dosis reducida, administrar heparina ajustada al peso para el bolo y para la infusión. Abciximab es administrado en un bolo de 0.25 mg/kg, seguido de una perfusión continua durante 12 horas a 0.125 µg/kg/minuto. La dosis está basada en el estudio EPIC que mostró superioridad del bolo de abciximab más la infusión continua frente al bolo sólo<sup>(219)</sup>. En EPILOG, la dosis de heparina fue reducida a lo actualmente recomendado, un bolo de 70 UI/Kg<sup>(220)</sup>. No requiere ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal. La agregación plaquetaria retorna a su actividad normal en 48 horas. Una complicación del abciximab es la trombocitopenia (plaquetas < 50.000 células/µL, en un rango entre un 0.4-1%<sup>(221)</sup>).

#### **I.B.8.2.2. Abciximab – Experiencias clínicas iniciales.**

Al final de los años noventa, la introducción de los inhibidores específicos IIb/IIIa supuso un beneficio clínico sustancial en el seno del síndrome coronario agudo, sobre todo en el contexto del IAMCEST, particularmente durante el intervencionismo percutáneo, que ha sido verificado en varios estudios aleatorizados como el RAPPORT<sup>(24)</sup>, ISAR-2<sup>(25)</sup>, ADMIRAL<sup>(26)</sup>, CADILLAC<sup>(27)</sup>, ACE<sup>(28)</sup> y PRISM-PLUS<sup>(222)</sup>. Sin embargo, muchos de estos estudios fueron realizados previamente a la aparición de los nuevos agentes antitrombóticos como el clopidogrel, y por tanto los resultados deberían ser interpretados como tal. Además, los nuevos antitrombóticos que actúan como antagonistas del receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> y los nuevos anticoagulantes, han cambiado la posición actual de los GP y cuestionado su relevancia en el amplio rango de aplicaciones clínicas como veremos posteriormente.

BRAVE-3<sup>(223)</sup> comparó abciximab con heparina sódica (hasta 5000 UI), después de precargarlos con 600 mg de clopidogrel. El estudio no mostró una reducción en el tamaño del infarto, medido por Tc-99m-sestamibi, que era el objetivo primario.

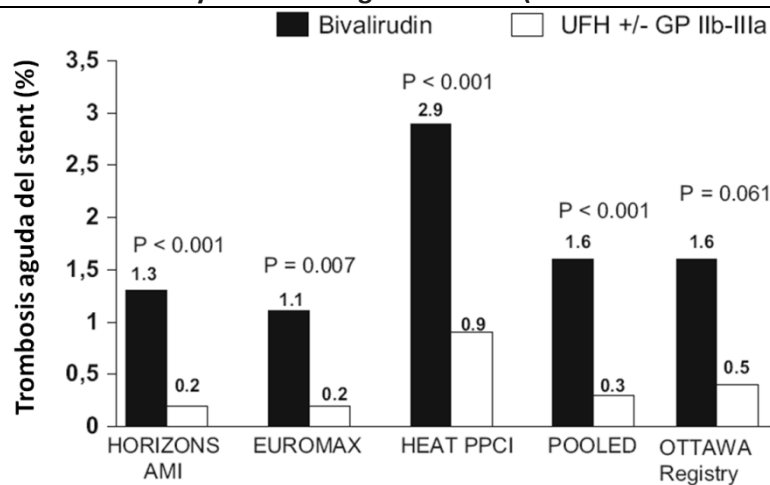
Es importante hacer referencia a los metaanálisis realizados en pacientes con IAMCEST. Así, De Luca et al mostraron que el abciximab se asoció a una reducción significativa en la mortalidad a 30-días y mortalidad a largo plazo en pacientes tratados con ICP primaria, pero no en los que recibieron fibrinólisis<sup>(224)</sup>. El reinfarto a los 30-días fue reducido en ambos grupos. La administración de abciximab se asoció a mayor riesgo de sangrado. En otro metaanálisis en el que se comparó el abciximab con moléculas más pequeñas (tirofibán y eptifibatide) no mostró diferencias en términos de mejora angiográfica, electrocardiográfica y de pronóstico, aunque si se objetivó un beneficio del uso rutinario de abciximab durante la ICP primaria en pacientes con IAMCEST a los que se le administró una dosis de carga de clopidogrel de 600 mg<sup>(225)</sup>. Y de

nuevo en un metaanálisis conducido por De Luca et al, se objetivó una mejora en el pronóstico a un año en los pacientes tratados con GP más heparina<sup>(226)</sup>.

### I.B.8.2.3. Abciximab – estado actual.

El uso de heparina sódica e inhibidores de la GP en la ICP primaria ha disminuido en los últimos años. Varios factores son probablemente los responsables de esto. Primero, como resultado de la mortalidad a corto y largo plazo observada en pacientes tratados con bivalirudina en el estudio HORIZONS-AMI (heparina más GP versus bivalirudina; y *stent* con paclitaxel versus *stents* convencionales en el infarto agudo de miocardio)<sup>(227)</sup>, el uso de bivalirudina es preferido sobre la combinación de heparina más GP en el IAMCEST en las guías actuales<sup>(2,52)</sup>. Sin embargo, en los estudios HORIZONS-AMI y EUROMAX<sup>(228)</sup>, hubo un mayor riesgo de trombosis del *stent* observada en pacientes tratados con bivalirudina, lo cual podría sugerir la necesidad e importancia de los GP en la ICP primaria. En un reciente metaanálisis, se confirmó el aumento del riesgo de trombosis aguda del *stent* en pacientes tratados con bivalirudina<sup>(229)</sup> (figura 5).

Figura 5: Bivalirudina y trombosis aguda del *stent* (tomado de referencia<sup>(229)</sup>).



En el subestudio HORIZONS-AMI CMRI la intervención en los pacientes con IAMCEST de bivalirudina versus heparina no fraccionada más GP no mostró diferencias en relación al

tamaño del infarto, obstrucción microvascular, función sistólica de VI y volúmenes ventriculares determinados por RMC <sup>(230)</sup>.

Segundo, el uso de los GP ha disminuido debido a la aparición de los nuevos inhibidores de la P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> (prasugrel, ticagrelor), que han mostrado ser clínicamente más efectivos que el clopidogrel en términos de reducción de eventos isquémicos en pacientes con síndrome coronario agudo <sup>(216,217)</sup>. No hubo impacto de los GP en el riesgo relativo de sangrado con prasugrel comparado con clopidogrel <sup>(216)</sup> ni se encontró interacción entre los efectos del ticagrelor y el riesgo de sangrado y eventos isquémicos <sup>(217)</sup>, aunque es escasa la literatura en la que se han utilizado los GP y los nuevos antiagregantes (prasugrel y ticagrelor).

En tercer lugar, está en debate si una administración precoz de los GP podría mejorar el pronóstico de estos pacientes, especialmente en pacientes de alto riesgo, como una clase Killip avanzada o infarto anterior y aquellos que se presentan en las primeras tres horas, incluso antes de su llegada al centro donde se va a realizar el intervencionismo <sup>(231)</sup>.

Finalmente, algunos investigadores creen que la reducción mecánica de la carga de trombo durante la ICP mediante catéteres de aspiración podría eliminar la necesidad de administrar los GP. El conjunto de datos obtenidos de 11 estudios aleatorizados mostraron un beneficio en la mortalidad al tratar conjuntamente con la tromboextracción y los GP <sup>(17)</sup>. Estos hallazgos podrían sugerir la necesidad de integración de estrategias mecánicas y farmacológicas para mejorar la reperfusión y el pronóstico clínico en los pacientes con IAMCEST.

#### **I.B.8.2.4. Administración intracoronaria de abciximab.**

Durante el procedimiento de la angioplastia primaria puede aparecer como complicación la microembolización distal o rotura de placa espontánea, lo que podría favorecer la ausencia de reperfusión en situaciones de revascularización óptimas. Por tanto, la administración

intracoronaria de abciximab está basada en la hipótesis que la administración local ocupa un mayor número de receptores IIb/IIIa que la administración intravenosa y por tanto, mejora la disgregación del trombo<sup>(29-32)</sup>, además, si se potencia los efectos locales antiinflamatorios del abciximab, el daño por reperfusión podría también ser minimizado y por ello, conseguir un aumento del miocardio salvable. Además, la administración intracoronaria no se ha asociado a mayor riesgo de sangrado ni de respuesta inmune<sup>(32)</sup>.

En base a esto, son muchos los estudios que han estudiado la administración intracoronaria versus la intravenosa. La administración intracoronaria de abciximab puede ser fácilmente realizada, al ser guiado mediante el catéter guía, lo cual resulta en una pronunciada inhibición local de la función plaquetaria y un mayor grado de ocupación de los receptores GP IIb/IIIa, comparado con el bolo intravenoso<sup>(33)</sup>.

Varios metaanálisis sugirieron una reducción en la mortalidad con la administración intracoronaria versus la intravenosa<sup>(12,34,35)</sup>. De manera similar, en el estudio aleatorizado, multicéntrico, INFUSE-AMI que incluyó a 452 pacientes con infarto anterior y tratados con ICP primaria, se trataron todos ellos con bivalirudina como anticoagulante y se aleatorizaron 2:2 a recibir GP y trombectomía (Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction). En este estudio se objetivó que la mayor reducción del tamaño del infarto evaluada mediante resonancia cardíaca a los 30 días, se obtuvo con administración intracoronaria de GP y no con la tromboaspiración<sup>(36)</sup>. En este estudio se utilizó un sistema de catéter (The Clear Way Catheter) que debido a su montaje permitía la administración del abciximab directamente en la zona del trombo, donde alcanza su mayor concentración y no permitía que refluyera hacia la circulación sistémica.

Sin embargo, en un ensayo multicéntrico aleatorizado, el AIDA STEMI que comparó la administración intravenosa con la intracoronaria en pacientes con IAMCEST, la administración

intracoronaria de abciximab, no mostró diferencias a la aplicación intravenosa en relación a los eventos adversos cardíacos (MACE)<sup>(13)</sup>. A pesar de ser un estudio en el que se aleatorizaron a 2.065 pacientes, una de las principales limitaciones fue el bajo número de eventos adversos en ambos grupos, lo que disminuyó el poder de dicho estudio. Otro de los datos que se planteó fue la forma de administrar el bolo intracoronario, que podría por el modo de aplicación haber refluido hacia la aorta y no haber llegado a la porción distal de la arteria, que es lo que resultaría más interesante por la microembolización distal. En el subestudio AIDA STEMI CRM<sup>(232)</sup> se concluyó que la administración intracoronaria versus la intravenosa no mostraba diferencias en relación al tamaño del infarto, miocardio salvable, función ventricular de VI, o extensión en el daño por reperfusión. Sin embargo, el tamaño del infarto si se asoció al pronóstico.

Del mismo modo, el estudio aleatorizado CICERO (Comparison of IntraCoronary versus intravenous abciximab administration during Emergency Reperfusion OF ST-segment elevation myocardial infarction)<sup>(11)</sup> mostró ausencia de beneficio en términos de reperfusión miocárdica y pronóstico clínico asociado con administración intracoronaria de abciximab en 534 pacientes sometidos a ICP primaria.

En un metaanálisis reciente, de ocho estudios, en el que se incluyeron los últimos estudios mencionados anteriormente, concluyó que la administración intracoronaria de abciximab se asociaba con una mejora significativa en la perfusión miocárdica, sin beneficios significativos en términos de mortalidad, reinfarto, o sangrados mayores<sup>(20)</sup>. Este metaanálisis concluía que la administración intracoronaria podría llegar a ser beneficioso en pacientes de alto riesgo, con alta carga de trombo y proponía un uso conjunto con la trombectomía.

Por los datos anteriormente mencionados, sigue siendo motivo de debate la forma de administración del abciximab<sup>(233)</sup>. Lo que parece claro es que la administración intracoronaria

es una forma segura, que podría ser útil en pacientes de alto riesgo, con alto contenido trombótico e importante miocardio en riesgo. Dado que una de las consecuencias de la apertura de la ARI puede ser la microembolización distal, podría plantearse que la administración distal a la lesión mejoraría el tamaño del infarto, al aumentar el miocardio salvable, sin embargo, no hay datos en la literatura.

#### **I.B.8.2.5. Recomendaciones actuales.**

Basado en las guías de la ACCF/AHA para el manejo del IAMCEST, abciximab en unión con heparina sódica o bivalirudina debería ser considerada en pacientes seleccionados (clase IIa, nivel de evidencia A) y podría ser razonable la administración intracoronaria de abciximab en pacientes con IAMCEST sometidos a ICP primaria (Clase IIb, nivel de evidencia B)<sup>(52)</sup>. De acuerdo con las guías europeas del IAMCEST<sup>(2)</sup>, GP deberían ser considerados como terapia ante la presencia de gran trombo, “*no reflow*”, o complicación trombótica (clase IIa, nivel de evidencia C). Su uso rutinario como terapia adyuvante en la ICP primaria con heparina sódica podría ser considerada en ausencia de contraindicaciones (clase IIb, nivel de evidencia B) y la administración intracoronaria podría ser considerada (tabla 5).

En resumen, el tratamiento con los inhibidores de los receptores de la glicoproteína IIb/IIIa permanece como un tratamiento adyuvante que ayuda a mejorar el pronóstico clínico en pacientes con IAMCEST en el contexto del ICP y una mejora en la trombosis del *stent*<sup>(2,4,234)</sup>. Una vez realizada la coronariografía tampoco está clara su recomendación, especialmente si se usa prasugrel o ticagrelor<sup>(2)</sup>. Las guías plantean un papel dudoso de los GP previamente a la angioplastia primaria, y plantean su uso en el caso de gran carga trombótica objetivada en el cateterismo, flujo coronario lento o complicaciones trombóticas periprocedimiento<sup>(2,4)</sup>. La administración estándar de abciximab incluye el bolo intravenoso, seguido de la perfusión continua durante doce horas. Se ha comparado la administración intracoronaria o endovenosa

de los inhibidores de la GP, en particular abciximab, sin observarse claras diferencias en el pronóstico a corto plazo<sup>(13)</sup>.

**Tabla 5: Medicación antitrombótica periprocedimiento en la angioplastia primaria.**

Recomendaciones	Clase de recomendación		Nivel de evidencia	
	ESC	ACCF/AHA	ESC	ACCF/AHA
Se puede considerar el uso rutinario de un inhibidor GP IIb/IIIa como tratamiento coadyuvante a la ICP primaria realizada con HNF en pacientes sin contraindicaciones				
<b>Abciximab</b>	IIb	IIa	A	A
<b>Eptifibatida (con un bolo doble)</b>	IIb	IIa	B	B
<b>Tirofiban (con un bolo de dosis alta)</b>	IIb	IIa	B	B
Se puede considerar el uso de un inhibidor GP IIb/IIIa previo al procedimiento (frente al uso en el laboratorio de hemodinámica) en pacientes de alto riesgo que se transfieren a angioplastia primaria	IIb	IIb	B	B
Administración intracoronaria abciximab (bolo 0.25-mg/kg)		IIb		B
Debería ser considerado como rescate o evidencia de No reflow o una complicación trombótica	IIa		C	

Por tanto, harían falta más estudios que nos dijeran que método y lugar de administración sería el más eficaz para conseguir una mayor disolución del trombo y permitir un aumento del miocardio perfundido y con ello del miocardio salvable.

### **I.B.8.3. FARMACOS ANTICOAGULANTES.**

#### **A) Heparina no fraccionada (HNF).**

Numerosos estudios han demostrado el beneficio de la HNF, junto con la aspirina, en pacientes con SCA. En un metaanálisis, el uso de HNF se asoció a una reducción del 47% en la tasa de muerte o infarto<sup>(235)</sup>. Aunque no hay estudios aleatorizados, las guías recomiendan su uso durante la angioplastia primaria en el IAMCEST<sup>(2)</sup>.

## **B) Heparinas de bajo peso molecular (HBPM).**

Dentro de las heparinas de bajo peso molecular se encuentra la enoxaparina. Esta demostró una mejoría en las tasas de eficacia y seguridad al compararla con HNF en el ensayo ASSENT-3 al ser administrada con tenecteplase<sup>(236)</sup>. Las guías europeas recomiendan su uso como tratamiento adicional a la fibrinólisis con un grado de recomendación I A<sup>(2)</sup>. Sin embargo, los datos en el contexto de la angioplastia primaria no son tan consistentes, y el grado de recomendación con respecto a la HNF es menor<sup>(4)</sup>.

## **C) Inhibidores directos de la trombina.**

Hay tres inhibidores directos de trombina para administración parenteral. Las hirudinas recombinantes (lepirudina, desirudina), el argotrabán y la bivalirudina.

En relación a la angioplastia primaria, el estudio HORIZONS demostró como bivalirudina sola, comparada con HNF más un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa, redujo la tasa de sangrado mayor (40%) y un beneficio neto en los eventos adversos observados (24%). Además, redujo la mortalidad a los 30 días, tanto de causa cardiovascular, como de cualquier causa<sup>(100)</sup>.

De forma que, las guías recomiendan el uso de bivalirudina junto con los inhibidores de la glicoproteína, con nivel de evidencia I B, mientras que no existe recomendación en las guías europeas si se realiza fibrinólisis<sup>(2)</sup>.

Sin embargo, recientes investigaciones y metaanálisis han documentado un mayor riesgo de trombosis del *stent* asociado con bivalirudina comparada con heparina no fraccionada<sup>(231)</sup>, siendo necesarios más estudios a este respecto.

## ***I.C. RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA.***

### **I.C.1. INTRODUCCIÓN.**

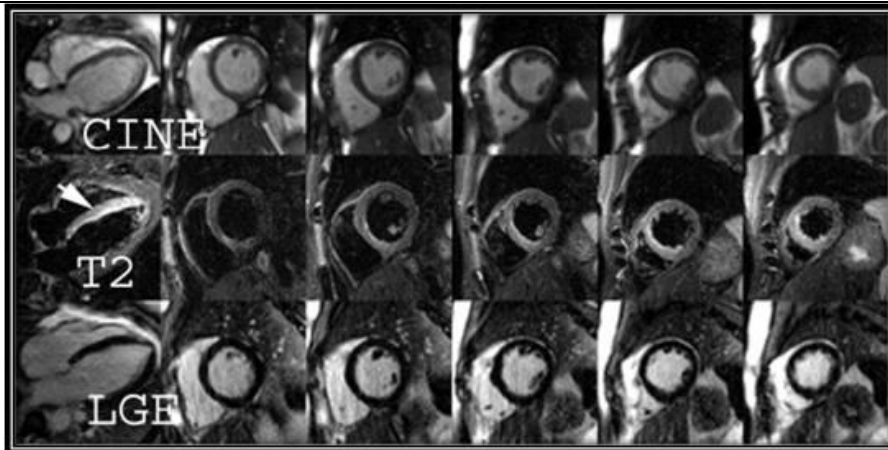
La resonancia magnética es la técnica de imagen aplicada a la medicina de mayor expansión en los últimos años. Uno de los campos con importante aplicación es el de la Cardiología, al ser una técnica que ofrece una alta resolución temporo-espacial, y alta capacidad de contraste entre tejidos blandos. Tiene capacidad para obtener imágenes en cualquier orientación en el espacio y puede dar información morfológica, funcional, dinámica y bioquímica. Gracias a esta técnica nos ha permitido una mejor evaluación clínica de las enfermedades cardiovasculares. Por tanto, la resonancia magnética cardíaca (RMC) es una técnica poderosa que permite una valoración no invasiva de la anatomía cardíaca, la función ventricular, la perfusión miocárdica y la viabilidad tisular, así como de la morfología y función valvulares y el estudio del árbol coronario. La manifiesta utilidad de esta técnica, bien documentada en la bibliografía, ha obligado a una revisión de las indicaciones clínicas desde que éstas se establecieron en los años 90<sup>(237)</sup>, quedando patente el incremento de las indicaciones clínicas clase I reflejadas en las recomendaciones del Panel de Consenso de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>(238)</sup>. Además hay que añadir, como se ha mencionado anteriormente, que es una técnica no invasiva y no somete a los pacientes a radiación. Sin embargo, está contraindicada en caso de claustrofobia, dispositivos metálicos no homologados y en caso de insuficiencia renal severa por el riesgo de fibrosis nefrogénica sistémica<sup>(239)</sup>.

Brevemente comentar que la resonancia magnética es un fenómeno físico por el cual ciertas partículas como los electrones, protones y los núcleos atómicos con un número impar de protones y/o un número impar de neutrones, tienen la propiedad de absorber selectivamente energía de radiofrecuencia al ser colocados bajo un campo magnético. Una vez los núcleos han absorbido dicha energía (resonancia) devuelven el exceso energético mediante una liberación

de ondas de radiofrecuencia (relajación). Esta liberación energética induce una señal eléctrica en una antena receptora con la que se puede obtener una imagen. En su aplicación en Cardiología la resonancia usa los núcleos de Hidrógeno, que es muy abundante en el agua y en la grasa. Las ondas de radiofrecuencia excitan el área de interés para crear una magnetización tisular y después de un corto período de tiempo liberan energía como una señal de radio. Estos ecos, a través de la transformación de Fourier se convierten en imágenes. Las secuencias son las “herramientas” que utilizamos para adquirir las imágenes en RM. Básicamente constituyen un conjunto de instrucciones que se dan al equipo de RM especificando combinaciones, orden y magnitud de pulsos de radiofrecuencia y de gradientes. Muy resumidamente, tenemos secuencias de sangre negra, para valorar la morfología (que son las potenciadas en T1 y en T2). Secuencias de sangre blanca, que son los cines, para valorar la función, secuencias para cuantificación del flujo, secuencias para estudios de perfusión y la secuencia de realce tardío, estas dos últimas tras la administración de contraste (figura 6).

Debido a los movimientos cardio respiratorios, las imágenes son adquiridas incluyendo varios latidos cardíacos y en apnea respiratoria. Dependiendo del protocolo, las imágenes podrían ser adquiridas en puntos específicos del ciclo cardíaco (necesidad de sincronización con el ECG), normalmente en diástole.

**Figura 6: Muestra tres de las secuencias básicas en la RM aplicada a Cardiología. Secuencias cine, secuencias potenciadas en T2 y secuencia de realce tardío (LGE).**



### **I.C.2. RESONANCIA MAGNÉTICA Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.**

La RMC juega un papel importante en la evaluación de varios aspectos en el contexto de la cardiopatía isquémica.

1.- Establecer el diagnóstico de infarto agudo de miocardio, especialmente en aquellos pacientes que se presentan con clínica que puede ser superponible a otras entidades o con hallazgos clínicos sospechosos de IAM, pero sin hallar una lesión angiográficamente responsable.

2.-Establecer el diagnóstico de infarto crónico y distinguir esta condición de miocardiopatías no isquémicas, principalmente a través de la secuencia de realce tardío tras la administración de contraste.

3.- Proporcionar al clínico varios indicadores pronósticos que podrían ayudar a establecer el riesgo pronóstico, tales como la escara, la obstrucción microvascular, la hemorragia y la isquemia peri-infarto. La extensión de la escara es un importante predictor de éxito después de los procedimientos de revascularización.

4.- Detección de complicaciones en el seno de un infarto agudo, como la presencia de aneurismas, pericarditis, defectos septales, trombos e insuficiencia mitral.

Por tanto, hay un emergente papel de la RMC en nuestros días y esto queda reflejado en las guías de práctica clínica (tabla 1).

<b>Tabla 6: Recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología.</b>		
	<b>Indicación</b>	<b>Nivel de recomendación</b>
<b>Angina</b>	Diagnóstico de EAC	Ila/B
<b>IAMSEST</b>	Diagnóstico de SCA	-
<b>IAMCEST</b>	Viabilidad Evaluación de la función ventricular si la ecocardiografía no es posible	Ila

### **I.C.3. RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.**

Nosotros nos vamos a centrar en la RMC en el seno del infarto agudo de miocardio. Como se ha comentado previamente en la patofisiología y de forma resumida, el infarto agudo de miocardio, ocurre como resultado de la ruptura de la placa en la arteria coronaria que conduce a una oclusión total o subtotal de la misma. La onda de lesión progresa desde el endocardio al epicardio. Si la reperfusión no se alcanza en 6-12 horas, la transmuralidad del infarto podría establecerse, dependiendo de la presencia de circulación colateral y de la demanda miocárdica individual de oxígeno y nutrientes.

Un infarto es graduado en microscópico cuando afecta a menos del 10% del miocardio, moderado, entre el 10-30% y grande >30%<sup>(46)</sup>.

Inmediatamente después de un infarto, el corazón sufre una serie de cambios inmediatos y progresivos. De forma que cuanto antes se actúe, mayor será el miocardio salvable y por tanto, podremos recuperar más del miocardio en riesgo. Si la reperfusión ha sido temprana y eficaz, el daño irreversible se evita y aparece el miocardio aturdido que tenderá a recuperar la función contráctil<sup>(240)</sup>. Sin embargo, mientras que la reperfusión es favorable en términos de mejorar el miocardio salvable, la restauración del flujo, en el miocardio isquémico puede paradójicamente producir daño, como se ha comentado en el apartado de daño por reperfusión. Se ha relacionado con la muerte de los miocitos, la obstrucción microvascular (también conocida como fenómeno de “no reflow”), miocardio aturdido y presencia de arritmias de reperfusión<sup>(241)</sup>. Por tanto, no sólo importa que la arteria se abra, sino el estado de la microvasculatura. En este aspecto, la RMC es a día de hoy el patrón oro para la evaluación de la microcirculación post-IAM.

En áreas con necrosis extensa, y fallo de bomba podría existir una dilatación del VI y el consiguiente remodelado ventricular, que se manifiesta con un adelgazamiento de la zona de

la escara, un engrosamiento del miocardio remoto y un aumento de los volúmenes telediastólicos y telesistólicos, medidos en RMC. Es importante remarcar, como el remodelado adverso se asocia a fallo cardíaco (ICC) y mortalidad prematura.

### **I.C.3.1. AVANCES TÉCNICOS: VALORACIÓN FUNCIONAL Y CARACTERIZACIÓN TISULAR.**

Como se ha comentado anteriormente, la RMC es una técnica no invasiva que permite una adecuada valoración de la función ventricular, perfusión y caracterización tisular de manera reproducible en un único examen<sup>(242)</sup>. Las secuencias cine para evaluar los volúmenes cardíacos, la masa y la función ventricular es considerada el patrón oro comparado con otras técnicas<sup>(243)</sup>. Los altos valores de reproducibilidad y precisión (error estándar del 5% en el cálculo de volumen, masa y función ventricular) ha permitido que se convierta en una técnica muy útil en los ensayos clínicos<sup>(244,245)</sup>.

La caracterización tisular se consigue mediante las secuencias potenciadas en T1 y en T2. Así las secuencias potenciadas en T2 nos aportan información sobre las áreas de inflamación-edema. El miocardio edematoso en la fase aguda del infarto se visualiza como un área más hiperintensa y es definido como miocardio en riesgo<sup>(246,247)</sup>. Las principales ventajas de esta técnica es distinguir entre infartos en la fase aguda y crónica<sup>(248)</sup> y cuantificar la proporción de miocardio salvable, medido al utilizar las secuencias potenciadas en T2 y realce tardío<sup>(249,250)</sup>. Las secuencias de realce tardío son unas secuencias de inversión recuperación potenciadas en T1 que se adquieren 10 minutos tras la administración de gadolinio. Esta secuencia realza la escara del infarto<sup>(251)</sup>. Es capaz de detectar un área tan pequeña como 0.16g<sup>(252)</sup> y la reproducibilidad es alta<sup>(253)</sup>. Las secuencias de realce tardío también son útiles para evaluar la obstrucción microvascular, que se visualizan como áreas hipointensas. Estas áreas pueden comenzar a verse después de 1-2 minutos tras la administración de gadolinio (realce precoz)<sup>(9)</sup>. En la tabla 7 se muestra un protocolo habitual de RMC.

**Tabla 7: Protocolo de resonancia magnética cardíaca. Abreviaturas – LGE: Realce tardío; AAR: área en riesgo; OMV: obstrucción microvascular.**

<b>Secuencias</b>	<b>Patofisiología</b>	<b>Análisis por RM</b>
<b>Imágenes en cine</b>	Función contráctil	Evaluación de la función, volúmenes y morfología
<b>Potenciadas en T2: Edema</b>	Edema miocárdico indica miocardio isquémico en riesgo y hemorragia miocárdica	Medir el AAR, el cual incluye daño miocárdico reversible e irreversible.
<b>Perfusión de primer paso</b>	Flujo sanguíneo segmentario	Identificación de OMV y cuantificar el flujo de reserva
<b>Realce precoz</b>	Función microvascular	Detención de trombos murales y extensión del daño microvascular
<b>Realce tardío (LGE)</b>	Necrosis miocárdica	Cuantificación del tamaño del infarto, extensión transmural del infarto, miocardio salvable (AAR-RTG) y persistencia de OMV

En resumen, la RMC ofrece una alta reproducibilidad y fiabilidad en la valoración funcional y caracterización del tejido en cualquier plano. Además de las tradicionales medidas, se incluyen, el tamaño del infarto, la extensión transmural de la necrosis y la obstrucción microvascular (OMV) (figura 7). Otras características del infarto pueden también evaluarse como el edema (lo que facilita la cuantificación del área en riesgo) y la hemorragia, que también tiene implicaciones pronósticas.

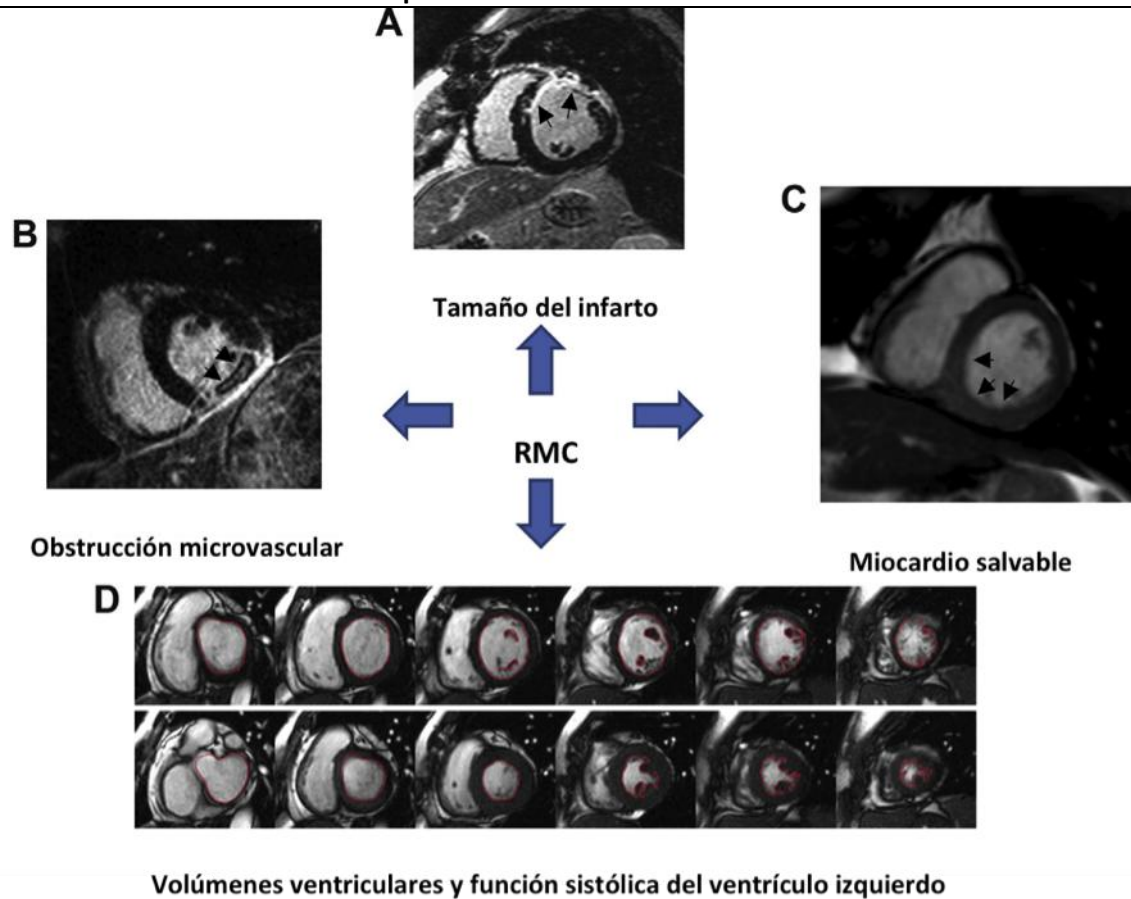
El objetivo de la revascularización es conseguir una reperfusión precoz y con ello limitar el tamaño del infarto, detener la progresión de la necrosis, optimizar el miocardio salvable y con todo ello mejorar el pronóstico<sup>(81)</sup>.

#### **I.C.3.1.1. Valoración funcional.**

La RMC se considera la técnica patrón oro para la medición de los volúmenes y la fracción de eyección (FE) con una alta reproducibilidad y fiabilidad<sup>(254)</sup>.

El seguimiento realizado entre los 3-6 meses después del evento agudo, nos ayuda a la evaluación del remodelado adverso ventricular<sup>(2)</sup>. El remodelado normalmente conlleva un aumento de los volúmenes telediastólicos (VTD VI) y telesistólicos (VTS VI) del ventrículo izquierdo.

**Figura 7: Objetivos en un IAMCEST obtenidos mediante resonancia magnética cardíaca. A) Imagen del tamaño del infarto (flecha). B) Imagen de la obstrucción microvascular (flecha). C) Imagen del miocardio salvable (flecha). D) Imagen de los volúmenes ventriculares y de la función sistólica del ventrículo izquierdo.**



Tras el episodio del infarto agudo de miocardio, el proceso de remodelación se caracteriza, clínicamente, por un aumento de la cavidad ventricular. En la fase aguda, la dilatación ventricular es consecuencia del proceso de expansión del infarto, mientras que la dilatación cavitaria tardía es consecuencia del proceso de hipertrofia excéntrica.

El remodelado ventricular desempeña un rol fundamental en la fisiopatología de la disfunción del ventrículo tras el infarto. Al reaccionar a una determinada agresión, las alteraciones genéticas, estructurales y bioquímicas de ese proceso resultarán en un deterioro de la

capacidad funcional del corazón, a largo plazo, y consecuente aparición de las señales y síntomas de insuficiencia cardíaca y/o muerte súbita. De forma que, son múltiples los factores que contribuyen al remodelado, incluyendo infartos de localización anterior, la apertura de la ARI, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la estimación del tamaño del infarto y la obstrucción microvascular.

Aunque la definición de remodelado ventricular tras un infarto no está totalmente establecida, un aumento del VTD VI  $\geq 20\%$  comparado con el basal es normalmente utilizado<sup>(255,256)</sup>.

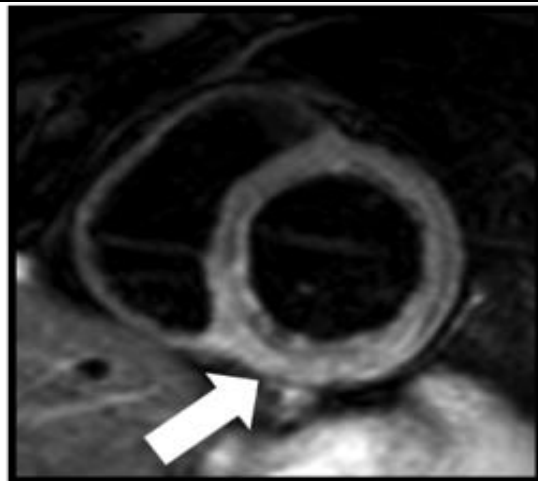
También se ha valorado la implicación pronóstica de la función ventricular sobre el desarrollo de insuficiencia cardíaca y riesgo de arritmias<sup>(257)</sup>.

#### **I.C.3.1.2. Isquemia miocárdica: área en riesgo.**

Las secuencias potenciadas en T2 identifican un aumento de la cantidad de agua en el miocardio, traduciéndose en un aumento de la señal (figura 8).

**Figura 8. Secuencia potenciada en T2 en eje corto, que muestra el edema en la cara inferior en un paciente con infarto agudo de miocardio (fecha blanca).**

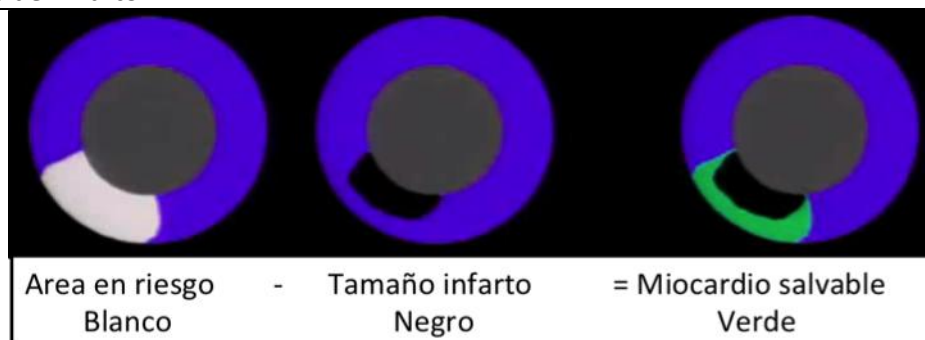
---



El edema miocárdico en el seno del infarto es una consecuencia natural e incluye tanto el daño irreversible como el miocardio potencialmente salvable. Basándonos en las secuencias potenciadas en T2, el AAR puede ser calculado. El AAR es definido como un área de daño miocárdico potencialmente reversible, que está sometido a una ausencia total de flujo durante la oclusión de la arteria<sup>(258)</sup>. Este método para su valoración ha sido validado desde el punto de vista histológico y por medidas angiográficas<sup>(246,259)</sup>. Hay muchos estudios clínicos que han evaluado el potencial papel de la RMC para la valoración del edema en comparación con otras técnicas<sup>(260-262)</sup>.

Las medidas del AAR pueden ser utilizadas para cuantificar el miocardio salvable, el cual se ha asociado con una mejora en la supervivencia después del infarto<sup>(39)</sup>. El miocardio salvable (figura 9) es definido como la diferencia entre el tamaño del infarto y el AAR. Hoy en día se utiliza que la intensidad de señal del miocardio sea dos veces la del miocardio remoto. Actualmente las nuevas secuencias de T1 y T2 mapping nos ayudan también a la cuantificación de edema<sup>(263)</sup>.

**Figura 9: Nos muestra como el miocardio salvable es la diferencia entre el área en riesgo y el tamaño del infarto.**

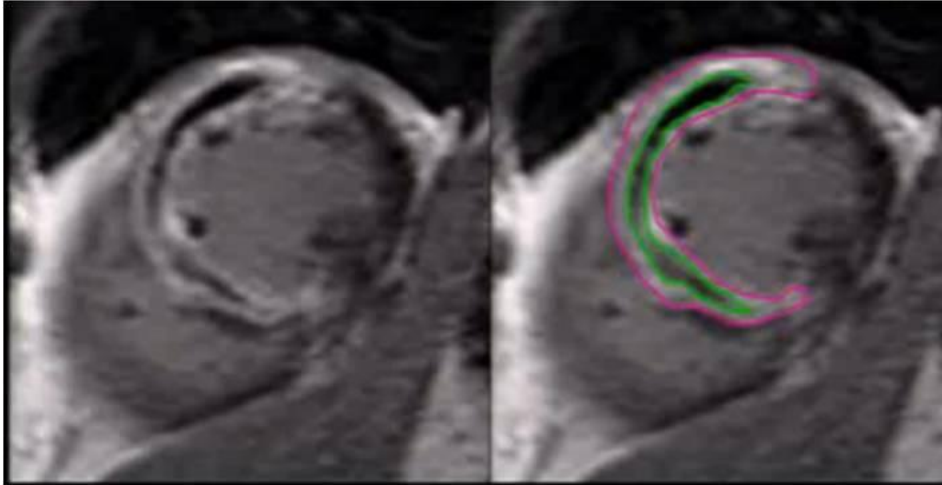


### **I.C.3.1.3. Progresión de la necrosis: valoración de la escara.**

De acuerdo con el concepto de onda de lesión desde el endocardio al epicardio<sup>(79)</sup>, si la isquemia persiste en el tiempo, el daño miocárdico llega a ser irreversible. El mayor determinante de la necrosis final y del daño microvascular es la duración de la isquemia, como se ha demostrado in vivo mediante RMC<sup>(264)</sup>. Esta se puede determinar mediante la secuencia de realce tardío tras la administración de gadolinio. En la fase aguda de un IAM, el espacio extracelular está aumentado debido al edema y el gadolinio penetra en el espacio intracelular a través de las membranas dañadas donde es retenido<sup>(249)</sup>. La valoración del edema ha sido validado en modelos animales y representa un daño miocárdico permanente después de la fase aguda. Sin embargo, en los primeros días después de un IAM el realce tardío es más extenso comparado con la fase crónica, debido probablemente al componente edematoso como demuestra un estudio actual<sup>(265)</sup>. Por tanto, en la fase aguda, el realce tardío podría sobreestimar el tamaño del infarto, ya que puede incluir miocardio viable, siendo varios los estudios donde se ha observado una reducción del tamaño del infarto de la fase inicial con respecto al control realizado 5-6 meses después<sup>(266,267)</sup>. Por tanto, el momento de realización de la exploración post-IAM debería ser estandarizado.

En relación a la forma de medición del tamaño del infarto, se ha observado una menor variabilidad para la cuantificación de tanto el edema como del tamaño del infarto cuando se hace con contornos manuales<sup>(268)</sup> (figura 10) y existe debate sobre la intensidad de señal que representa el área del infarto, aunque de dos a tres desviaciones estándar sobre el miocardio remoto ha sido validado<sup>(249,269)</sup>. Sin embargo, se ha sugerido que esto podría sobreestimar el área del infarto, por lo que valores de corte más elevados (5 desviaciones estándar) podrían ser más representativo<sup>(71)</sup>.

**Figura 10. Imagen que muestra la medición del tamaño del infarto (línea rosa) y de la obstrucción microvascular (línea verde).**



#### **I.C.3.1.4. Daño de reperfusión: obstrucción microvascular y hemorragia intramiocárdica.**

Como se comentó en el capítulo de la patofisiología, la reperfusión coronaria puede actuar como desencadenante del daño microvascular y de una mayor necrosis. Dependiendo de la severidad del daño, el daño microvascular puede conducir a: 1) obstrucción microvascular (OMV) y 2) OMV con hemorragia intramiocárdica (HIM)<sup>(269)</sup>.

La OMV comienza en la zona central del infarto y puede ir aumentando durante los dos primeros días después del infarto. Se ha reportado que hasta en un 84% de los pacientes con IAMCEST presentan OMV<sup>(270)</sup>. Como se dijo previamente la OMV puede ser evaluada mediante angiografía<sup>(37-38)</sup>, ecocardiografía<sup>(161)</sup>, escintografía nuclear<sup>(7)</sup>, ecocardiografía con contraste<sup>(8)</sup> o mediante RMC.

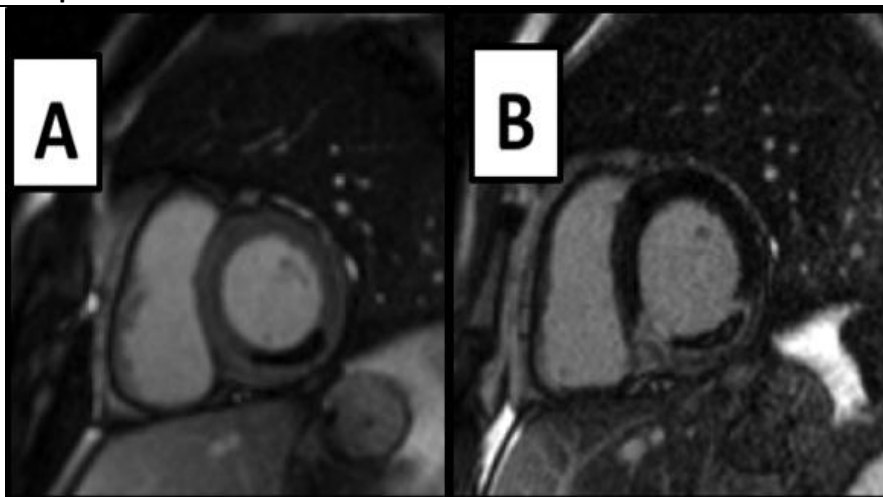
##### **a) Obstrucción microvascular**

La RMC nos permite una valoración adecuada de la OMV. La OMV puede ser identificada tanto con las secuencias de perfusión como de realce tardío. Tras la administración de gadolinio la OMV se ve como un área de señal hipointensa en la zona central del infarto. Puede ser

clasificada en “precoz” o “tardía” en relación al tiempo de administración del gadolinio (figura 11). La OMV precoz es aquella que se identifica o bien con las secuencias de perfusión de primer paso o como un área hipointensa en las imágenes obtenidas al cabo de 2-5 minutos tras la administración del contraste. Un estudio comparó estas dos técnicas y halló una concordancia del 92%. Dependiendo de la severidad de la OMV, la ausencia de lavado del gadolinio podría persistir más de diez minutos, lo que resulta en un área hipointensa en el centro de la escara del infarto, visualizado en las imágenes típicas del realce tardío, a lo que se conoce como OMV tardía. Esta última tiene mayor resolución espacial y de contraste <sup>(269)</sup>.

La obstrucción microvascular, vista directamente en el estudio de RMC, es la causa que subyace a la presencia del fenómeno de “no reflow”, que puede ser debido a múltiples mecanismos como ya se ha comentado previamente. Posteriormente se comentarán las implicaciones pronósticas de la OMV.

**Figura 11: A) Secuencia tras dos minutos de administración de contraste, en el que se visualiza un área hipointensa en relación a OMV precoz. B) Secuencia tras diez minutos de administración de contraste, en el que se visualiza un área hipointensa en el seno del infarto, correspondiente a la OMV tardía.**



**b) Hemorragia intramiocárdica**

La HIM es considerada una forma severa de la OMV y sigue al desarrollo de la OMV en el seno de un infarto<sup>(271)</sup>, con una tendencia a expandirse varias horas después de la revascularización. Las causas incluyen daño endotelial vascular y acumulación de hematíes en el espacio extracelular<sup>(269)</sup>. Ha sido debatido si la HIM es la causa o el resultado del daño por reperfusión<sup>(241)</sup>. Existe una alta correlación entre el tamaño del infarto y la HIM en estudios histopatológicos ( $r=0.90$ ); sin embargo, no se ha visto correlación con el flujo precoz tras la revascularización. Múltiples factores contribuyen a la presencia y a la severidad de la HIM, incluyendo la cantidad de flujo colateral<sup>(272)</sup>, la extensión de la necrosis, microembolización distal coronaria y factores individuales como el tabaco y la diabetes. La HIM puede ser evaluada mediante RMC usando secuencias T2 o T2\*, estas últimas parecen ser más sensibles. Sin embargo, en algunos casos es difícil distinguir entre OMV y HIM<sup>(273)</sup>. A día de hoy son necesarios más estudios que nos aclaren que secuencia es la más idónea para su adecuada valoración<sup>(269)</sup>.

**I.C.3.2. VALORACIÓN PRONÓSTICA.**

Son muchos los estudios que han evaluado el impacto pronóstico del tamaño del infarto, miocardio salvable, obstrucción microvascular y hemorragia intramiocárdica en pacientes con infarto agudo de miocardio sobre la función ventricular, los volúmenes, el remodelado adverso y los eventos cardíacos mayores adversos (MACE). A continuación se comentará brevemente algunos de los aspectos más relevantes:

**I.C.3.2.1. Función ventricular izquierda.**

Numerosos estudios han demostrado que la medida de la FEVI como marcador de la función sistólica miocárdica es un poderoso predictor de morbilidad y mortalidad en pacientes con

infarto agudo reperfundido<sup>(274)</sup>. Como consecuencia, la FEVI ha llegado a ser un importante marcador pronóstico y funcional para la estratificación de riesgo y útil en la toma de decisiones<sup>(2)</sup>.

Sin embargo, el uso de la FEVI tiene varias limitaciones como la ausencia de información en el tamaño del VI (ventrículo izquierdo) y la masa. Estos parámetros han mostrado tener relevancia pronóstica en el seno del IAM<sup>(275)</sup>.

Recientemente, un marcador novedoso ha sido el índice de la función global de VI (IFGVI) que integra la estructura global de VI y su función en un solo índice. En un estudio prospectivo multicéntrico de individuos sanos, este índice se asoció de forma independiente con la ocurrencia de eventos cardiovasculares adversos y tuvo un valor pronóstico superior comparado con la FEVI<sup>(276)</sup>. Así en un estudio publicado recientemente se llegó a la conclusión que este marcador se correlacionaba fuertemente con marcadores de daño miocárdico y OMV en el seno del IAMCEST, con una información pronóstica superior a la FEVI<sup>(277)</sup>.

#### **I.C.3.2.2. Tamaño del infarto.**

El tamaño del infarto medido en las secuencias de realce tardío tras la administración de gadolinio después de una semana del evento agudo<sup>(9,39-42,71,278)</sup> se relacionaba directamente con el remodelado del VI y era el más fuerte predictor de futuros eventos comparado con la medición de la función sistólica de VI<sup>(279)</sup>. Así en un estudio realizado por *Larose et al*<sup>(71)</sup>, demostró que la ocurrencia de disfunción de VI a los 6 meses invariablemente aumentaba al ser mayor el tamaño del infarto: un punto de corte  $\geq 23\%$  del realce tardío medido en la fase aguda mostró una mejor precisión de disfunción de VI tardía (sensibilidad 89%, especificidad 74%).

Sin embargo, no está claro si es el tamaño del infarto o la OMV el predictor más importante de eventos adversos y remodelado ventricular, existiendo diferencias entre los estudios, como así lo demuestra un reciente metaanálisis<sup>(280)</sup>.

#### **I.C.3.2.3. Miocardio salvable.**

La presencia de edema miocárdico tiene importante valor pronóstico en pacientes con IAM reciente, con un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares a los seis meses, como ya se ha comentado previamente. Son varios los estudios que demuestran la importancia del miocardio salvable como predictor de efectos adversos<sup>(264,281)</sup> y de remodelado ventricular medido a los seis meses<sup>(39)</sup>. Sin embargo, son necesarios más estudios para establecer su verdadero papel, en base sobre todo a que es necesario estandarizar la metodología de medida del área en riesgo, para poder cuantificar el edema y de ahí poder determinar el índice de miocardio salvable.

#### **I.C.3.2.4.- Obstrucción microvascular.**

El metaanálisis publicado por *Hamirani et al*<sup>(269)</sup> concluyó que tanto la OMV precoz como tardía se asociaba a FE más baja, volúmenes ventriculares mayores en la fase basal del infarto, y un mayor remodelado adverso al seguimiento, siendo la OMV tardía la que se asociaba con más fuerza a eventos MACE, mortalidad cardíaca, infarto recurrente y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

#### **Efecto de la OMV precoz sobre el remodelado ventricular y MACE.**

La mayoría de los estudios identifican la OMV precoz como factor independiente del remodelado de VI y MACE. En los estudios que evaluaron el remodelado ventricular tanto después del evento agudo como al seguimiento hubo importantes diferencias en la función ventricular y en los volúmenes ventriculares indexados al seguimiento comparado con el basal,

indicando diferencias entre casos con y sin OMV precoz. En el metaanálisis publicado por *Hamirani et al* <sup>(269)</sup> mostró que aunque había una tendencia a aumentar la mortalidad cardíaca, infarto de miocardio y hospitalización por insuficiencia cardíaca, el *pool* de odds ratios no era estadísticamente significativo.

### **Efecto de la OMV tardía sobre el remodelado ventricular y MACE.**

Son muchos los estudios que han evaluado la OMV tardía sobre el remodelado ventricular y MACE <sup>(269)</sup>. La presencia de OMV tardía predecía una mayor reducción de la función ventricular tanto basal como al seguimiento.

En múltiples estudios existe una alta correlación entre la OMV tardía y el tamaño del infarto ( $r= 0.75$  a  $0.77$ ) <sup>(282)</sup>. Sin embargo, no está totalmente establecida la relación entre la OMV tardía con la fracción de eyección y el remodelado ventricular. Lo que sí demuestran los estudios es que la OMV tardía tiene una relación más fuerte con MACE, mortalidad cardíaca, infarto recurrente y hospitalización por insuficiencia cardíaca que la OMV precoz. No existe un punto de corte definido, aunque en el estudio de *Jensen et al* <sup>(283)</sup>, una OMV tardía  $>3.9\%$  del volumen de VI predecía los eventos MACE.

### **I.C.3.2.5.- Hemorragia intramiocárdica.**

La HIM ha mostrado ser un indicador pronóstico adverso que se ha asociado con remodelado ventricular adverso, infartos de mayor tamaño, aumento de los volúmenes ventriculares y no mejora en la fracción de eyección <sup>(284)</sup>.

### **I.C.3.3. RELEVANCIA EN LA EVALUACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS.**

El objetivo final de una nueva terapia en el seno de un IAM es conseguir una reducción de la mortalidad. Actualmente, el tratamiento en la fase aguda es bastante efectivo; por tanto,

demostrar una mayor reducción en la mortalidad con tratamientos novedosos es dificultoso y necesita estudios con importante población de estudio. Esto ha limitado el número de tratamientos que pueden ser evaluados. Los datos obtenidos de ensayos multicéntricos indican que la RMC es una técnica bien validada, realizada con escáneres factibles, con una efectividad superior a otras técnicas en la evaluación del infarto tanto en la fase aguda como en la crónica. De forma que, es una técnica de imagen que gracias a su alta reproducibilidad, eficacia y caracterización tisular <sup>(286)</sup>, permite una disminución en el tamaño muestral y esto la ha convertido en un objetivo para evaluar la eficacia de nuevas intervenciones en el seno de un infarto agudo. Objetivos comunes en estos ensayos clínicos incluyen el volumen ventricular izquierdo, la función ventricular, el tamaño del infarto, el miocardio salvable y la obstrucción microvascular. Por lo anteriormente mencionado la cuantificación del tamaño del infarto, la OMV y el miocardio salvable son tres de los parámetros actualmente más utilizados para testar nuevas intervenciones en el seno de un infarto. El tamaño del infarto medido por RMC es un criterio atractivo por varias razones. Primero, es útil en el screening inicial de estudios para testar si una nueva terapia es biológicamente activa. Segundo, puede servir como objetivo en la fase II para testar su eficacia y/o seguridad. Tercero, valorar sus implicaciones pronósticas. De ahí que numerosos estudios, utilicen el tamaño del infarto como indicador de la eficacia de la intervención elegida. En relación a la OMV, de acuerdo con un metaanálisis recientemente publicado, demostró su relación con los eventos MACE y muerte cardíaca a los dos años en pacientes con IAMCEST <sup>(280)</sup>. La OMV se presentó en más del 50% de la población estudiada, incluso en pacientes con flujo TIMI 3 después de la angioplastia. Por lo que ante estos resultados, se podría pensar que a día de hoy la revascularización todavía no es óptima, y se podrían mejorar los tratamientos y las intervenciones antes, durante o después del mismo para mejorar los resultados, como por ejemplo con dispositivos para la trombectomía, vasodilatadores, terapia celular e inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa.

Por tanto, en el estudio de RMC realizado en el seno de un IAMCEST es necesario medir la FEVI, el tamaño del infarto en relación al ventrículo izquierdo y la OMV ya que son variables que representan procesos fisiopatológicos separados.

#### ***I.D. PREVENCIÓN SECUNDARIA.***

Como se ha comentado previamente, los pacientes con IAMCEST tienen un mayor riesgo de muerte y otros eventos isquémicos. La mayoría de los eventos ocurren después del alta, a pesar de las medidas invasivas llevadas a cabo durante la hospitalización. Esto conlleva que estos pacientes requieren tratamientos a largo plazo para intentar prevenir eventos recurrentes. El análisis sistemático de 63 estudios aleatorizados de prevención secundaria (21.295 pacientes) se asoció con un claro beneficio en la mortalidad <sup>(287)</sup>.

En el contexto del síndrome coronario agudo es necesario continuar tras el alta con la medicación iniciada durante la hospitalización, en relación a la antiagregación, betabloqueantes, IECAs, estatinas si precisan, así como, enseñar a los pacientes sobre cambios en el estilo de vida que pueden llevar a cabo.

##### ***I.D.1. MODIFICACIÓN EN EL ESTILO DE VIDA.***

Aunque los cambios en el estilo de vida son a menudo difíciles de implementar y una fuente de frustración tanto para el paciente como para el médico, es de vital importancia inculcar unas medidas adecuadas a seguir para poder modificar los hábitos incorrectos. Estas medidas, comienzan ya durante la hospitalización, y deberían ser impartidas por un equipo de profesionales destinados a tal efecto, incluyendo dietistas, expertos en la unidad de tabaco y especialistas en rehabilitación.

De todas las medidas a implementar, quizá la más importante es el cese en el hábito de fumar para mejorar el pronóstico. El tabaco causa hipercoagulabilidad e inflamación y es un factor de

desarrollo de enfermedad coronaria. Preferiblemente, los consejos sobre dejar de fumar deben ser llevados a cabo por un equipo experto, a menudo como parte de un programa de rehabilitación cardíaca. En ocasiones se pueden indicar medidas suplementarias como la utilización de parches de nicotina o la toma de bupropión.

El control del peso y una dieta saludable son también de gran importancia. Todos los pacientes, debería recibir consejo dietético y probablemente necesitarán adoptar los hábitos sobre una dieta más saludable como comer más verduras, frutas, pescado, y carnes no rojas. Los pacientes con un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> deberían perder peso con una dieta hipocalórica adecuada. Así como los pacientes con hipertensión arterial deberían reducir su consumo de sal al día.

Hoy en día los programas de rehabilitación cardíaca y el ejercicio físico también forman parte de los cuidados post-IAM. Pudiendo llegar a mejorar la capacidad al ejercicio, la calidad de vida y el pronóstico. Idealmente los programas de rehabilitación cardíaca deberían no sólo ofrecer una mejora en la capacidad funcional a través del ejercicio físico, sino también una guía adecuada sobre como poder dejar de fumar, control adecuado de peso y una dieta saludable y educación sobre el riesgo de su patología y los tratamientos a seguir.

### **I.D.2. DIABETES Y EL CONTROL DE LA GLUCOSA.**

La diabetes y la glucemia basal alterada son factores de riesgo para el desarrollo de un síndrome coronario agudo y un pronóstico adverso después del evento, en parte, debido a que es más atípica la presentación clínica. La diabetes es común en pacientes con infarto <sup>(288)</sup>. Además no es raro diagnosticar esta enfermedad durante el ingreso hospitalario.

### **I.D.3. BETA-BLOQUEANTES.**

Los beta-bloqueantes forman parte del tratamiento a largo plazo de los pacientes con IAMCEST, basados en estudios realizados en la era reperfusión. Los beta-bloqueantes mejoran la supervivencia, disminuyen la tasa de reinfartos <sup>(289)</sup> y las arritmias ventriculares en pacientes estables. Hay pocos datos de los efectos de los beta-bloqueantes en el contexto de la angioplastia primaria. Así el estudio reciente publicado METOCARD-CNIC <sup>(190)</sup> ilustra como la administración de metoprolol intravenoso disminuía el tamaño del infarto en la fase aguda. La terapia oral con beta-bloqueantes puede ser iniciada inmediatamente. Si ya lo estaban tomando, continuar con la medicación, sino, iniciarlos a dosis bajas e ir titulando la dosis. A día de hoy en pacientes estables, con fracción de eyección conservada y sin evidencia de arritmias no está establecida la duración del tratamiento con beta-bloqueantes.

#### **I.D.4. INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA.**

A corto plazo, los inhibidores de la enzima conversiva de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAII) mejoran la mortalidad en pacientes con IAMCEST y función sistólica de VI deprimida (<40%) o datos de insuficiencia cardíaca durante la hospitalización <sup>(290,291)</sup>. No está claro que el resto de los pacientes con IAMCEST se beneficien de estas terapias. El beneficio en los pacientes normotensos sin insuficiencia cardíaca ni disfunción ventricular es sólo modesta. Los pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular se benefician de la adición al tratamiento de eplerenona, un bloqueador selectivo de la aldosterona <sup>(292)</sup>.

#### **I.D.5. ESTATINAS.**

Las estatinas han demostrado su beneficio tanto como su seguridad en prevención secundaria en pacientes con síndrome coronario agudo <sup>(293)</sup>. Además varios estudios han demostrado un mayor beneficio ante terapias con altas dosis de estatinas (atorvastatina 80 mg) para conseguir niveles de LDL-colesterol bajos. El objetivo en estos pacientes son unas cifras de LDL-colesterol

inferiores a 70 mg/dl. El estudio IMPROVE IT ha demostrado beneficio de la asociación simvastatina con ezetimiba. No se ha demostrado beneficio usando otras terapias hipolipemiantes como los fibratos o ácidos grasos poliinsaturados.



## **II. HIPÓTESIS**

---



El intervencionismo coronario percutáneo (ICP) es ampliamente aceptado como la modalidad de reperfusión más efectiva en el IAMCEST. Sin embargo, la recanalización de la arteria responsable del infarto no es necesariamente sinónimo de reperfusión miocárdica. Dado que una de las causas responsables es la microembolización distal, si ésta disminuyera, podría mejorar la perfusión miocárdica y, por tanto, disminuir el tamaño del infarto. La tromboaspiración y la administración de abciximab son dos estrategias propuestas para tal efecto. El Abciximab administrado durante el intervencionismo contribuye a la mejora del pronóstico de pacientes con síndrome coronario agudo.

***Nuestra hipótesis de trabajo es que la administración intracoronaria de abciximab a través del catéter de aspiración, distal a la oclusión durante la angioplastia primaria podría reducir el tamaño del infarto cuantificado mediante resonancia magnética cardíaca.***



### **III. OBJETIVOS**

---



Dada la hipótesis de trabajo planteada en esta tesis doctoral en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación de ST sometidos a angioplastia primaria, los objetivos son:

### **1.- OBJETIVO PRIMARIO.**

Determinar si el lugar de administración del bolo intracoronario de abciximab (proximal a la lesión, antes de la apertura de la arteria, o distal a la oclusión, una vez recanalizada la arteria), influye en el tamaño del infarto y obstrucción microvascular evaluado durante el ingreso hospitalario.

Variable respuesta: valoración durante el ingreso hospitalario, motivado por el IAMCEST, el tamaño del infarto y la obstrucción microvascular mediante resonancia magnética cardíaca: tamaño del infarto (gr), tamaño del infarto (porcentaje de VI) (%VI), tamaño de la obstrucción microvascular (gr), tamaño de la obstrucción microvascular (%VI).

### **2.- SECUNDARIO.**

2.1. Evaluar si la variación en el lugar de administración del bolo intracoronario de abciximab una vez recanalizada la arteria, podría influir en parámetros de función ventricular, respuesta electrocardiográfica de normalización del segmento ST y movilización de enzimas miocárdicas (CK y troponina pico) durante el episodio agudo del IAMCEST motivo del ingreso.

Variables respuestas: Función sistólica del ventrículo izquierdo evaluada mediante resonancia magnética cardíaca, resolución segmento ST en ECG doce derivaciones a los 60 minutos del IAM y monitorización de valores pico de CK y troponina I durante el ingreso hospitalario.

2.2. Evaluar si existen efectos adversos relacionados inmediatos con la forma de administración del abciximab.

Variable respuesta: valoración de complicaciones durante la angioplastia primaria y el período postoperatorio inmediato: reintervención, hemorragia.

2.3. Valorar si el lugar de administración de abciximab intracoronario durante la angioplastia podría tener alguna influencia en la recuperación de miocardio a los 6 meses de producido el IAM

Variable respuesta: cuantificación de la función ventricular del ventrículo izquierdo (%), volúmenes ventriculares (ml/m<sup>2</sup>), tamaño del infarto mediante resonancia magnética cardíaca a los 6 meses (tamaño infarto(gr); tamaño infarto(%VI)).

2.4. Determinar si los eventos clínicos mayores definidos como muerte cardiovascular, reinfarto, y necesidad de nueva revascularización sobre el vaso tratado durante el primer año de seguimiento, pudiera verse influido por la administración en diferente ubicación del abciximab durante la angioplastia

Variables respuesta clínica al año: valoración de exitus (muerte relacionada cardíaca y no cardíaca), eventos cardiológicos (reinfarto, nueva revascularización, insuficiencia cardíaca congestiva), otros eventos isquémicos (ACVA) u hospitalización por cualquier causa.



## **IV. PACIENTES Y MÉTODOS.**

---



#### **IV.A. TIPO DE DISEÑO.**

Estudio experimental de intervención, prospectivo, unicéntrico y aleatorizado con tres ramas: una control (administración intracoronaria estándar de abciximab) y dos experimentales (administración distal a través del catéter de aspiración y mixta, ½ dosis estándar y ½ dosis distal).

En este estudio se evalúa la eficacia de la administración de abciximab en tres modalidades de administración durante su utilización intracoronaria en la fase aguda del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. La evolución de la intervención se establece mediante la valoración con resonancia magnética cardíaca en la fase aguda del infarto y a los 6 meses del episodio.

#### **IV.B. POBLACIÓN DE ESTUDIO.**

Esta tesis se ha realizado en pacientes tratados en el Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España. Es un hospital terciario de la Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha.

Se incluyeron (**criterios de inclusión**) a pacientes con criterios de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que presentaban todos los criterios de intervencionismo cardíaco:

- Inicio del dolor de menos de 12 horas y
- Elevación del segmento ST de al menos 0.1 mV en al menos dos derivaciones de los miembros o al menos 0.2 mV en dos o más derivaciones precordiales.

Se excluyeron (**criterios de exclusión**) los pacientes que presentaban las siguientes características:

- Shock cardiogénico.
- Edad menor de 18 años o superior a 75 años.

- Alergia a aspirina y/o clopidogrel.
- Haber recibido previamente abciximab.
- Comorbilidad que reduzca su esperanza de vida por debajo de los 6 meses.
- A criterio del operador, dificultad técnica por la anatomía coronaria para el paso del extractor de trombo.
- Contraindicaciones para la realización de resonancia cardíaca como ser portador de marcapasos, desfibrilador implantable, implantes intracraneales metálicos y claustrofobia.

En relación a la población podemos considerar varios niveles:

- **Población diana:** es la población de pacientes con IAMCEST que son subsidiarios de recibir tratamiento intracoronario. Es aquella población a la que queremos generalizar los resultados de esta tesis doctoral.
- **Población accesible:** es la población disponible para el estudio, y es la parte de la población diana que acude al Hospital Virgen de la Salud de Toledo con un IAMCEST, y comprende todo el área sanitaria de referencia para tratamiento intracoronario de esta entidad.
- **Muestra:** es el conjunto de individuos estudiados y representa los pacientes que, durante el periodo de estudio y tras otorgar su consentimiento, participan en el procedimiento a valorar en esta tesis.

#### ***IV.C. PROTOCOLO DE ESTUDIO.***

Todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, fueron valorados para participar en este estudio. Tras explicarles el procedimiento y el estudio, se procedía a la solicitud del consentimiento informado, y tras su firma se realizaba la aleatorización del paciente. La aleatorización se realizó mediante secuencia aleatoria, determinando el momento de la inyección de abciximab, por lo que el momento de la

inyección fue diferente en cada grupo. El muestreo es consecutivo, reclutando a los pacientes que cumplen las condiciones de inclusión, sin ninguno de exclusión.

Se procedió según rutina de nuestro laboratorio en todos los casos de ICP primaria. Todos los pacientes recibieron una dosis de carga de aspirina (300 mg) y clopidogrel (600 mg). La vía de abordaje fue elegida por el operador, individualizado cada caso. Todos los pacientes recibieron por vía intracoronaria una dosis de 70 UI/Kg de heparina sódica antes del paso de la guía de angioplastia. El bloqueador de receptor IIb/IIIa utilizado fue el abciximab (reopró<sup>®</sup>) según pauta habitual (bolus intracoronario 0,25 mg/kg seguido de 0,125 µg/kg por vía intravenosa de mantenimiento durante 12 horas).

Tras el paso de la guía de angioplastia, en todos los pacientes se procedió a utilización de un catéter tipo Export<sup>®</sup> (Medtronic Iberica) de 6 F de diámetro para la extracción de material trombótico intracoronario, en el grupo I antes de la inyección de abciximab y en el grupo II y III después de su administración. En todos los pacientes, según el protocolo se realizó trombectomía. La técnica consistía en que una vez extraído el material trombótico, se extraía en negativo el extractor y se dejaba abierto el catéter guía y la llave en Y hasta que se comprobaba la ausencia de trombo. Se implantaron *stent* farmacoactivos en todos los casos.

Los grupos conformados tras la aleatorización fueron los siguientes:

- **GRUPO I o administración proximal:** Se inyectó el bolo intracoronario de abciximab (0,25 mg/kg) completo proximal a la oclusión. Los investigadores inyectaron el bolo de abciximab por el catéter guía antes del paso a través de la lesión. Esta es la forma habitual de administración del abciximab en nuestro laboratorio, por lo que se considera el ***grupo control***.
- **GRUPO II:** Se inyectó la mitad del bolo intracoronario de abciximab (0,125 mg/kg) proximal a la lesión, antes de pasar la guía. La segunda mitad (0,125 mg/kg) se inyectó

a través del catéter de aspiración, distal a la zona ocluida. Los investigadores inyectaron la mitad como en el grupo I y la otra mitad como en el grupo III.

- **GRUPO III o administración distal a la lesión:** Se inyectó el bolo completo de abciximab (0,25 mg/kg) distal a la lesión por el catéter de aspiración. Los investigadores inyectaron el bolo completo después de atravesar la lesión mediante el catéter de aspiración.

Tras el procedimiento el paciente ingresaba en la Unidad Coronaria y posteriormente en planta de Hospitalización de Cardiología hasta su alta hospitalaria siguiendo el protocolo habitual de nuestro centro. Se realizó un electrocardiograma (ECG) de doce derivaciones a los 60 minutos de la realización de la angioplastia primaria. Se extrajeron muestras de sangre para cuantificación de enzimas cardíacas (troponina I, creatinquinasa (CK) y creatinquinasa-MB (CK-MB)) cada 6 horas según protocolo, hasta haber alcanzado el valor pico.

A los pacientes durante su ingreso se les realizó las siguientes valoraciones:

#### **IV.C.1. ANÁLISIS ANGIOGRÁFICO.**

La angiografía coronaria de la lesión responsable fue realizada antes y después del intervencionismo coronario con las mismas proyecciones. Las proyecciones angiográficas fueron usadas para permitir una evaluación adecuada del flujo TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) de la arteria responsable del infarto o del miocardio que la suple<sup>(37)</sup>. El análisis angiográfico incluyó el flujo inicial y final del vaso responsable.

#### **IV.C.2. RESOLUCIÓN DEL SEGMENTO ST.**

Para la interpretación del ECG, se midió la elevación del segmento-ST 20 ms después del final del complejo QRS en el ECG antes y el ECG obtenido 60 minutos después de la angioplastia. Se

calculó el porcentaje de resolución del segmento-ST (%) (%RES)<sup>(294)</sup>. Se dividió en tres categorías:

- resolución completa ( $\geq 70\%$ )
- parcial ( $< 70\%$  a  $30\%$ ) y
- ausencia de resolución ( $< 30\%$ ).

#### **IV.C.3. RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA.**

A los pacientes seleccionados se les realizó dos estudios de resonancia magnética cardíaca:

- Resonancia magnética cardíaca basal: entre el segundo y el noveno días post-angioplastia primaria se realizó, dentro del período de hospitalización del paciente.
- Resonancia magnética cardíaca a los 6 meses de evolución: a los 6 meses se realizó un estudio control a 81 pacientes elegidos de forma aleatoria. Se eligió este decalaje temporal, debido a que los estudios han demostrado que el remodelado del infarto se completa en este período<sup>(70)</sup>.

Los estudios se realizaron en un equipo de 1.5T (Avanto Siemens Magnetom®). Todas las imágenes se adquirieron mediante una antena de superficie corporal acoplada en fase durante apneas repetidas y utilizando sincronización electrocardiográfica. Las imágenes de cine se adquirieron en proyecciones de 2, 3 y 4 cámaras y eje corto desde la válvula mitral hasta el ápex, utilizando secuencias cine de precesión libre en estado estacionario, por la técnica ya descrita (SSFP)<sup>(295)</sup>. Para la detección del área en riesgo, se utilizaron secuencias segmentadas T2-STIR (short tau inversión recovery) turbo-spin echo de recuperación de la inversión, adquiriendo imágenes en eje corto<sup>(246)</sup>.

La detección de la necrosis miocárdica se llevó a cabo transcurridos 10 minutos mediante protocolo tras la administración de 0,2 mmol/kg de gadolinio (Gadoterato de Meglumina,

Dotarem®), en iguales proyecciones a los cines, utilizando secuencias segmentadas de recuperación de la inversión y con anulación de la señal del miocardio sano <sup>(296)</sup>.

La detección de la obstrucción microvascular se realizó a los dos minutos (OMV precoz) tras la administración de contraste y a los diez minutos (OMV tardía), en el momento de la valoración de la necrosis miocárdica, por la técnica explicada en el párrafo anterior.

#### **IV.C.3.1. Análisis de las imágenes de resonancia magnética cardíaca.**

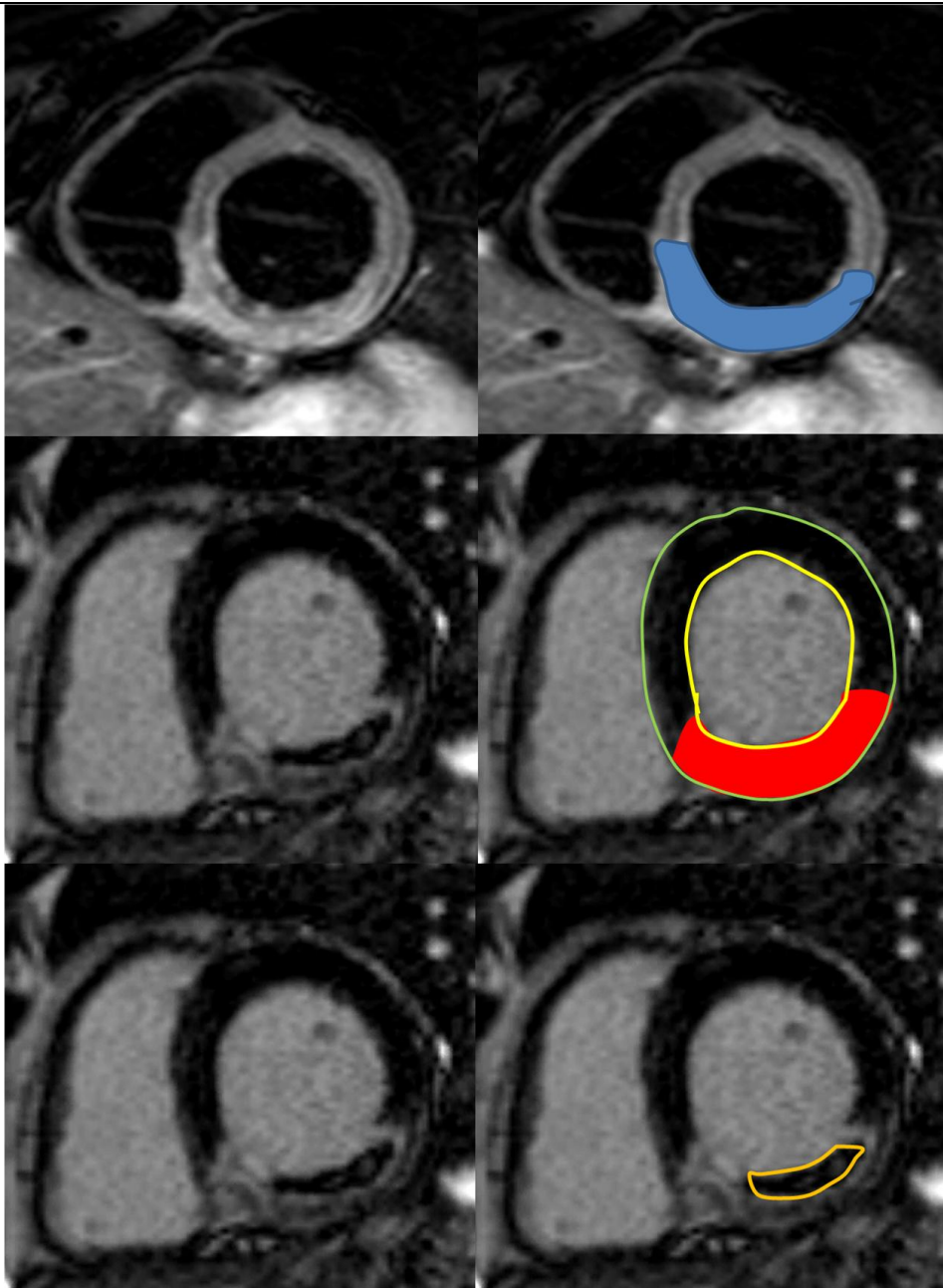
Los estudios se analizaron en una estación de trabajo mediante el software MASS 4.0.1 Medis, Leiden, Países Bajos®. La localización segmentaria se definió según el modelo de 17 segmentos <sup>(297)</sup>. Se cuantificó la masa ventricular izquierda (g/m<sup>2</sup>), la fracción de eyección de VI por el método Simpson (%) y los volúmenes (ml/m<sup>2</sup>) mediante la definición manual de los bordes endocárdicos y epicárdicos de todos los cortes del eje corto.

Se cuantificó el área de miocardio en riesgo en las imágenes T2-STIR como aquella con una intensidad de la señal  $\geq 2$  desviaciones estándar por encima de la señal del miocardio remoto no infartado y se expresó como porcentaje de la masa de VI <sup>(250,298)</sup> (figura 12).

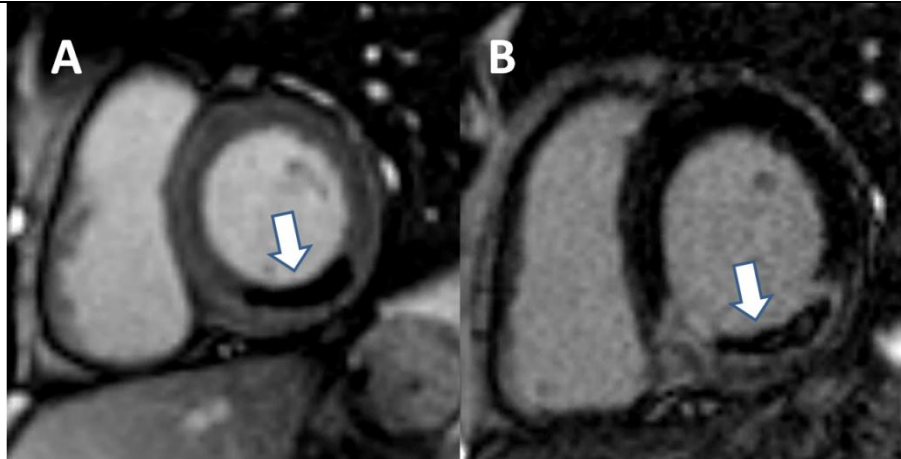
Se cuantificó el área de la necrosis en las secuencias de realce tardío como aquella cuya intensidad de la señal es  $\geq 5$  desviaciones estándar por encima de la señal del miocardio remoto no infartado. Se cuantificó el tamaño del infarto manualmente, expresado como porcentaje de la masa ventricular <sup>(299)</sup> (figura 12). Se definió como obstrucción microvascular las áreas con ausencia de señal localizadas dentro de un área con realce sin señal. Se delineó manualmente, al igual que el tamaño del infarto, en las imágenes obtenidas de forma precoz (a los dos minutos tras la administración de contraste) y tardía (a los diez minutos de administración del contraste) y se expresaron como porcentaje del tamaño del infarto y de la masa ventricular <sup>(299,299,301)</sup> (figura 13).

Se revisaron todas las medidas y se corrigieron manualmente en caso necesario. Previo a la realización de los cálculos, todos los volúmenes fueron convertidos a masa multiplicando por la densidad miocárdica (1,05g/ml).

**Figura 12:** (A) Imagen en eje corto potenciada en T2 de un paciente con oclusión de la arteria coronaria derecha. En el panel de la derecha, se visualiza el área en riesgo en azul. (B) Imagen en eje corto de realce tardío con gadolinio. En el panel de la derecha, en rojo, el área del infarto. La línea amarilla es el contorno subendocárdico y la línea verde el contorno epicárdico. (C) Imagen en eje corto de realce tardío con gadolinio. En el panel de la derecha, contorneado de naranja, se remarca la obstrucción microvascular tardía.



**Figura 13: Imagen en eje corto tras administración de contraste del mismo paciente. (A) Obstrucción microvascular precoz (flecha). (B) Obstrucción microvascular tardía (flecha).**



Se definió **miocardio salvable** como la diferencia entre el área en riesgo y el área de la necrosis expresada como porcentaje del VI (índice de miocardio salvable [IMS])<sup>(19,250)</sup>.

#### **IV.C.4. EVOLUCIÓN CLÍNICA.**

Se registraron los eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte, reinfarto, necesidad de nueva reintervención percutánea o quirúrgica y accidente cerebrovascular) tanto durante la hospitalización como al año del evento isquémico cardiovascular.

Se evaluó la ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores, definidos como una composición de muerte, reinfarto, accidente cerebrovascular agudo y nuevo episodio de insuficiencia cardíaca congestiva, así como la necesidad de nueva revascularización y hospitalización por cualquier causa a largo plazo. El diagnóstico de reinfarto se basó en síntomas clínicos, cambios nuevos en el segmento-ST, y aumento en los niveles de CK. Nuevo episodio de insuficiencia cardíaca congestiva fue definida como fallo cardíaco (crepitantes, disnea, Clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) III o IV). Para evitar el doble conteo de pacientes con más de un evento, cada paciente sólo contribuyó con un evento.

#### **IV.D. VARIABLES DE ESTUDIO.**

### 1. Datos antropométricos:

- Edad: variable cuantitativa en años
- Sexo: variable categórica; categorías: hombre, mujer.
- Talla: variable cuantitativa en metros.
- Peso: variable cuantitativa en kilogramos (Kg).
- Índice de masa corporal (IMC):  $\text{peso}/\text{altura}^2$  (Kg/m<sup>2</sup>)
- Pacientes con sobrepeso: aquellos con índice de masa corporal mayor o igual a 25.
- Índice de superficie corporal (ISC): para su cálculo utilizamos la formula de Dubois and Dubois<sup>(302)</sup>. Ésta es:  $0,007184 \times \text{peso (kg)}^{0,425} \times \text{altura (cm)}^{0,725}$

### 2. Factores de riesgo cardiovascular.

Antecedentes de:

- Hipertensión arterial: variable binaria; categorías: sí, no.
- Diabetes mellitus: variable binaria; categorías: sí, no.
- Dislipemia: variable binaria; categorías: sí, no.
- Tabaquismo: variable categórica; categorías: no, exfumador, sí.
- Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz: variable binaria; categorías: sí, no.
- Infarto agudo de miocardio: variable binaria; categorías: sí, no.
- Cirugía de revascularización coronaria: variable binaria; categorías: sí, no.
- Angioplastia coronaria previa: variable binaria; categorías: sí, no.

### 3. Variables episodio agudo IAM.

- Tiempo síntomas-balón: variable cuantitativa; tiempo en minutos desde el comienzo de los síntomas hasta la reperusión.

- Tiempo ECG -balón: variable cuantitativa; tiempo en minutos desde el primer contacto con un servicio médico especializado hasta la reperfusión.
- Clase funcional Killip al ingreso: variable categórica; categorías: I, II, III. (303)(M8)
- Elevación ST pre-angioplastia (pre-ACTP): variable cuantitativa; elevación máxima del segmento ST (en milímetros) previa a la realización de la reperfusión.
- Elevación ST post-angioplastia: variable cuantitativa; elevación máxima del segmento ST (en milímetros) tras la realización de la reperfusión.
- Troponina pico: variable cuantitativa; valor máximo de la troponina I (ng/ml) alcanzado durante el ingreso.
- CK pico: Variable cuantitativa; valor máximo de la creatinquinasa (mmol/L) alcanzado durante el ingreso.
- Porcentaje de resolución del segmento ST a los 60 minutos tras la reperfusión. Variable cuantitativa; es la proporción de resolución del segmento ST con relación a la elevación del segmento ST previa; formula:  $[(\text{elevación ST preACTP} - \text{elevación ST postACTP}) / \text{elevación ST pre-ACTP}] \times 100$ ; categorías: <30%, 30-70% y >70%.
- Estancia hospitalaria: variable cuantitativa; estancia en días en el centro hospitalario en el episodio motivo del ingreso.

#### **4. Variables dependientes de la angioplastia.**

- Arteria responsable del infarto: variable categórica; arteria principal responsable del episodio isquémico miocárdico; categorías: arteria descendente anterior, arteria circunfleja, arteria coronaria derecha, tronco común izquierdo.
- Número de vasos enfermos: variable cuantitativa; número de vasos enfermos incluyendo la arteria responsable del episodio isquémico.
- FEVI ventriculografía: variable cuantitativa; fracción eyección ventrículo izquierdo valorada en el momento de la angioplastia.

- Grado TIMI: variable categórica; grado de flujo antes del paso de la guía<sup>(37)</sup>: cuantificado en el laboratorio de hemodinámica por dos investigadores que desconocían el protocolo. Categorías: 0 (no flujo en arteria epicárdica), 1 (paso de contraste lento y sin relleno de toda la arteria), 2 (paso de contraste más lento que en otros vasos y con relleno de toda la arteria) y 3 (flujo normal en el vaso).
- Número de stents: variable cuantitativa; número de stents colocados.
- Modelo stent: variable categórica; tipo de stents colocados.
- Diámetro stent: variable cuantitativa; diámetro del stent colocado.
- Hemorragia durante la prueba: variable categórica; categorías: no, pseudoaneurisma y hematoma femoral.

#### **5. Grupos de intervencionismo.**

- Tipo de protocolo de administración de abciximab: variable categórica; categorías: grupo I o antes de la lesión, grupo II o ½ bolus antes de la lesión y ½ bolus distal a la lesión y grupo III o distal a la lesión.

#### **6. Tratamiento al alta del infarto agudo de miocardio.**

- Aspirina: variable categórica; categorías: sí, no.
- Clopidogrel: variable categórica; categorías: sí, no.
- Betabloqueantes: variable categórica; categorías: sí, no.
- Antialdosterónicos: variable categórica; categorías: sí, no.
- Estatinas: variable categórica; categorías: sí, no.
- IECAs-ARA II: variable categórica; categorías: sí, no.

#### **7. Variables dependientes de la RMC en la fase aguda IAM:**

- Días desde el IAM hasta la realización de RMC: variable cuantitativa.

- Claustrofobia: variable categórica; categorías: sí, no.
- FEVI basal (%): variable cuantitativa; fracción de eyección del ventrículo izquierdo; en porcentaje.
- Gasto cardiaco basal (l/min): variable cuantitativa.
- Volumen telediastólico basal (ml): variable cuantitativa.
- Volumen telesistólico basal (ml): variable cuantitativa.
- Volumen latido basal (ml): variable cuantitativa.
- Edema (ml): variable cuantitativa.
- Masa basal (gr): variable cuantitativa.
- Obstrucción microvascular precoz (OMVp) (ml): variable cuantitativa.
- Obstrucción microvascular tardía (OMVt) (ml): variable cuantitativa.
- Tamaño infarto basal (ml): variable cuantitativa.
- Incidencias en la resonancia: variable texto.

**7. Índices calculadas dependientes de la RMC en la fase aguda IAM:**

- Volumen telediastólico basal (ml/m<sup>2</sup>): variable cuantitativa; cálculo: VTD/ISC
- Volumen telesistólico basal (ml/m<sup>2</sup>): variable cuantitativa; cálculo: VTS/ISC
- Volumen latido (VL) basal (ml/m<sup>2</sup>): variable cuantitativa; cálculo: VL/ISC.
- Masa basal (gr/m<sup>2</sup>): variable cuantitativa; cálculo: masa basal/ISC.
- Tamaño infarto (%): variable cuantitativa.
- Tamaño infarto (gr): variable cuantitativa; cálculo: tamaño infarto x 1,05.
- Tamaño infarto respecto VI (%): variable cuantitativa; cálculo: tamaño infarto (gr) x 100/masa.
- OMVp (gr): variable cuantitativa; cálculo: OMVp x 1,05.
- OMVt (gr): variable cuantitativa; cálculo: OMVt x 1,05.

- Tamaño OMV infarto: variable cuantitativa; cálculo:  $OMVp \text{ (gr)} \times 100 / \text{tamaño infarto (gr)}$
- Tamaño OMVp respecto VI (%): variable cuantitativa; cálculo:  $OMVp \text{ (gr)} \times 100 / \text{masa}$ .
- Tamaño OMVt respecto VI (%): variable cuantitativa; cálculo:  $OMVt \text{ (gr)} \times 100 / \text{masa}$ .
- Área en riesgo (AAR) (gr) : variable cuantitativa. cálculo:  $\text{edema (ml)} \times 1,05$ .
- Índice de miocardio salvable: variable cuantitativa; cálculo:  $[(AAR(\text{gr}) - \text{tamaño infarto}(\text{gr})) / AAR(\text{gr})] \times 100$ .

**8. Variables dependientes de la RMC a los 6 meses del IAM:** Todas estas variables fueron cuantitativas.

- Meses realización RMC 6 meses: meses desde el IAM.
- FEVI 6 meses (%): variable cuantitativa; fracción de eyección del ventrículo izquierdo; en porcentaje.
- Gasto cardiaco 6 meses (l/min): variable cuantitativa.
- Volumen telediastólico 6 meses (ml): variable cuantitativa.
- Volumen telesistólico 6 meses (ml): variable cuantitativa.
- Volumen latido 6 meses (ml): variable cuantitativa.
- Masa 6 meses (gr): variable cuantitativa.
- Tamaño infarto 6 meses (ml): variable cuantitativa.

**9. Índices calculadas dependientes de la RMC a los 6 meses del IAM:**

- Volumen telediastólico 6 meses (ml/m<sup>2</sup>): cálculo:  $VTD \text{ 6 meses} / \text{ISC}$ .
- Volumen telesistólico 6 meses (ml/m<sup>2</sup>): cálculo:  $VTS \text{ 6 meses} / \text{ISC}$ .
- Volumen latido 6 meses (g/m<sup>2</sup>): cálculo:  $VL \text{ 6 meses} / \text{ISC}$ .
- Masa 6 meses (gr/m<sup>2</sup>): cálculo  $\text{masa 6 meses} / \text{ISC}$ .
- Tamaño infarto 6 meses (gr):  $\text{tamaño infarto 6 meses} \times 1,05$ .
- Tamaño infarto (%):  $\text{tamaño infarto (gr)} \times 100 / \text{masa}$ .

## 10. Variables clínicas evolutivas.

- **Muerte**: variable binaria; categorías: sí, no.
- **Muerte cardíaca**: variable binaria; categorías: sí, no. Concepto: cualquier muerte debida a causas cardíacas (por ejemplo infarto de miocardio, arritmias graves, bajo gasto cardíaco), muerte no presenciada o de causa desconocida y todas las muertes relacionadas con el procedimiento, incluyendo aquellas debidas a tratamientos concomitantes.
- **Muerte no cardíaca**: variable binaria; categorías: sí, no. Definición: cualquier muerte no incluida en las definiciones anteriores, tales como muerte por infección, tumores malignos, sepsis, causas pulmonares, accidente, suicidio o trauma.
- **Reinfarto**: variable binaria; categorías: sí, no. Se incluye el IAM peri-procedimiento y el IAM durante el seguimiento:  
  
*IAM peri-procedimiento*: Se considerará IAM peri-procedimiento todo incremento del valor de la troponina superior al 50% del valor basal pre-procedimiento.  
  
*IAM durante el seguimiento*: Se considerará como IAM con onda Q todo dolor torácico superior a 30 minutos que no cede tras la administración de nitroglicerina con desviación persistente del segmento ST > 1 mm por lo menos en 2 derivaciones contiguas o con bloqueo de rama izquierda, acompañándose este episodio de elevación de los marcadores séricos de necrosis (elevación de los CPK a más de 2 veces el límite superior de normalidad vs valor normal con fracción MB > 5% o elevación de la troponina más allá del valor de referencia).
- **ACVA**: variable binaria; categorías: sí, no. Concepto: accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico.
- **Nueva revascularización**: variable binaria; categorías: sí, no. *Revascularización de la lesión diana*: Todo procedimiento de revascularización en el mismo segmento

coronario después del procedimiento índice, realizado para tratar una reestenosis / trombosis aparecida en uno de los *stents* desde la hospitalización inicial.  
*Revascularización de la lesión no diana.*

- **Episodio de ICC**: variable binaria; categorías: sí, no.
- **Hospitalización**: variable binaria; categorías: sí, no. Concepto: hospitalización de cualquier causa.

#### **IV.E. RECOGIDA DE DATOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN.**

Una vez el paciente era incluido en el estudio, se recogían los datos en un cuadernillo de recogida, a través de la historia clínica del paciente durante el ingreso, la evaluación del electrocardiograma, el estudio angiográfico y el estudio de la resonancia magnética cardíaca. Todo articulado mediante el protocolo de investigación, donde se establecía el plan escrito del estudio. Desde el cuaderno de recogida se transcribieron los datos a una base de datos Microsoft Access 2007, con proceso de verificación de los datos, que detectó errores de transcripción desde el formulario hasta el ordenador.

Tras el alta del paciente, los datos clínicos tras el alta del paciente se llevó a cabo mediante entrevista telefónica, contactando con el paciente o con sus familiares y a través de la historia clínica.

#### **IV.F. TAMAÑO MUESTRAL.**

Se calcula el tamaño muestral para un test F (ANOVA, modelo de efectos fijos y diseño con un solo factor) con el programa G\*Power. Institut für Experimentelle Psychologie; Heinrich-Heine-Universität; Düsseldorf.

Condiciones: Se utilizan para los cálculos los valores encontrados en estudios previos realizados sobre el tamaño del infarto con idéntica metodología. Variable principal de

respuesta (VPR) en grupo control = 20%. Diferencia mínima a detectar = 5%. Desviación estándar de la VPR en cada grupo = 10%. Número de grupos = 3, de igual tamaño. Tamaño del efecto: Eta parcial al cuadrado ( $\eta^2$ ) = 0,23.  $\alpha = 0,05$ .  $\beta = 0,2$ . El tamaño muestral calculado óptimo es de 186 pacientes (62 en cada grupo).

Si tenemos en cuenta una pérdida máxima de 10% de los pacientes (problemas técnicos o imposibilidad para realizar la Resonancia Magnética, pérdida de pacientes durante el seguimiento) podemos calcular 68 pacientes en cada grupo y un total de 204 pacientes.

#### ***IV.G. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.***

Las variables categóricas se expresaron como el número y porcentaje de pacientes. Las variables continuas se estimaron como la mediana y el rango intercuartílico si no cumplían las condiciones de una distribución normal y si lo cumplían, en ocasiones lo expresamos como  $\text{media} \pm \text{desviación estándar}$ .

Las diferencias entre los grupos de las variables categóricas han sido evaluadas mediante el *test de la chi cuadrado* con aproximación exacta de *Fisher* cuando no se cumplían las condiciones de aplicación.

Las diferencias en las variables cuantitativas, al ser tres grupos, se realizó mediante el test de análisis de la variancia (ANOVA). Para verificar diferencias entre grupos de dos variables dentro del análisis global, realizamos estudios *post hoc* mediante el *test de Bonferroni*.

Cuando se consideró, se realizó estudios de correlación entre variables cuantitativas, aplicando el estudio del *test de correlación de Pearson*.

Cuando comparamos datos cuantitativos en la misma variable evaluando los datos durante el ingreso su evolución a los 6 meses hemos realizado una prueba de t para muestras pareadas.

*Todo el análisis estadístico se ha realizado con el software SPSS versión 19.0 (SPSS Inc. Chicago,, ill). Se consideró significativo todo valor de  $p < 0.05$ .*

#### **IV.H. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES.**

Durante la recogida de datos se establecieron mecanismos de confidencialidad vigentes, con cumplimiento de la ley de protección de datos.

Este proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética y de Investigación del Hospital. Fue aprobada en el primero la hoja de recogida.

El presente estudio se llevará a cabo de acuerdo a lo establecido en la Circular Nº7/2004 el RD 223/2004 de 6 de febrero, la ley 29/2006, de 26 de julio de uso racional de medicamentos y productos sanitarios.

El presente estudio obtuvo una beca FISCAM del SESCAM: Proyecto fiscam PI 2008/52: *ANGIOPLASTIA PRIMARIA EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO. TECNICA COMBINADA DE ASPIRACIÓN Y MEJORÍA FARMACOLOGICA DE LA MICROCIRCULACION*, cuya aportación económica fue destinada al subestudio de proteómica que aparece en el diseño de la Beca FISCAM, a través de la Fundación de Parapléjicos. Laboratorio investigación cardiovascular.



## **V. RESULTADOS.**

---



### **V.1. CARACTERÍSTICAS BASALES.**

Entre el 10 de noviembre del 2009 y el 18 de mayo del 2013, 677 pacientes fueron admitidos con el diagnóstico de síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) para la realización de angioplastia primaria. De ellos, 167 pacientes cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión de nuestro estudio.

Tras la valoración inicial, e indicada la realización de angioplastia primaria se realizó la angioplastia, aleatorizando previamente a los pacientes a los tres grupos de estudio de acuerdo a la siguiente distribución (figura 14):

- Protocolo I (administración proximal a la oclusión por el catéter guía): 57 pacientes (34,1%).
- Protocolo II (administración: la mitad como en el grupo I y la otra mitad como en el grupo III): 51 pacientes (30,5%).
- Protocolo III (administración distal a la lesión por el catéter de aspiración): 59 pacientes (35,3%).

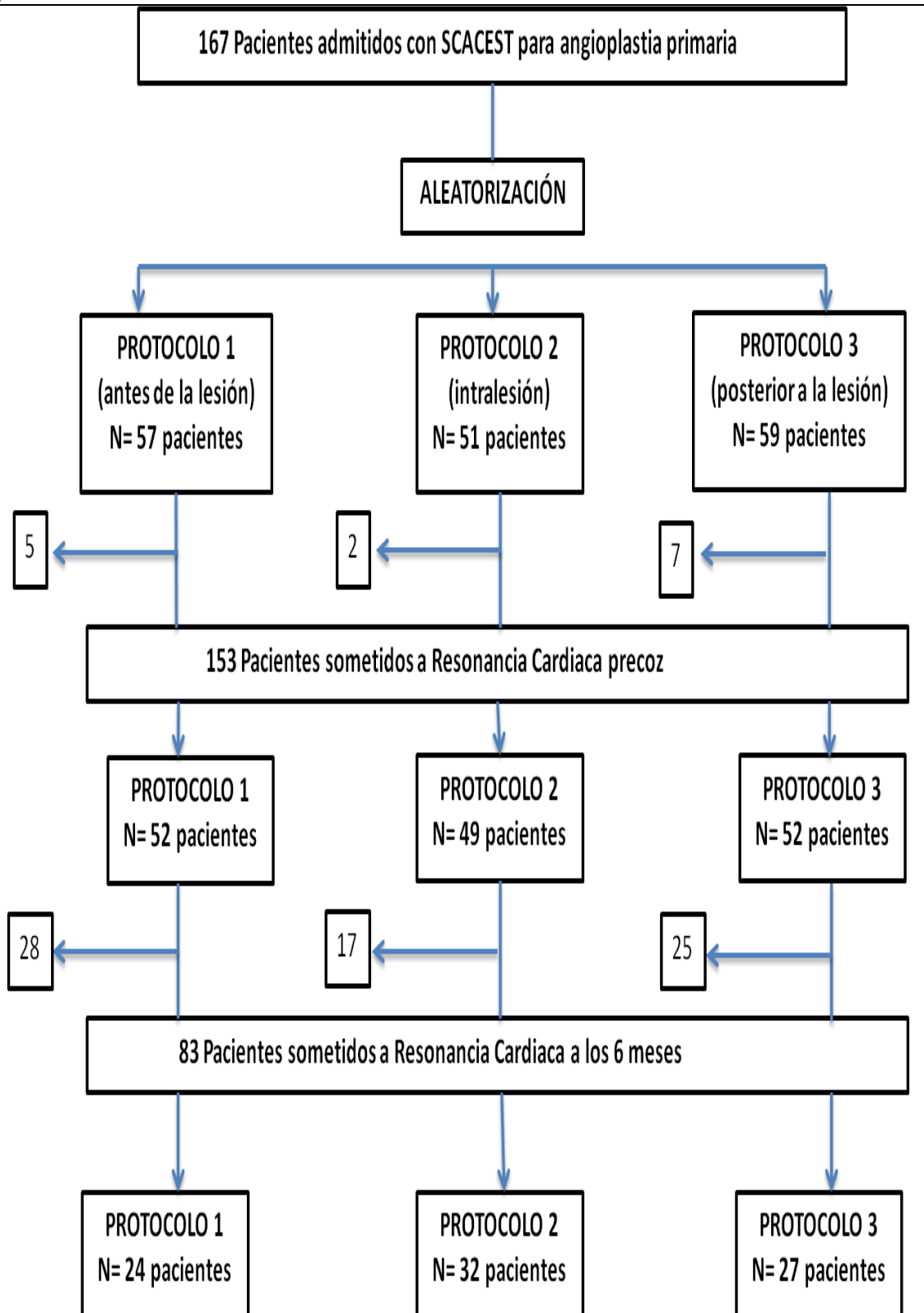
Todos los pacientes recibieron sin incidencias el tratamiento asignado.

Durante su ingreso se realizó una resonancia magnética cardíaca a 153 pacientes (91,6%). 14 pacientes (8,4%) no pudieron realizar la prueba. La causa de la no realización de la resonancia magnética fue la claustrofobia en un 100% de los casos.

A los 6 meses de su evolución, de los 153 pacientes evaluados en la primera resonancia magnética cardíaca, pudieron ser reevaluados 83 pacientes (54,2%).

En primer lugar se mostrarán los datos de las características basales del total de la muestra (n=167 pacientes) y a continuación se hará referencia a la población estudiada mediante resonancia cardíaca (n=153 pacientes).

Figura 14: Diagrama de flujo de los pacientes. De los 167 pacientes iniciales, no se hicieron resonancia cardíaca, 5 pacientes en el grupo I, 2 pacientes en el grupo II y 7 pacientes en el grupo III, todos ellos por claustrofobia. El seguimiento a los 6 meses se realizó en 83 pacientes.



Las características basales de los enfermos en la totalidad del grupo en relación a cada uno de los grupos de intervención se muestran en la tabla 8. Observamos que no existen diferencias estadísticas entre los grupos.

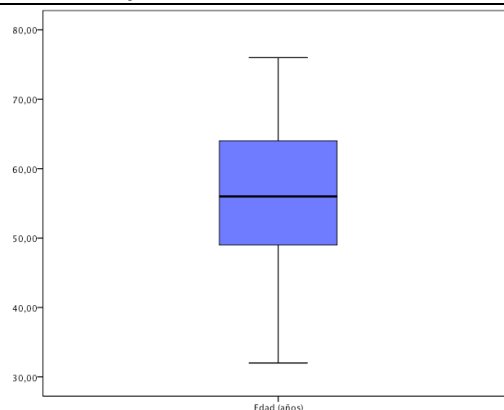
**Tabla 8. Características basales de los enfermos en los diferentes grupos de intervención.**

	GRUPO I (N=57)	GRUPO II (N=51)	GRUPO III (N=59)	TOTAL (N=167)	p*
<b>Sexo varón</b>	49 (86%)	45 (88,2%)	53 (89,8%)	147 (88%)	0,813
<b>Edad (años)</b>	58,2±9,9	56,3±10,3	54,8±9,2	56,4±9,9	0,162
<b>Peso (Kg)</b>	80,9±13,8	80,4±12,2	82,1±12,9	81,2±12,9	0,766
<b>Altura (m)</b>	1,7±0,08	1,69±0,08	1,69±0,01	1,7±0,08	0,888
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,9±2,9	27,8±3,8	28,7±4,1	28,2±3,9	0,426
<b>ISC (m<sup>2</sup>)</b>	1,92±0,19	1,91±0,17	1,92±0,17	1,92±0,18	0,973

IMC: índice de masa corporal; ISC: índice/área de superficie corporal.  
 \* Las comparaciones se han realizado entre los tres grupos de intervención. Los datos cuantitativos se expresan como media±desviación estándar y los datos categóricos como valor (porcentaje).

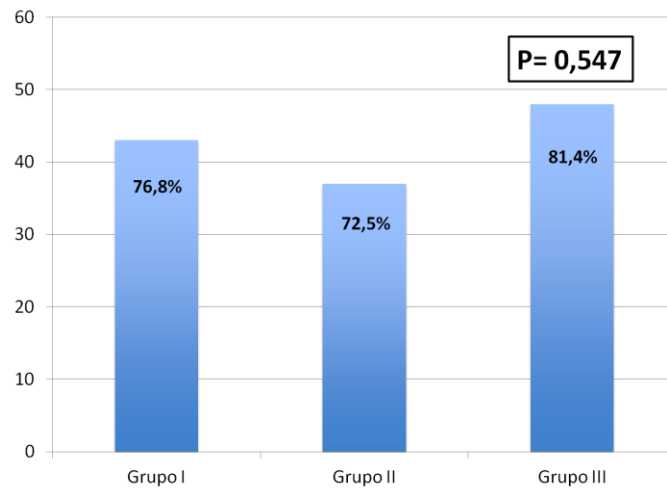
Llama la atención que el 88% (147 pacientes) eran varones. La edad media de la totalidad de los pacientes fue de 56,4±9,9 años (figura 15).

**Figura 15: Diagrama de cajas que muestra la homogeneidad de la edad media de los pacientes del estudio.**



En relación a los factores de riesgo cardiovascular, si consideramos sobrepeso un IMC mayor o igual a 25, observamos que el 77,1% (128 pacientes) del total lo presentaban, con una distribución por grupos que se muestra en la figura 16.

**Figura 16: Porcentaje de pacientes con índice de superficie corporal mayor de 25, distribuido por grupos de intervención.**



En la tabla 9 se muestran los datos de antecedentes personales de los enfermos en la totalidad del grupo en relación a cada uno de los grupos de intervención, no existiendo diferencias entre los mismos. De entre los factores de riesgo cardiovascular, destacar el alto porcentaje de pacientes con hábito tabáquico (tabaquismo activo y/o exfumador), que suponen un 76,1% del total de la muestra, seguido de la hipertensión arterial (48,5%), la dislipemia (38,9%) y en menor proporción la diabetes mellitus (19,2%).

**Tabla 9. Antecedentes personales de los diferentes grupos de intervención.**

	GRUPO I (N=57)	GRUPO II (N=51)	GRUPO III (N=59)	TOTAL (N=167)	p*
<b>Hipertensión arterial</b>	30 (52,6%)	26 (51%)	25 (42,4%)	81 (48,5%)	0,496
<b>Dislipemia</b>	21 (36,8%)	18 (35,3%)	26 (44,1%)	65 (38,9%)	0,594
<b>Hábito tabáquico</b>					
<b>No</b>	16 (28,1%)	8 (15,75%)	16 (27,1%)	40 (24%)	
<b>Sí</b>	25 (43,9%)	35 (68,6%)	33 (55,9%)	93 (55,7%)	
<b>Exfumador</b>	16 (28,1%)	8 (15,7%)	10 (16,9%)	34 (20,4%)	0,107
<b>Diabetes mellitus</b>	11 (19,3%)	11 (21,6%)	10 (16,9%)	32 (19,2%)	0,828
<b>AF enfermedad coronaria</b>	7 (12,3%)	7 (13,7%)	13 (22%)	27 (16,2%)	0,308
<b>IAM previo</b>	2 (3,5%)	1 (2%)	2 (3,4%)	5 (3%)	0,873
<b>CABG</b>	1 (1,8%)	0	1 (1,7%)	2 (1,2%)	0,641
<b>ACTP previa</b>	0	0	0	0	-

AF: antecedentes familiares; IAM: infarto agudo de miocardio; CABG: cirugía de revascularización coronaria; ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea.  
\* Las comparaciones se han realizado entre los tres grupos de intervención. Los datos categóricos como valor (porcentaje).

**V. 2. DATOS DEL EPISODIO DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.**

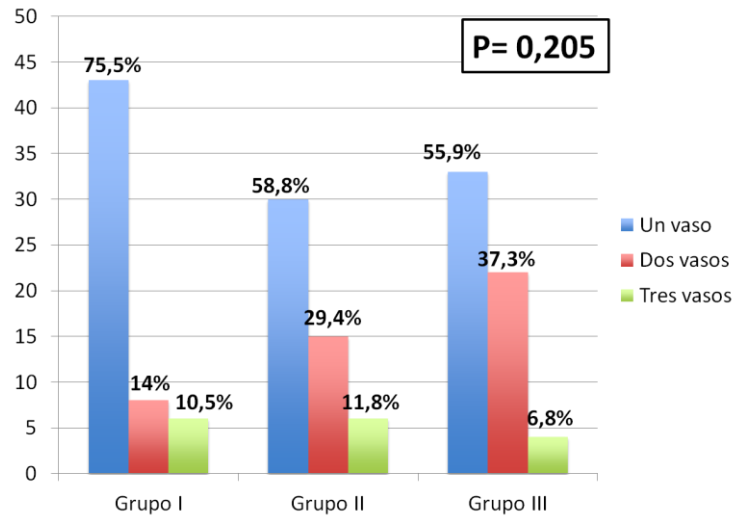
Los datos relacionados con el infarto agudo de miocardio en la totalidad del grupo y en cada uno de los grupos de intervención se muestran en la tabla 10. Se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, salvo en el tiempo puerta-balón, a favor del grupo III con una mediana de 28 minutos [rango intercuartílico (RIQ) 20 a 45 minutos];  $P=0,04$ ). No así en el grupo de pacientes que se hicieron resonancia, mediana de 29,5 minutos [RIQ 20 a 50 minutos] ( $P= 0,052$ ) como se verá posteriormente. El tiempo de reperfusión (tiempo síntomas-balón) fue similar en los tres grupos, grupo I, mediana 180 minutos [RIQ 120 a 240 minutos], grupo II, mediana de 142,5 minutos [RIQ 105 a 195 minutos] y grupo III, mediana de 160 minutos [RIQ 120 a 240 minutos] ( $P= 0,098$ ).

**Tabla 10. Datos del episodio de IAM de los diferentes grupos de intervención.**

	GRUPO I (N=57)	GRUPO II (N=51)	GRUPO III (N=59)	TOTAL (N=167)	p*
<b>Número de vasos enfermos</b>	1,4±0,7	1,5±0,7	1,5±0,6	1,5±0,7	0,303
<b>Arteria responsable IAM</b>					
<b>Descendente anterior</b>	32 (56,1%)	16 (31,4%)	28 (47,5%)	76 (45,5%)	
<b>Circunfleja</b>	8 (14%)	11 (21,6%)	9 (15,3%)	28 (16,8%)	
<b>Coronaria derecha</b>	17 (29,8%)	24 (47,1%)	22 (37,3%)	63 (37,7%)	0,143
<b>Killip</b>					
<b>I</b>	50 (87,7%)	46 (90,2%)	51 (86,4%)	147 (88%)	
<b>II</b>	7 (12,3%)	5 (9,8%)	7 (11,9%)	19 (11,4%)	
<b>III</b>	0	0	1 (1,7%)	1 (0,6%)	0,729
<b>Tiempo síntomas-balón (min)</b>	180 (120-240)	142,5(105-195)	160 (120-240)	160(120-235)	0,098
<b>Tiempo puerta-balón (min)</b>	38 (24-64)	30 (20-45)	28 (20-45)	30 (20-50)	0,040
<b>Elevación ST pre-ACTP (mm)</b>	3 (2-5)	3 (2-4,3)	3 (2-5)	3 (2-5)	0,184
<b>Elevación ST post-ACTP (mm)</b>	1 (0,5-2)	1 (0,5-1,2)	1 (0,4-1,3)	1 (0,5-1,63)	0,327
<b>Troponina pico (ngr/mL)</b>	85,4 (30,9-159,3)	73,2 (29,4-145,5)	88,3 (43,8-175,8)	80(38,5-162,8)	0,772
<b>CK pico (mU/mL)</b>	2413,5(835-4282,3)	1720,5(944,5-2433,3)	2686(1380-4179)	2627(2149,1-3955,3)	0,124
<b>Estancia hospitalaria IAM (días)</b>	5,5±2,8	5,5±1,9	5,6±2,7	5,5±2,5	0,937
<b>ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea. CK: creatinquinasa</b>					
* Las comparaciones se han realizado entre los tres grupos de intervención. Los datos cuantitativos se expresan como media±desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) y los datos categóricos como valor (porcentaje).					

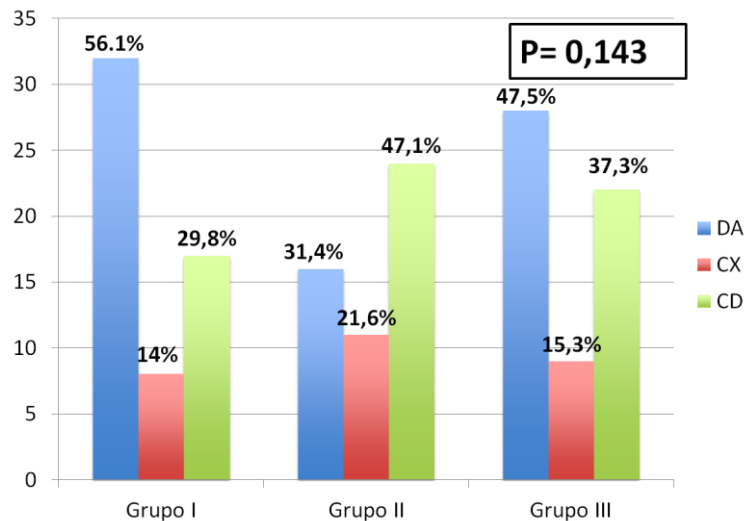
En la figura 17 se muestra la distribución del número de vasos afectados en cada grupo de intervención. La mayoría de los pacientes tienen un solo vaso afecto (75,4% en el grupo I, 58,8% en el grupo II y un 55,9% en el grupo III).

**Figura 17: Distribución por protocolo de actuación según el número de vasos con lesión.**



La distribución según la arteria responsable del infarto se muestra en la figura 18.

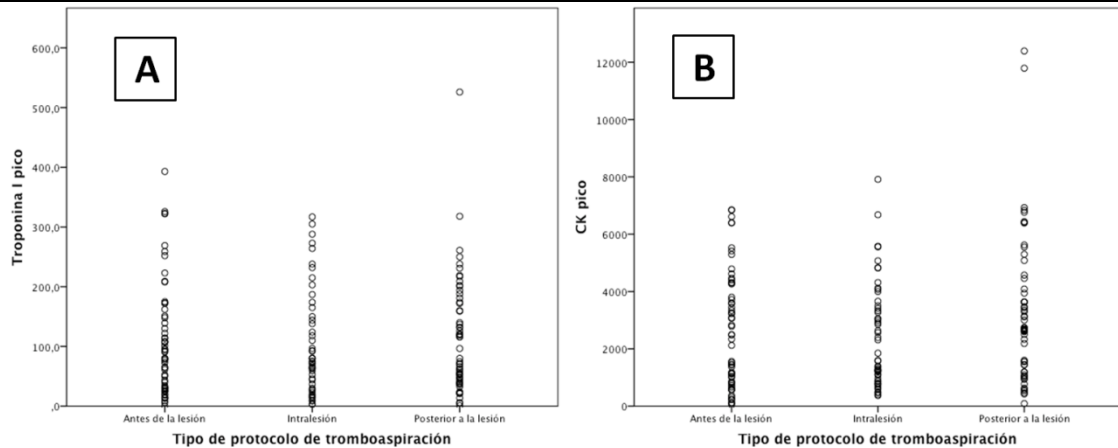
**Figura 18: Distribución según protocolo de actuación por arteria responsable del infarto. DA: Arteria descendente anterior. CX: Arteria circunfleja. CD: Arteria coronaria derecha.**



La arteria descendente anterior es la responsable del infarto en el 45,5% de los pacientes (n=76) y la arteria coronaria derecha en el 37,7% (n=63). Entre los grupos de actuación no existen diferencias, aunque en el grupo I y III, hay una mayor afectación de la arteria descendente anterior y en el grupo II de la arteria coronaria derecha.

En relación a los niveles de troponina I pico y CK pico, en la figura 19 mostramos un diagrama de dispersión de dichos niveles en cada uno de los grupos. Se observa como no hay diferencias entre los grupos, ya que las distribuciones son muy equivalentes.

**Figura 19: A) Diagrama de dispersión de los niveles de troponina pico en los diferentes grupos. B) Diagrama de dispersión de los niveles de CK pico en los diferentes grupos.**



### V. 3. DATOS DEL INTERVENCIONISMO PERCUTÁNEO.

En la tabla 11 se muestran los datos del manejo intervencionista del infarto en la totalidad del grupo respecto a cada uno de los grupos de intervención.

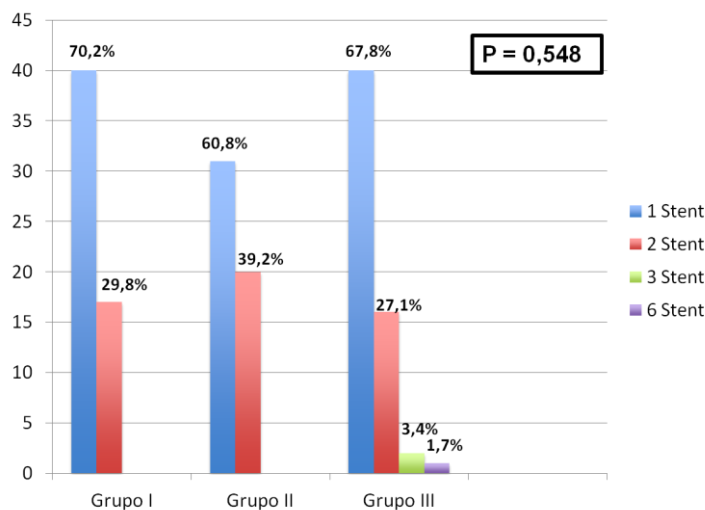
**Tabla 11. Datos del episodio del manejo intervencionista coronario en los diferentes grupos de intervención.**

	GRUPO I (N=57)	GRUPO II (N=51)	GRUPO III (N=59)	TOTAL (N=167)	p*
<b>Tipo stent</b>					
DES	55 (96,5%)	51 (100%)	59 (100%)	165 (98,8%)	
BMS	2 (3,5%)	0	0	2 (1,2%)	
<b>Número stents</b>	1,3±0,5	1,4±0,5	1,4±0,8	1,4±0,6	0,528
<b>Diámetro stent (mm)</b>	3,2±0,5	3,2±0,4	3,2±0,4	3,2±0,4	0,957
<b>FEVI (%)</b>	45±12	49,6±11,2	45,1±11,4	46,5±11,7	0,072
<b>Score de riesgo TIMI</b>					
II	0	0	1 (1,7%)	1 (0,6%)	
III	54 (100%)	50 (100%)	57 (98,3%)	161 (99,4%)	0,410
<b>FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo por ventriculografía. DES: stent farmacológico (Xience). BMS: stent convencional.</b>					
* Las comparaciones se han realizado entre los tres grupos de intervención. Los datos cuantitativos se expresan como media±desviación estándar y los datos categóricos como valor (porcentaje).					

El tipo de *stent* en la práctica totalidad de los pacientes fue farmacoactivo (Xience). Como se ha comentado anteriormente, no existieron diferencias estadísticas entre los grupos.

En la figura 20 mostramos un gráfico del número de *stent* que son colocados. La mayoría de los pacientes únicamente necesitaron un *stent* (66,5%), y un 31,7% se le implantaron dos *stents*. Sólo tres pacientes necesitaron la colocación de más *stent* durante el intervencionismo. En relación al tamaño del *stent*, en el 32,9% (n=55) el tamaño fue de 3,0 mm y en el 39,5% (n=66) de 3,5 mm. Todos los pacientes salvo uno alcanzaron un flujo TIMI 3 tras el intervencionismo percutáneo.

**Figura 20: Distribución según protocolo de actuación, según número de *stent* implantados.**



Durante el intervencionismo no existieron problemas de interés. A nivel local, en relación con la punción, existieron 2 pseudoaneurismas (1,2%) (uno en el grupo I y otro en el II) y 3 hematomas femorales (1,8%) (los tres pacientes en el grupo II).

Tras su estancia en el hospital, primero en la Unidad Coronaria y luego en la planta de cardiología, todos los pacientes fueron dados de alta, con una estancia media de  $5,5 \pm 2,5$  días.

No hubo ningún fallecimiento.

Al alta, a los pacientes se les prescribió aspirina en el 100% de los pacientes, clopidogrel en el 79,5%, prasugrel en el 20,5%, betabloqueantes en el 91%, antialdosterónicos en el 26,5%, estatinas en el 98,2% e IECAs/ARAs en el 95,8% (tabla 12), no mostrando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

**Tabla 12. Tratamiento administrado durante el ingreso hospitalario en cada grupo de intervención.**

	GRUPO I (N=57)	GRUPO II (N=51)	GRUPO III (N=59)	TOTAL (N=167)	p*
Aspirina	57 (100%)	51 (100%)	59 (100%)	167 (100%)	-
Clopidogrel	47 (83,9%)	37 (72,5%)	48 (81,4%)	132 (79,5%)	0,315
Betabloqueantes	52 (92,9%)	47 (92,2%)	52 (88,1%)	151 (91%)	0,635
Antialdosterónicos	17 (30,4%)	9 (17,6%)	18 (30,5%)	44 (26,5%)	0,227
Estatinas	55 (98,2%)	49 (96,1%)	59 (100%)	163 (98,2%)	0,306
IECAS-ARA II	54 (96,4%)	47 (92,2%)	58 (98,3%)	159 (95,8%)	0,266

IECA: inhibidores enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.  
\* Las comparaciones se han realizado entre los tres grupos de intervención. Los datos cuantitativos se expresan como media±desviación estándar y los datos categóricos como valor (porcentaje).

#### V. 4. HALLAZGOS EN LA RESONANCIA CARDÍACA BASAL.

##### V. 4. I. CARACTERÍSTICAS BASALES.

Durante su ingreso se realizó una resonancia magnética cardíaca a 153 pacientes (91,6%). 14 pacientes (8,4%) no pudieron realizar la prueba. La causa de la no realización de la resonancia magnética fue la claustrofobia en un 100% de los casos. Se produjeron un 8,8% de pérdidas en el grupo I, 3,9% en el grupo II y 11,9% en el grupo III (figura 21).

La resonancia magnética cardíaca se hizo con una media de  $4,9 \pm 2,1$  días desde el IAM ( $p=0,659$ ). La distribución por días se muestra en la figura 22.

De los pacientes que pudieron realizar la prueba, la distribución por grupos fue la siguiente (ver figura 14):

- Protocolo I (administración antes de la lesión): 52 pacientes (34%).
- Protocolo II (administración ½ proximal y ½ distal): 49 pacientes (32%).
- Protocolo III (administración posterior a la lesión): 52 pacientes (34%).

Figura 21: Distribución según protocolo de actuación, en relación a las pérdidas en la realización de la RMC.

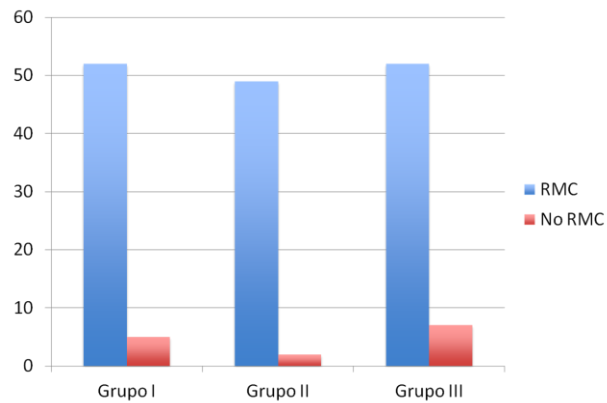
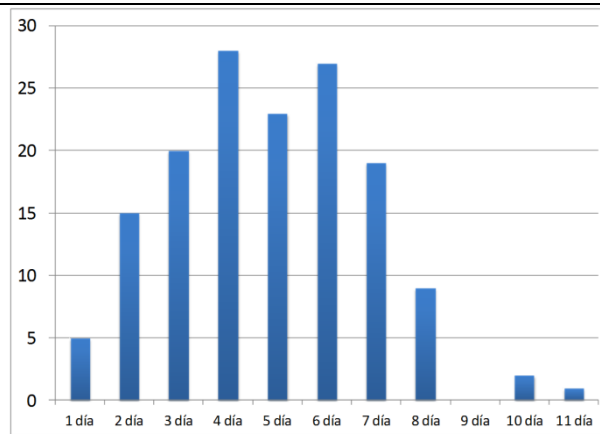


Figura 22: Distribución por días de realización de la RMC después de la angioplastia primaria.



Se comprobó si existían diferencias en las características basales, incluyendo las características del IAM, el manejo en la sala de hemodinámica y evolutivas en el manejo, entre el grupo al que se le pudo hacer estudio de RMC (n=153) frente a los que no (*pacientes perdidos*) (n=14), no existiendo diferencias entre los grupos, como se muestra en la tabla 13.

Tabla 13. Comparación de las características basales, del IAM y evolutivas de manejo entre los pacientes en los que se hizo resonancia magnética cardiaca y los que no.

	No RMC (N=14)	Sí RMC (N=153)	P
<b>Características basales</b>			
Sexo varón	12 (85,7%)	135 (88,2%)	0,676
Edad (años)	56,9±8,4	56,4±9,9	0,837
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,9±6,4	28,2±3,7	0,822
ISC (m <sup>2</sup> )	1,9±0,2	1,9±0,2	0,980
<b>Antecedentes personales</b>			
Hipertensión arterial	9 (64,3%)	72 (47,1%)	0,269
Dislipemia	7 (50%)	58 (37,9%)	0,401
Habito tabaquico activo	4 (28,6%)	89 (58,2%)	0,042
Diabetes mellitus	3 (21,4%)	29 (19%)	0,733
AF enfermedad coronaria	2 (14,3%)	25 (16,3%)	1
IAM previo	1 (7,1%)	4 (2,6%)	0,358
CABG	0	2 (1,3%)	0,667
<b>Episodio IAM</b>			
Número vasos enfermos	1,6±0,8	1,5±0,7	0,518
<b>Arteria responsable</b>			
Descendente anterior	8 (57,1%)	68 (44,4%)	
Circunfleja	1 (3,6%)	27 (17,6%)	
Coronaria derecha	5 (35,7%)	58 (37,9%)	0,518
Killip	1,1±0,3	1,1±0,4	0,546
Tiempo síntomas-balón (min)	188,8±100,7	184,3±107,4	0,880
Tiempo puerta-balón (min)	31,5±25,8	41,0±31,6	0,295
Elevación ST pre-ACTP (mm)	3,3±1,3	3,6±2	0,568
Elevación ST post-ACTP (mm)	1±1,3	1,1±1,1	0,617
Troponina pico (ngr/mL)	104,7±75,4	110,1±93,6	0,836
CK pico (mU/mL)	2597±1901	2815±2175	0,718
Estancia hospitalaria IAM (días)	5,4±2,3	5,5±2,5	0,894
<b>Manejo intervencionista coronario</b>			
<b>Grupos de intervención</b>			
Grupo I	5 (35,7%)	52 (34%)	
Grupo II	2 (14,3%)	49 (32%)	
Grupo III	7 (50%)	52 (34%)	0,322
Número stents	1,3±0,5	1,4±0,6	0,589
Diámetro stent (mm)	3,2±0,6	3,2±0,4	0,958
FEVI (%)	48,2±10,8	46,3±11,8	0,555
<b>Score de riesgo TIMI</b>			
II	1(7,1%)	0	
III	13 (100%)	148 (100%)	0,068
IMC: índice de masa corporal; ISC: índice de superficie corporal; AF: antecedentes familiares; IAM: infarto agudo de miocardio; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CK: creatinquinasa; FEVI: fracción eyección ventrículo izquierdo por ventriculografía. Los datos cuantitativos se expresan como media±desviación estándar y los datos categóricos como valor (porcentaje).			

Tal y como se ha detallado previamente en los resultados, en el que han quedado reflejados los datos globales del total de la población de estudio, a continuación, mostramos en el mismo

orden las tablas con las características basales de los pacientes a los que se les ha hecho resonancia cardíaca (tablas de la 14 a la 18), no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ni cambios significativos con respecto al total de la muestra del estudio.

**Tabla 14. Características basales de los enfermos en los diferentes grupos de intervención a los que se les hace resonancia magnética cardíaca.**

	GRUPO I (N=52)	GRUPO II (N=49)	GRUPO III (N=52)	TOTAL (N=153)	p <sup>*</sup>
<b>Sexo varón</b>	46 (88,5%)	43 (87,8%)	46 (88,5%)	135 (88,2%)	0,992
<b>Edad (años)</b>	58±10,2	56,1±10,2	54,9±9,6	56,4±9,9	0,287
<b>Peso (Kg)</b>	81,5±13,8	80,7±12,2	81,2±11,4	81,1±12,4	0,956
<b>Altura (m)</b>	1,7±0,1	1,7±0,1	1,7±0,1	1,7±0,1	0,692
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	28±3,9	27,8±3,4	28,5±3,7	28,2±3,7	0,731
<b>Obesidad</b>					0,731
<b>No</b>	5 (20,8%)	8 (25%)	5 (18,5%)	18 (21,7%)	
<b>Sobrepeso</b>	12 (50%)	13 (40,6%)	14 (51,9%)	39 (47%)	
<b>Obesidad</b>	7 (29,2%)	11 (34,4%)	8 (29,6%)	26 (31,3%)	
<b>ISC (m<sup>2</sup>)</b>	1,9±0,2	1,9±0,2	1,9±0,1	1,9±0,2	0,866

IMC: Índice de masa corporal; ISC: Índice/área de superficie corporal.  
<sup>\*</sup> Las comparaciones se han realizado entre los tres grupos de intervención. Los datos cuantitativos se expresan como media±desviación estándar y los datos categóricos como valor (porcentaje).

**Tabla 15. Antecedentes personales de los diferentes grupos de intervención a los que se les hace resonancia magnética cardíaca.**

	GRUPO I (N=52)	GRUPO II (N=49)	GRUPO III (N=52)	TOTAL (N=153)	p <sup>*</sup>
<b>Hipertensión arterial</b>	26 (50%)	24 (49%)	22 (42,3%)	72 (47,1%)	0,696
<b>Dislipemia</b>	18 (34,6%)	18 (36,7%)	22 (42,3%)	58 (37,9%)	0,706
<b>Habito tabáquico</b>					
<b>No</b>	14 (26,9%)	8 (16,3%)	11 (21,2%)	33 (21,6%)	
<b>Sí</b>	24 (46,2%)	33 (67,3%)	32 (61,5%)	89 (58,2%)	
<b>Exfumador</b>	14 (26,9%)	8 (16,3%)	9 (17,3%)	31 (20,3%)	0,271
<b>Diabetes mellitus</b>	8 (15,4%)	11 (22,4%)	10 (19,2%)	29 (19%)	0,662
<b>AF enfermedad coronaria</b>	7 (13,5%)	7 (14,3%)	11 (21,2%)	25 (16,3%)	0,510
<b>IAM previo</b>	1 (1,9%)	1 (2%)	2 (3,8%)	4 (2,6%)	0,790
<b>CABG</b>	1 (1,9%)	0	1 (1,9%)	2 (1,3%)	0,620
<b>ACTP previa</b>	0	0	0	0	-

AF: antecedentes familiares; IAM: infarto agudo de miocardio; CABG: cirugía de revascularización coronaria; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea.  
<sup>\*</sup> Las comparaciones se han realizado entre los tres grupos de intervención. Los datos categóricos como valor (porcentaje).

**Tabla 16. Datos del episodio de IAM de los diferentes grupos de intervención a los que se les hace resonancia magnética cardiaca.**

	GRUPO I (N=52)	GRUPO II (N=49)	GRUPO III (N=52)	TOTAL (N=153)	p*
Número de vasos enfermos	1,3±0,6	1,5±0,7	1,6±0,6	1,5±0,7	0,135
<b>Arteria responsable IAM</b>					
Descendente anterior	29 (55,8%)	15 (30,6%)	24 (46,2%)	68 (44,4%)	
Circunfleja					
Coronaria derecha	8 (15,4%)	10 (20,4%)	9 (17,3%)	27 (17,6%)	
	15 (28,8%)	24 (49%)	19 (36,5%)	58 (37,9%)	0,150
<b>Killip</b>					
I	45 (86,5%)	44 (89,8%)	45 (86,5%)	134 (87,6%)	
II	7 (13,5%)	5 (10,2%)	6 (11,5%)	18 (11,8%)	
III	0	0	1 (1,9%)	1 (0,7%)	0,697
Tiempo síntomas-balón (min)	180 (120-240)	145 (110-190)	160 (118,5-240)	160 (120-225)	0,088
Tiempo puerta-balón (min)	39(25-63,5)	30 (20-45)	29,5 (20-50)	30 (20-50)	0,052
Elevación ST pre-ACPT (mm)	3 (2-5)	3 (2-4)	3 (2-5)	3 (2-5)	0,107
Elevación ST post-ACPT (mm)	1 (0,5-2)	1 (0,5-1)	1 (0,5-1)	1 (0,5-1,750)	0,241
Troponina pico (ngr/mL)	90,8 (31,4-151)	74,7 (36,9-150)	88 (44,3-173)	80 (38-163,5)	0,860
CK pico (mU/mL)	2491 (1021,5-4275,5)	1848 (1097-3497)	2685 (1191-4271)	2609 (1092,5-4035,5)	0,168
<b>%RES</b>					
< 30%	6 (11,5%)	4 (8,3%)	3 (5,8%)	13 (8,6%)	
30-70%	24 (46,2%)	20 (41,7%)	18 (34,6%)	62 (40,8%)	
> 70%	22 (42,3%)	24 (50%)	31 (59,6%)	77 (50,7%)	0,490
Estancia hospitalaria IAM (días)	5,3±2,7	5,5±1,9	5,8±2,8	5,5±2,5	0,650
ACPT: Angioplastia coronaria transluminal percutánea. CK: creatinquinasa. %RES: % resolución del segmento ST.					
* Las comparaciones se han realizado entre los tres grupos de intervención. Los datos cuantitativos se expresan como media±desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) y los datos categóricos como valor (porcentaje).					

**Tabla 17. Datos del episodio del manejo intervencionista coronario en los diferentes grupos de intervención a los que se les hace resonancia magnética cardiaca.**

	GRUPO I (N=52)	GRUPO II (N=49)	GRUPO III (N=52)	TOTAL (N=153)	p*
<b>Tipo stent</b>					0,478
DES	51	49	52	143 (70,8%)	
BMS	1 (2,1%)	0	0	1 (0,7%)	
Número stents	1,3±0,5	1,4±0,5	1,4±0,9	1,4±0,6	0,427
Diámetro stent (mm)	3,2±0,4	3,2±0,4	3,2±0,3	3,2±0,4	0,815
FEVI (%)	44,4±11,7	49,9±11,3	44,6±11,8	46,3±11,8	0,031
<b>Score de riesgo TIMI</b>					
II	0	0	0	0	
III	49 (100%)	48 (100%)	51 (100%)	148 (100%)	-
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo por ventriculografía; DES: stent farmacológico (Xience). BMS: stent convencional.					
* Las comparaciones se han realizado entre los tres grupos de intervención. Los datos cuantitativos se expresan como media±desviación estándar y los datos categóricos como valor (porcentaje).					

**Tabla 18. Tratamiento administrado durante el ingreso hospitalario en cada grupo de intervención a los que se les hace resonancia magnética cardíaca.**

	GRUPO I (N=52)	GRUPO II (N=49)	GRUPO III (N=52)	TOTAL (N=153)	p*
<b>Aspirina</b>	51 (100%)	49 (100%)	52 (100%)	152 (100%)	-
<b>Clopidogrel</b>	42 (82,4%)	35 (71,4%)	41 (78,8%)	118 (77,6%)	0,410
<b>Betabloqueantes</b>	49 (96,1%)	45 (91,8%)	47 (90,4%)	141 (92,8%)	0,513
<b>Antialdosterónicos</b>	17 (33,3%)	9 (18,4%)	18 (34,6%)	44 (28,9%)	0,138
<b>Estatinas</b>	50 (98%)	47 (95,9%)	52 (100%)	149 (98%)	0,337
<b>IECAS-ARA II</b>	49 (96,1%)	45 (91,8%)	51 (98,1%)	145 (95,4%)	0,314

IECA: inhibidores enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.  
\* Las comparaciones se han realizado entre los tres grupos de intervención. Los datos cuantitativos se expresan como media±desviación estándar y los datos categóricos como valor (porcentaje).

#### **V. 4. II. VARIABLES CUANTIFICADAS EN LA RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA.**

Los principales datos de la resonancia cardíaca según los grupos de intervención se muestran en las tablas 19 y 20.

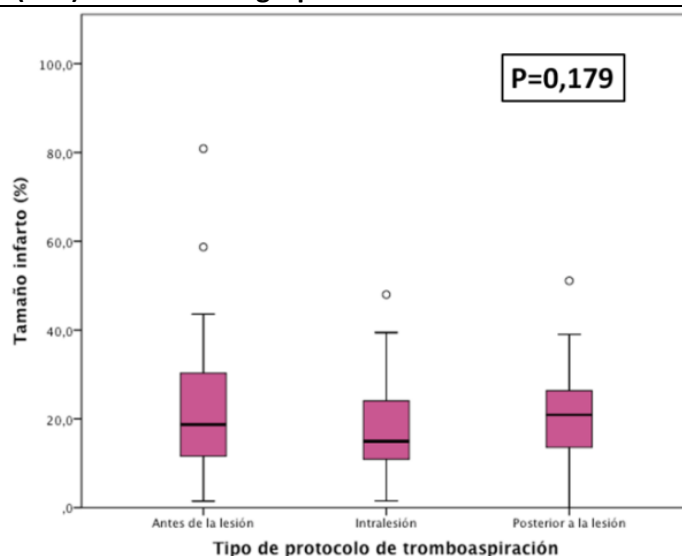
Los tres grupos fueron equiparables en relación a la medición de la función sistólica del ventrículo izquierdo, volúmenes telediastólicos y telesistólicos y en la masa del ventrículo izquierdo (estos últimos parámetros corregidos por superficie corporal).

#### **Tamaño del infarto y obstrucción microvascular.**

Los pacientes aleatorizados a los tres grupos de actuación no mostraron diferencias significativas en el tamaño del infarto (%VI) ( $P = 0,179$ ), expresado como mediana [rango intercuartílico] (figura 23):

- Grupo I, mediana, 18,3% [RIQ 11,1%-31,4%]
- Grupo II, mediana 14,9% [RIQ 10,9%-25,1%]
- Grupo III, mediana 20,9% [RIQ 13,7%-26,4%]

**Figura 23: Diagrama de cajas que muestra la relación del tamaño del infarto (%VI) en relación al grupo de actuación.**



Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la extensión de la obstrucción microvascular precoz ( $P = 0,351$ ) ni tardía ( $P = 0,421$ ), en el área en riesgo ( $P = 0,313$ ), y en el índice de miocardio salvable ( $P = 0,571$ ), según la administración del abciximab en cada uno de los grupos de intervención (ver tabla 20).

**Tabla 19. Datos de la resonancia magnética cardíaca durante la estancia tras el IAM**

	GRUPO I (N=52)	GRUPO II (N=49)	GRUPO III (N=52)	P
Días de realización desde el IAM	4,8±2,2	5,2±2,1	4,8±2	0,659
Edema (%pacientes)	44 (84,6%)	46 (95,8%)	44 (86,3%)	0,164
FEVI basal (%)	48,9±8,7	50,5±8,6	47,4±8,7	0,190
Gasto cardíaco basal (l/min)	4,8±1	4,9±1,1	4,6±0,9	0,423
Volumen telediastólico basal (ml)	150,4±34,9	150,9±37,6	151,1±32,3	0,994
Volumen telesistólico basal (ml)	77,1±25,9	76,4±27,1	80,5±25,1	0,699
Volumen latido basal (ml)	73,6±17,9	75,7±18,1	75,5±22,5	0,843
Edema (ml)	25,1±13,2	22,5±14,2	26,9±12,6	0,261
Masa basal (g)	119,4±30,8	116±29,1	118,6±29,4	0,841
Obstrucción microvascular precoz (ml)	3,8 (0-10,7)	2,7 (0-9,5)	4,6 (2,2-9,8)	0,498
Obstrucción microvascular tardía (ml)	3,8 (0-10,7)	2,3 (0-8)	4,5 (1,5-9,8)	0,524
Tamaño del infarto basal (ml)	24,2±14,5	20,1±13,2	25±16	0,207
Los datos cuantitativos se expresan como media±desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) y los datos categóricos como valor (porcentaje).				

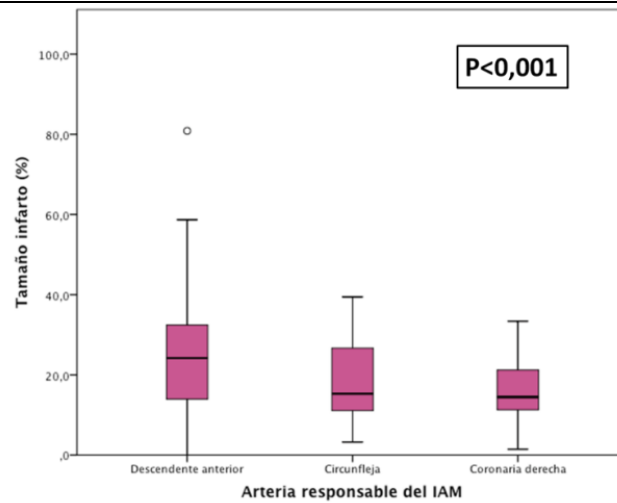
Tabla 20. Índices calculados en la resonancia magnética basal (en el ingreso hospitalario del IAM)

	GRUPO I (N=52)	GRUPO II (N=49)	GRUPO III (N=52)	P
VTD basal (ml/m <sup>2</sup> )	77,7±14,8	78,3±17,2	79±15,3	0,915
VTS basal (ml/m <sup>2</sup> )	39,8±12,2	39,7±13,6	42±12,2	0,584
VL basal (ml/m <sup>2</sup> )	38,1±7,8	39,2±7,6	39,5±12,2	0,728
Masa basal (g/m <sup>2</sup> )	61,7±13,5	60,1±12,3	61,9±12,8	0,749
Tamaño infarto (g)	23,6(13,2-35,9)	15,3(11,7-32,4)	26(14,6-32,3)	0,207
Área en riesgo (g)	23,6(19,2-37)	19,3(12,6-34,9)	27,2(18,8-34,9)	0,261
OMVp (g)	3,9 (0-11,2)	2,8 (0-9,9)	4,8 (2,3-10,2)	0,498
OMVt (g)	3,9 (0-11,2)	2,4 (0-8,4)	4,7 (1,5-10,3)	0,524
Tamaño infarto, (% VI)	18,3(11,1-31,4)	14,9(10,9-25,1)	20,9(13,7-26,4)	0,179
AAR respecto a VI (%)	20,6(15-29,2)	16,8(11,2-29,,2)	22(15,8-30,2)	0,313
Tamaño OMVp respecto a VI (%)	2,5(0-10,8)	2,4(0-8,2)	4,7(2,1-10,1)	0,351
Tamaño OMVp respecto tamaño infarto (%)	40,4(15,4-51,7)	33,5(24,7-40,6)	37(22,7-51,8)	0,484
Tamaño OMVt respecto a VI (%)	2,2(0-8,9)	1,9(0-6,8)	3,6(1,6-9,3)	0,421
Tamaño OMVt respecto tamaño infarto (%)	14,3(0-34,4)	16,7(0-32)	16,8(7,2-36)	0,273
Índice Miocardio Salvable, (%VI)	29,4±111,5	36,1±56,6	44,9±21,1	0,571
<b>VTD: volumen telediastólico; VTS: volumen telesistólico; VI: ventrículo izquierdo; OMVp: obstrucción microvascular precoz; OMVt: obstrucción microvascular tardía.</b> Los datos cuantitativos se expresan como media±desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) y los datos categóricos como valor (porcentaje).				

Tamaño del infarto y arteria responsable del infarto.

De forma más detallada, se observa una relación estadísticamente significativa entre el tamaño del infarto, expresado en %VI, y la arteria responsable del infarto (media ± DE): arteria descendente anterior (29,5±17,2); arteria circunfleja (22,6±15,2); arteria coronaria derecha (18,9±10,9);  $P < 0,001$  (figura 24). De forma que, el tamaño del infarto es mayor en la arteria descendente anterior, seguido de la arteria circunfleja y finalmente la arteria coronaria derecha.

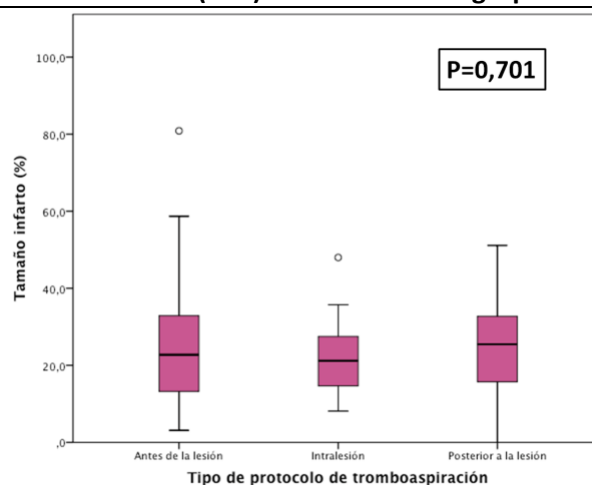
**Figura 24: Relación tamaño del infarto (%VI) con la arteria responsable del infarto (arteria descendente anterior, arteria circunfleja, arteria coronaria derecha).**



Los objetivos de tamaño del infarto y obstrucción microvascular se han estudiado en el subgrupo de pacientes con infarto anterior. En este grupo no se observó beneficio según el grupo de actuación; ni en relación al tamaño del infarto (%VI), expresado como mediana [rango intercuartílico]: Grupo I 22,7% [RIQ 13,2%-32,9%]; grupo II 21,2% [RIQ 14,6%-30,7%]; grupo III 25,6% [RIQ 20,1%-32,8%];  $P=0,701$  (figura 25).

Ni tampoco en relación a la obstrucción microvascular: Grupo I 11,3% [RIQ 0%-29,3%]; grupo II 20,5% [RIQ 1,5%-30,7%]; grupo III 23,5% [RIQ 14,9%-38,3%];  $P=0,304$ .

**Figura 25: Diagrama de cajas que muestra la relación en el subgrupo de pacientes con infarto anterior, el tamaño del infarto(%VI) en relación a los grupos de actuación.**



#### V. 5. RESOLUCIÓN DEL SEGMENTO ST.

Al evaluar la asociación entre tamaño del infarto (%VI) y resolución del ST, se vieron diferencias estadísticamente significativas:

	<30% (N=13)	30-70% (N=62)	>70% (N=77)	P
<b>Tamaño IAM (%)</b>	20,9% (20,2-39)	17,1 (12,9-28,5)	14,3 (9,6-21,4)	0,016
<b>Los datos cuantitativos se expresan como mediana (rango intercuartílico)</b>				

En el análisis *post hoc* se observan diferencias entre el grupo %RES >70% y el de disminución de 30-70% ( $P=0,045$ ). Estos hallazgos son los que cabrían esperar, porque los infartos con un menor tamaño, son los que se esperan que hayan tenido una mejor resolución del ST basalmente.

La resolución completa del segmento ST (%RES > 70%) se alcanzó en el grupo I en un 42,3%, en el grupo II en un 50% y en el grupo III en un 59,6% (tabla 16).

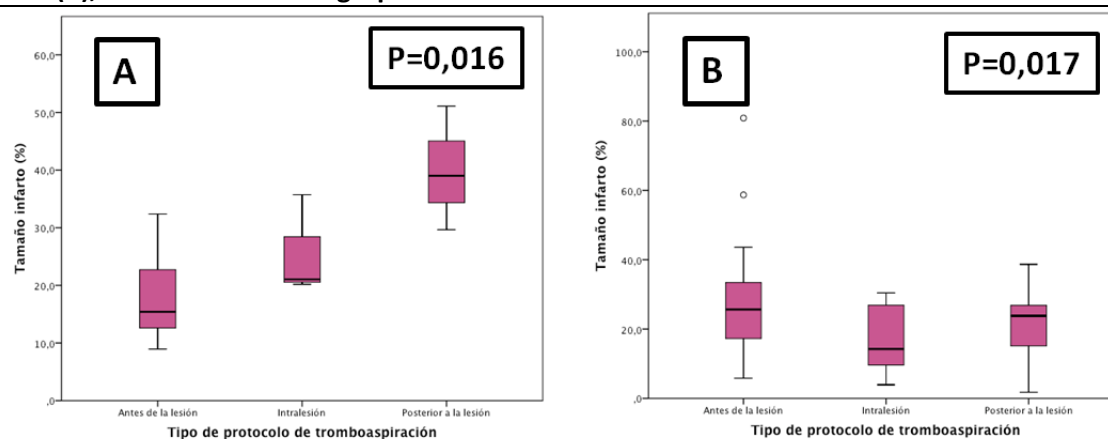
Se realizó un análisis por subgrupos:

- 1) En el grupo con resolución completa, >70%, no se observaron diferencias entre las formas de administración del abciximab,  $P=0,512$ .
- 2) Sin embargo, en el grupo de resolución < 30% y entre el 30-70%, si se observaron diferencias en el tamaño del infarto (figura 26).
  - En el grupo con una resolución del ST < 30 %, que representaba el 8,6% de la muestra ( $n=13$  pacientes), se observó una diferencia estadísticamente significativa en el tamaño del infarto (%VI), expresado como mediana [RIQ]: Grupo I 15,4% [RIQ 12,5%-22,7%]; grupo II 21% [RIQ 20,5%-28,4%]; grupo III 39% [RIQ 34,3%-45,1%];  $P=0,016$ . No así, en la obstrucción microvascular: Grupo I 13,9% [RIQ 0%-41,3%]; grupo II 32,7% [RIQ 30,6-34,7]; grupo III 27,7%

[RIQ 23,1%-33,4%];  $P=0,434$ . Son pocos casos,  $n=13$ , pero si es importante remarcar que la administración posterior a la lesión (grupo III) se relaciona de forma estadística con un mayor tamaño del infarto (%VI) con respecto a la administración antes de la lesión e intralesión.

- En el grupo con una resolución entre el 30-70%, con  $n= 62$  pacientes, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el tamaño del infarto (%VI): Grupo I 25,7% [RIQ 17,2%-33,4%]; grupo II 14,2% [RIQ 9,6%-26,8%]; grupo III 23,8% [RIQ 15,1%-26,8%];  $P=0,017$ . El grupo II (administración intralesión) es el que más se asocia a un menor tamaño del infarto (%VI) en fase aguda y con significación con respecto al grupo I pero no al III.

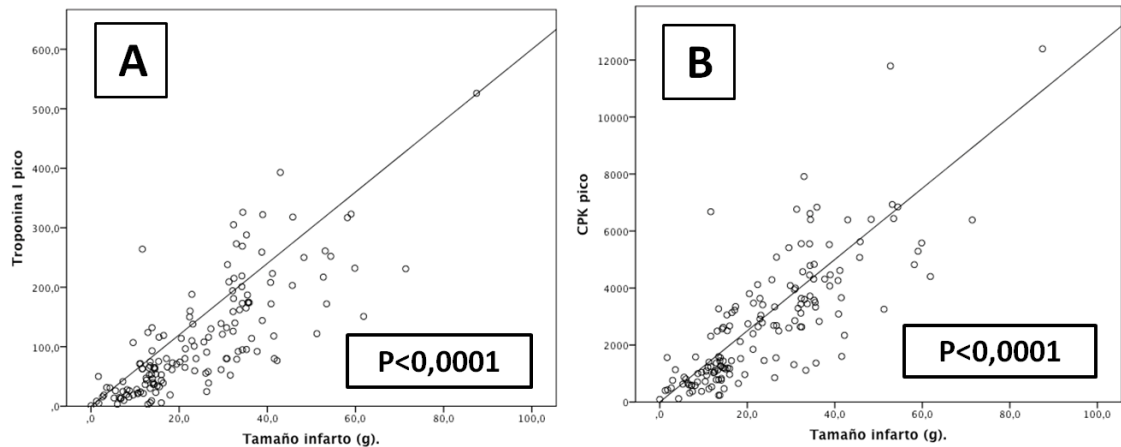
**Figura 26: Diagrama de cajas que muestra la relación entre el tamaño del infarto (%VI) en el grupo de pacientes con resolución del segmento ST < 30% (A), y con resolución entre el 30-70% (B), en cada uno de los grupos de actuación.**



#### V.6. MARCADORES DE DAÑO MIOCÁRDICO.

La correlación entre los marcadores de daño miocárdico, troponina I y CK con respecto al tamaño del infarto, expresado en gramos, durante el ingreso hospitalario fue buena ( $r=0,699$  y  $r=0,707$ , respectivamente;  $P<0,0001$  en ambos). De forma que, a mayor CK y troponina I pico, mayor tamaño del infarto (figura 27), no objetivando esa correlación lineal con el tiempo síntomas-balón ( $P=0,352$ ).

**Figura 27: Gráfico de dispersión que muestra la correlación lineal entre los niveles de troponina I y CPK en relación al tamaño del infarto (g).**



Tras su estancia en el hospital, primero en la Unidad Coronaria y luego en la planta de cardiología, todos los pacientes fueron dados de alta, con una estancia media de  $5,5 \pm 2,5$  días. No hubo ningún fallecimiento.

#### **V.7. HALLAZGOS EN LA RESONANCIA CARDÍACA A LOS 6 MESES.**

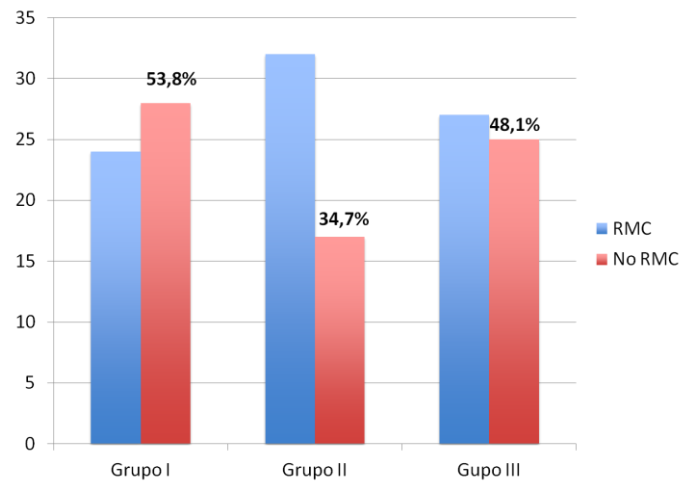
A los 6 meses de su evolución, de los 153 pacientes evaluados en la primera resonancia magnética cardíaca, pudieron ser reevaluados a los 6 meses del infarto 83 pacientes (54,2%).

La distribución por grupos de intervención fue (figura 14):

- Protocolo I (administración antes de la lesión): 24 pacientes (28,9%).
- Protocolo II (administración intralesión): 32 pacientes (38,6%).
- Protocolo III (administración posterior a la lesión): 27 pacientes (32,5%).

Se produjeron una pérdida de 70 pacientes (el 45,8% de los pacientes a los que se les había realizado la primera resonancia magnética cardíaca). De estos pacientes se perdieron 24 en el grupo I, 17 en el grupo II y 25 en el grupo III. Esto se muestra en la figura 28, donde se marcan los porcentajes de pacientes perdidos en esta fase en cada grupo.

**Figura 28: Gráfico que muestra las pérdidas en cada grupo de actuación en el seguimiento a 6 meses.**



En la tabla 21 realizamos una comparación de las características basales entre los pacientes a los que se les hizo una resonancia magnética cardíaca a los 6 meses y aquellos a los que no se les pudo hacer una resonancia cardíaca a los 6 meses a pesar de haberles hecho una resonancia basal a los pocos días del IAM (pacientes perdidos en esta fase), no habiendo diferencias entre los grupos.

La segunda resonancia, planificada a los 6 meses del IAM, se realizó en la práctica con una media, a los  $6,3 \pm 0,8$  meses del IAM. En la figura 29 vemos la distribución por meses de la realización de la segunda resonancia magnética cardíaca.

**Figura 29: Gráfico de distribución del momento de realización de la resonancia cardíaca de control.**

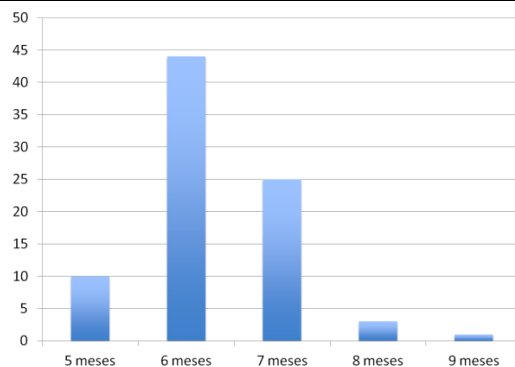


Tabla 21. Comparación de las características basales, del IAM y evolutivas de manejo entre los pacientes en los que se hizo resonancia magnética cardiaca y los que no a los 6 meses del evento IAM.

	No RMC (N=70)	Sí RMC (N=83)	P
<b>Características basales</b>			
Sexo varón	63 (90%)	72 (86,7%)	0,619
Edad (años)	56,4±10,9	56,2±9,3	0,925
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,2±3,7	28,2±3,7	0,992
ISC (m <sup>2</sup> )	1,92±0,16	1,91±0,18	0,966
<b>Antecedentes personales</b>			
Hipertensión arterial	30 (42,9%)	42 (50,6%)	0,417
Dislipemia	26 (37,1%)	32 (38,6%)	0,869
Habito tabáquico activo	40 (57,1%)	49 (59%)	0,724
Diabetes mellitus	17 (24,3%)	12 (14,5%)	0,149
AF enfermedad coronaria	11 (15,7%)	14 (16,9%)	0,848
IAM previo	1 (1,4%)	3 (3,6%)	0,399
Q revascularización	1 (1,4%)	1 (1,2%)	0,903
<b>Episodio IAM</b>			
Número vasos enfermos	1,5±0,7	1,4±0,6	0,276
<b>Arteria responsable</b>			
Descendente anterior	34 (48,6%)	34 (41%)	
Circunfleja	11 (15,7%)	16 (19,3%)	
Coronaria derecha	25 (35,7%)	33 (39,8%)	0,628
Killip	1,13±0,4	1,13±0,3	0,946
Tiempo síntomas-balón (min)	188,9±103,6	180,4±110,9	0,628
Tiempo puerta-balón (min)	37,1±26,6	44,3±35	0,158
Elevación ST pre-ACTP (mm)	3,8±2,1	3,5±1,9	0,329
Elevación ST post-ACTP (mm)	1,2±1,1	1,1±1,1	0,614
Troponina pico (ngr/mL)	115,7±99,8	105,3±88,3	0,496
CK pico (mU/mL)	2891±2241	2749±2129	0,690
Estancia hospitalaria IAM (días)	5,5±2,4	5,5±2,6	0,770
<b>Manejo intervencionista coronario</b>			
<b>Grupos de intervención</b>			
Grupo I	28 (40%)	24 (28,9%)	
Grupo II	17 (24,7%)	32 (38,6%)	
Grupo III	25 (35,7%)	27 (32,5%)	0,142
Número stents	1,4±0,5	1,4±0,7	0,890
Diámetro stent (mm)	3,2±0,4	3,2±0,4	0,330
FEVI (%)	45,3±11,6	47,1±11,9	0,364
<p>IMC: índice de masa corporal; ISC: índice de superficie corporal; AF: antecedentes familiares; IAM: infarto agudo de miocardio; Q: cirugía; CK: creatinquinasa; FEVI: fracción eyección ventrículo izquierdo.</p> <p>Los datos cuantitativos se expresan como media±desviación estándar y los datos categóricos como valor (porcentaje).</p>			

Al igual que en los hallazgos de la resonancia basal, mostramos en la tabla 22 y 23 los datos de los diferentes parámetros directos y calculados en la resonancia magnética cardíaca realizada a los 6 meses del IAM según los diferentes grupos de intervención.

**Tabla 22. Datos de la resonancia magnética cardíaca a los 6 meses tras el IAM**

	GRUPO I (N=24)	GRUPO II (N=32)	GRUPO III (N=27)	p
Meses de realización desde el IAM	6,3±0,6	6,4±0,8	6,1±0,8	0,189
FEVI 6 meses (%)	53,9±9,3	56,8±9,8	53,1±9,9	0,311
Gasto cardíaco 6 meses (l/min)	4,8±1,1	5,1±1,2	5,3±1,1	0,494
Volumen telediastólico 6 meses (ml)	160,6±35,2	158,9±43,4	170,9±44,9	0,509
Volumen telesistólico 6 meses (ml)	74,6±24,8	72,4±35,5	83,2±36	0,433
Volumen latido 6 meses (ml)	87,8±26,3	87,1±21	89,1±21,8	0,946
Masa 6 meses (g)	116,9±20,9	108,4±18,8	113,7±24,9	0,321
Tamaño del infarto 6 meses (ml)	12,9±8,3	12,4±9,5	14,7±11,5	0,412
Los datos cuantitativos se expresan como media±desviación estándar y los datos categóricos como valor (porcentaje).				

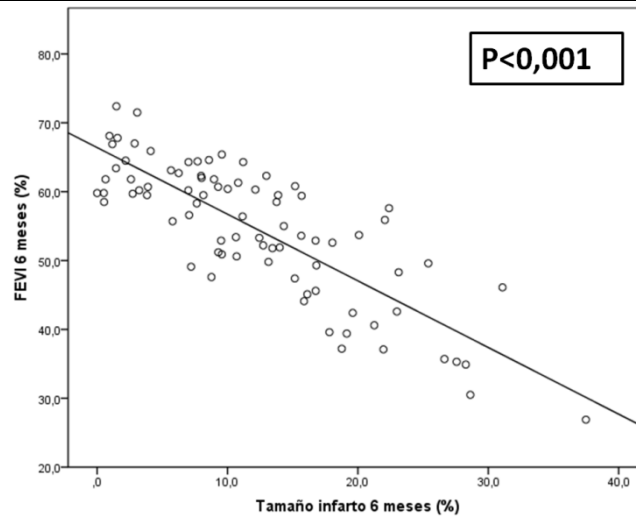
**Tabla 23. Índices calculados en la resonancia magnética a los 6 meses del IAM**

	GRUPO I (N=24)	GRUPO II (N=32)	GRUPO III (N=27)	p
VTD 6 meses (ml/m <sup>2</sup> )	83,2±14,6	81,4±19,2	89,9±20,2	0,190
VTS 6 meses (ml/m <sup>2</sup> )	38,9±12,4	37,1±18	43,7±17,8	0,295
VL 6 meses (ml/m <sup>2</sup> )	45,2±11	44,5±7,7	46,8±9,5	0,643
Masa 6 meses (g/m <sup>2</sup> )	60,8±9	55,8±7,7	59,9±11,1	0,1
Tamaño infarto 6 meses (g)	13,6±8,7	13,1±9,9	15,4±12,1	0,664
Tamaño infarto 6 meses (g) Mediana (RIQ)	16,2(3,9-18,5)	11(6,5-19,3)	15,2(6,3-19,7)	0,664
Tamaño infarto 6 meses (%) VI	11,3±6,7	11,8±8,9	13±8,8	0,745
Tamaño infarto 6 meses (%) VI Mediana (RIQ)	12,4(4,1-16,8)	10,1(6-16,5)	12,7(6,3-22)	0,745
VTD: volumen telediastólico; VTS: volumen telesistólico; VI: ventrículo izquierdo. IQR: Rango intercuartílico. Los datos cuantitativos se expresan como media±desviación estándar o mediana (Rango intercuartílico) y los datos categóricos como valor (porcentaje).				

### Tamaño del infarto y función sistólica de VI a los 6 meses.

Al analizar los datos obtenidos en la resonancia realizada a los 6 meses, se observa que existe una aceptable correlación lineal entre la función sistólica a los 6 meses y el tamaño del infarto (%VI) ( $r= 0,660$ ;  $P<0,001$ ), como se muestra en la figura 30.

**Figura 30: Gráfico de dispersión que muestra la relación lineal entre el tamaño del infarto evaluado a los 6 meses y la función ventricular.**



### Tamaño del infarto.

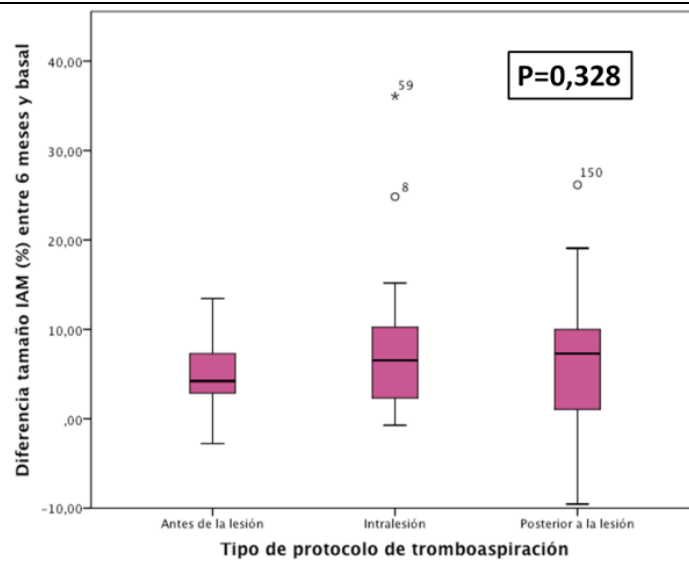
Si comparamos cada paciente de forma basal y a los 6 meses, se observa una reducción significativa del tamaño del infarto (%VI), expresado en mediana [RIQ]: 19,2% [RIQ 12%-27,1%] vs 10,8% [RIQ 6,3%-16,8%];  $P<0,0001$ . Si hacemos lo mismo, atendiendo al grupo de actuación (*muestras pareadas*), se observa que en todos los grupos es significativo. Tamaño infarto basal (%VI) versus tamaño infarto 6 meses (%VI), mediana [IQR]:

- Grupo I: 18,3% [RIQ 11,6%-30,9%] vs 12,4% [RIQ 5,7%-16,8%];  $P<0,0001$ .
- Grupo II: 14,2% [RIQ 8,4%-22,1%] vs 10,1% [RIQ 6,3%-16,2%];  $P<0,0001$ .
- Grupo III: 20,3% [RIQ 13,6%-26,1%] vs 12,7% [RIQ 6,7%-19,0%];  $P<0,0001$ .

Es decir, en todos los grupos ha habido un descenso en el tamaño del infarto en cada paciente.

Sin embargo, al estudiar la diferencia de este cambio en el tamaño del infarto (%VI) entre los grupos, se observa que no hay diferencias entre los grupos. Hay menos tendencia a la diferencia en el tamaño del infarto en el grupo I, con mayores en el II y en el III. Datos expresados en mediana [RIQ]: 6,3% [RIQ 2,2%-8,9%]; grupo I: 4,2% [RIQ 2,8%-7,3%]; grupo II: 6,5% [RIQ 2,3%-10,2%]; grupo III: 7,2% [RIQ 1,1%-9,9%];  $P=0,328$ . (figura 31).

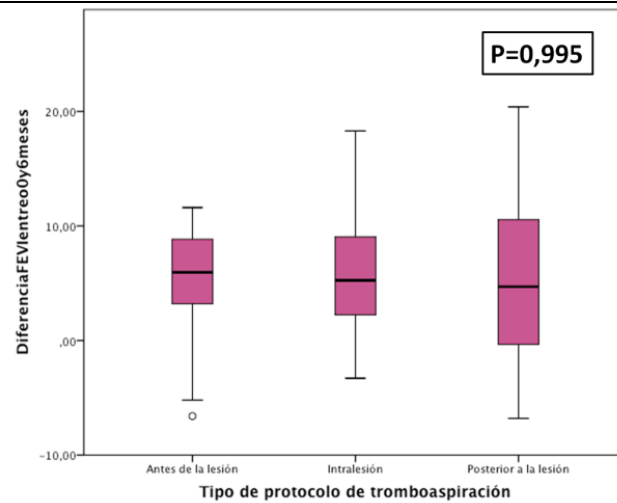
**Figura 31: Diagrama de cajas que muestra la relación entre la reducción en el tamaño del infarto (%VI) a los seis meses con respecto al basal, en cada uno de los grupos de intervención.**



#### **Función sistólica del ventrículo izquierdo y remodelado ventricular.**

En relación a la función sistólica de VI, si hacemos lo mismo que con el tamaño del infarto, es decir comparar el cambio que ha habido a los seis meses con respecto al basal entre los diferentes grupos de intervención obtenemos los siguientes datos, mediana [RIQ]: grupo I: 5,9% [RIQ 3,2%-8,9%]; grupo II: 5,3% [RIQ 2,2%-9,1%]; grupo III: 4,7% [RIQ -0,35% a 10,6%];  $P=0,328$ , se observa que no hay significación aunque hay mayor cambio aparente en el grupo I (figura 32).

**Figura 32: Diagrama de cajas que muestra la relación entre la mejora de la FEVI (%) a los 6 meses en relación al basal, con respecto a cada uno de los grupos de intervención.**



En relación al remodelado ventricular evaluado mediante el cambio obtenido en los volúmenes ventriculares, expresado en mediana [RIQ], observamos:

- En el grupo I: el VTS (ml/m<sup>2</sup>) pasa de 38,11 (32,9-44,8) basal a 36,92 (30-48,8) a los 6 meses;  $P = 0,821$  y no es significativo. El VTD (ml/m<sup>2</sup>) pasa de 76,1 (69,1-84,9) basal a 85,1 (72,7-94,2) a los 6 meses;  $P = 0,002$ .
- En el grupo II, el VTS (ml/m<sup>2</sup>) pasa de 39,4 (33,9-43,8) basal a 33,1 (27,6-44,1);  $P = 0,035$ . El VTD (ml/m<sup>2</sup>) pasa de 78,4 (70,5-90,8) basal a 82,3 (69,9-89,2) a los 6 meses;  $P = 0,389$ .
- En el grupo III, el VTS (ml/m<sup>2</sup>) pasa de 42,3 (34,9-50,1) basal a 37,3 (31,6-50,4);  $P = 0,720$ . Y el VTD (ml/m<sup>2</sup>) pasa de 80,7 (71,4-89,5) basal a 89,2 (74,8-101,4) a los 6 meses;  $P = 0,012$ .

En relación a los volúmenes telediastólicos, se ha observado un aumento del 11% en el grupo I, del 4,7% en el grupo II y del 9,5% en el grupo III, es decir, el que menos remodelado ventricular ha presentado es el del grupo II.

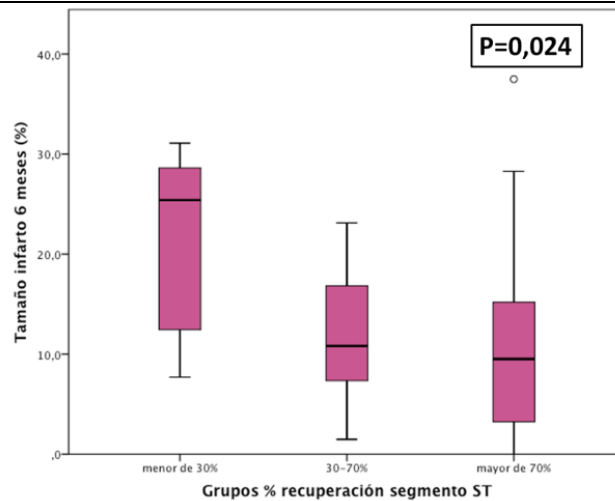
### RESOLUCIÓN DEL SEGMENTO ST COMPARADO CON EL TAMAÑO DEL INFARTO BASAL

Si comparamos la recuperación del segmento ST medido basalmente, con el tamaño del infarto (%VI) a los 6 meses, que se muestra en la figura 33, se observa una relación significativa entre el grupo con resolución del segmento ST <30% y los otros dos grupos ( $P= 0,017$  con el grupo %RES entre 30-70% y  $P= 0,007$  con el grupo %RES >70%) (tabla 24).

**Tabla 24. Relación entre el tamaño del infarto y el porcentaje de resolución del segmento ST.**

	<30% (N=6)	30-70% (N=35)	>70% (N=41)	P
Tamaño IAM (%)	25,4 (12,4-28,6)	10,8 (7,4-16,8)	9,5 (3,2-15,2)	0,024
Los datos cuantitativos se expresan como mediana (rango intercuartílico)				

**Figura 33: Diagrama de cajas que muestra la relación del tamaño del infarto(%VI) a los 6 meses con el % de resolución del ST medido en la fase aguda del infarto.**



En todas las comparaciones de los tres grupos de intervención hemos realizado el test de ANOVA con análisis post hoc de Bonferroni. Éste último, ha dado no significativo en todos los casos en donde se ha realizado comentario alguno.

## **EVOLUCIÓN CLÍNICA**

Se realizó un primer seguimiento clínico con una media de  $13,6 \pm 10,5$  meses con respecto al episodio de IAM. De los 153 pacientes a 142 pacientes se les pudo realizar el seguimiento (92,8%). En relación a los eventos ocurridos, no hubo ninguna muerte de origen cardiaca, y una de origen no cardíaco por sepsis no relacionada con la hospitalización. Hubo un episodio de ACVA (en el grupo III), un episodio de angina inestable en el grupo I y uno en el grupo III y un episodio de angina estable en el II. Dos episodios de ICC, uno en el grupo I y otro en el grupo II. A seis pacientes se les implantaron desfibrilador automático implantable, dos en el grupo I, uno en el grupo II y tres en el grupo III, todos ellos menos uno por terapia de prevención primaria de muerte súbita, al paciente restante por episodio sincopal. A cinco pacientes se les realizó nueva revascularización de la arteria no responsable del infarto, por progresión de la enfermedad, dos de ellos fueron derivados a cirugía de revascularización por afectación del tronco coronario izquierdo. Cuatro pacientes ingresaron en Cardiología por otras causas. Cinco pacientes ingresaron en otros servicios por causas diversas. No hubo diferencias significativas entre los grupos.

## **VI. DISCUSIÓN**

---



El IAMCEST es una enfermedad de alta prevalencia en cuyo tratamiento se ha evolucionado significativamente en las últimas décadas, disminuyendo de forma notable tanto su mortalidad como las complicaciones asociadas al mismo, en parte debido a la mejora en la prevención primaria y secundaria, al desarrollo de unidades coronarias y gracias sobre todo a las terapias de reperfusión. A pesar de esto, la mortalidad a día de hoy se estima en un 7% a un mes y en un 15% a un año <sup>(4)</sup>, cifras todavía demasiado altas para lo esperado.

El hecho fundamental es que la reperfusión precoz, completa y mantenida limita la extensión del daño miocárdico irreversible y sus consecuencias, incluyendo la muerte y complicaciones tales como la insuficiencia cardíaca y las arritmias <sup>(6,112)</sup>. Así, en la era pre-recanalización había una mayor incidencia de infartos transmurales debido a tiempos de isquemia más prolongados que conllevaban infartos mayores. Esto conducía a mayor incidencia de complicaciones post-IAM tales como arritmias ventriculares, disociación electromecánica, shock cardiogénico, rotura cardíaca, formación de aneurismas y pseudoaneurismas y aparición de trombos. También, conllevaba un peor remodelado, con mayor incidencia de insuficiencia cardíaca crónica y muerte súbita.

De esta forma, en el IAMCEST, el objetivo principal es reducir lo más posible el tamaño del infarto, donde las tres principales variables que influyen tras una oclusión coronaria son:

- 1) La extensión del territorio afectado (área en riesgo)
- 2) El grado de flujo residual.
- 3) La duración de la isquemia.

Por tanto, uno de los objetivos debe ser abrir la arteria responsable del infarto lo más pronto posible. Actualmente el mejor tratamiento, que se aplica con excelentes resultados en la mayoría de hospitales de nivel terciario en nuestro medio, es la angioplastia primaria. Ésta ha mejorado mucho en base a la mejora en la técnica del intervencionismo, a una mejora en la comunicación con una reducción en los tiempos de traslado y con ello, se ha conseguido reducir los tiempos de isquemia. Esto ha conseguido una disminución en la mortalidad y por

tanto de mejores cifras de supervivencia, pero a veces no con un pronóstico como el que hubiésemos deseado, debido a un incremento en la incidencia de insuficiencia cardíaca crónica<sup>(69)</sup>.

Sin embargo, y a pesar de alcanzarse la apertura de la arteria responsable del IAM en la mayoría de los casos, el resultado en cuanto a la reperusión del territorio afectado dista aún de ser óptimo, ya que no importa con que eficiencia y rapidez se instaure el flujo sanguíneo en la ARI, si hay daño microvascular, ya que el tejido miocárdico quedará sin una adecuada perfusión, que es el denominado fenómeno de “*no reflow*”. Su presencia se ha asociado a mayor tamaño del infarto y por tanto a mayor tasa de eventos adversos tras el IAM<sup>(304,305)</sup>. Ocurre según las series entre un 30-50% de los pacientes que se someten a una ICP primaria. Puede ser debido a la combinación de daño endotelial, edema, embolización distal (cuya incidencia oscila entre el 6,3% al 16%<sup>(175,176)</sup>), vasoespasmo y daño e inflamación en el miocito<sup>(177-181)</sup>. Debido a esta patogénesis compleja y multifactorial, probablemente no haya un único tratamiento que disminuya el daño por reperusión.

La base sería identificar todas aquellas terapias que consigan reducir el tamaño del infarto, y por tanto, mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes<sup>(71)</sup>. En este aspecto, la RMC es a día de hoy, una técnica no invasiva y con una alta reproducibilidad que ha sido validada para estudiar nuevas terapias para predecir y reducir el daño por reperusión, ya que nos permite una medición adecuada del tamaño del infarto, del área en riesgo y de la obstrucción microvascular, es decir, nos informa sobre el estado de la microcirculación post-IAM.<sup>(9,39-42)</sup>

Prueba de la dificultad de encontrar medidas adecuadas para prevenir el daño por reperusión, es que mientras el desarrollo de terapias para mejorar la reperusión han sido rápidas y exitosas, con una reducción en los tiempos de isquemia, el desarrollo de técnicas para reducir el daño por reperusión han sido en muchos casos infructuosas. Para intentar mejorar estos

resultados se han investigado diferentes estrategias tanto farmacológicas como mecánicas, con resultados dispares.

La primera forma es el *stent* primario (sin dilatación con balón previa), que según los estudios, puede fragmentar mecánicamente el trombo y prevenir las embolias distales grandes <sup>(183)</sup>. La segunda forma son los dispositivos específicos, como a través de la aspiración manual de trombos. La tercera forma, es la farmacológica.

En relación a los dispositivos mecánicos, los estudios son controvertidos. Parece razonable que los dispositivos de aspiración manual de trombo constituyen una manera sencilla de disminuir la carga trombótica de la arteria causante del infarto, con el fin de reducir la embolización distal, asegurar una perfusión miocárdica adecuada, reducir la obstrucción microvascular y el fenómeno de “*no reflow*”, para, de esta manera, potencialmente mejorar la función ventricular izquierda y el pronóstico de los pacientes con infarto agudo de miocardio. El estudio TAPAS <sup>(14)</sup> demostró mejores índices de reperfusión miocárdica. Sin embargo, hay otros estudios con trombectomía que han sido negativos, sin mejora en el tamaño del infarto ni en la fracción de eyección <sup>(151,152)</sup>. Estudios relevantes han sido el INFUSE-AMI, donde la aspiración del trombo no afectó al tamaño del infarto <sup>(36)</sup>, el estudio TASTE <sup>(18)</sup> y el TOTAL <sup>(19)</sup> que no han hallado que el uso sistemático de dispositivos de aspiración manual de trombo mejore el pronóstico de los pacientes con infarto agudo de miocardio. Por tanto, a día de hoy son necesarios más estudios aleatorizados para poder aclarar el verdadero valor de esta técnica.

La acumulación de ensayos negativos en búsqueda de una reducción del tamaño del infarto al intentar tratar el daño por reperfusión, en muchas ocasiones ha abierto el debate de si verdaderamente existe dicho proceso. Sin embargo, estudios experimentales realizados sin tratamiento farmacológico <sup>(184,185)</sup> demostraron que el daño por reperfusión era una realidad. Estos estudios se basan en un pre-condicionamiento y en un post-condicionamiento.

Basado en el *post*-condicionamiento isquémico, a día de hoy está en marcha un estudio, el DANAMI-3 <sup>(188)</sup>, en el que se estudiarán a 2000 pacientes con IAMCEST, cuya base es estudiar este fenómeno. Este estudio consta de tres ramas: 1) ICP convencional; 2) ICP con *post*-condicionamiento (con implantación de *stent* después de realizar cuatro ciclos de tres segundos de *post*-condicionamiento); 3) Angioplastia diferida (en la fase aguda angioplastia con balón e implantación de *stent* después de 48 horas). El objetivo principal es toda causa de muerte o insuficiencia cardíaca a dos años. En estudios previos, se había sugerido que este fenómeno limita la extensión del daño por reperfusión y reducía el tamaño del infarto en pacientes con IAMCEST <sup>(186,187)</sup>.

En relación a las terapias farmacológicas, son múltiples los estudios que se han realizado, muchos de ellos, unicéntricos y con un número limitado de pacientes lo que limita la validez de los resultados.

Este daño condicionado por la reperfusión se ha relacionado, entre otras causas, con el incremento brusco del oxígeno y del calcio, que ocurre después de la reperfusión, con la generación de radicales libres, con disfunción mitocondrial, con la infiltración de diversas células inflamatorias y la generación de múltiples factores humorales mediadores de la inflamación, así como con diversos productos resultantes de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos <sup>(178)</sup>.

Durante la reperfusión se produce una activación plaquetaria mediada en parte por la acción de los radicales libres. Esta activación plaquetaria puede condicionar daño tisular, además de poder inducir trombosis con el subsiguiente riesgo de reoclusión arterial <sup>(306)</sup>.

Los tratamientos farmacológicos han ido destinados a intentar abordar las situaciones mencionadas anteriormente:

- **Ciclosporina A:** Recientemente se ha publicado el estudio CIRCUS <sup>(190)</sup>, con una población de 975 pacientes, que no ha mostrado beneficios en el objetivo de muerte, hospitalización, insuficiencia cardíaca y remodelado ventricular a un año, en el grupo de administración de la ciclosporina A, frente al placebo. A pesar que, estudios preclínicos indicaban que el aumento de la permeabilidad de la membrana de la mitocondria jugaba un papel en el daño por reperfusión <sup>(190,191)</sup>. Por lo que serán necesarios más estudios que nos puedan aportar más información.

- **Moduladores de la glucosa:** cuyos estudios parecen prometedores, pero son necesarios estudios aleatorizados con poder para establecer diferencias en el tamaño del infarto <sup>(307)</sup>.

- **Otros fármacos** como el nicorandil, el nitroprusiato, el nicardipino y el verapamil, así como la adenosina intravenosa fueron prometedores en los estudios iniciales, pero no han tenido resultados exitosos <sup>(198-201)</sup>.

- **Otras terapias no farmacológicas como la terapia celular:** La investigación con células madre en pacientes con infarto agudo de miocardio se ha convertido en pocos años en una realidad. Son dos modalidades de aplicación de las células: la inyección intracoronaria de progenitores o la estimulación de la médula ósea con factores de crecimiento. Estas sustancias, de uso común en la clínica hematológica cotidiana, aumentan espectacularmente la producción de células progenitoras por parte del tejido medular, lo que promueve su movilización desde el estuche óseo hasta el torrente circulatorio, desde donde pasan teóricamente a colonizar los tejidos dañados. Son muchos los estudios realizados cuyos objetivos entre otros era valorar la eficacia de esta terapia, al limitar el daño miocárdico y cuál es el tiempo óptimo de su inyección <sup>(308)</sup>.

- **Abciximab:** Queda englobado dentro del grupo de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, del que hablaremos a continuación.

En relación a los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, son varias las preguntas que todavía quedan por resolver sobre este fármaco, a pesar de la extensa bibliografía publicada. Entre otras cuestiones, sigue en debate, cual es el papel actual de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en el seno del IAMCEST, cual es la mejor forma de administración, si la intravenosa o la intracoronaria, o si una administración previa al ICP podría mejorar el pronóstico de los pacientes. Lo que parece evidente, es que dentro de los tres fármacos comercializados dentro del grupo de los GP, el tirofiban, el eptifibatide y el abciximab, es éste último el que más evidencia clínica tiene en base a los estudios realizados.

La administración intravenosa de los GP en los pacientes con IAMCEST sometidos a ICP primaria demostró hacia finales de los años noventa, un beneficio clínico substancial en el seno del síndrome coronario agudo, sobre todo en el contexto del IAMCEST, particularmente durante el ICP <sup>(24-28)</sup>.

Una década después de su comercialización no está claro el papel de los GP y su beneficio clínico no parece tan evidente, como así lo demuestran las guías clínicas que le dan un nivel de recomendación IIa y recomiendan su uso en caso presencia de gran trombo, “no reflow”, o complicación trombótica, pero con nivel de evidencia “C” (es decir no existe ningún estudio aleatorizado que demuestre el beneficio claro de esta técnica). En gran parte es debido, a que la mayoría de los estudios fueron realizados previo a la aparición de los nuevos agentes antitrombóticos como el clopidogrel y por supuesto antes de los nuevos antitrombóticos que actúan como antagonistas del receptor  $P_2Y_{12}$ , que han cuestionado su relevancia en el amplio rango de aplicaciones clínicas.

En relación a la administración intracoronaria, esta está basada en la hipótesis que el abciximab en altas concentraciones locales podría promover la disgregación de trombo fresco <sup>(21)</sup> y con ello optimizar la perfusión miocárdica después de la apertura de la ARI y reducir los eventos adversos <sup>(10)</sup>. Aparte, de los efectos antiplaquetarios, también podría tener efectos antiinflamatorios <sup>(22,23)</sup>, al actuar sobre receptores como el MAC-1 y la vitronectina, implicados

en la respuesta inflamatoria tras un daño vascular. Aunque todavía no está demostrado que estos efectos antiinflamatorios tras la administración intracoronaria mejoren el pronóstico.

Por tanto, si se potencian los efectos locales antiplaquetarios y antiinflamatorios del abciximab, el daño por reperfusión podría también ser minimizado comparado con la administración sistémica o placebo <sup>(12,33-35)</sup>. Además, la administración intracoronaria no se ha asociado a mayor riesgo de sangrado ni de respuesta inmune respecto a la intravenosa <sup>(32)</sup>.

El estudio multicéntrico, aleatorizado INFUSE-AMI, en el que se utilizó un sistema de catéter (The Clear Way Catheter), que debido a su montaje permitía la administración del abciximab directamente en la zona del trombo, donde alcanza su mayor concentración, sin permitir que refluyera hacia la circulación sistémica, se objetivó una mejoría del tamaño del infarto en el grupo de los GP, pero no en el grupo de la tromboaspiración <sup>(36)</sup>. A día de hoy está en marcha el estudio COCTAIL II con la administración de abciximab a través de un catéter específico, para valorar la reducción de trombo tras implantación de *stent* <sup>(309)</sup>.

Sin embargo, los estudios AIDA-STEMI <sup>(13)</sup> y CICERO <sup>(11)</sup> no mostraron diferencias entre ambas vías de administración.

En un metaanálisis reciente, de ocho estudios, en el que se incluyeron los últimos estudios mencionados anteriormente, concluyó que la administración intracoronaria de abciximab se asociaba con una mejora significativa en la perfusión miocárdica, sin beneficios significativos en términos de mortalidad, reinfarto, o sangrados mayores <sup>(20)</sup>. Este metaanálisis concluía que la administración intracoronaria podría llegar a ser beneficioso en pacientes de alto riesgo, con alta carga de trombo y proponía un uso conjunto con la trombectomía.

En un metaanálisis publicado recientemente en pacientes diabéticos <sup>(310)</sup> añade nueva evidencia de los beneficios de la administración intracoronaria versus la intravenosa en una cohorte de pacientes de alto riesgo. Se analizaron cinco estudios aleatorizados que incluían 3.158 pacientes. Se observó una incidencia más baja de muerte a los 30 días o reinfarto entre los 584 pacientes (18,5%) que recibieron tratamiento intracoronario comparado con el

intravenoso (4,7% vs 8,8%; P=0,04). Sin embargo, sólo un 6,2% de los pacientes fueron tratados con los nuevos antiagregantes, como el prasugrel. Quedaría pendiente saber si la administración concomitante con los nuevos antiagregantes, como el prasugrel y el ticagrelor, podría conseguir una inhibición más rápida y efectiva a nivel plaquetario.

Otro de los aspectos controvertidos a día de hoy es si una administración precoz disminuye el tamaño del infarto. Sin embargo el estudio FINESSE <sup>(310)</sup> no ha encontrado que el uso rutinario de abciximab antes de la angioplastia primaria produzca beneficios clínicos, sino más bien un aumento del riesgo hemorrágico, si se compara con su uso de rutina en el laboratorio de hemodinámica, lo que sugiere que, en pacientes que se someten a angioplastia primaria, no parece haber ningún beneficio apreciable y sí un aumento del daño al iniciar el tratamiento con inhibidores GP IIb/IIIa en el contexto prehospitalario. Se está valorando su uso en aquellos pacientes en los se va a retardar la realización de angioplastia primaria, así como la utilidad del tirofiban en el uso prehospitalario.

Nosotros, en nuestro estudio hemos utilizado como anticoagulante, la heparina sódica, sin embargo, hay estudios que avalan el uso de la bivalirudina como anticoagulante <sup>(2)</sup>. No obstante, en el estudio HORIZONS-AMI <sup>(227)</sup> y EUROMAX <sup>(228)</sup> hubo un mayor riesgo de trombosis del *stent* en los pacientes tratados con bivalirudina. De hecho, en un reciente metaanálisis se confirmó el aumento del riesgo de trombosis aguda del *stent* en pacientes tratados con bivalirudina <sup>(229)</sup>. Por lo que serán necesarios más estudios que nos den evidencia a favor o en contra de su uso.

A continuación pasamos a mostrar el por qué de la realización de nuestro estudio y los resultados de forma detallada.

#### **VI.A. ANÁLISIS DE NUESTRO ESTUDIO.**

Como se ha comentado, la patogénesis del daño por reperfusión es compleja y en cuyo tratamiento y prevención nos queda mucho por avanzar en un futuro. Nosotros hemos utilizado abciximab con administración intracoronaria, que aunque sigue siendo motivo de debate su forma de administración, lo que parece claro es que la administración intracoronaria es una forma segura, con importantes efectos antitrombóticos y posiblemente antiinflamatorios. Su objetivo es mitigar el daño por reperfusión y con ello reducir el tamaño del infarto y mejorar el pronóstico de los pacientes con IAMCEST.

Nos hemos basado en la hipótesis de que si aumentamos la concentración local del fármaco en la porción distal de la lesión, que es donde tiene lugar la microembolización y donde existe un déficit de la perfusión, podría disminuir el tamaño del infarto y la obstrucción microvascular.

Para ello hemos comparado tres formas de administración intracoronaria de abciximab:

- Grupo I (administración de abciximab intracoronario antes de la lesión)
- Grupo II (administración de abciximab intracoronario  $\frac{1}{2}$  antes de la lesión y la otra  $\frac{1}{2}$  del bolo distal a la lesión, con el extractor de trombo)
- Grupo III (administración de abciximab intracoronario distal a la lesión).

En todos los pacientes se implantó *stent* farmacoactivo tipo Xience y se realizó extracción manual de trombo, que aunque a día de hoy no existe una clara evidencia a favor de esta última estrategia, como se ha comentado previamente, se sabe que no aumenta el riesgo y que podría llegar a ser beneficioso cuando se realiza de forma conjunta a los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa.

Por tanto, lo que nosotros hemos pretendido demostrar es si la administración distal de abciximab intracoronario, junto con la aspiración manual de trombo, conlleva una reducción en el tamaño del infarto comparado con la administración intracoronaria proximal.

Lo que sí parece claro es que queda mucho camino por recorrer en el seno del IAMCEST y el objetivo es conseguir mejores resultados, con una mejora en la estratificación del riesgo y en el pronóstico de los pacientes.

A continuación pasamos a mostrar de forma detallada los resultados de nuestro estudio.

Hemos realizado un estudio experimental de intervención, prospectivo, unicéntrico y aleatorizado con tres ramas en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST sometidos a angioplastia primaria. Durante el procedimiento de angioplastia se procedía a la aspiración manual de trombo y administración intracoronaria de abciximab según pauta. Todos los pacientes fueron anticoagulados con heparina sódica y se les administró doble antiagregación con aspirina y clopidogrel.

Nuestro estudio ha incluido a 167 pacientes, aleatorizados en los tres grupos de actuación (ver figura 14) comentados previamente.

Comentar que uno de los criterios de exclusión es que a criterio del operador la anatomía fuese compleja para poder utilizar el extractor de trombo, por lo que la experiencia del hemodinamista cobra un papel relevante en todo este procedimiento que siempre tiene un fuerte componente medico-dependiente.

La aleatorización tiene como objetivo distribuir las variables confundidoras de forma homogénea entre los grupos de intervención, de tal forma que las diferencias entre los grupos se deban exclusivamente por la variable de intervención (timing del abciximab). Pero a veces esto no ocurre por lo que es deseable comprobar que las diferencias basales y aquellas relacionadas con el infarto son similares entre los grupos. Cuando comparamos estas

diferencias vemos que no existen diferencias significativas por lo que comprobamos que la aleatorización ha funcionado.

De los 167 pacientes iniciales, se pudo realizar estudio con resonancia cardíaca a 153 pacientes. El motivo por el que estos 14 pacientes (8,4%) no pudieron hacerse la resonancia fue la claustrofobia. A pesar, que era uno de los criterios de exclusión, no se pudo diagnosticar como tal hasta el momento de hacerse dicha prueba, por incapacidad del paciente de permanecer dentro del escáner.

La claustrofobia es un problema que está encuadrado dentro de los trastornos por ansiedad. Es el miedo a que pueda ocurrir algo al estar dentro de un espacio cerrado, como es el caso de la resonancia magnética. Según las series, la incidencia de ansiedad claustrofóbica en los pacientes programados para resonancia magnética es variable, pero oscila entre el 1% y el 15%, llegando a reportar casos hasta de un 35%<sup>(311)</sup>, y entonces o bien no pueden seguir con el estudio o requieren sedación para completar la exploración. Se han llevado a cabo estudios para investigar si ciertos diseños de escáner de resonancia magnética son mejores que otros para ayudar a prevenir la ansiedad relacionada con la claustrofobia, ya que la no realización de la misma, o que quede incompleta, supone la ausencia de beneficio para el paciente por no poder realizarse la prueba que tenía indicada y con ello un aumento de los costes. Se han estudiado diferentes modelos de escáner, sobre todo haciendo énfasis en las resonancias abiertas, consiguiendo menores índices de claustrofobia<sup>(312)</sup>.

Nosotros hicimos todos los exámenes en el mismo escáner de 1.5T, encuadrada dentro de las cerradas, y dado que las secuencias tienen que adquirirse con series de apneas y por tanto requiere la colaboración del paciente, la sedación en una exploración cardiológica no es la condición idónea. La incidencia de claustrofobia en nuestra serie está dentro de los parámetros habituales como se ha comentado en el párrafo anterior.

Aunque las pérdidas han sido escasas en los diferentes grupos de intervención, siempre dentro de un rango asumible, una vez excluidos los pacientes a los que no se les pudo hacer el estudio de resonancia magnética cardíaca, teníamos la obligación de comprobar que la aleatorización se mantiene y que los grupos, después de las pérdidas, no presentaban diferencias en las características basales más importantes en las variables del paciente y aquellas relacionadas con el infarto, que pudiera justificar un sesgo entre los grupos. Tras comparar los grupos después de las pérdidas por claustrofobia, encontramos que no existen diferencias significativas ni tendencias entre los tres grupos de intervención, por lo que podemos asumir, que la aleatorización se ha mantenido a pesar de las pérdidas. Y de ahí que las diferencias significativas o tendencias que se pudieran encontrar se deberían a la posible incidencia de los grupos de intervención y no a variables sesgadas de antemano.

Es decir, hemos analizado por separado los datos obtenidos de los 167 pacientes, y de los 153 pacientes. No se han encontrado diferencias en las características basales entre los pacientes a los que no se hizo el estudio de resonancia y aquellos a los que sí se hizo.

Ante lo anteriormente comentado, nosotros nos vamos a referir al grupo de 153 pacientes que sí se hicieron el estudio de resonancia cardíaca en nuestra exposición.

Por la aleatorización realizada (figura 14), la distribución quedó de la siguiente forma: Grupo I: 52 pacientes (34%). Grupo II: 49 pacientes (32%). Grupo III: 52 pacientes (34%). Siendo homogéneos los tres grupos.

Al analizar los datos de las características basales, en primer lugar hay que comentar la edad. En nuestro estudio, como criterio de inclusión, la edad tenía que ser superior a 18 años e inferior a 75 años. La edad media de nuestro estudio ha sido  $56,4 \pm 9,9$  años. Con respecto a otros estudios de perfil similar, como el INFUSE-AMI<sup>(36)</sup>, con una edad media de 60,0 (52,0-66,0) y el AIDA-STEMI<sup>(13)</sup>, con una edad media de 62 (51-71), o en el recientemente publicado

CIRCUS<sup>(189)</sup>, con una edad media de 60,4±13,1, se podría decir, que la edad media de nuestro estudio es ligeramente inferior, pero sin diferencias significativas, ya que entraría en el mismo grupo de edad entre los 55-65 años.

En el estudio INTERHEART<sup>(52)</sup> que se realizó en 52 países, la edad media de IAMCEST correspondiente a los países de Europa Occidental, con los que nos podríamos comparar, es de 63 años (54-72) y la incidencia de IAMCEST en la población inferior a 40 años es del 2,7%.

Si lo comparamos con los datos obtenidos del registro conjuntamente publicado de Suecia y Estados Unidos<sup>(313)</sup> que contó con 119.786 en Suecia y con 391.077 en Estados Unidos, la edad media fue de 69,5 ± 13,6 años. En este estudio los índices de mortalidad en Suecia fueron estratificados por edad: edad inferior a 65 años, 2%(1,9-2,2); entre 65-75 años, 4,6%(4,4-4,9); entre 75-85 años, 10,3%(10-10,6); y mayor 85 años, 19,4%(18,8-20). En Estados Unidos: edad inferior a 65 años, 3,2%(3,1-3,2); entre 65-75 años, 8,1%(7,9-8,3); entre 75-85 años, 16%(15,8-16,2); y mayor 85 años, 25,1%(24,7-25,4). Por lo que comparados con estos datos, nuestra población inferior a 75 años, y con una edad media inferior a 65 años, es la que menos mortalidad presenta, con una diferencia importante con respecto al resto de los grupos, por lo que podríamos decir que nuestra población, en relación a la edad, es una población de bajo riesgo.

Al igual que en otros estudios, en el nuestro, la población es mayoritariamente hombres, un 88%, también con cifras ligeramente más aumentadas con respecto a otros estudios, así en el AIDA-STEMI el 76% eran varones y en el CIRCUS un 84,2%. En el registro anteriormente mencionado conjunto entre Suecia y Estados Unidos, el porcentaje de hombres era de un 63,7% en el grupo de Suecia y de un 65,2% en Estados Unidos.

En un subanálisis del estudio INTERHEART<sup>(314)</sup> que incluyó a 27.098 participantes de 52 países, de los cuales 6.787 fueron mujeres, su objetivo fue valorar si los factores de riesgo podían

influir en que la edad de presentación del infarto en mujeres fuera mayor que en los hombres. La media de edad del primer infarto fue más alto en mujeres que en hombres (65 vs. 56 años;  $P < 0.0001$ ). En el grupo de edad inferior a 60 años, un 32,3% eran mujeres y un 59,8% varones, y en el grupo de edad superior a 60 años, el 67,7% eran mujeres y un 40,2% varones.

Por tanto, uno de los hechos que ha podido hacer que en nuestro estudio el número de mujeres sea ligeramente inferior al de otros estudios, es que la edad media ha sido inferior también con respecto a otros estudios, y como hemos visto, de media en la población general, la edad de presentación del infarto en mujeres es de diez años superior al de los hombres.

En relación a los factores de riesgo cardiovascular hay que comentar que en nuestro estudio no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En el estudio INTERHEART <sup>(52)</sup> la mayoría del riesgo de infarto de miocardio es atribuible a la acción de los factores más conocidos (dislipemia, tabaco, hipertensión arterial, diabetes, obesidad abdominal, factores psicosociales, consumo de frutas y vegetales, alcohol y actividad física regular), de forma que estos nueve factores explican el 90% del riesgo en el hombre y el 94% en la mujer. Siendo 5 factores de riesgo (tabaquismo, dislipemia, hipertensión arterial, diabetes y obesidad), los que explican el 80% del riesgo total. Una de las novedades de este estudio es que incluyó la obesidad como un factor de riesgo cardiovascular y demostró que la obesidad confería un riesgo en torno al doble para presentar infarto agudo de miocardio y, además, el tercil superior de obesidad se asociaba a un riesgo similar al de la hipertensión o el tabaquismo. En este estudio, un 45,2% eran fumadores activos, un 65,2% (fumadores y exfumadores), el 39% presentaban hipertensión arterial, dislipemia un 36,7%, diabetes un 18,5% y obesidad abdominal un 46,3%.

En nuestro estudio y siguiendo el mismo orden, un 58,2% eran fumadores activos, un 78,5% (fumadores y exfumadores), el 48,5% presentaban hipertensión arterial, dislipemia un 37,9%,

diabetes un 19%, y nosotros medimos el índice de masa corporal (IMC), presentando un IMC entre 25 y 29 el 47% y en el rango de obesidad, mayor de 30, un 31,3%. Es decir, nuestra población muestra un índice de tabaquismo muy elevado y un porcentaje de hipertensión arterial y sobrepeso-obesidad también elevada. La diabetes y la dislipemia presentan un perfil similar al del estudio INTERHEART.

La prevalencia de sobrepeso y obesidad están aumentando progresivamente hasta suponer un verdadero problema de salud pública. En el año 2000 la obesidad afectaba al 14,5% de la población española, y la prevalencia era ligeramente superior en las mujeres (17,8%) respecto a los varones (13,4%); el sobrepeso, sin embargo, era más prevalente en los varones (66,9% frente a 48,3%).

Esto nos hace plantearnos que a pesar de ser una población con una edad media baja, presenta un alto índice de factores de riesgo cardiovascular, entre ellos, uno de los principales es el tabaquismo, y aunque sorprendente, es también la hipertensión arterial, quizá porque esté asociado a otros factores como la obesidad. Así, el aumento del peso corporal, expresado como IMC mayor o igual a 27 se asocia estrechamente con elevación de las cifras de presión arterial. En el estudio de Framingham se ha establecido que un exceso de peso era responsable del 26% de los casos de HTA en los hombres y del 28% de los casos en mujeres.

En relación a las características basales relacionadas con el infarto y con el procedimiento de angioplastia, destacar que no han existido diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

La angioplastia primaria —definida como una ICP urgente en el contexto de un IAMCEST, sin tratamiento fibrinolítico previo— es la estrategia de reperfusión preferida en pacientes con IAMCEST, siempre que se pueda realizar de forma rápida (es decir, dentro de los plazos de tiempo exigidos por las guías), por un equipo experimentado e independientemente de si el

paciente se presenta a un hospital con capacidad para realizar angioplastias. De ahí la importancia de los tiempos en los que se realiza la angioplastia. A este respecto, han sido muchos los progresos realizados.

En Castilla la Mancha (CCM), en base a las recomendaciones internacionales, se ha elaborado un plan estratégico de reperfusión coronaria (*CORECAM*, Código de Reperfusión Coronaria Castilla la Mancha), cuyo objetivo es reducir los tiempos de traslado desde el primer contacto médico. De forma que, considerando los tiempos de traslado, el mapa de cobertura geográfica en el territorio de la CCM, con las áreas de influencia de cada hospital y la cobertura total para la región con los medios disponibles, y tras haber realizado el diagnóstico electrocardiográfico, el médico de la Unidad de emergencias sanitarias, terrestre o aérea, entra en contacto con el Centro Coordinador de Urgencias, desde donde se contacta con el hemodinamista de guardia. Una vez que se ha tomado la decisión de ICP primaria, el hemodinamista de guardia es el responsable de activar el equipo de hemodinámica. Gracias a este sistema, los tiempos de traslado han mejorado en nuestra comunidad<sup>(315)</sup>.

Nuestro estudio presenta un tiempo síntoma-balón de 160 min (120-225) y un tiempo puerta-balón de 30 min (20-50), comparables a los obtenidos en otros estudios (así en el estudio AIDA STEMI, el tiempo síntomas-balón fue de 160 min (100-285) y el tiempo puerta-balón de 32 min (22-50). Es decir, el tiempo puerta-balón cumple los objetivos de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología, que marca un tiempo inferior a 60 minutos<sup>(2)</sup>.

En relación al número de vasos, en nuestro estudio un 63,5% de los pacientes tiene enfermedad de un solo vaso. Según las guías clínicas<sup>(2)</sup>, aproximadamente un 50% de los pacientes con IAMCEST, a los que se le hace un cateterismo, presentan enfermedad multivaso. Por tanto, en nuestra serie, el porcentaje es algo superior, una de las causas, probablemente

sea que nuestra muestra está limitada a pacientes con edades inferiores a 75 años. Los pacientes con infarto a edades más jóvenes tienden a presentar enfermedad monovasos.

Si nos fijamos en la arteria responsable del infarto, nuestra muestra comparada con otros estudios es bastante comparable. De forma que en el AIDA-STEMI, la arteria descendente anterior fue la ARI en un 43%, la arteria circunfleja en un 13% y la arteria coronaria derecha en un 44%. En nuestro estudio, la arteria descendente anterior en un 44,4%, la arteria circunfleja en 17,6% y la arteria coronaria derecha en un 37,9%, es decir los porcentajes son muy similares. Entre los tres grupos de actuación de este estudio, no existen diferencias significativas entre la distribución del infarto por arteria, aunque hay un leve aumento de arteria coronaria derecha como ARI en el grupo II. En relación a esto, son varios los estudios, que están utilizando como muestra la población que tenga solamente infarto de localización anterior porque se consideran que tienen una mayor cantidad de miocardio en riesgo<sup>(36)</sup>.

En la angioplastia primaria, los *stents* farmacoactivos (DES) han demostrado que reducen el riesgo de revascularización repetida del vaso diana y de reestenosis<sup>(146,316)</sup>. La nueva generación de DES tales como el Xience, Promus y Endeavour, cuando se comparan con los *stents* convencionales se han asociado a una reducción en la incidencia de trombosis aguda y tardía y cuando se comparan con los DES de primera generación, reducen el riesgo de trombosis tardía<sup>(158,317)</sup>.

En base a estos datos, nuestros pacientes fueron tratados con *stents* farmacoactivos modelo Xience. Se pusieron una media de  $1,4 \pm 0,6$  *stent* por paciente, con un diámetro de media de  $3,2 \pm 0,4$  mm<sup>2</sup>.

Hoy en día se están estudiando los *stent* bioabsorbibles en el seno del IAMCEST, ya estudiados en la cardiopatía isquémica crónica. Así el recientemente publicado estudio PRAGUE-19<sup>(159)</sup> ha mostrado resultados prometedores. Se compararon sus resultados clínicos a 9 meses (muerte,

infarto y nueva revascularización) con un grupo control de 57 pacientes, con IAMCEST en clase Killip I o II, tratados mediante ICP primaria con *stents* convencionales o farmacoactivos, sin que se objetivasen diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento, aunque está pendiente todavía de publicar el seguimiento a uno y tres años que nos aportará más luz sobre este tipo de *stent*.

En relación a los marcadores de daño miocárdico en el contexto del IAMCEST, estos son utilizados para la confirmación diagnóstica, más que para la estimación del tamaño del infarto<sup>(46)</sup>. En nuestro estudio hemos utilizado los valores pico de la CK y de la troponina I. En la figura 19 mostramos un diagrama de dispersión de los niveles de troponina I pico y CK pico en cada uno de los grupos. Se observa como no hay diferencias entre los grupos de actuación, ya que las distribuciones son muy equivalentes.

Nosotros hemos utilizado la escala TIMI<sup>(37)</sup> para evaluar la reperusión desde el punto de vista angiográfico. Donde como hemos visto solamente un flujo TIMI grado 3 predice una mejora en el pronóstico clínico. En nuestro estudio todos los pacientes, salvo uno, alcanzaron un flujo TIMI III.

Nuestros pacientes tras el procedimiento de angioplastia primaria pasaban a ingresar en la Unidad Coronaria y posteriormente a la planta de hospitalización de Cardiología. La estancia media ha sido de  $5,5 \pm 2,5$  días. Las guías clínicas<sup>(2)</sup> no recomiendan un día exacto de días de hospitalización, sino que estos deben estar en función de la situación médica y social del paciente y el estado previo de su salud. A lo largo de los años se ha producido una reducción progresiva de la duración del ingreso después de un infarto de miocardio —sobre todo después de la angioplastia primaria electiva— sin que haya aumentado la mortalidad subsiguiente, lo que sugiere que el alta temprana no se asocia a una mortalidad tardía. Así en el estudio PAMI-II<sup>(110)</sup> a los pacientes de bajo riesgo y angioplastia primaria efectiva se les

puede dar el alta de forma segura en el día 3 sin realizar pruebas no invasivas. Nuestra muestra tiene una estancia media de cinco días, no se ha hecho un subanálisis de la misma, pero están dentro de las recomendaciones. Más teniendo en cuenta, que son un grupo de riesgo a los que es necesario instruir adecuadamente y aumentar las dosis de los tratamientos de prevención secundaria.

En relación al tratamiento, a todos los pacientes antes de la realización de la ICP primaria se les administró doble antiagregación con aspirina y clopidogrel. Al alta, por criterio del cardiólogo clínico de la planta, se les prescribió aspirina en el 100% de los pacientes, clopidogrel en el 79,5%, prasugrel en el 20,5% (por lo que todos los pacientes fueron dados de alta con doble antiagregación), betabloqueantes en el 91%, antialdosterónicos en el 26,5%, estatinas en el 98,2% e IECAs/ARAs en el 95,8%, no mostrando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos y cumpliendo las recomendaciones actuales de las guías de actuación clínica<sup>(2)</sup>.

Como se ha dicho, todos los pacientes han sido tratados con doble antiagregación y abciximab, administrando inicialmente un bolo, seguido de una perfusión continua, y se utilizó en el procedimiento de la angioplastia primaria, heparina sódica como anticoagulante. No fue necesario suspender el tratamiento con abciximab en ninguno de los pacientes.

Es bien sabido, que a pesar de los beneficios que otorgan estas medicaciones, uno de los riesgos existentes son las complicaciones por hemorragia. En nuestra muestra, durante el intervencionismo no existieron problemas de interés. Con respecto a las hemorragias, a nivel local, en relación con la punción, existieron 2 pseudoaneurismas (1,2%) (uno en el grupo I y otro en el II) y 3 hematomas femorales (1,8%) (los tres pacientes en el grupo II), no habiendo contabilizado ningún evento de hemorragia mayor<sup>(318)</sup>. Tampoco hubo ningún episodio de accidente cerebrovascular en el contexto de la angioplastia ni durante el ingreso hospitalario.

En el recientemente publicado estudio TOTAL STROKE<sup>(154)</sup> se observó un aumento significativo de los ACVAs en pacientes tras realización de angioplastia con trombectomía versus a aquellos que sólo se realizó angioplastia primaria. Sin embargo, en otro gran estudio sobre trombectomía, como el TASTE<sup>(18)</sup> no se observó esa relación. En nuestro laboratorio de hemodinámica, una vez extraído el material trombótico, se extraía en negativo el extractor y se dejaba abierto el catéter guía y la llave en Y hasta que se comprobaba la ausencia de trombo. En los estudios mencionados anteriormente no se detalla la técnica. También, el número de pacientes de nuestra muestra es claramente inferior al número de pacientes que formaban la muestra del TOTAL.

#### **VI.B. HALLAZGOS EN EL ESTUDIO DE RESONANCIA CARDIACA BASAL.**

El estudio de resonancia cardíaca se realizó con una media de  $4,9 \pm 2,1$  días desde el IAM.

Hoy en día es controvertido el momento ideal para realizar el estudio de resonancia en la fase aguda. La mayoría de los estudios están realizados entre el día 2 y el 7, sin embargo, es bien sabido que la evolución del infarto es un proceso continuo, de forma que las variables a estudiar pueden ir modificándose de forma progresiva y que en los primeros días post-IAM el realce tardío es en ocasiones más difícil de delimitar por el componente edematoso del miocardio<sup>(265)</sup>. Esto podría tener limitaciones a la hora de poder comparar los estudios realizados en tiempos diferentes. Como ejemplos, tenemos el estudio METOCARD-CNIC<sup>(190)</sup>, que realizó el estudio de RMC entre los días 5 y 7, mientras que el estudio INFUSE-AMI<sup>(36)</sup> realizó la RMC basal al mes del evento agudo, basándose en el hecho que en la primera semana post-infarto el edema está presente. Aunque las medidas del tamaño del infarto fueran más estables en la fase crónica, la valoración de la supervivencia y la recurrencia de eventos podrían dar medidas confusas, al determinarlas posteriormente al evento de interés.

Esto hace necesario una estandarización en el momento de realizar la resonancia después del evento agudo.

Como se comentará al final de este apartado de discusión, la RMC se ha convertido gracias a su exactitud diagnóstica, su alta resolución, su baja variabilidad y su alta reproducibilidad, en una técnica de imagen ideal para la medición de determinados objetivos en ensayos clínicos sobre el infarto agudo de miocardio. Su utilización reduce drásticamente el número de pacientes necesarios para demostrar o rechazar una hipótesis. De forma que la RMC permite efectuar en una sola sesión una evaluación completa de una amplia gama de índices y se considera actualmente la técnica estándar de referencia para la evaluación no invasiva de los pacientes con IAMCEST.

A continuación vamos a repasar diferentes variables asociadas con la resonancia magnética cardíaca en relación a nuestro estudio.

#### Función sistólica de VI y volúmenes ventriculares

Nosotros hemos medido la función ventricular del ventrículo izquierdo y los volúmenes ventriculares mediante la resonancia cardíaca. Debido a su alta resolución espacial, hacen que sea una técnica precisa y reproducible con mínima variabilidad interobservador. Esto se ha observado especialmente en el contexto del IAMCEST, por las alteraciones en la contractilidad segmentaria, al encontrarnos zonas de aneurisma y áreas hiperquinéticas<sup>(320,321)</sup>.

En nuestro estudio la función sistólica de VI fue muy similar en los tres grupos, sin diferencias significativas. El grupo de actuación II fue el que presentó un fracción de eyección de VI mayor del 50% ( $50,5 \pm 8,6\%$ ), y el peor grupo el III con una fracción de eyección de VI de media de  $47,4 \pm 8,7\%$ . Se corrigieron los volúmenes ventriculares y la masa ventricular por la superficie corporal, no mostrando diferencias entre los grupos.

Numerosos estudios han demostrado que la medida de la FEVI como marcador de la función sistólica miocárdica es un poderoso predictor de morbilidad y mortalidad en pacientes con infarto agudo reperfundido<sup>(274)</sup>. Como consecuencia, la FEVI ha llegado a ser un importante marcador pronóstico y funcional para la estratificación de riesgo y útil en la toma de decisiones<sup>(2)</sup>. Sin embargo, su cuantificación en la fase aguda podría estar influenciada por la presencia de miocardio aturdido, así como por la presencia de otras áreas hiperquinéticas.

#### Tamaño del infarto.

El objetivo primario de nuestro estudio era determinar si el lugar de administración del bolo intracoronario de abciximab (proximal a la lesión, antes de la apertura de la arteria, o distal a la oclusión, una vez recanalizada la arteria), influye en el tamaño del infarto y en la obstrucción microvascular, evaluado durante el ingreso hospitalario.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tamaño del infarto según el protocolo realizado. Los datos obtenidos en nuestro estudio fueron: Grupo I, mediana, 18,3% [RIQ 11,1%-31,4%], Grupo II, mediana 14,9% [RIQ 10,9%-25,1%], Grupo III, mediana 20,9% [RIQ 13,7%-26,4%];  $P = 0,179$

Existe una tendencia a que es menor el tamaño del infarto en el grupo II, seguido del grupo I, pero sin ser significativo.

Nosotros hemos utilizado el tamaño del infarto evaluado mediante RMC, el cual se correlaciona fuertemente con la mortalidad subsecuente<sup>(248,279)</sup>. Está claro que existe una correlación entre el tamaño del infarto en RMC y las áreas de necrosis miocárdica vistas histopatológicamente en la fase aguda (primera semana) ( $R=0,99$ ;  $p<0,001$ ) y en la fase crónica (8 semanas) ( $R=0,97$ ;  $p<0,001$ ) en el infarto agudo de miocardio<sup>(249)</sup>. El tamaño del infarto después de una semana del evento agudo se ha demostrado que se relaciona con el

remodelado de VI y que junto con la obstrucción microvascular, es uno de los predictores más importantes de eventos adversos<sup>(278)</sup>.

Usando el tamaño del infarto medido con RMC como objetivo principal, *Thiele et al*<sup>(10)</sup> demostraron la utilidad de la administración intracoronaria de abciximab versus intravenosa en un estudio aleatorizado de fase II de 144 pacientes con IAMCEST. La administración intracoronaria se asoció con una reducción en el tamaño del infarto (15.1% [RIQ 6.1% a 25.2%] vs 23.4% [RIQ 13.6% a 33.2%];  $p = 0.01$ ). Basado en estos hallazgos, los investigadores diseñaron el estudio AIDA STEMI<sup>(13)</sup> de fase III, de 2.065 pacientes, para valorar el beneficio clínico. Sin embargo, no se pudo demostrar un beneficio de la administración intracoronaria vs la intravenosa a los 90 días (7,0% vs 7,6%; odds ratio [OR] 0,91; 95% CI 0.64 a 1.28;  $p = 0.58$ ). El subestudio AIDA STEMI CMR<sup>(232)</sup> no mostró diferencias en el tamaño del infarto.

Así en el estudio INFUSE AMI<sup>(36)</sup>, los pacientes aleatorizados a la rama de administración intracoronaria comparados con los que no se administró tuvo una reducción significativa en el tamaño del infarto a los 30 días (mediana, 15.1%; [RIQ], 6,8%-22,7%;  $n = 181$ , vs 17,9% [RIQ, 10,3%-25,4%];  $n = 172$ ;  $P = 0,03$ ).

*Por tanto, en nuestro estudio no hemos encontrado diferencias entre los grupos, con una tendencia a un menor tamaño del infarto en el grupo II, esto podría estar influido por el pequeño tamaño muestral de nuestro estudio si lo comparamos con los estudios anteriormente mencionados.*

Hemos hecho un subanálisis por arteria responsable del infarto, y como podríamos esperar el tamaño del infarto es mayor cuando es la arteria decendente anterior la responsable del evento, comparado con la arteria circunfleja y la arteria coronaria derecha. Sin embargo, dentro del subgrupo de pacientes con infarto de localización anterior, tampoco se observaron

diferencias estadísticamente significativas ni en el tamaño del infarto ni en la obstrucción microvascular en los tres grupos de actuación.

#### Obstrucción microvascular.

El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluado también mediante la valoración de la obstrucción microvascular obtenida en el estudio de la RMC. Al igual que ha ocurrido con el tamaño del infarto, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la obstrucción microvascular precoz ni tardía en los tres grupos de actuación.

En la misma línea que el tamaño del infarto, el grupo II es el que ha presentado una menor obstrucción microvascular, seguido del grupo I y el que peor el grupo III, de cualquier forma no significativa.

Hemos evaluado tanto la OMV precoz como tardía en relación al %VI. La OMV precoz es ligeramente superior 3,3% [RIQ 0-9] a la tardía 2,9% [RIQ 0-8,7], no existiendo diferencias estadísticas significativas entre la OMV precoz y la tardía entre los grupos.

Un estudio comparó estas dos técnicas y halló una concordancia del 92%. El metaanálisis publicado por *Hamirani et al* <sup>(269)</sup> concluyó que tanto la OMV precoz como tardía se asociaba a FEVI más baja, volúmenes ventriculares mayores en la fase basal del infarto, y un mayor remodelado adverso al seguimiento, siendo la OMV tardía la que se asociaba con más fuerza a eventos MACE, mortalidad cardíaca, infarto recurrente y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

*Wu et al* (279) concluyó que la OMV precoz era un predictor de eventos adversos clínicos, más que la FEVI y los volúmenes ventriculares.

Hoy en día, no está claro si es el tamaño del infarto o es la OMV el predictor más importante de eventos adversos y remodelado ventricular, existiendo diferencias entre los estudios, como

así lo demuestra un reciente metaanálisis<sup>(280)</sup>. En este estudio, de 1.025 pacientes, los autores encontraron que la OMV estaba presente en más del 50% de los pacientes sometidos a revascularización y que ésta fue superior al tamaño del infarto y la función ventricular como predictor de eventos MACE.

La causa del efecto deletéreo de la OMV es todavía especulativo. *Baks et al*<sup>(266)</sup>, demostraron que la presencia de OMV en segmentos disquinéticos se asociaba con un mayor adelgazamiento del miocardio al seguimiento, que aquellos segmentos que no tenían OMV. *Nijveldt et al*<sup>(322)</sup> encontró que una proporción significativa de pacientes con OMV desarrollaba un aumento significativo en los volúmenes telediastólicos, con ausencia de mejora en la FEVI, mientras que los pacientes sin OMV mostraron una mejoría en la función ventricular a los 4 meses de seguimiento. Por tanto, sugiere una relación importante entre la OMV y el remodelado ventricular que potencialmente podría resultar en insuficiencia cardíaca, utilizado como evento MACE.

Por tanto, como ya se ha comentado, la revascularización de la ARI no lleva implícito la adecuada reperusión del miocardio, de hecho, con una incidencia mayor del 50%, los pacientes que alcanzan un flujo TIMI III tras el procedimiento de angioplastia primaria, tienen OMV en el estudio de la RMC, siendo un indicador del estado de la microcirculación coronaria. Por tanto, la OMV sería un buen predictor y nos diría que pacientes necesitan de más estudios, realizar un screening de arritmias y un mayor seguimiento, mediante ecocardiografía o RMC, para potencialmente identificar a un grupo de pacientes de alto riesgo para muerte cardíaca. Por lo comentado anteriormente, este parámetro también es útil para evaluar, como en el estudio llevado a cabo por nosotros, nuevas estrategias farmacológicas o no farmacológicas en el seno del infarto agudo de miocardio.

Area en riesgo y miocardio salvable.

En nuestro estudio ni el porcentaje de área en riesgo ni el índice de miocardio salvable mostró diferencias entre los grupos de actuación.

La RMC nos permite valorar el edema miocárdico, que es una consecuencia natural del infarto e incluye tanto el daño irreversible como el miocardio potencialmente salvable. El área en riesgo es definido como un área de daño miocárdico potencialmente reversible, que está sometido a una ausencia total de flujo durante la oclusión de la arteria <sup>(258)</sup>. El miocardio salvable es definido como la diferencia entre el área en riesgo y el tamaño del infarto. Son varios los estudios que demuestran la importancia del miocardio salvable como predictor de eventos adversos <sup>(264,281)</sup>.

En un estudio de 208 pacientes consecutivos con IAMCEST en los que se evaluaron el valor pronóstico del miocardio salvable, se objetivó un menor número de eventos adversos cardiovasculares en el grupo con mayor miocardio salvable ( $p < 0,001$ ) <sup>(39)</sup>.

Sin embargo, hoy en día todavía no está estandarizado la forma de cuantificación del edema, ya que se puede obtener a través de varias secuencias potenciadas en T2, así como a través de las nuevas secuencias de T1 y T2 mapping que nos ayudan también a la cuantificación del edema. Esto repercute en el cálculo del miocardio salvable, por lo que hace difícil comparar estudios entre sí y poder determinar el verdadero papel y valor pronóstico de estos dos parámetros. Aunque para un futuro sería una medida ideal, porque nos indicaría que cantidad de miocardio podríamos ayudar a recuperar en cada paciente. Esto hace necesario, primero estandarizar la técnica y en segundo lugar, realizar estudios aleatorizados, si pudiera ser, mejor estudios multicéntricos, que nos dijeran el verdadero papel de estas secuencias.

#### Resolución del segmento ST.

En nuestro estudio se observó una asociación significativa entre el tamaño del infarto (%VI) y la resolución del segmento ST (%RES), como podríamos esperar, porque los infartos con un

menor tamaño, son los que se esperan que hayan tenido una mejor resolución del ST basalmente.

En el análisis por subgrupos realizado, se observó que en el grupo con resolución completa, >70%, no se observaron diferencias entre las formas de administración del abciximab,  $P=0,512$ . Sin embargo, en el grupo de resolución < 30% y entre el 30-70%, si se observaron diferencias en el tamaño del infarto. En el grupo con una resolución del ST < 30 %, que representaba el 8,6% de la muestra (n=13 pacientes), se observó una diferencia estadísticamente significativa en el tamaño del infarto (%VI), no así, en la obstrucción microvascular. Son pocos casos, pero si es importante remarcar que la administración posterior a la lesión (grupo III) se relaciona de forma estadística con un mayor tamaño del infarto (%VI) con respecto a los otros dos grupos.

En el grupo con una resolución entre el 30-70%, con n= 62 pacientes, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el tamaño del infarto (%VI), de forma que, el grupo II es el que más se asocia a un menor tamaño del infarto (%VI) en fase aguda y con significación con respecto al grupo I pero no al III.

La resolución del ST después de la terapia de reperfusión en el infarto agudo de miocardio se ha correlacionado con el pronóstico en este grupo de pacientes. Como ya se ha dicho la restauración del flujo coronario no es sinónimo de una adecuada reperfusión en el IAMCEST. Esto se puede manifestar con una elevación del ST persistente o una resolución incompleta. La ausencia de resolución del segmento ST o su resolución incompleta es un fuerte predictor de empeoramiento de la función ventricular y eventos adversos<sup>(162-164)</sup>.

El ECG es un método de valoración rápido, sencillo y ampliamente disponible. La resolución del segmento ST es útil para predecir la permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto y, por lo tanto, la reperfusión epicárdica, pero su relación con el estado de la microcirculación continúa sin estar claro.

En estudios como el INFUSE AMI, en el que se evaluó como objetivo secundario el %RES, como marcador de reperfusión precoz, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p=0,37$ ), aunque si se observó de forma significativa, un menor tamaño del infarto en el grupo de administración intracoronaria.

#### Marcadores de daño miocárdico.

En nuestro estudio hemos visto una buena correlación entre los marcadores de daño miocárdico, troponina I y CK con respecto al tamaño del infarto ( $r=0,699$  y  $r=0,707$ , respectivamente;  $p<0,0001$  en ambos). De forma que, a mayor CK y troponina I pico, mayor tamaño del infarto.

Los marcadores de daño miocárdico son analizados en el seno del IAMCEST para confirmar la presencia de un evento agudo, cuando existen dudas; son buenos predictores de eventos clínicos en pacientes con IAMCEST tratados con ICP<sup>(95)</sup>; y en ensayos clínicos se utilizan para estimar la extensión de la necrosis.

Estudios previos han mostrado una correlación entre los marcadores de daño miocárdico y el tamaño del infarto, bien evaluado mediante SPECT o RMC<sup>(96-98)</sup>. *Byrne et al* analizó una cohorte de 1.200 pacientes sometidos a ICP primaria, con un estudio de SPECT antes del alta y tras un año de seguimiento. Tanto el pico de CK y troponina I, mostraron una moderada, pero significativa correlación con el tamaño del infarto<sup>(98)</sup>. *Rakowski et al*, valoraron la determinación de CK (seriada y valor máximo), determinando que era un buen predictor del tamaño del infarto y de la función ventricular en un seguimiento hecho a seis meses en pacientes con IAMCEST<sup>(96)</sup>. En el estudio de *Chia et al*, tanto los valores pico de la CPK y troponina I, seriados y el valor pico se correlacionaron de forma significativa con el tamaño del infarto y la función ventricular. El tamaño del infarto se estimó con SPECT a los 5 y 30 días<sup>(97)</sup>.

Estos resultados enfatizan la importancia de la determinación de estos marcadores en el seno del IAMCEST.

#### **VI.C. HALLAZGOS EN EL SEGUIMIENTO A 6 MESES.**

A los 6 meses de seguimiento, con una media de  $6,3 \pm 0,8$  meses, se hizo un control de resonancia a 83 pacientes (54,2%) de los 153 pacientes evaluados en la fase basal. Si los agrupamos por grupo de actuación, fueron 24 pacientes (28,9%) del grupo I, 32 pacientes (38,6%) del grupo II, y 27 pacientes (32,5%) del grupo III. Las pérdidas fueron equiparables en los tres grupos.

Dos fueron las causas de las pérdidas, en primer lugar, nuestro hospital, es centro de referencia de ICP primaria, esto hace que recibamos pacientes de zonas geográficas alejadas, que después pasan a ser seguidos en sus centros de referencia. En segundo lugar, la resonancia magnética cardíaca es una técnica muy específica, que requiere un tiempo prolongado de máquina. Hoy en día son múltiples sus aplicaciones, por lo que las indicaciones y el número de peticiones han aumentado mucho, no acorde con el aumento de los recursos, lo que nos hizo limitar el número de pacientes a los que se les hizo seguimiento a los 6 meses. A pesar de las pérdidas, por todo lo anteriormente mencionado, los tres grupos de actuación fueron homogéneos (24 pacientes se perdieron en el grupo I, 17 pacientes en el grupo II y 25 en el grupo III). Es importante remarcar que las características basales de los pacientes a los que se les hizo resonancia, donde se incluía los datos del infarto y del intervencionismo, no presentaron diferencias significativas entre los grupos, por lo que aunque las pérdidas podría ser un sesgo, este queda más limitado al ser pérdidas homogéneas en los tres grupos, siendo grupos sin diferencias entre los mismos.

La realización de un estudio control a los 6 meses tiene como objetivo principal el tener una perspectiva a largo plazo que nos permita confirmar o descartar los efectos observados en la resonancia realizada de forma basal. La resonancia se repitió a los 6 meses, porque los estudios han demostrado que el remodelado del infarto se completa en este tiempo <sup>(323)</sup>.

El momento de realización del estudio control es muy variable según los estudios, así hay estudios con resonancias de control realizadas al mes, a los tres meses, a los 6 meses o al año, no habiendo consenso en el momento de vigilancia de estos pacientes. En un artículo reciente publicado por *Bainey et al*, recomiendan realizar el seguimiento, cuando sea posible, para una subsecuente evaluación en la fase crónica a los tres meses, pero sin existir unas recomendaciones estandarizadas <sup>(324)</sup>. En un estudio realizado por *Ripa et al* <sup>(325)</sup>, se evaluó el curso natural de los parámetros medidos en la resonancia, básicamente, al mes y a los 6 meses. Los mayores cambios se objetivaron en el primer mes (lo que indica que las mediciones basales no deben superar este tiempo), mientras que entre el primer y el 6 mes no hubo diferencias significativas, de forma que el tamaño del infarto disminuyó en un mes ( $P = 0,01$ ) y no cambió entre el primer y el sexto mes ( $P = 0,5$ ).

Al igual que ocurría con el momento de realizar el estudio de resonancia basal, sería necesario estandarizar el momento de realizar el estudio control.

#### Función sistólica de VI y volúmenes ventriculares en el seguimiento.

En nuestro estudio al comparar la FEVI basal con la registrada los 6 meses, se observó un aumento en los tres grupos de actuación, sin llegar a ser significativo, con un mayor aumento en el grupo I, seguido del grupo II. Grupo I: mediana 5,9% [RIQ 3,2%-8,9%]; grupo II: mediana 5,3% [RIQ 2,2%-9,1%]; grupo III: mediana 4,7% [RIQ -0,35% a 10,6%];  $p=0,328$ .

Atendiendo al remodelado ventricular, evaluado mediante los volúmenes ventriculares telediastólicos basal comparado con los 6 meses, observamos en nuestros datos un aumento

del 11% en el grupo I, del 4,7% en el grupo II y del 9,5% en el grupo III, es decir, el que menos remodelado ventricular ha presentado es el del grupo II. Tanto el grupo I como el III presentaban diferencias significativas en el aumento de los volúmenes.

Esto podría ir a favor de un mayor remodelado en el grupo I y III. Así el grupo III, es el que ha experimentado un menor incremento en la FEVI y un mayor remodelado, evaluado con los volúmenes telediastólicos.

La FEVI medida de forma muy precoz después del IAM es un predictor imperfecto de la recuperación tardía de la función ventricular: una función sistólica normal en el momento del evento agudo podría disminuir en la evolución<sup>(70)</sup>, probablemente debido a la desaparición de los mecanismos compensatorios iniciales y al remodelado ventricular que acontece. También puede ocurrir que una función sistólica normal basal, después aparezca como disminuida, esto está en relación a la combinación de la asociación entre miocardio aturdido y necrosis irreversible.

El remodelado ventricular es un proceso heterogéneo, progresivo, difícil de predecir y teóricamente dependiente del tamaño del infarto y del territorio aturdido y del éxito de la reperfusión<sup>(326,327)</sup>. Comienza inmediatamente después del evento agudo y puede conllevar en la fase crónica a insuficiencia cardíaca crónica. Se caracteriza por una dilatación de las cavidades, el cual resulta en una alteración de las propiedades de la zona no infartada. Se considera que el remodelado ventricular es un determinante principal de supervivencia después del IAM y se ha asociado con el pronóstico clínico<sup>(328)</sup>.

El seguimiento realizado entre los 3-6 meses después del evento agudo, nos ayuda a la evaluación del remodelado adverso ventricular<sup>(2)</sup>. El remodelado normalmente conlleva un aumento de los volúmenes telediastólicos (VTD VI) y telesistólicos. Aunque la definición de remodelado ventricular tras un infarto no está totalmente establecida, un aumento del VTD VI

≥20% comparado con el basal es normalmente utilizado <sup>(255,256)</sup>. *Bolognese et al* <sup>(255)</sup> sugirió que la presencia de OMV era un importante predictor de remodelado y marcador pronóstico en pacientes con revascularización exitosa.

#### Tamaño del infarto en el seguimiento.

En nuestro estudio observamos una reducción significativa del tamaño del infarto (%VI), expresado en mediana, del 19,2% basal vs 10,8% a los 6 meses;  $p < 0,0001$ . En todos los grupos se confirmó el descenso en el tamaño del infarto de forma significativa, como cabría esperar.

Sin embargo, al estudiar la diferencia de este cambio en el tamaño del infarto (%VI) entre los grupos, se observa que no es significativo, aunque en los grupos II y III la diferencia en el cambio en el tamaño del infarto es mayor: grupo I (4,2%), grupo II (6,5%) y grupo III (7,2%).

Por último comentar, como es llamativo, que al estudiar la relación entre la resolución del segmento ST con el tamaño del infarto a los 6 meses, el tamaño del infarto en el grupo con una resolución del ST < 30%, presenta un porcentaje de tamaño del infarto (25,4%) mayor que basalmente (20,9%). Podría ser así, o también podría deberse al número escaso de pacientes, 13 en la fase basal y sólo 6 en el seguimiento. Pero atendiendo a estos datos, una resolución ausente del ECG basal resulta en ausencia de mejora del tamaño del infarto. Sin embargo, en los otros dos grupos, resolución del segmento ST entre 30-70% y mayor del 70%, si que se objetiva un descenso en el tamaño del infarto con respecto al basal.

La evolución de la función ventricular y del tamaño del infarto después de los primeros meses del infarto se ha descrito con técnicas volumétricas. En un estudio realizado por *Ingkanisorn et al*, en el que se evaluó en la FEVI y el tamaño del infarto basal y a los 2 meses, se objetivó un aumento del 5% en la FEVI y un descenso en el tamaño del infarto en un 34% <sup>(329)</sup>. En otro estudio, *Baks et al*, describieron un descenso del 31% en el tamaño del infarto entre el estudio

realizado basal y a los 5 meses <sup>(266)</sup>. Uno de los problemas de estos estudios fue el número pequeño de pacientes (<30) que formaban la muestra.

Como se comentó previamente, hay dudas de si el realce tardío, medido en la fase precoz de un infarto, puede sobreestimar el tamaño del infarto, debido a la presencia del edema, aunque este tema está aún en discusión, y sigue siendo la medida del tamaño del infarto medido basalmente el utilizado como objetivo en los ensayos clínicos.

#### Evolución clínica.

Se realizó un primer seguimiento clínico con una media de 13,6±10,5 meses con respecto al episodio de IAM. De los 153 pacientes a 142 pacientes se les pudo realizar el seguimiento (92,8%). Las pérdidas han sido debidas a que nuestro Hospital es centro de referencia para la realización de angioplastia primaria, recibiendo pacientes de otras áreas sanitarias, pertenecientes a diferentes áreas geográficas.

En relación a los eventos ocurridos, no hubo ninguna muerte de origen cardiaca, y una de origen no cardíaco por sepsis no relacionada con la hospitalización. Hubo un episodio de reinfarto (en el grupo I), un episodio de ACVA (en el grupo III), un episodio de angina inestable en el grupo I y en el III y 1 episodio de angina estable en el II. Dos episodios de ICC, uno en el grupo I y otro en el grupo II. A seis pacientes se les implantaron DAI, dos en el grupo I, uno en el grupo II y tres en el grupo III. A cinco pacientes se les realizó nueva revascularización de la arteria no responsable del infarto, por progresión de la enfermedad, dos de ellos fueron derivados a cirugía de revascularización por afectación del tronco coronario izquierdo. Cuatro pacientes ingresaron en Cardiología por otras causas. Cinco pacientes ingresaron en otros servicios por causas diversas. No se observaron diferencias en los eventos entre los grupos.

Cabe destacar que en el período de seguimiento antes mencionado no hubo ningún evento de trombosis del *stent*, esto podría estar influido porque todos los pacientes fueron tratados con

implantación de *stent* farmacoactivo. Todas las nuevas revascularizaciones, se indicaron en localizaciones diferentes a la arteria responsable del infarto.

A cinco de los seis pacientes a los que se implantó desfibrilador automático implantable fue por prevención primaria de muerte súbita. El otro paciente, ingresó por síncope y se realizó estudio electrofisiológico.

Sin embargo, dado el bajo número de eventos acontecidos, y con ello ningún episodio de mortalidad, sería arriesgado sacar conclusiones en relación al pronóstico clínico en esta muestra de pacientes. Otro de los hechos que ha podido influir es que es una población clasificada de bajo riesgo, por lo que al igual que ha ocurrido en otros estudios clínicos puede llegar a ser un sesgo para una adecuada interpretación del impacto pronóstico.

#### **VI.D. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

Las limitaciones del estudio podrían limitar la aplicabilidad de los hallazgos en la rutina clínica.

- 1) Es una muestra con unos criterios de inclusión estrictos en relación a la edad y al estado hemodinámico del paciente. En relación a la edad, nosotros limitamos el estudio a pacientes con edad inferior a 75 años, lo que, por una parte hace que la muestra presente una edad media ligeramente inferior al de otros estudios similares y que probablemente presente menor comorbilidad. En relación al estado hemodinámico, limitamos el estudio a pacientes con clase Killip I y II, por la dificultad de realizar el estudio de RMC a pacientes inestables o con insuficiencia cardíaca.
- 2) El tamaño muestral calculado previo a la realización del estudio fue de 186 pacientes, y nuestro estudio se detuvo en 167 pacientes por la gran lentitud para el reclutamiento y la limitación en el número de estudios de RMC semanales. A pesar de ello, las

muestras fueron homogéneas y no presentaron diferencias significativas ni en el número de pacientes pertenecientes a cada grupo ni en las características basales, que son muy similares al de otros estudios con perfil similar. Esto podría hacernos ver, o bien que los resultados obtenidos, donde no se observan diferencias en el tamaño del infarto entre los tres grupos de actuación son reales, o bien abre un camino a la realización de nuevos estudios, con mayor número de pacientes, que intenten esclarecer la repercusión de las diferentes estrategias de administración de abciximab intracoronario. En el pasado, fueron muchos los estudios necesarios para demostrar la eficacia de ciertas terapias en Cardiología, como los agentes fibrinolíticos, y tratamientos farmacológicos, tales con los beta-bloqueantes, clopidogrel o los nuevos antiagregantes. Por lo que sería necesario el desarrollo de nuevos estudios, si es posible multicéntricos, con metodologías similares para poder comparar los hallazgos y valorar su verdadera implicación pronóstica.

- 3) El bajo número de eventos clínicos hallados junto con la nula mortalidad está en relación con la población de muy bajo riesgo elegida, además el tamaño muestral no estaba diseñado para comprobar diferencias en mortalidad. Esta baja mortalidad se ha encontrado previamente en estudios con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa cuando se administraban a poblaciones de muy bajo riesgo (Estudio ADMIRAL). Por lo que sería atrevido extraer conclusiones en relación al pronóstico.
- 4) En nuestro estudio no hubo enmascaramiento, ya que los cardiólogos intervencionistas sabían el protocolo a realizar, pero es una condición lógica ya que es obligado, porque el protocolo era intervencionista-dependiente. En el análisis de los datos mediante RMC sí se desconocía el protocolo de actuación.

- 5) En relación al estudio de resonancia cardíaca, se midió con exactitud el tamaño del infarto y la obstrucción microvascular, aunque serían necesarios protocolos estandarizados para saber exactamente la desviación estándar del miocardio infartado para considerarlo como tal, ya que en la fase aguda tiene un importante componente edematoso, lo que a veces puede sobreestimar el tamaño del infarto. A pesar de esto, en la mayoría de los protocolos donde se valora el tamaño del infarto realizan el estudio con RMC en los primeros días tras el IAM como nosotros. En relación al área en riesgo y por tanto al miocardio salvable es necesario una estandarización de los protocolos, que nos digan que secuencias utilizar, ya que a día de hoy todavía no hay consenso.
  
- 6) Los pacientes con claustrofobia fue un criterio de exclusión, pero a pesar de ello, 14 pacientes entraron dentro del estudio y en el momento en el que debía realizarse la RMC, no se pudo hacer por la ansiedad generada.
  
- 7) No podemos descartar cierto sesgo de selección de los pacientes por el cardiólogo intervencionista. Los pacientes con anatomías complejas, cuadro clínico más inestable, momento de la ICP primaria (noche, vacaciones, etc...) siguiendo el criterio de anatomía no adecuada para el operador, eran desestimados.

## **VI.E. PERSPECTIVAS FUTURAS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA Y DE LAS NUEVAS TERAPIAS.**

### Resonancia magnética cardíaca.

La resonancia magnética es la técnica de imagen aplicada a la medicina de mayor expansión en los últimos años, con un papel emergente en nuestros días. Uno de los campos con importante aplicación es el de la Cardiología, al ser una técnica que ofrece una alta resolución temporo-espacial, y alta capacidad de contraste entre tejidos blandos. Gracias a esta técnica nos ha permitido una mejor evaluación clínica de las enfermedades cardiovasculares.

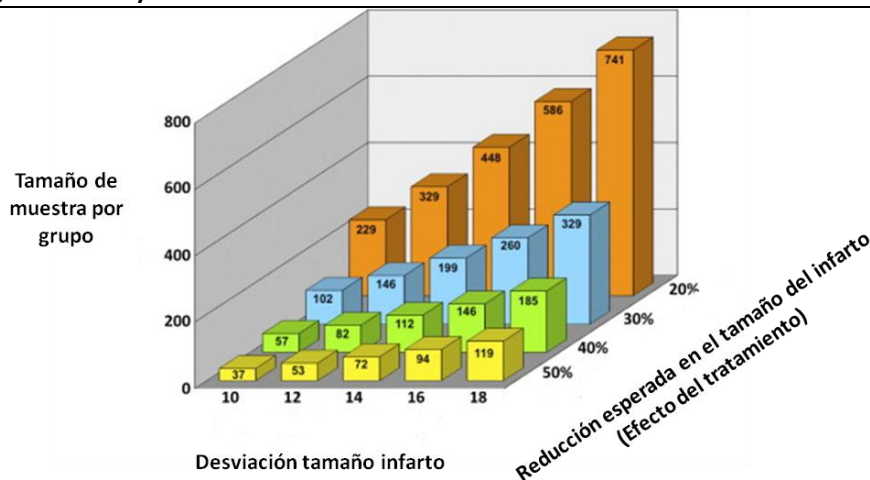
Como vimos en la introducción, la RMC es una técnica en auge tanto en la cardiopatía isquémica crónica, como en la aguda, con importantes aportaciones en la fase post-IAM (diagnóstico, detección de complicaciones, diagnóstico diferencial con otras miocardiopatías, valoración pronóstica, entre otras indicaciones).

El objetivo final de una nueva terapia en el seno de un IAM es conseguir limitar el tamaño del infarto, detener la progresión de la necrosis, optimizar el miocardio salvable y con todo ello mejorar el pronóstico, con una reducción de la mortalidad. Como ya hemos comentado, el tratamiento en la fase aguda es bastante efectivo, por tanto, demostrar una mayor reducción en la mortalidad con tratamientos novedosos es difícil y necesita estudios con importante población de estudio. Esto ha limitado el número de tratamientos que pueden ser evaluados. La RMC, gracias a su exactitud diagnóstica, su alta resolución, su baja variabilidad y su alta reproducibilidad se ha convertido en una técnica de imagen ideal, entre otras razones por:

- 1) Permitir una reducción en el tamaño muestral para demostrar o rechazar una hipótesis (ver figura 34).
- 2) Permitir efectuar en una sola sesión una evaluación completa de una amplia gama de índices, como la función ventricular, los volúmenes ventriculares, el tamaño del

infarto, la obstrucción microvascular, el miocardio salvable o la hemorragia intramiocárdica. Estos marcadores, especialmente el tamaño del infarto y la obstrucción microvascular se han convertido en unos excelentes objetivos, principalmente en ensayos clínicos que pretendan estudiar la eficacia de las diferentes estrategias de reperfusión.

**Figura 34: Tamaño de muestra por grupo dependiendo de la desviación estándar esperada del tamaño del infarto y los cambios esperados con el efecto del tratamiento (Tomado de Kim et al, JACC 2010).**



De forma que, el tamaño del infarto medido por RMC se ha convertido en un criterio atractivo para los ensayos clínicos porque es útil en el screening inicial de estudios para testar si una nueva terapia es biológicamente activa, nos puede servir como objetivo en la fase II para testar su eficacia y/o seguridad y valorar sus implicaciones pronósticas. De ahí que numerosos estudios, como el nuestro, utilicen el tamaño del infarto como indicador de la eficacia de la intervención elegida.

Los estudios más recientes van a favor que el tamaño del infarto y especialmente la OMV aumentan la información pronóstica a los score de riesgo clínicos y a la FEVI para la predicción de MACE y que la OMV es un predictor potente de eventos clínicos.

Otro de los puntos de interés, es la estratificación pronóstica de los pacientes tras un IAM, porque nos ayudaría a identificar aquellos pacientes con mayor riesgo a desarrollar un remodelado adverso, y con ello a tener mayor probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca y un aumento de la mortalidad, pudiendo actuar sobre los mismos para impedir que tales acontecimientos lleguen a ocurrir, de ahí la importancia de futuros avances en la estratificación del riesgo.

La literatura actual está limitada por estudios de un solo centro, con muestras pequeñas, que usan una variedad de técnicas de imagen a diferentes tiempos después del infarto, lo que hace difícil su comparación. Sería necesario un estudio multicéntrico o registro con criterios de inclusión controlados, metodología controlada y tiempo establecido desde el infarto para una mejor valoración del impacto del tamaño del infarto y de la OMV en el remodelado ventricular y MACE, para poder confirmar los hallazgos observados en estudios recientes. Futuros avances en las secuencias de RMC mejorarían la cuantificación de la OMV y del miocardio salvable, siendo necesario una estandarización de las mismas.

Por tanto, el principal problema es que es una técnica cara comparada a otras técnicas de imagen, que requiere profesionales cualificados y un tiempo de máquina prolongado, esto unido a las múltiples indicaciones que tiene hoy en día la realización de un estudio de resonancia cardíaca, hace que sean pocos centros los que se puedan dedicar a estudios de investigación. De cualquier forma, a día de hoy podemos decir que la RMC es una técnica validada para estudiar nuevas terapias para predecir y reducir, entre otros el daño por reperfusión y probablemente se convierta en un futuro en una técnica universal, como en el pasado ocurrió con otras.

Nuevas terapias.

Son muchos los campos que están abiertos en el seno del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, en base a que es necesario una mejora no sólo en la mortalidad de estos pacientes sino también en el pronóstico, entendiendo como tal una mejora en la calidad de vida y poder disminuir los índices de insuficiencia cardíaca congestiva y deterioro funcional que acontece en muchas ocasiones. Esto conlleva un gasto para la sociedad porque son necesarias medidas, como la implantación de dispositivos tales como desfibriladores automáticos implantables, sistemas de resincronización, sin contar los gastos que supone los reingresos reiterativos de esta población, bien por reintervenciones, bien por deterioro clínico.

En base a esto es necesario una estratificación del riesgo, es decir conocer en primer lugar, que población es la que más se beneficiaría de las nuevas técnicas, aunque para ello sea necesario probar inicialmente en poblaciones generales y después ya ir acercándonos a la población diana.

Hoy en día se han alcanzado grandes metas que han conllevado un menor tiempo de isquemia, gracias a la insistencia en la mejora de los tiempos de reperfusión y a la mejora en la angioplastia primaria. Sin embargo, hay un gran reto por delante, que es el daño por reperfusión, con unos mecanismos complejos, que han abierto nuevos caminos en búsqueda de aquellas terapias que pudieran mejorar el daño por reperfusión y con ello reducir el fenómeno de “no reflow”. El objetivo, no sería sólo el de la apertura de la ARI, sino también conseguir restaurar el daño en la microcirculación y la perfusión tisular, esto parece ser la clave y determinante del tamaño final del infarto.

Como hemos visto en la exposición, existen muchas lagunas todavía por resolver en el camino del daño por reperfusión. De hecho, en relación a la terapia farmacológica con los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa sigue en debate su administración intravenosa frente a la

intracoronaria. Lo importante es actuar donde ocurre la microembolización, y de esta manera podríamos llegar a mejorar el pronóstico. Igualmente, sería necesario realizar más estudios, como por ejemplo podría resultar atractivo, la administración conjunta de un bolo intracoronario o incluso con administración local, concomitantemente con los nuevos inhibidores  $P_2Y_{12}$ , por obtener una rápida y efectiva inhibición de la agregación plaquetaria y minimizar los riesgos por sangrados. Lo que no se pone en duda, es que una gran evidencia ha sido acumulada de los beneficios de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en términos de prevención de trombosis del *stent* y beneficios en la mortalidad, especialmente entre los pacientes de alto riesgo.

En relación a los dispositivos de aspiración de trombo, no parece que aumenten las complicaciones, siempre y cuando se haga en un medio adecuado y con sistemas adecuados, y hay muchos estudios que han demostrado su utilidad, aunque como bien se ha comentado anteriormente, no está claro que población es la que más se beneficiaría de esta técnica. Los dispositivos de aspiración manual de trombo, probablemente continuarán siendo un tratamiento en el infarto, no sistemático, pero si probablemente en aquellos pacientes en los que no se consiga una recanalización adecuada del vaso por la persistencia de trombo intracoronario y como tratamiento inicial en aquellos casos en los que se pueda prever un alto riesgo de embolización distal o no reflujo.

Hay otros puntos de interés, que están en continúa actualidad y desarrollo, como la administración de sustancias farmacológicas, tales como la ciclosporina, que actuaría a nivel de la mitocondria, así como la terapia celular, con administración o bien intramiocárdica o bien intracoronaria. Así como el desarrollo de *stent* bioabsorbibles, con resultados actualmente prometedores.

Al igual, que se ha comentado son muchos los avances obtenidos, pero también mucho lo que nos queda por avanzar para poder llegar a decir con certeza que alguna de las medidas mencionadas anteriormente mejoran el tamaño del infarto y con ello el pronóstico de los pacientes.

Ahí radica la importancia, de que la medicina es una ciencia que está en continuo desarrollo, y a pesar que muchos de los estudios realizados hasta el momento nos han dado resultados no significativos, es necesario seguir indagando y estudiando, quizá con poblaciones mayores, con estudios multicéntricos que puedan llegar a tener más poder estadístico y poder dilucidar que estrategias son las más adecuadas y en que pacientes debemos llevarlas a cabo.

*En resumen, somos conscientes de las limitaciones del estudio, y unos resultados que sólo han mostrado escasas diferencias entre los grupos de intervención. Pero, también entendemos que la relevancia de la pregunta de investigación, en tanto mejorar una patología tan prevalente como el IAM, mediante métodos que buscan mejorar la microcirculación local en el seno de la permeabilización de la arteria, hace que la búsqueda de resultados tenga que ser una constante. Y que tal vez las tendencias en las diferencias encontradas, aunque no significativas, motiven que estos estudios continúen y nos planteemos aumentar el tamaño muestral y disminuir los grupos de intervención, entre otras intervenciones posibles.*

## **VII. CONCLUSIONES.**

---



1. El lugar de la administración del bolo intracoronario de abciximab (proximal a la lesión, antes de la apertura de la arteria o distal a la oclusión, una vez recanalizada la arteria) no ha mostrado diferencias significativas en relación al tamaño del infarto agudo de miocardio y la obstrucción microvascular evaluado durante el ingreso hospitalario mediante resonancia magnética cardiaca. Sin embargo, destacamos una tendencia a disminuir los valores de ambas variables en el grupo II.
2. La variación en el lugar de administración del bolo intracoronario de abciximab, una vez recanalizada la arteria, no muestra influencias estadísticamente significativas en los parámetros de función ventricular en la fase aguda aunque constatamos una mayor tendencia a permanecer más preservado en el grupo II.
3. En relación a la resolución del segmento ST a los 60 minutos del episodio de IAM durante la hospitalización motivada por el episodio de IAMCEST, se observa una relación estadísticamente significativa con el tamaño del infarto, presentando mayor tamaño con menor resolución. También se presenta una mayor tendencia de resolución del segmento ST en el grupo II.
4. Si observamos la evolución de los marcadores de daño miocárdico (pico troponina y CK) no observamos diferencias en los valores de los diferentes grupos, pero existe una tendencia a menores valores de daño cardíaco en el grupo II de forma constante sin alcanzar la significación.
5. La aplicación de abciximab durante el procedimiento no muestra efectos adversos significativos (reintervención, hemorragia) en ninguno de los tiempos de administración del abciximab, mostrando seguridad en su aplicación.
6. La valoración de la recuperación de miocardio a los 6 meses del episodio agudo de IAMCEST no muestra diferencias estadísticamente significativas, pero en casi todos los parámetros de recuperación (fracción de eyección, volúmenes telediastólicos) existe una tendencia a la mejoría sobre todo en el grupo II. Se pierden todas las tendencias y diferencias en el tamaño del infarto a los 6 meses.

7. Dadas las limitaciones del estudio, sobre todo a nivel de tamaño muestral con tres grupos de intervención, no hemos encontrado diferencias significativas en los parámetros clínicos, bioquímicos, electrocardiográficos y de resonancia magnética cardíaca durante el ingreso motivo del infarto y a los 6 meses evolutivos, pero existen tendencias que nos motivan a seguir esta línea de investigación y valorar la inclusión de más pacientes, reduciendo tal vez los grupos experimentales.

## **VIII. RESUMEN**

---



## **Angioplastia primaria optimizada: comparación de tres estrategias de administración de abciximab intracoronario y sus efectos sobre el tamaño del infarto valorado mediante resonancia magnética cardíaca.**

Se ha demostrado ampliamente que el intervencionismo coronario percutáneo (ICP), cuando está disponible de forma inmediata, es el tratamiento de elección del Síndrome Coronario Agudo con elevación del segmento ST (SCACEST). Existe suficiente evidencia para afirmar que la angioplastia primaria es superior a la trombolisis intravenosa consiguiendo un mayor grado de permeabilidad de la arteria, reduciendo el riesgo de reoclusión y de reinfarcto. Todos estos efectos se traducen en mejora de la supervivencia posiblemente por la reducción en el tamaño del infarto evitando el remodelado negativo <sup>(1,2)</sup>.

Durante las últimas tres décadas los estudios han demostrado el papel crítico de la reperfusión temprana, completa y mantenida de la arteria responsable del infarto (ARI) <sup>(3)</sup>. Sin embargo, a pesar de las nuevas técnicas en el ICP, las redes asistenciales con reducción en los tiempos de traslado y la generalización de la ICP primaria, la reducción de eventos cardiacos se han estancado <sup>(4)</sup>. La justificación de esta discordancia en los resultados puede estar en que la revascularización epicárdica (TIMI 3), que se consigue en más del 90% de los procedimientos, no es sinónimo de reperfusión miocárdica, que es adecuada sólo en un 50% de los casos <sup>(5-8)</sup>. Esta reperfusión inadecuada del miocardio isquémico podría ser causada por edema miocárdico, espasmo microvascular, pérdida de la integridad microvascular o la embolización de material trombótico y restos de placas hacia la microcirculación, entre otros <sup>(9)</sup>. Queda claro que en el tratamiento del infarto es tan importante mantener abierta la arteria de forma permanente como conseguir una perfusión miocárdica adecuada.

La mejoría de la perfusión de las arterias epicárdicas era evidente con la angioplastia convencional con balón. Cuando aparecieron los *stents* coronarios, la existencia de trombo

intracoronario en el infarto agudo de miocardio se consideraba una contraindicación para su utilización. Estudios ya clásicos demostraron su seguridad y eficacia a largo plazo en el mantenimiento de la perfusión epicárdica. Los *stent* liberadores de fármacos no tienen un mayor riesgo de trombosis respecto a los convencionales, con una reducción de eventos mayores cardíacos a largo plazo como se demuestra en los datos comunicados en el reciente Congreso Europeo de Cardiología sobre el seguimiento a 5 años de los pacientes incluidos en el estudio EXAMINATION <sup>(158)</sup>.

La utilización de nuevos dispositivos o administración de fármacos que pudieran mantener una adecuada reperfusión a nivel de la microcirculación, mejoraría la perfusión del miocardio y podría reducir aún más los eventos cardíacos tras el IAM. Esto ha conducido a la búsqueda de una mejora en el tratamiento farmacológico, entre otros, con los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (GP) <sup>(10-13)</sup> y al desarrollo de dispositivos específicos, como a través de la aspiración manual de trombos <sup>(14-17)</sup>. Sin embargo, a día de hoy son controvertidos los estudios existentes <sup>(11,13,18-20)</sup>. Otra de las técnicas utilizadas ha sido la del *stent* directo, sin previa dilatación con balón, para prevenir la fragmentación del trombo con embolismo distal a microcirculación. Se han diseñado *stent* recubiertos de malla (M-Guard ©) que utilizados cuando la carga trombótica es elevada consiguen reducir eventos en los 30 primeros días (MASTER) <sup>(330)</sup>.

Los dispositivos mecánicos para aspiración del trombo no fueron incorporados al mundo real por la complejidad y falta de seguridad. En la actualidad prácticamente sólo se utilizan los dispositivos con extracción manual por aspiración. De una manera sencilla se disminuye la carga trombótica de la arteria responsable del infarto con el fin de reducir la embolización distal, asegurar una perfusión miocárdica adecuada, reducir la obstrucción microvascular y el fenómeno de “*no reflow*”, para, de esta manera, potencialmente reducir el tamaño del infarto y el remodelado negativo y mejorar la función ventricular izquierda y el pronóstico de estos

pacientes. Sin embargo, a día de hoy los estudios son controvertidos. El estudio TAPAS <sup>(14)</sup> fue el primero y demostró mejores índices de reperfusión miocárdica. Sin embargo, hay otros estudios con trombectomía que han sido negativos, sin mejora en el tamaño del infarto ni en la fracción de eyección <sup>(151,152)</sup>. Estudios relevantes han sido el INFUSE-AMI, donde la aspiración del trombo no afectó al tamaño del infarto <sup>(36)</sup>, el estudio TASTE <sup>(18)</sup>, con 7.244 pacientes, donde la aspiración del trombo no ha mostrado una mejoría en la mortalidad a 30 días ni a un año. Recientemente, el estudio TOTAL <sup>(19)</sup>, con 10.732 pacientes, tampoco ha hallado que el uso sistemático de dispositivos de aspiración manual de trombo mejore el pronóstico a 6 meses de los pacientes con infarto agudo de miocardio. En resumen, este procedimiento es relativamente simple y en ninguno de los estudios el uso de dispositivos de aspiración manual de trombo se ha asociado a una mayor tasa de complicaciones coronarias, como disecciones o perforaciones. Pero a día de hoy ningún estudio justifica la utilización generalizada de estos dispositivos en el IAM, en las guías europeas y americanas su indicación es de tipo II para casos seleccionados con trombo evidente.

En relación a las terapias farmacológicas, son múltiples los estudios que se han realizado, muchos de ellos, unicéntricos y con un número limitado de pacientes lo que limita la validez de los resultados. El problema radica, en que el fenómeno contra el que se busca una solución, no tiene una única causa, sino que puede ser multifactorial y que su patogénesis es compleja, multifactorial y cada componente individual tiene diferente peso en cada paciente, como se ha comentado previamente. Debido a esto, probablemente no haya un único tratamiento que disminuya el daño por reperfusión, que evite la aparición del fenómeno de “*no reflow*” y la embolización distal. Prueba de la dificultad de encontrar un tratamiento adecuado, es que mientras el desarrollo de terapias para mejorar la perfusión epicárdica ha sido rápida y exitosa, el desarrollo de técnicas para reducir el daño miocárdico han sido en muchos casos infructuosas.

Entre las terapias farmacológicas se incluyen los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, la ciclosporina A, los moduladores de la glucosa, los betabloqueantes, la terapia celular, que están en investigación y otros que fueron prometedores en los estudios iniciales, pero no han tenido resultados exitosos como el nicorandil, el nitroprusiato, el nicardipino y el verapamil, así como la adenosina intravenosa <sup>(198-201)</sup>.

Dentro de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, se incluye el abciximab que es un inhibidor potente de la agregación plaquetaria, y que podría promover la disgregación de trombo fresco en altas concentraciones locales <sup>(21)</sup>, además de tener efectos antiinflamatorios <sup>(22,23)</sup>. La administración intravenosa de los GP en los pacientes con IAMCEST sometidos a ICP primaria demostró mejoría en el pronóstico, aunque la mayoría de los estudios se realizaron antes de las nuevas terapias antiagregantes <sup>(24-28)</sup>.

La administración intracoronaria de abciximab está basada en la hipótesis que la administración local ocupa un mayor número de receptores IIb/IIIa comparado con la administración intravenosa y por tanto, mejora la disgregación del trombo <sup>(29-32)</sup>. Por tanto, si se potencian los efectos locales antiinflamatorios del abciximab, el daño por reperfusión podría también ser minimizado y con ello, conseguir una mejora postprocedimiento del flujo coronario, perfusión miocárdica, miocardio salvable y de la función ventricular comparado con la administración sistémica o placebo <sup>(12,33-35)</sup>. Además, la administración intracoronaria no se ha asociado a mayor riesgo de sangrado ni de respuesta inmune respecto a la intravenosa <sup>(32)</sup>.

En el estudio multicéntrico, aleatorizado INFUSE-AMI en el que todos los pacientes fueron tratados con bivalirudina como anticoagulante y se aleatorizaron los pacientes 2:2 a recibir GP y tromboaspiración, se objetivó una mejoría del tamaño del infarto en el grupo de los GP, pero no en el grupo de la tromboaspiración <sup>(36)</sup>. Sin embargo, los estudios AIDA-STEMI <sup>(13)</sup> y CICERO

<sup>(11)</sup> no mostraron diferencias entre ambas vías de administración. En todos los estudios la inyección intracoronaria del bolus de abciximab se realizó antes de cruzar la guía.

El éxito de la reperfusión de las arterias epicárdicas puede ser valorado desde el punto de vista angiográfico por la escala TIMI <sup>(37)</sup> (rango entre 0, ausencia de reperfusión y 3, flujo en la porción distal del vaso) y por el grado de tinción miocárdica, “*myocardial blush grade*” en la angiografía <sup>(38)</sup> (0 para la ausencia de tinción o tinción mantenida, 1 poca tinción, 2 tinción pero menor que en arteria contralateral y 3 tinción igual que en arteria contralateral) como método para valorar la perfusión adecuada del miocardio. Puede también ser valorado de forma no invasiva por la resolución en la elevación del segmento-ST, por tomografía por emisión de positrones o mediante resonancia magnética cardíaca (RMC).

Hoy en día, la RMC es una técnica no invasiva y con una alta reproducibilidad que ha sido validada para estudiar nuevas terapias destinadas a predecir y reducir el daño por reperfusión, ya que nos permite una medición adecuada del tamaño del infarto, del área en riesgo y de la obstrucción microvascular. Su utilización para estos objetivos todavía deja de ser un procedimiento rutinario, por lo que su utilización en la valoración del daño otorga un valor añadido a cualquier procedimiento<sup>(9,39-42)</sup>.

En resumen, la mayoría de los estudios abogan a que la administración de abciximab mejora el pronóstico de los pacientes, al resultar en un menor tamaño del infarto, especialmente en pacientes de alto riesgo. De esta forma, si se pudiera aumentar la concentración local del fármaco en la porción distal de la arteria que es donde tiene lugar la microembolización y donde existe un déficit de la perfusión, podría disminuir el tamaño del infarto y con ello mejorar el pronóstico de los pacientes.

## **OBJETIVOS**

**Nuestra hipótesis de trabajo es que la administración intracoronaria de abciximab a través del catéter de aspiración distal a la zona ocluída podría reducir el tamaño del infarto cuantificado mediante resonancia magnética cardíaca.**

Nosotros hemos realizado un estudio experimental de intervención, prospectivo, unicéntrico y aleatorizado en pacientes con infarto agudo con elevación del segmento ST de menos de doce horas de evolución, con tres ramas:

- GRUPO I o administración proximal: Se inyectó el bolo intracoronario de abciximab (0,25 mg/kg) completo proximal a la oclusión (administración intracoronaria estándar).
- GRUPO II: Se inyectó la mitad del bolo intracoronario de abciximab (0,25 mg/kg) proximal a la lesión, antes de pasar la guía y la segunda mitad se inyectó a través del catéter de aspiración, distal a la zona ocluida.
- GRUPO III o administración distal a la lesión: Se inyectó el bolo completo de abciximab (0,25 mg/kg) distal a la lesión por el catéter de aspiración).

Posteriormente en todos los pacientes se administró una perfusión continua de abciximab de 0,125 µg/kg por vía intravenosa de mantenimiento durante 12 horas. A todos los pacientes se les realizó aspiración manual de trombo y se implantó *stent* farmacoactivo tipo Xience.

### **1.- OBJETIVO PRIMARIO.**

Determinar si el lugar de administración del bolo intracoronario de abciximab (proximal a la lesión, antes de la apertura de la arteria, o distal a la oclusión una vez recanalizada la arteria), influye en el tamaño del infarto y en la obstrucción microvascular, ambos expresados en gramos y como porcentaje del ventrículo izquierdo (%VI) evaluado durante el ingreso hospitalario determinado por resonancia magnética cardíaca.

### **2.- SECUNDARIO.**

2.1. Evaluar si la variación en el lugar de administración del bolo intracoronario de abciximab una vez recanalizada la arteria, podría influir en parámetros de función ventricular, respuesta electrocardiográfica de normalización del segmento ST y movilización de enzimas miocárdicas (CK y troponina pico) durante el episodio agudo del IAMCEST motivo del ingreso.

2.2. Evaluar si existen efectos adversos relacionados inmediatos con la forma de administración del abciximab (reintervención, hemorragia).

2.3. Valorar si el lugar de administración de abciximab intracoronario durante la angioplastia podría tener alguna influencia en la recuperación de miocardio a los 6 meses de producido el IAM, cuantificado mediante el tamaño del infarto, la función ventricular y los volúmenes ventriculares.

2.4. Determinar si existe algún parámetro clínico o de resonancia magnética que pudiera verse influido por la administración en diferente ubicación del abciximab durante la angioplastia.

En este estudio se evalúa la eficacia de la administración de abciximab en tres modalidades de administración durante su utilización intracoronaria en la fase aguda del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. La evolución de la intervención se establece mediante la valoración con resonancia magnética cardíaca en la fase aguda del infarto y a los 6 meses del episodio.

Los **criterios de inclusión** fueron: 1) inicio del dolor de menos de 12 horas; 2) elevación del segmento ST de al menos 0.1 mV en al menos dos derivaciones de los miembros o al menos 0.2 mV en dos o más derivaciones precordiales. Los **criterios de exclusión**: Shock cardiogénico; edad menor de 18 años o superior a 75 años; alergia a aspirina y/o clopidogrel; haber recibido previamente abciximab; comorbilidad que reduzca su esperanza de vida por debajo de los 6 meses; a criterio del operador, dificultad técnica por la anatomía coronaria para el paso del extractor de trombo; contraindicaciones para la realización de resonancia cardíaca como ser

portador de marcapasos, desfibrilador implantable, implantes intracraneales metálicos y claustrofobia.

## **RESULTADOS**

Entre el 10 de noviembre del 2009 y el 18 de mayo del 2013, 677 pacientes fueron admitidos con el diagnóstico IAM de menos de 12 horas de evolución para realización de angioplastia primaria. De ellos 167 pacientes cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión de nuestro estudio.

Tras la valoración inicial, e indicada la realización de angioplastia primaria se realizó la angioplastia, aleatorizando previamente a los pacientes a los tres grupos de estudio de acuerdo a la siguiente distribución: Grupo I: 57 pacientes (34,1%). Grupo II: 51 pacientes (30,5%). Grupo III: 59 pacientes (35,3%).

Durante su ingreso hospitalario, se realizó una resonancia magnética cardíaca a 153 pacientes (91,6%) con una media de de  $4,9 \pm 2,1$  días desde el IAM. 14 pacientes (8,4%) no pudieron realizar la prueba, las pérdidas fueron homogéneas en los tres grupos. La causa de la no realización de la resonancia magnética fue la claustrofobia en un 100% de los casos. A los 6 meses de su evolución, de los 153 pacientes evaluados en la primera resonancia magnética cardíaca, pudieron ser reevaluados 83 pacientes (54,2%).

Las características basales no han mostrado diferencias significativas entre los grupos. Destaca una edad media de  $56,4 \pm 9,9$  años y un alto porcentaje de factores de riesgo cardiovascular, con un índice de masa corporal mayor o igual a 25 (77,1%), hábito tabáquico (tabaquismo activo o exfumador), un 76,1%, hipertensión arterial (48,5%), dislipemia (38,9%) y diabetes mellitus (19,2%). En relación a la arteria responsable del infarto, fue la arteria descendente anterior la más prevalente (45,5%), seguida de la arteria coronaria derecha (37,7%) y la arteria circunfleja (16,8%). Todos los pacientes salvo uno presentaron un flujo TIMI 3 tras el

intervencionismo percutáneo. No hubo complicaciones hemorrágicas mayores ni reintervenciones.

En relación al tamaño del infarto basal (medido como %ventrículo izquierdo(VI)) no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, expresado como mediana [rango intercuartílico (RIQ)]: Grupo I, 18,3% [11,1%-31,4%]; Grupo II, 14,9% [10,9%-25,1%]; Grupo III, 20,9% [13,7%-26,4%];  $P = 0,179$ . Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la obstrucción microvascular (%VI), expresado como mediana [RIQ]: Grupo I, 2,2%(0%-8,9%); grupo II, 1,9%(0%-6,8%); grupo III, 3,6% (1,6%-9,3%);  $P = 0,421$ . Se evaluó también el área en riesgo ( $P= 0,313$ ) y el miocardio salvable ( $P=0,571$ ), sin diferencias entre los grupos. La arteria descendente anterior es la que mayor tamaño del infarto presenta (media  $\pm$  DE) (29,5 $\pm$ 17,2). No se observaron diferencias en el subgrupo de infarto anterior en relación al tamaño del infarto ( $P=0,701$ ) ni en la obstrucción microvascular ( $P=0,304$ ) por grupos.

Se evaluó también la reperusión a través del porcentaje de resolución del ST (<30% o ausente, entre 30-70% parcial, >70% completa). La resolución completa del segmento ST (%RES > 70%) se alcanzó en el grupo I en un 42,3%, en el grupo II en un 50% y en el grupo III en un 59,6%, sin diferencias entre los grupos. En el grupo de resolución < 30% y entre el 30-70%, si se observaron diferencias significativas en el tamaño del infarto por grupos. En el grupo con una resolución del ST < 30 %, (n=13 pacientes), tamaño del infarto (%VI)(mediana[RIQ]): Grupo I 15,4% [RIQ 12,5%-22,7%]; grupo II 21% [RIQ 20,5%-28,4%]; grupo III 39% [RIQ 34,3%-45,1%];  $p=0,016$ . La administración posterior a la lesión se asocia con un mayor tamaño del infarto. En el grupo con una resolución entre el 30-70%, con n= 62 pacientes, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el tamaño del infarto (%VI):Grupo I 25,7% [RIQ 17,2%-33,4%]; grupo II 14,2% [RIQ 9,6%-26,8%]; grupo III 23,8% [RIQ 15,1%-26,8%];  $p=0,017$ . El grupo II es el que más se asocia a un menor tamaño del infarto (%VI).

La correlación entre los marcadores de daño miocárdico, troponina I y CK con respecto al tamaño del infarto, expresado en gramos, durante el ingreso hospitalario fue buena ( $r=0,699$  y  $r=0,707$ , respectivamente;  $p<0,0001$  en ambos).

En el seguimiento por RMC realizado a los  $6,3\pm 0,8$  meses del IAM, existe una aceptable correlación lineal entre la función sistólica a los 6 meses y el tamaño del infarto (%VI) a los 6 meses ( $r= 0,660$ ;  $P<0,001$ ). Si comparamos cada paciente de forma basal y a los 6 meses, se observa una reducción significativa del tamaño del infarto (%VI), expresado en mediana [RIQ]:  $19,2\%$  [RIQ  $12\%-27,1\%$ ] vs  $10,8\%$  [RIQ  $6,3\%-16,8\%$ ];  $p<0,0001$ , que se mantiene en cada uno de los grupos. Pero, la diferencia del cambio en el tamaño del infarto (%VI) no es significativa, mediana [RIQ]:  $6,3\%$  [RIQ  $2,2\%-8,9\%$ ]; grupo I:  $4,2\%$  [RIQ  $2,8\%-7,3\%$ ]; grupo II:  $6,5\%$  [RIQ  $2,3\%-10,2\%$ ]; grupo III:  $7,2\%$  [RIQ  $1,1\%-9,9\%$ ];  $P=0,328$ . En relación a la función ventricular, tampoco se observan diferencias entre los grupos: mediana [RIQ]: grupo I:  $5,9\%$  [RIQ  $3,2\%-8,9\%$ ]; grupo II:  $5,3\%$  [RIQ  $2,2\%-9,1\%$ ]; grupo III:  $4,7\%$  [RIQ  $0,35\%$  a  $10,6\%$ ];  $P=0,328$ . En relación al remodelado ventricular evaluado con los volúmenes ventriculares telediastólicos basal comparado con los 6 meses, observamos en nuestros datos un aumento del  $11\%$  en el grupo I, del  $4,7\%$  en el grupo II y del  $9,5\%$  en el grupo III.

Se realizó un seguimiento clínico con una media de  $13,6\pm 10,5$  meses con respecto al episodio de IAM. De los 153 pacientes a 142 pacientes se les pudo realizar el seguimiento ( $92,8\%$ ). No hubo ningún episodio de muerte cardíaca ni reinfarto. Hubo dos episodios de insuficiencia cardíaca congestiva y a seis pacientes se les realizó nueva revascularización por progresión de la enfermedad en otras arterias.

## **CONCLUSIONES**

1. La inyección del bolus de abciximab distal a la obstrucción (grupo III) no consigue reducir el tamaño del infarto ni el daño microvascular respecto a la inyección proximal evaluados durante el ingreso hospitalario mediante resonancia magnética cardíaca. Sin embargo, destacamos una

tendencia a disminuir los valores de ambas variables cuando se inyecta la mitad del bolus proximal y la otra distal a la zona ocluida (grupo II).

2. La variación en el lugar de administración del bolo intracoronario de abciximab, una vez recanalizada la arteria, no muestra influencias estadísticamente significativas en los parámetros de función ventricular (FEVI) en la fase aguda aunque constatamos una mayor tendencia a permanecer más preservado en el grupo II.

3. En relación a la resolución del segmento ST a los 60 minutos del episodio de IAM durante la hospitalización motivada por el episodio de IAMCEST, se observa una relación estadísticamente significativa con el tamaño del infarto, presentando mayor tamaño con menor resolución. También se presenta una mayor tendencia de resolución del segmento ST en el grupo II.

4. Si observamos la evolución de los marcadores de daño miocárdico (pico troponina y CK) no observamos diferencias en los valores de los diferentes grupos, pero existe una tendencia a menores valores de daño cardíaco en el grupo II de forma constante sin alcanzar la significación.

5. La aplicación de abciximab durante el procedimiento no muestra efectos adversos significativos (reintervención, hemorragia) en ninguno de los tiempos de administración del abciximab, mostrando seguridad en su aplicación.

6. La valoración de la recuperación de miocardio a los 6 meses del episodio agudo de IAMCEST no muestra diferencias estadísticamente significativas, pero en casi todos los parámetros de recuperación (FEVI, volúmenes telediastólicos) existe una tendencia a la mejoría sobre todo en el grupo II. Se pierden todas las tendencias y diferencias en el tamaño del infarto a los 6 meses.

7. Dadas las limitaciones del estudio, sobre todo a nivel de tamaño muestral con tres grupos de intervención, no hemos encontrado diferencias significativas en los parámetros clínicos, bioquímicos, electrocardiográficos y de resonancia magnética cardíaca durante el ingreso motivo del infarto y a los 6 meses evolutivos, pero existen tendencias que nos motivan a seguir

esta línea de investigación y valorar la inclusión de más pacientes, reduciendo tal vez los grupos experimentales.

## **SUMMARY**

---



**OPTIMIZED PRIMARY ANGIOPLASTY: COMPARISON OF THREE STRATEGIES OF  
ADMINISTRATION OF INTRACORONARY ABCIXIMAB AND THE EFFECT ON INFARCT  
SIZE VALUED BY CARDIAC MAGNETIC RESONANCE**

It has been widely proved that primary percutaneous coronary intervention (PCI), when it is immediately available, is the firstly chosen treatment for ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Enough evidence exists to confirm that primary angioplasty is better than thrombolysis because it can confer more rapid and complete revascularization, reaching a higher level of permeability in arteries and reducing the risk of reinfarction and a new obstruction. All these effects help survival improve, possibly because of the reduction in infarct size, and avoid negative remodeling <sup>(1,2)</sup>.

In the past three decades, studies have shown that early, complete and held reperfusion on the artery responsible for the myocardial infarction is vital <sup>(3)</sup>. Nevertheless, in spite of new techniques in PCI, reduction of time at assistance programs and generalization of primary PCI, the reduction of heart events has become stagnant <sup>(4)</sup>. The reason of the discrepancy in results may be that epicardial reperfusion (TIMI 3 flow), which is reached in more than 90% of procedures, is not a synonym for myocardial reperfusion, which is only appropriate at 50% of cases <sup>(5-8)</sup>. This inappropriate reperfusion in the ischemic myocardium could be produced by myocardial edema, vasoconstriction, microvascular integrity loss or embolization of particulate debris with obstruction of the coronary microcirculation, among others <sup>(9)</sup>. It is clear that, in acute myocardial infarction (AMI), keeping the artery permanently open is as important as reaching an appropriate myocardial perfusion.

Improvement at artery perfusion was obvious with conventional angioplasty with balloon. When coronary *stents* appeared, the existence of intracoronary thrombus in acute myocardial infarction was a contraindication in their usage. Classical studies showed their long term safety

and efficacy in the maintenance of epicardial perfusion. Nowadays, drug eluting *stents* don't bring a higher thrombosis risk than bare metal *stents*, with a long term reduction of major adverse cardiac events, as it is proved in the information provided in the recent European Cardiology Congress about five year tracking of patients included in the EXAMINATION study <sup>(158)</sup>.

Using new devices or pharmacological interventions that could lead to adequate perfusion at the microvascular level would improve the myocardial perfusion and could improve the prognostic after acute myocardial infarction. This has driven to the research of an improvement in pharmacologic treatment, among others, with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors <sup>(10-13)</sup>, and to the development of specific devices such as manual thrombus aspiration <sup>(14-17)</sup>. However, the existing studies are controversial nowadays <sup>(11,13,18-20)</sup>. Furthermore, other technique is the use of direct *stent*, without previous use of balloon (direct *stent* technique) in order to prevent distal embolization of the fragmented thrombus to microcirculation. Mesh (M-Guard) covered *stents* have been designed which, used when the thrombus burden is high, get to reduce heart events in the 30 first days and the 6 months after the acute myocardial infarction (MASTER) <sup>(330)</sup>.

Mechanical devices for thrombus aspiration have not been incorporated to real world due to their complexity and lack of safety. Nowadays, we practically only use manual aspiration devices. On a simple way, with these devices we could reduce the thrombus burden in the artery responsible for the infarct, reducing distal embolization, ensuring an appropriate myocardial perfusion, reducing the microvascular obstruction and the "no reflow" phenomenon and potentially reducing the myocardial infarct size and the negative remodeling and improving the left ventricular function and the prognosis of patients. However, studies are controversial. The TAPAS trial <sup>(14)</sup> was the first one and showed better rates at myocardial reperfusion. Nevertheless, there are other studies with thrombectomy which were negative,

with no improvement in infarct size or in left ventricular function <sup>(151,152)</sup>. Some outstanding trials, such as, INFUSE-AMI <sup>(36)</sup>, where the thrombus aspiration did not affect infarct size, TASTE <sup>(18)</sup> with 7.244 patients, where the thrombus aspiration has not shown an improvement on mortality after 30 days or after a year. Recently, a study called TOTAL <sup>(19)</sup> with 10.732 patients, has neither found that the systematic usage of manual thrombus aspiration may improve the prognosis after 6 months in patients who had an acute myocardial infarction. In summary, this procedure is relatively simple and, in none of the studies, the usage of manual aspiration thrombus devices implies a higher rate of coronary complications, such as dissection or perforation. But nowadays no study justifies the generalized usage of these devices in AMI, in European and American guidelines its indication is type II for selected cases with obvious thrombus.

There are various studies concerning pharmacological therapies, many of those are unicenter and have a limited number of patients, which restricts the validity of the results. The problem is that the phenomenon we want to find a solution for, has several causes and a complex and multifactorial pathogenesis, and every individual component has a different weigh for each patient, as it has been previously commented. This is the reason why there is not an only treatment able to reduce reperfusion injury, that can avoid “no reflow” phenomenon and distal embolization and improve reperfusion at microvascular level. It is difficult to find an appropriate treatment, and the evidence is that while the development of therapies that help epicardial perfusion improve has been fast and successful, the development for those to reduce reperfusion injury has been, in many cases, unsuccessful.

Among pharmacological therapies we include glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, cyclosporine A, glucose modulators, beta bloquers, cellular therapy, which are under investigation and others that were promising in initial studies, but have not had successful results, such as nicorandil, nitroprusside, nicardipine, verapamil and intravenous adenosine <sup>(198-201)</sup>.

Abciximab is included among glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (GP), and it is a powerful inhibitor of platelet aggregation and could promote the disaggregation of a thrombus in high local concentrations<sup>(21)</sup> and having anti-inflammatory effects<sup>(22,23)</sup>. Intravenous administration of GP on patients with STEMI that have received primary PCI showed an improvement on the prognosis, although most of the studies were developed before new antiplatelet therapies existed<sup>(24-28)</sup>.

Intracoronary administration of abciximab is based on the hypothesis that local administration occupies a higher number of IIb/IIIa receptors, compared to intravenous administration, this favors the disaggregation of the thrombus<sup>(29-32)</sup>. So if anti-inflammatory local effects of abciximab are promoted, the damage caused by reperfusion could also be reduced and aspects as coronary flow, myocardial perfusion, myocardial salvage and ventricular function would improve after the procedure, compared to systemic administration or placebo<sup>(12,33-35)</sup>. In addition, intracoronary administration has not been associated to a higher bleeding or immune response risk compared to intravenous administration<sup>(32)</sup>.

In the multicenter, randomized study INFUSE-AMI where all patients were treated with bivalirudin as anticoagulation therapy and patients were randomized 2:2 to receive GP and thrombus aspiration, an improvement on infarct size, in the GP group was shown, but not in the thrombus aspiration group<sup>(36)</sup>. Nevertheless, trials such as AIDA-STEMI<sup>(13)</sup> and CICERO<sup>(11)</sup> didn't show differences between both administration procedures. In all studies, intracoronary administration of abciximab bolus was made before crossing the guide.

The success of reperfusion in epicardic arteries can be graded from an angiographic point of view by the TIMI scale<sup>(37)</sup> (between 0, no reperfusion, and 3, flow in the distal portion of the vessel) and the myocardial blush grade in angiography<sup>(38)</sup> (0 means no blush or maintained blush, 1 means reduced blush, 2 means blush, but lower than contralateral artery and 3 means

the same blush as contralateral artery) as a method to find the appropriate myocardial perfusion. It can also be graded on a non-invasive way by ST-segment resolution, positron emission tomography or cardiac magnetic resonance (CMR).

Nowadays, CRM is a non-invasive technique with a high reproducibility that has been accepted in the study of new therapies with the aim of predicting and reducing the damage caused by perfusion, as it provides us an appropriate measure of infarct size, of the area at risk and microvascular obstruction. It is not a routine procedure when it is used to reach these objectives, so its usage in damage valuation gives extra value to any procedure<sup>(9,39-42)</sup>.

In summary, most of the studies support the fact that administration of abciximab provides patients a better prognosis, as infarct size is reduced, specially in high risk STEMI patients. This way, if we could increase the local concentration of abciximab in the distal portion of the artery, where the microembolization takes place and where a deficit in perfusion exists, infarct size could be reduced and, then, patients prognosis would be better.

## **OBJECTIVES**

**Our work hypothesis is that intracoronary administration of abciximab distal to the occluded area through an aspiration catheter could reduce infarct size, quantified by cardiac magnetic resonance.**

We have developed an experimental study, prospective, unicenter and randomized in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction whose evolution has less than 12 hours, it has three branches:

- GROUP I or proximal administration: the complete intracoronary bolus of abciximab (0,25mg/kg) was injected proximal to occlusion (standard intracoronary administration).

- GROUP II: half of the intracoronary bolus of abciximab (0,25mg/kg) was injected proximal to the damage before crossing the guide, and the second half was injected through the aspiration catheter, distal from the occluded area.
- GROUP III or distal administration from the damage: the complete intracoronary bolus of abciximab (0,25mg/kg) was injected distal to damage through the aspiration catheter.

After this, all patients received continuous perfusion with 0,125 µg/kg of abciximab through intravenous maintenance via for 12 hours. Manual aspiration of thrombus was done to all patients, as well as implantation of farmacoactive *stent*, Xience type.

#### **1- PRIMARY OBJECTIVE**

Establish if the area of administration of the intracoronary bolus of abciximab (proximal to damage, before the opening of the artery, or distal to occlusion once the artery has been redirected) has influence in infarct size and in microvascular obstruction, both expressed in grams and as a percentage of the left ventricle (%LV), evaluated during the hospitalization and determined by cardiac magnetic resonance.

#### **2- SECONDARY OBJECTIVE**

2.1. Evaluate if the variation in the area of administration of the intracoronary bolus of abciximab, once the artery is redirected, could have influence in ventricular function parameters, electrocardiographic response of normalization of the ST-segment and myocardial enzymes mobilization (CK and troponin peak level) during the acute episode of STEMI, cause of the hospitalization.

2.2. Evaluate if secondary effects immediately related to the administration mode of abciximab exist (reintertention, hemorrhage).

2.3. Value if the area of administration of intracoronary abciximab in angioplasty could have any influence in the myocardial recovery after 6 months of the AMI, quantified by infarct size, ventricular function and ventricular volumes.

2.4. Determine if mayor clinical events such as cardiovascular death, reinfarction and target vessel revascularization during the first year could be influenced by the variation in the administration area of abciximab during angioplasty.

In this study we evaluate the efficacy of administration of abciximab in three modalities during its intracoronary usage in the STEMI. Evolution is established by cardiac magnetic resonance in the acute phase of the AMI and 6 months after the episode.

Inclusion criteria: 1) Less than 12 hours after the beginning of the pain; 2) and ST-segment elevation of at least 0.1 mV in 2 extremity leads or at least 0.2 mV in 2 precordial leads.

Exclusion criteria: cardiogenic shock; age under 18 or over 75; allergy to aspirin and/or clopidogrel; co-morbidity that reduced their life expectancy under 6 months; technical difficulty due to coronary anatomy in the use of aspiration thrombus (depending on the operator criteria); contraindications in the use of cardiac resonance, such as having a pacemaker, implantable defibrillator, metallic intracranial implants and claustrophobia.

## **RESULTS**

Between November 10<sup>th</sup> 2009 and may 18<sup>th</sup> 2013, 677 patients were admitted with STEMI diagnose with less than 12 hours of evolution in order to have primary angioplasty done. From those, 167 patients joined the inclusion criteria and not the exclusion ones.

After initial evaluation, and with indications for primary angioplasty, this was developed, previously randomizing patients to three study groups following this distribution: Group I: 57 patients (34,1%). Group II: 51 patients (30,5%). Group III: 59 patients (35,3%).

During the hospitalization, 153 (91,6%) patients had cardiac magnetic resonance done with an average of  $4,9 \pm 2,1$  days after the STEMI. 14 patients (8,4%) could not have the cardiac magnetic resonance done, the loss was homogenous in every group. The reason why the test was not developed was claustrophobia in 100% of cases. After 6 months of evolution, from those 153 patients who were evaluated in the first cardiac magnetic resonance, 83 patients (54,2%) could be re-evaluated.

Basal characteristics have not shown significant differences among groups. An average age of  $56,4 \pm 9,9$  is noted and a high percentage of cardiovascular risk with a body mass index equal or over 25 (77,1%), smoking habit (active or ex-smoker), 76,1% high blood pressure (48,5%), dyslipidemia (38,9%) and diabetes mellitus (19,2%). In relation to the responsible artery of the infarct, the most prevalent was the previous descending artery (45,5%) followed by the right coronary artery (37,7%) and the circumflex artery (16,8%). All patients but one presented a TIMI 3 flow after the PCI. There were no major hemorrhagic complications or reoperations.

In relation to infarct size (measured as % left ventricle (%LV)) there were no statistically significant differences among groups, expressed as median [interquartile range (IQR)]: Group I, 18,3% [11,1%-31,4%]; Group II, 14,9% [10,9%-25,1%]; Group III, 20,9% [13,7%-26,4%];  $P = 0,179$ . There were no statistically significant differences either on microvascular obstruction (%VI), expressed as median [IQR]: Group I, 2,2%(0%-8,9%); group II, 1,9%(0%-6,8%); group III, 3,6% (1,6%-9,3%);  $P = 0,421$ . Area at risk was also evaluated ( $P= 0,313$ ) and savable myocardium ( $P=0,571$ ) with no differences among groups. The previous descending artery is the one that presents the bigger size in infarct size (mean  $\pm$  SD) ( $29,5 \pm 17,2$ ). No differences were shown in relation to infarct size ( $P= 0,701$ ) or microvascular obstruction ( $P= 0,304$ ) between groups.

Also reperfusion was evaluated through the percentage of ST resolution (<30% or absent, between 30-70% partial, >70% complete). The complete ST-resolution (%RES > 70%) was reached in group I in 42,3%, in group II in 50% and in group III in 59,6%, without differences among groups. In the group with resolution < 30% and between 30-70%, significant differences were shown in infarct size, in groups. In the group with ST-resolution < 30 %, (n=13 patients), infarct size (%LV) (median [IQR]): Group I 15,4% [IQR 12,5%-22,7%]; group II 21% [IQR 20,5%-28,4%]; group III 39% [IQR 34,3%-45,1%];  $P=0,016$ . There is a tendency that administration after the damage is associated to a bigger size of infarct size. In the group with resolution between 30-70%, with n= 62 patients, a statistically significant difference in infarct size was shown (%LV):Group I 25,7% [IQR 17,2%-33,4%]; group II 14,2% [IQR 9,6%-26,8%]; group III 23,8% [IQR 15,1%-26,8%];  $p=0,017$ . Group II has the closest association to a smaller infarct size (%LV).

The correlation between myocardial damage indicators, troponina I and CK concerning infarct size, expressed in grams, during the hospitalization was good ( $r=0,699$  and  $r=0,707$ , respectively;  $p<0,0001$  in both).

In the monitoring by CRM, done at  $6,3\pm 0,8$  months from STEMI, an acceptable lineal correlation exists between the systolic function after 6 months and infarct size (%LV) after 6 months ( $r= 0,660$ ;  $P<0,001$ ). If we compare every patient on a basal way and after 6 months, we see a significant reduction in infarct size (%VI), expressed in median [IQR]: 19,2% [IQR 12%-27,1%] vs 10,8% [IQR 6,3%-16,8%];  $p<0,0001$ , that is maintained in every group. But, the difference on the size change of the heart attack (%LV) is not significant, median [IQR]: 6,3% [IQR 2,2%-8,9%]; group I: 4,2% [IQR 2,8%-7,3%]; group II: 6,5% [IQR 2,3%-10,2%]; group III: 7,2% [IQR 1,1%-9,9%];  $P=0,328$ . In relation to ventricular function, there are no differences among groups either: median [IQR]: group I: 5,9% [IQR 3,2%-8,9%]; group II: 5,3% [IQR 2,2%-9,1%]; group III: 4,7% [IQR -0,35% a 10,6%];  $P=0,328$ . In relation to ventricular remodeling

evaluated with basal end diastolic volume compared to 6 months, we can see in our data a 11% increasing in group I a 4,7% in group II and a 9,5% in group III.

Clinical monitoring was done with an average of  $13,6 \pm 10,5$  months after STEMI episode. From 153 patients, 142 could have a monitoring done (92,8%). There was not any death episode or reinfarction. There were two congestive cardiac deficiency episodes and six patients had a new revascularization done due to illness progress in other arteries.

### **CONCLUSIONS**

1. When the bolus of abciximab is injected distal to the obstruction (group III) it cannot reduce infarct size or the microvascular damage respect to the proximal injection, evaluated during the hospitalization by cardiac magnetic resonance. However, a tendency to decrease both variable values stands out, when the half of the bolus is injected proximal and the other half is injected distal to the occluded area (group II).

2. The variation in the area of administration of the intracoronary bolus of abciximab, once the infarct related artery patency, does not show statistically significant differences in the ventricular function parameters in the acute phase although we confirm a bigger tendency to keep more preserved in group II.

3. In relation to ST-segment resolution after 60 minutes of the PCI during the hospitalization that was motivated by the STEMI episode, we note a statistically significant relation with infarct size, showing a bigger size with a lower resolution. There is a bigger tendency to ST-segment resolution in group II.

4. If we observe the evolution of myocardial damage indicators (CK and troponin peak level) we do not observe differences in values in the different groups, but there is a big tendency to lower cardiac damage values in group II constantly but not reaching significancy.

5. Administration of abciximab during the procedure does not show significant negative effects (reoperation, hemorrhage) in none of the administration moments of abciximab, showing its implementation is safe.

6. The evaluation of myocardial recovery after 6 months from the STEMI does not show any significant statistically difference but, in most of the recovery parameters (ventricular function, end-diastolic volume) there is a tendency to improvement, overall in group II. All the differences and tendencies in infarct size get lost after 6 months.

7. Because of the limitations in the study, mainly in the quantity of individuals with three intervention groups, we have not found significant differences in the clinical, biochemical, electrocardiographic parameters, as well as those from cardiac magnetic resonance during the hospitalization due to a AMI and after 6 months, but there are tendencies that motivate us to follow this investigation route and to estimate including more patients, and possibly reducing the experimental groups.



## **X. APENDICE**

---



## **X.1. APÉNDICE 1: HOJA DE INFORMACION PARA LOS PACIENTES.**

### **Título del Estudio:**

” ANGIOPLASTIA PRIMARIA EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO. TÉCNICA COMBINADA DE ASPIRACIÓN Y MEJORÍA FARMACOLÓGICA DE LA MICROCIRCULACIÓN”

**Promotor:** Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

Proyecto subvencionado por FISCAM ( PI- 2008/52).

**Investigador principal:** Dr. Jose Moreu Burgos

### **INTRODUCCIÓN**

Antes de que acceda a participar en este estudio es importante que lea y comprenda la siguiente información acerca del estudio y de los procedimientos que supone. Si tuviera alguna pregunta acerca del estudio o de sus derechos como participante, no dude en formularla antes de tomar su decisión en cuanto a participar.

En este documento se describe el objetivo y los procedimientos del estudio. Los beneficios, riesgos y molestias son los mismos y derivados de su patología puesto que el tratamiento que se aplicará el mismo tratamiento participe o no en el estudio.

La participación en este estudio de investigación es completamente voluntaria pudiendo negarse a tomar parte en él o retirarse del estudio en el momento en el que lo desee sin que ello afecte su atención médica futura. A continuación puede encontrar una información más detallada. Es importante que lea este documento de consentimiento antes de tomar una decisión acerca de su participación. Su médico desea que comprenda lo que podrá suponer su participación en el estudio, por lo que, por favor efectúe todas las preguntas que desee.

### **INFORMACIÓN SOBRE ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

Usted esta sufriendo un Infarto Agudo de Miocardio como consecuencia probablemente de la obstrucción de una arteria de su corazón. Este coagulo tapa la arteria e impide que la sangre lleve oxigeno al músculo del corazón provocando una cicatriz. El mejor tratamiento que podemos aplicarle en nuestro centro es la apertura de dicha arteria mediante un catéter que extrae el trombo y un *stent* (“muelle”) que evita que vuelva a obstruirse de inmediato.

Este tratamiento se realiza de forma rutinaria en nuestro centro igual que en el resto de España desde 1998. Nosotros siempre realizamos el procedimiento de la misma forma. Primero, un cateterismo para conocer la anatomía de las lesiones de su corazón, a continuación inyectamos dentro de su arteria coronaria un medicamento (® Reopro ) que trata de impedir que el trombo se vuelva a formar y tratamos de resolver la obstrucción con un catéter que nos

permite aspirar el trombo. Siempre finalizamos el procedimiento introduciendo una prótesis (*stent*) dentro de su arteria. El fin que perseguimos restableciendo el flujo dentro de su arteria es reducir al máximo la cicatriz provocada por el infarto en su corazón con unos claros beneficios en lo que respecta a su vida posterior al infarto, mejor tolerancia al ejercicio, ausencia de nuevos dolores y si reducimos mucho la cicatriz una supervivencia más prolongada. Los investigadores hemos pensado que si administramos el medicamento más cerca de la cicatriz el resultado sería aún más beneficioso. Por eso hemos diseñado este proyecto " ANGIOPLASTIA PRIMARIA EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO. TÉCNICA COMBINADA DE ASPIRACIÓN Y MEJORÍA FARMACOLÓGICA DE LA MICROCIRCULACIÓN" con el apoyo del FISCAM, proyecto de investigación PI-2008/52. para comparar el tamaño del infarto según tres estrategias distintas de administración intracoronaria del fármaco (antes del trombo , mitad antes y mitad detrás, y detrás del trombo).

### **PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

Si tras la lectura de este documento estuviera de acuerdo en participar se le someterá a los siguientes procedimientos del estudio:

- Cuando se le hayan contestado todas sus preguntas se le pedirá que escriba su nombre y firme y feche este documento de consentimiento informado junto con el médico responsable de la angioplastia.
- Se realizará el procedimiento de angioplastia según protocolo habitual, y se administrará el medicamento habitual a la dosis que le corresponde en función de su peso. Se elegirá al azar la inyección proximal o distal al trombo.
- Se extraerán 10 cc de sangre desde el catéter .para el análisis de proteínas (búsqueda de marcadores de riesgo), sin ningún tipo de molestia añadida.
- Durante su estancia hospitalaria se realizará un estudio de Resonancia magnética para calcular el tamaño de su infarto.
- A los 30 días y al año después del infarto, el personal del centro contactará con usted personal o telefónicamente para conocer como se ha encontrado desde su salida del hospital.

### **RIESGOS Y BENEFICIOS DE LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

No existe ningún riesgo ni beneficio adicional por la participación en el estudio ya que se realiza el mismo procedimiento y se administra el mismo fármaco se participe o no. Los riesgos son los derivados del procedimiento de la angioplastia como figuran en la hoja de consentimiento informado del centro para dicho procedimiento.

### **ALTERNATIVAS AL ESTUDIO**

Aunque no participe en el estudio se realizara el mismo procedimiento, la angioplastia primaria que es rutinaria en nuestro centro. El fármaco antiagregante se administrara por via intracoronaria a criterio del operador.

## **SEGURO/COMPENSACIÓN**

Como no se realiza ningún procedimiento distinto al habitual el paciente estará cubierto por la póliza de responsabilidad general del centro hospitalario.

## **CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN**

Su identidad, sus registros hospitalarios y la información obtenida de este estudio tienen carácter confidencial, salvo si fueran requeridos por la ley, y no se revelarán sin su consentimiento expreso por escrito a persona alguna, excepto al personal pertinente del centro, las autoridades sanitarias y el comité ético de investigación clínica. Si se publicaran los resultados de este estudio, su identidad se mantendrá confidencial. Al firmar este documento usted está autorizando a su médico a facilitar sus registros médicos relacionados con su participación en el estudio al promotor (investigador y FISCAM), las autoridades sanitarias pertinentes y el comité ético. Usted puede tener acceso directo a los datos y puede solicitar su revisión en función de la legislación y procedimientos locales de medidas de seguridad de los ficheros automatizados de protección de datos (Ley Orgánica de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal).

## **VOLUNTARIEDAD DE LA PARTICIPACIÓN**

La participación en este estudio de investigación es voluntaria. Tiene derecho a negarse a participar en el estudio ó, si participa, a retirarse de él en cualquier momento, sin que ello afecte su atención médica futura. Además, el médico o promotor del estudio podrían retirarle del estudio sin necesidad de consentimiento, por cualquier razón que consideren apropiada.

## **OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN**

En cualquier momento podrá formular las preguntas que desee acerca del estudio. Su médico le facilitará su número de teléfono para cualquier aclaración.

Si durante o después del estudio desea discutir su participación en el mismo o si tuviera alguna pregunta acerca de los sujetos de la investigación, sus derechos y /o sobre las lesiones relacionadas con el estudio, podrá ponerse en contacto con ..... investigador responsable del estudio en el número de teléfono .....

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS PACIENTES**

**TITULO DEL ESTUDIO:**

” ANGIOPLASTIA PRIMARIA EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO. TÉCNICA COMBINADA DE ASPIRACIÓN Y MEJORÍA FARMACOLÓGICA DE LA MICROCIRCULACIÓN”

Yo (nombre y apellidos) .....

.....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
- He recibido suficiente información sobre el estudio y la he comprendido.
- He hablado (nombre y apellidos del investigador) .....
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - Cuando quiera
  - Sin tener que dar explicaciones
  - Sin que esto repercuta de ninguna manera en mis cuidados médicos.
- Presto libremente mi conformidad a participar en el estudio y recibiré una copia de este documento.

-----  
Firma del paciente

-----  
Firma del Investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha de firma

Ejemplar para:    Paciente     Investigador

## **XI. BIBLIOGRAFÍA**

---



1. 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.
2. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, 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 Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2012; 33: 2569-2619.
3. Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, Kreuzer H. *Clin Cardiol.* Initial experience with transluminal recanalization of the recently occluded infarct-related coronary artery in acute myocardial infarction -- comparison with conventionally treated patients. 1979 Apr;2(2):92-105.
4. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011; 32: 2999-3054.
5. Costantini CO, Stone GW, Mehran R, et al. 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.
6. Kleiman NS, White HD, Ohman EM, Ross AM, Woodlief LH, Califf RM, Holmes DR Jr, Bates E, Pfisterer M, Vahanian A, et al. Mortality within 24 hours of thrombolysis for myocardial infarction. The importance of early reperfusion. The GUSTO Investigators, Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *Circulation.* 1994 Dec;90(6):2658-65.
7. Kondo M, Nakano A, Saito D, Shimono Y. Assessment of "microvascular no-reflow phenomenon" using technetium-99 m macroaggregated albumin scintigraphy in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32:898-903.
8. Ito H, Okamura A, Iwakura K, et al. 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.

9. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, Blumenthal RS, Lima JA. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:765–772.
10. Thiele H, Schindler K, Friedenberger J, et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: the randomized Leipzig immediate percutaneous coronary intervention abciximab IV versus IC in ST-elevation myocardial infarction trial. *Circulation*. 2008;118(1):49–57.
11. Gu YL, Kampinga MA, Wieringa WG, et al. Intracoronary versus intravenous administration of abciximab in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention with thrombus aspiration: the comparison of intracoronary versus intravenous abciximab administration during emergency reperfusion of ST-segment elevation myocardial infarction (CICERO) trial. *Circulation*. 2010;122(25):2709–2717
12. Navarese EP, Kozinski M, Obonska K, et al. Clinical efficacy and safety of intracoronary vs. intravenous abciximab administration in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Platelets* 2012;23:274–81.
13. Thiele H, Wöhrle J, Hambrecht R, et al. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet*. 2012;379(9819):923–931.
14. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GFH, Smet B, Van den Heuvel, Anthonio RL, A. Jessurun GA, Eng-Shiong Tan, Suurmeijer A, and Zijlstra F. Thrombus Aspiration during Primary Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2008; 358:557-567
15. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371: 1915-1920
16. De Luca G, Dudek D, Sardella G, Marino P, Chevalier B, Zijlstra F. Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2008;29(24):3002-3010
17. Burzotta F, De Vita M, Gu YL, Isshiki T, Lefèvre T, Kaltoft A, Dudek D, Sardella G, Orrego PS, Antonucci D, De Luca L, BiondiZoccai GG, Crea F, Zijlstra F. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 2193-2203

18. Kumbhani DJ, Bavry AA, Desai MY, Bangalore S, Bhatt DL. Role of aspiration and mechanical thrombectomy in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty: an updated meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1409-1418.
19. Jolly S, Cairns J, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss M, Kedev S, Thabane L, Stankovic G, Niemela K, Steg P, Bernat I, Xu Y, Cantor W, Overgaard C, Naber C, Cheema A, Welsh R, Bertrand O, Avezum A, Bhindi R, Pancholy S, Rao S, Natarajan M, ten Berg J, Shestakovska O, Gao P, Widimsky P, Dzavik VS. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *New England Journal Medicine* 2015; 372: 1389-1398.
20. De Luca G, Verdoia M, Suryapranata H. Benefits from intracoronary as compared to intravenous abciximab administration for STEMI patients undergoing primary angioplasty: a meta-analysis of 8 randomized trials. *Atherosclerosis*. 2012;222(2):426–433.
21. Collet JP, Montalescot G, Lesty C, et al. Disaggregation of in vitro preformed platelet-rich clots by abciximab increases fibrin exposure and promotes fibrinolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21: 142-8.
22. Simon DI, Xu H, Ortlepp S, et al. 7E3 monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa cross reacts with the leukocyte integrin Mac-1 and blocks adhesion to fibrinogen and ICAM-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:528-35.
23. Schwartz M, Nordt T, Bode C, et al. The GPIIb/IIIa inhibitor abciximab (c7E3) inhibits the binding of various ligands to the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18, alphaMbeta2). *Thromb Res* 2002;107:121-8.
24. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation*. 1998;98(8):734–741.
25. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, et al. 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.
26. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al; 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(25):1895–1903.
27. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al; 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(13): 957–966

28. Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1879–1885
29. Deibele AJ, Jennings LK, Tcheng JE, et al. Intracoronary eptifibatide bolus administration during percutaneous coronary revascularization for acute coronary syndromes with evaluation of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor occupancy and platelet function: the Intracoronary Eptifibatide (ICE) trial. *Circulation* 2010;121:784-91.
30. Gibson CM, Zorkun C, Kunadian V. Intracoronary administration of abciximab in ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2008; 118:6-8.
31. Kunadian V, Zorkun C, Williams SP, et al. Intracoronary pharmacotherapy in the management of coronary microvascular dysfunction. *J Thromb Thrombolysis* 2008;26:234-42.
32. Romagnoli E, Burzotta F, Trani C, et al. Rationale for intracoronary administration of abciximab. *J Thromb Thrombolysis* 2007;23: 57-63.
33. Desch S, Siegemund A, Scholz U, et al. Platelet inhibition and GP IIb/IIIa receptor occupancy by intracoronary versus intravenous bolus administration of abciximab in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(2):117–124.
34. Friedland S, Eisenberg MJ, Shimony A. Meta-analysis of randomized controlled trials of intracoronary versus intravenous administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2011;108: 1244–51.
35. Shimada YJ, Nakra NC, Fox JT, Kanei Y. Meta-analysis of prospective randomized controlled trials comparing intracoronary versus intravenous abciximab in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012;109:624–8.
36. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, Godlewski J, Parise H, Dambrink JH, Ochala A, Carlton TW, Cristea E, Wolff SD, Brener SJ, Chowdhary S, El-Omar M, Neunteufl T, Metzger DC, Karwoski T, Dizon JM, Mehran R, Gibson CM. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA.* 2012;307:1817-26.
37. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Marble SJ, Barron HV, Braunwald E. 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.
38. 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.

39. Eitel, I., Desch, S., Fuernau, G., Hildebrand, L., Gutberlet, M., Schuler, G. et al. Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2470–2479.

40. Kaandorp TA, Lamb HJ, Viergeever EP, Poldermans D, Boersma E, van der Wall EE, de Roos A, Bax JJ. Scar tissue on contrast-enhanced MRI predicts left ventricular remodelling after acute infarction. *Heart* 2007;93:375–376.

41. Ørn S, Manhenke C, Anand IS, Squire I, Nagel E, Edvardsen T, Dickstein K. Effect of left ventricular scar size, location, and transmuralty on left ventricular remodeling with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;99:1109–1114.

42. Kim HW, Farzaneh-Far Afshin, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction. Current and emerging applications. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1 –16.

43. Dewood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N.Eng.J.Med.*1980;303(16):897.

44. Jollis JG, Roettig ML, Aluko AO, Anstrom KJ, Applegate RJ, Babb JD, Berger PB, Bohle DJ, Fletcher SM, Garvey JL, Hathaway WR, Hoekstra JW, Kelly RV, Maddox WT Jr, Shiber JR, Valeri FS, Watling BA, Wilson BH, Granger CB. Implementation of a statewide system for coronary reperfusion for ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2007 Nov 28;298(20):2371-80

45. M. Pasotti, F. Prati, E. Arbustini, The pathology of myocardial infarction in the preand post-interventional era, *Heart* 92 (2006) 1552–1556.

46. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9: 620-633

47. White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet*. 2008 Aug 16;372(9638):570-84.

48. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1–11.

49. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835–42.

50. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2345–53.

51. Eagle KA, Koelling TM, Montoye CK. Primer: implementation of guideline-based programs for coronary care. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 163–71.

52. 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, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW. 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. *Circulation* 2013; 127: e362-e425
53. WHO Fact sheet N.º 310, updated June 2011. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>. *Int J Cardiol.* 2015 May 6;187:273-80.
54. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klinecva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Milicic D, Morais J, Noc M, Opolski G, Ostojic M, Radovanovic D, De Servi S, Stenestrand U, Studencan M, Tubaro M, Vasiljevic Z, Weidinger F, Witkowski A, Zeymer U. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J.* 2010;31:943-57.
55. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med.* 2011;124:40-7.
56. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125:188-97.
57. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardio-vascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation* 2001; 104: 2855-2864.
58. Steinberg BA, Moghbeli N, Buros J, Ruda M, Parkhomenko A, Raju BS, García-Castillo A, Janion M, Nicolau JC, Fox KA, Morrow DA, Gibson CM, Antman EM. Global outcomes of ST elevation myocardial infarction: comparisons of the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25 (EXTRACTTIMI 25) registry and trial. *Am Heart J* 2007; 154: 54-61.
59. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindbäck J, Wallentin L. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2011; 305: 1677-1684.

60. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007; 115: 2549-2569.
61. Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM, Schreiner GC, Chen J, Bradley EH, Wang Y, Wang Y, Lin Z, Straube BM, Rapp MT, Normand SL, Dye EE. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2: 407-413.
62. De Luca G, Gibson CM, Bellandi F, Noc M, Dudek D, Zeymer U, Arntz HR, Cutlip D, Maioli M, Zorman S, Mesquita Gabriel H, Emre A, Rakowski T, Gyongyosi M, Huber K, Van't Hof AW. Diabetes mellitus is associated with distal embolization, impaired myocardial perfusion, and higher mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty and glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *Atherosclerosis* 2009; 207: 181-185.
63. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005; 26: 1255-1261.
64. Herzog CA. Acute myocardial infarction in patients with endstage renal disease. *Kidney Int Suppl* 1999; 71: S130-S133.
65. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr., Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A, Gore JM. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA*. 2007;297:1892-900.
66. Furman MI, Dauerman HL, Goldberg RJ, et al. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1571-80.
67. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006; 27: 2285-93.
68. Liew R, Sulfi S, Ranjadayalan K, et al. Declining case fatality rates for acute myocardial infarction in South Asian and white patients in the past 15 years. *Heart* 2006; 92: 1030-34.
69. Callender T, Woodward M, Roth G, et al. Heart failure care in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11:e1001699.

70. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147–239.
71. Larose E, Rode´s-Cabau J, Pibarot P, Rinfret S, Proulx G, Nguyen CM, De´ry JP, Gleeton O, Roy L, Noe`l B, Barbeau G, Rouleau J, Boudreault JR, Amyot M, De Larochellie`re R, Bertrand OF. Predicting late myocardial recovery and outcomes in the early hours of ST-segment elevation myocardial infarction: traditional measures compared with microvascular obstruction, salvaged myocardium, and necrosis characteristics by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2459–2469.
72. Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic. *Lancet* 2013; 381:166–75.
73. Kloner RA. Current state of clinical translation of cardioprotective agents for acute myocardial infarction. *Circ Res* 2013;113:451–63.
74. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–71.
75. Libby P. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365–72.
76. Casscells W, Naghavi M, Willerson JT. Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. *Circulation* 2003; 107: 2072–75.
77. Rioufol G, Finet G, Ginon I, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106: 804–08.
78. Buff on A, Biasucci LM, Liuzzo G, et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002; 347: 5–12.
79. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; 56(5):786-94
80. 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.
81. 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.
82. Miura T, Yellon DM, Hearse DJ, Downey JM. Determinants of infarct size during permanent occlusion of a coronary artery in the closed chest dog. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:647–54.

83. Duncker DJ, Klassen CL, Ishibashi Y, Herrlinger SH, Pavek TJ, Bache RJ. Effect of temperature on myocardial infarction in swine. *Am J Physiol* 1996;270:H1189–99.
84. Heusch G. Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: benefit from selective bradycardic agents. *Br J Pharmacol* 2008;153:1589–601.
85. Skyschally A, Schulz R, Heusch G. Pathophysiology of myocardial infarction: protection by ischemic pre- and postconditioning. *Herz* 2008; 33:88–100.
86. Maroko PR, Libby P, Ginks WR, et al. Coronary artery reperfusion. I. Early effects on local myocardial function and the extent of myocardial necrosis. *J Clin Invest* 1972;51:2710–6.
87. Ginks WR, Sybers HD, Maroko PR, Covell JW, Sobel BE, Ross J Jr. Coronary artery reperfusion. II. Reduction of myocardial infarct size at 1 week after the coronary occlusion. *J Clin Invest* 1972;51:2717–23.
88. Van de Werf F. The history of coronary reperfusion. *Eur Heart J* 2014;35:2510–5.
89. Eitel I, de Waha S, Wöhrle J, et al. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1217–26.
90. Piper HM, Garcia-Dorado D, Ovize M. A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 1998; 38:291e300.
91. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
92. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525-2538.
93. Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 2128-2135.
94. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2, and V3. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:1273-9.
95. Halkin A, Stone GW, Grines CL, et al. Prognostic implications of creatine kinase elevation after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 951-961.
96. Rakowski T, Dziewierz A, Legutko J, Kleczynski P, Brzozowska-Czarnek A, Siudak Z, Urbanik A, Dubiel JS, Dudek D. Creatine kinase-MB assessed in patients with acute myocardial infarction correlates with cardiac magnetic resonance infarct size at 6-month follow up. *Hellenic J Cardiol*. 2014 Jan-Feb;55(1):4-8.

97. Chia S, Senatore F, Raffel OC, Lee H, Wackers FJ, Jang IK. Utility of cardiac biomarkers in predicting infarct size, left ventricular function, and clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008; 1: 415-423.
98. Byrne RA, Ndrepepa G, Braun S, et al. Peak cardiac troponin-T level, scintigraphic myocardial infarct size and one-year prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010; 106: 1212-1217.
99. Krumholz HM, Wang Y, Chen J, Drye EE, Spertus EA, Ross JS, Curtis JP, Nallamothu BK, Lichtman JH, Havranek EP, Masoudi FA, Radford MJ, Han LF, Rapp MT, Straube BM, Normand SL. Reduction in Acute Myocardial Infarction Mortality in the United States. *JAMA.* 2009 Aug 19; 302(7): 767–773.
100. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H and Mehran R, for the HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2008; 358:2218-2230
101. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F. Eur Heart J. 2 Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010 Nov;31(22):2755-64.
102. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet.* 1999 May 8;353(9164):1547-57.
103. Curzen N, Gurbel PA, Myat A, Bhatt DL, Redwood SR. What is the optimum adjunctive reperfusion strategy for primary percutaneous coronary intervention? *Lancet* 2013; 382: 633-643
104. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41 021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91: 1659–68.
105. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: results from an international trial of 9461 patients. *Circulation* 2000; 101: 2557–67.
106. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000; 102: 2031–37.

107. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501-2555.
108. Morrow DA, Antman EM, Giugliano RP, Cairns R, Charlesworth A, Murphy SA, de Lemos JA, McCabe CH, Braunwald E. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy. *Lancet* 2001; 358: 1571-1575
109. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009--GRACE. *Heart* 2010; 96: 1095-1101.
110. Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, Griffin J, Donohue B, Costantini CR, Balestrini C, Stone G, Wharton T, Esente P, Spain M, Moses J, Nobuyoshi M, Ayres M, Jones D, Mason D, Sachs D, Grines LL, O'Neill W. Safety and costeffectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. PAMI-II Investigators. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:967-72.
111. De Luca G, Suryapranata H, van 't Hof AW, de Boer MJ, Hoorntje JC, Dambrink JH, Gosselink AT, Ottervanger JP, Zijlstra F. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge. *Circulation.* 2004 Jun 8;109(22):2737-43.
112. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation.* 2004 Mar 16;109(10):1223-5.
113. Antman EM. Time is muscle: translation into practice. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1216-1221
114. Bates ER, Nallamothu BK. Commentary: the role of percutaneous coronary intervention in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2008; 118: 567-573
115. Rathore SS, Curtis JP, Chen J, Wang Y, Nallamothu BK, Epstein AJ, Krumholz HM. Association of door-to-balloon time and mortality in patients admitted to hospital with ST elevation myocardial infarction: national cohort study. *BMJ* 2009; 338: b1807
116. Bradley EH, Nallamothu BK, Stern AF, Cherlin EJ, Wang Y, Byrd JR, Linnander EL, Nazem AG, Brush JE, Krumholz HM. The doorto-balloon alliance for quality: who joins national collaborative efforts and why? *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2009; 35: 93-99
117. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: e1-e212.

118. Gershlick AH, Banning AP, Myat A, Verheugt FW, Gersh BJ. Reperfusion therapy for STEMI: is there still a role for thrombolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention? *Lancet* 2013;382(9892):624–632.
119. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J, Dissait F, Vanzetto G, Leizorowicz A, Kirkorian G, Mercier C, McFadden EP, Touboul P. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009; 30: 1598-1606
120. Miedema MD, Newell MC, Duval S, Garberich RF, Handran CB, Larson DM, Mulder S, Wang YL, Lips DL, Henry TD. Causes of delay and associated mortality in patients transferred with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2011;124(15):1636–1644.
121. Herrin J, Miller LE, Turkmani DF, NsaW, Drye EE, BernheimSM, Ling SM, RapMT, HanLF, BratzlerDW, Bradley EH, Nallamothu BK, TingHH, Krumholz HM. National performance on door-in to door-out time among patients transferred for primary percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med* 2011;171(21): 1879–1886.
122. Wang TY, Nallamothu BK, Krumholz HM, Li S, Roe MT, Jollis JG, Jacobs AK, Holmes DR, Peterson ED, Ting HH. Association of door-in to door-out time with reperfusion delays and outcomes among patients transferred for primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2011;305(24):2540–2547.
123. The I.S.A.M. Study Group. A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (I.S.A.M.). Mortality, morbidity, and infarct size at 21 days. *N Engl J Med* 1986; 314: 1465-1471
124. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 349-360
125. Rossi P, Bolognese L. Comparison of intravenous urokinase plus heparin versus heparin alone in acute myocardial infarction. *Urochinas per via Sistemica nell'Infarto Miocardico (USIM) Collaborative Group. Am J Cardiol* 1991; 68: 585-592
126. 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: 767-772
127. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 759-766
128. 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. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994; 343: 311-322

129. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:397-402.
130. Martin GV, Sheehan FH, Stadius M, Maynard C, Davis KB, Ritchie JL, Kennedy JW. Intravenous streptokinase for acute myocardial infarction. Effects on global and regional systolic function. *Circulation* 1988; 78: 258-266
131. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-1622.
132. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
133. Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. AIMS Trial Study Group. *Lancet* 1988; 1: 545-549.
134. Cannon C, McCabe C, Gibson C, Adgey A, Ghali M, Sequeira R, McKendall G, Breed J, Modi N, Fox N, Tracy R, Love T, Braunwald E and the TIMI 10A Investigators. TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A dose ranging trial. *Circulation* 1997; 95: 351-356
135. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA*. 2000 May 24-31;283(20):2686-92.
136. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL, Topol EJ. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1218-1222.
137. Steinhubl SR, Bhatt DL, Brennan DM, Montalescot G, Hankey GJ, Eikelboom JW, Berger PB, Topol EJ. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med* 2009; 150: 379-386.
138. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-1621.
139. Eisenberg PR. Role of heparin in coronary thrombolysis. *Chest* 1992; 101: 131S-139S.
140. 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 Jul 21;44(2):287-96.

141. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation*. 2003 Oct 14;108(15):1809-14. Epub 2003 Oct 6.
142. Keeley EC, Kadakia R, Soman S, Borzak S, McCullough PA. Analysis of long-term survival after revascularization in patients with chronic kidney disease presenting with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2003 Sep 1;92(5):509-14.
143. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemelä M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011; 377: 1409-1420.
144. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, Frigoli E, Leonardi S, et al ; MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasivemanagement: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015 Jun 20;385(9986):2465-76
145. Authors/Task Force Members, Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015 Aug 29.
146. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Kaiser C, Tierala I, Mehilli J, Seyfarth M, Varenne O, Dirksen MT, Percoco G, Varricchio A, Pittl U, Syvanne M, Suttorp MJ, Violini R, Schomig A. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. baremetal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:2706-13.
147. Widimsky P, Holmes DR Jr. How to treat patients with ST-elevation acute myocardial infarction and multi-vessel disease? *Eur Heart J*. 2011;32:396-403.
148. Russo JJ, Wells GA, Chong AY, So DY, Glover CA, Froeschl MP, Hibbert B, Marquis JF, Dick A, Blondeau M, Bernick J, Labinaz M, Le May MR. Safety and Efficacy of Staged Percutaneous Coronary Intervention During Index Admission for ST-Elevation Myocardial Infarction With Multivessel Coronary Disease (Insights from the University of Ottawa Heart Institute STEMI Registry). *Am J Cardiol*. 2015 Jul 29 [Epub ahead of print]
149. Hlinomaz O. Multivessel coronary disease diagnosed at the time of primary PCI for STEMI: complete revascularization versus conservative strategy: the PRAGUE 13 trial. Presented at: EuroPCR; May 19, 2015.

150. De Luca G, Navarese EP, Suryapranata H. A meta-analytic overview of thrombectomy during primary angioplasty. *Int J Cardiol.* 2013;166:606–12.
151. Ali A, Cox D, Dib N, Brodie B, Berman D, Gupta N, Browne K, Iwaoka R, Azrin M, Stapleton D, Setum C, Popma J. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarction: 30-day results from a multicenter randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 244-252
152. Antonucci D, Valenti R, Migliorini A, Parodi G, Memisha G, Santoro GM, Sciagrà R. Comparison of rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting versus direct stenting alone in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1033-1035.
153. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, 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). *Eur Heart J.* 2014;1;35(37):2541-619.
154. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Gao P, Hart RG, Kedev S, Stankovic G, Moreno R, Horak D, Kassam S, Rokoss MJ, Leung RC, El-Omar M, Romppanen HO, Alazzoni A, Alak A, Fung A, Alexopoulos D, Schwalm JD, Valettas N, Džavík V; TOTAL Investigators. Stroke in the TOTAL trial: a randomized trial of routine thrombectomy vs. percutaneous coronary intervention alone in ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2015 Sep 14;36(35):2364-72.
155. Spitzer E, Heg D, Stefanini GG, Stortecky S, Rutjes AWS, Räber L, et al. Trombectomía por aspiración para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: un metaanálisis de 26 ensayos aleatorizados con 11.943 pacientes. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:746–52.
156. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 253-262.
157. Räber L, Wohlwend L, Wigger M, Togni M, Wandel S, Wenaweser P, Cook S, Moschovitis A, Vogel R, Kalesan B, Seiler C, Eberli F, Lüscher TF, Meier B, Jüni P, Windecker S. Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization LATE trial. *Circulation* 2011; 123: 2819-2828.
158. Sabate M, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, Valgimigli M, Tsepili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, Gómez-Hospital JA, Baz JA, Martin-Yuste V, van Geuns RJ, Alfonso F, Bordes P, Tebaldi M, Masotti M, Silvestro A, Backx B, Brugaletta S, van Es GA, Serruys PW. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation

myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1482-1490.

159. Kočka V, Malý M, Toušek P, Buděšínský T, Lisa L, Prodanov P, Jarkovský J, Widimský P. Bioresorbable vascular scaffolds in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective multicentre study 'Prague 19'. *Eur Heart J.* 2014 Mar;35(12):787-94.

160. Mehta RH; Harjai KJ; Cox D; Stone GW; Brodie B; Boura J; O'Neill W; Grines CL. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003 Nov 19;42(10):1739-46.

161. 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 Feb 19;41(4):532-8.

162. Schroder R, Dissmann R, Bruggemann T, et al. Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24:384–91.

163. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, VerSteeg DS, Muncy DB, Moore S, et al. Relation between electrocardiographic STsegment resolution and early and late outcomes after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2005;95:343-8.

164. McLaughlin MG, Stone GW, Aymong E, Gardner G, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Tchong JE, Cox DA, Stuckey T, Garcia E, Guagliumi G, Turco M, Josephson ME, Zimetbaum P. Prognostic utility of comparative methods for assessment of ST-segment resolution after primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Sep 15;44(6):1215-23.

165. Hearse DJ. Stunning: Three questions and concerns. *Basic Res Cardiol* 1995;90:263-5.

166. Durante A, Camici PG. Novel insights into an “od” phenomenon: the no reflow. *Int Journal of Cardiol* 2015;187:273-280.

167. Durante A, Camici PG. Novel insights into an "old" phenomenon: the no reflow.

168. S.H. Rezkalla, R.A. Kloner, Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory, *Catheter. Cardiovasc. Interv.* (2008) 950–957.

169. E. Eeckhout, M.J. Kern, The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies, *Eur. Heart J.* 22 (2001) 729–739

170. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 281-292.
171. Heusch G, Kleinbongard P, Boese D, et al. Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside. *Circulation* 2009;120: 1822–36.
172. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolisation in atherosclerotic vascular disease. *Circulation*. 2000;101:570–80.
173. De Luca G, Suryapranata H, Chiariello M. Prevention of distal embolisation in patients undergoing mechanical revascularization for acute myocardial infarction. A review of current status. *Thromb Haemost*. 2006;96:700–10.
174. Sakuma T, Leong-Poi H, Fisher NG, et al. Further insights into the no-reflow phenomenon after primary angioplasty in acute myocardial infarction: the role of microthromboemboli. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16:15–21.
175. Yunoki K, Naruko T, Inoue T, et al. Relationship of thrombus characteristics to the incidence of angiographically visible distal embolisation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with thrombus aspiration. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:377–85.
176. Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, et al. Incidence and clinical significance of distal embolisation during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2002;23:1112–7.
177. Barrabes JA, Inserte J, Agullo L, Alonso A, Mirabet M, Garcia-Dorado D. Microvascular thrombosis: an exciting but elusive therapeutic target in reperfused acute myocardial infarction. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2010;10:273–83.
178. Kleinbongard P, Baars T, Mohlenkamp S, Kahlert P, Erbel R, Heusch G. Aspirate from human stented native coronary arteries vs. saphenous vein grafts: more endothelin but less particulate debris. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;305:H1222–9.
179. Kleinbongard P, Boese D, Baars T, et al. Vasoconstrictor potential of coronary aspirate from patients undergoing stenting of saphenous vein aortocoronary bypass grafts and its pharmacological attenuation. *Circ Res* 2011;108:344–52.
180. Manciet LH, Poole DC, McDonagh PF, Copeland JG, Mathieu-Costello O. Microvascular compression during myocardial ischemia: mechanistic basis for no-reflow phenomenon. *Am J Physiol* 1994;266:H1541–50.
181. Heusch G, Kleinbongard P, Skyschally A. Myocardial infarction and coronary microvascular obstruction: an intimate, but complicated relationship. *Basic Res Cardiol* 2013;108:380.
182. Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr 14;65(14):1454-71.

183. Loubeyre C; Morice MC; Lefevre T; Piechaud JF; Louvard Y; Dumas P. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002 Jan 2;39(1):15-21.
184. Zhao Z-Q, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H579–88.
185. Heusch G. Postconditioning: old wine in a new bottle? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1111–2.
186. Lønborg J, Kelbæk H, Vejstrup N, et al. Cardioprotective effects of ischemic postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3(1):34-41.
187. Laskey WK, Yoon S, Calzada N, et al. Concordant improvements in coronary flow reserve and ST-segment resolution during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a benefit of postconditioning. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72(2): 212-20
188. Høfsten DE, Kelbæk H, Helqvist S, Kløvgaard L, Holmvang L, Clemmensen P, Torp-Pedersen C, Tilsted HH, Bøtker HE, Jensen LO, Køber L, Engstrøm T; DANAMI 3 Investigators. The Third DANish Study of Optimal Acute Treatment of Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction: Ischemic postconditioning or deferred stent implantation versus conventional primary angioplasty and complete revascularization versus treatment of culprit lesion only: Rationale and design of the DANAMI 3 trial program. *Am Heart J*. 2015 May;169(5):613-21.
189. A.S. Petronio, M. De Carlo, N. Ciabatti, G. Amoroso, U. Limbruno, C. Palagi, et al., Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty in patients treated with abciximab or intracoronary adenosine, *Am. Heart J*. 150 (2005) 1015.
190. Crompton M, Costi A. A heart mitochondrial Ca<sup>2+</sup>(+)-dependent pore of possible relevance to re-perfusion-induced injury: evidence that ADP facilitates pore interconversion between the closed and open states. *Biochem J* 1990; 266: 33-9.
191. Griffiths EJ, Halestrap AP. Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia, but open upon reperfusion. *Biochem J* 1995; 307: 93-8.
192. Baines CP, Kaiser RA, Purcell NH, et al. Loss of cyclophilin D reveals a critical role for mitochondrial permeability transition in cell death. *Nature* 2005; 434: 658-62.
193. Piot C, Croisille P, Staat P, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 359: 473-81.
194. Cung TT, Morel O, Cayla G, Rioufol G, Garcia-Dorado D et al. Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2015 Sep 10;373(11)

195. Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V, et al. Effect of early metoprolol on infarct size in STsegment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the effect of metoprolol in cardioprotection during an acute myocardial infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation* 2013;128:1495–503.
196. R. Jaffe, T. Charron, G. Puley, A. Dick, B.H. Strauss, Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention, *Circulation* 117 (2008) 3152–3156.
197. A. Micari, T.A. Belcik, E.A. Balcells, E. Powers, K. Wei, S. Kaul, et al., Improvement in microvascular reflow and reduction of infarct size with adenosine in patients undergoing primary coronary stenting, *Am. J. Cardiol.* 96 (2005) 1410–1415.
198. Y. Ohno, S. Minatoguchi, Y. Uno, T. Kariya, M. Arai, K. Yamashita, et al., Nicorandil reduces myocardial infarct size by opening the K(ATP) channel in rabbits, *Int. J. Cardiol.* 62 (1997) 181–190.
199. H. Ito, Y. Taniyama, K. Iwakura, N. Nishikawa, T. Masuyama, T. Kuzuya, et al., Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction, *J. Am. Coll. Cardiol.* 33 (1999) 654–660.
200. S.H. Rezkalla, K.C. Dharmashankar, I.B. Abdalrahman, R.A. Kloner, No-reflow phenomenon following percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: incidence, outcome and effect of pharmacologic therapy, *J. Interv. Cardiol.* 23 (2010) 429–443.
201. Q. Su, L. Li, Y. Liu, Short-term effect of verapamil on coronary no-reflow associated with percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Clin. Cardiol.* 36 (8) (2013) E11–E16.
202. Sinnaeve PR, Van de Wer FJ. Fibrinolytic, antithrombotic, and antiplatelet drugs in acute coronary syndrome. En Tubaro M, Danchin N, Filippatos G, Goldstein P, Vranckxx P, Zahger D. *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiac Care*. Oxford University Press 2011.
203. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2482–2494.
204. Erdem G, Fletcher M. Evaluación del riesgo de hemorragia en los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65: 4-6.
205. Eikelboom JW, HirshJ, Spencer FA, Baglin TP, WeitzJI. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl): e89S-119S.
206. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of myocardial infarction, and stroke in high risk death patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.

207. CURRENT-OASIS7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, DiazR, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, YusufS. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2010; 363: 930-942.
208. Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Inhibición del receptor plaquetario P2Y12 de adenosine difosfato plaquetario: efecto beneficioso y limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales y perspectivas futuras. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: 60-76.
209. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE).CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
210. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
211. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-533.
212. Dangas G, Mehran R, Guagliumi G, Caixeta A, Witzenbichler B, Aoki J, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Rabbani LE, Parise H, Stone GW; HORIZONS-AMITrial Investigators. Role of clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: results from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 1438-1446.
213. Marín F, González-Conejero R, Capranzano P, Bass TA, Roldán V, Angiolillo DJ. Pharmacogenetics in cardiovascular antithrombotic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 1041-1057.
214. Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW, Ford NF, ten Berg JM, Taubert D. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011; 343: d4588.
215. Muñoz-Esparza C, Jover E, Hernández-Romero D, Saura D, Valdés M, LipGY, Marín F. Interactions between clopidogrel and proton pump inhibitors: a review of evidence. *Curr Med Chem.* 2011; 18: 2386-2400.
216. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. TRITON TIMY 38 investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-2015.

217. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horowitz J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1045-1057.
218. Sinnaeve PR, Van de Wer FJ. Fibrinolytic, antithrombotic, and antiplatelet drugs in acute coronary syndrome. En Tubaro M, Danchin N, Filippatos G, Goldstein P, Vranckx P, Zahger D. *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiac Care*. Oxford University Press 2011.
219. The EPIC Investigation. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956–961.
220. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689–1696.
221. Kleiman NS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *Am Heart J* 1999; 138: 263–275.
222. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488–1497.
223. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, et al. Abciximab in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 2009; 119: 1933–1940.
224. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293(14): 1759–1765.
225. De Luca G, Ucci G, Cassetti E, Marino P. Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(18): 1668–1673.
226. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2009;30:2705–2713.
227. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus baremetal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2193–2204.
228. Steg PG, van 't Hof A, Hamm CW, et al; EUROMAX Investigators. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med*. 2013;369(23):2207–2217.

229. Navarese EP, Schulze V, Andreotti F, et al. Comprehensive meta-analysis of safety and efficacy of bivalirudin versus heparin with or without routine glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(1 Pt B):201–13.
230. Wöhrle J, Merkle N, Kunze M, Cristea E, Mehran R, Rottbauer W, Stone GW. Effect of bivalirudin compared with unfractionated heparin plus abciximab on infarct size and myocardial recovery after primary percutaneous coronary intervention: the horizons-AMI CMRI substudy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012 Jun 1;79(7):1083-9.
231. De Luca G, Savonitto S, van't Hof AW, Suryapranata H. Platelet GP IIb/IIIa Receptor Antagonists in Primary Angioplasty: Back to the Future. *Drugs.* 2015 Jul;75(11):1229-53.
232. Eitel I, Wöhrle J, Suenkel H, et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application during primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: cardiac magnetic resonance substudy of the AIDA STEMI trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61:1447–54.
233. Zimarino M, Radico F, Kristensen SD, De Caterina R. Intracoronary vs intravenous abciximab in interventional cardiology: A reopened question? *Vascul Pharmacol.* 2015 Oct;73:8-10.
234. Sinnaeve PR, Van de Wer FJ. Fibrinolytic, antithrombotic, and antiplatelet drugs in acute coronary syndrome. En Tubaro M, Danchin N, Filippatos G, Goldstein P, Vranckxx P, Zahger D. *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiac Care.* Oxford University Press 2011.
235. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, WeitzJI, Ginsberg JS, YusufS. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet.* 2000; 355: 1936-1942.
236. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605-613.
237. Nagel E, Underwood R, Pennell D, Sechtem UP, Neubauers S, Wickline S, Hess OM, Schwaiger M, Fleck E. New developments in non-invasive cardiac imaging: critical assessment of the clinical role of cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Heart J.* 1998 Sep;19(9):1286-93.
238. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; Working Group on Cardiovascular Magnetic Resonance of the European Society of Cardiology. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J.* 2004 Nov;25(21):1940-65.
239. Perazzolo Marra M, Lima JA, Iliceto S. MRI in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;32:284e293.

240. Pfeffer, M.A., Braunwald, E. Ventricular remodelling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81:1161–1172.
241. Yellon, D.M., Hausenloy, D.J. Myocardial reperfusion injury. *New Engl J Med*. 2007;357:1121–1135.
242. Hundley W. Gregory, Bluemke David A, Finn J. Paul, Flamm Scott D, Fogel Mark A, Friedrich Matthias G, Ho Vincent B, Jerosch-Herold Michael, Kramer Christopher M, --Manning Warren J, Patel Manesh, Pohost Gerald M, Stillman Arthur E, White Richard D, Woodard Pamela K. ACCF/ACR/AHA/ NASCI/SCMR 2010 Expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2614 –2662.
243. Grotheus F, Moon JCC, Bellenger NG, Smith GS, Klein HU, Pennell DJ. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J* 2004;147:218 –223.
244. Semelka RC, Tomei E, Wagner S, Mayo J, Caputo G, O’Sullivan M, Parmley WW, Chatterjee K, Wolfe C, Higgins CB. Interstudy reproducibility of dimensional and functional measurements between cine magnetic resonance studies in the morphologically abnormal left ventricle. *Am Heart J* 1990;119:1367 –1373.
245. Bellinger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000;2:271 –278.
246. Aletras AH, Tilak GS, Natanzon A, Hsu LY, Gonzalez FM, Hoyt RF Jr, Arai AE. Retrospective determination of the area at risk for reperfused acute myocardial infarction with T2-weighted cardiac magnetic resonance imaging: histopathological and displacement encoding with stimulated echos (DENSE) functional validations. *Circulation* 2006;113:1865 –1870.
247. Simonetti OP, Finn JP, White RD, Laub G, Henry DA. ‘Black blood’ T2-weighted inversion-recovery MR imaging of the heart. *Radiology* 1996;199:49 –57
248. Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, Taylor AJ, Messroghli D, Kumar A, Gross M, Dietz R, Friedrich MG. Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:2411 –2416.
249. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999;100(19):1992–2002
250. Friedrich MG, Abdel-Aty H, Taylor A, Schulz-Menger J, Messroghli D, Dietz R. The salvaged area at risk in reperfused acute myocardial infarction as visualized by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1581 –1587

251. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, Finn JP, Judd RM. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001;218:215 – 223.
252. Wu E, Judd RM, Vargas JD, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ. Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet* 2001;357:21– 28.
253. Mahrholdt H, Wagner A, Holly TA, Elliott MD, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;106:2322 –2327
254. Rehr, R.B., Malloy, C.R., Filipchuk, N.G., Peshock, R.M. Left ventricular volumes measured by MR imaging. *Radiology*. 1985;156:717–719.
255. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM, Antoniucci D. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation*. 2002 Oct 29;106(18):2351-7.
256. Savoye C, Equine O, Tricot O, Nugue O, Segrestin B, Sautière K, Elkohen M, Pretorian EM, Taghipour K, Philiat A, Aumégeat V, Decoux E, Ennezat PV, Bauters C; REmodelage VEntriculaire study group. Left ventricular remodeling after anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice (from the REmodelage VEntriculaire [REVE] study group). *Am J Cardiol*. 2006 Nov 1;98(9):1144-9.
257. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, Anderson JL, Yusuf S; CORE Study Investigators 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 Jan 2;39(1):30-6.
258. Kaul S, Glasheen W, Ruddy TD, Pandian NG, Weyman AE, Okada RD. The importance of defining left ventricular area at risk in vivo during acute myocardial infarction: an experimental evaluation with myocardial contrast twodimensional echocardiography. *Circulation* 1987;75:1249 –1260
259. Wright, J., Adriaenssens, T., Dymarkowski, S., Desmet, W., Bogaert, J. Quantification of myocardial area at risk with T2-weighted CMR: comparison with contrast-enhanced CMR and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol Img*. 2009;2:825–831.
260. Phrommintikul A, Abdel-Aty H, Schulz-Menger J, Friedrich MG, Taylor AJ. Acute oedema in the evaluation of microvascular reperfusion and myocardial salvage in reperfused myocardial infarction with cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2010;74:e12– 17.
261. Engblom E, Hedstrom E, Heiberg E, Wagner GS, Pahlm O, Arheden H. Rapid initial reduction of hyperenhanced myocardium after reperfused first myocardial infarction suggests

recovery of the peri-infarction zone: one-year follow-up by MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:47–55.

262. Carlsson M, Ubachs JF, Hedstrom E, Heiberg E, Jovine S, Arheden H. Myocardium at risk after acute infarction in humans on cardiac magnetic resonance: quantitative assessment during follow-up and validation with single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol Imaging* 2009;2:569–576.

263. Ugander, M., Bagi, P.S., Oki, A.J., Chen, B., Hsu, L.Y., Aletras, A.H. et al, Myocardial edema as detected by precontrast T1 and T2 CMR delineates area at risk associated with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol Img.* 2012;5:596–603.

264. Francone M, Bucciarelli-Ducci C, Carbon I, Canali E, Scardala R, Calabrese FA, Sardella G, Mancone M, Catalano C, Fedele F, Passariello R, Bogaert J, Agati L. Impact of primary coronary angioplasty delay on myocardial salvage, infarct size, and microvascular damage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2145–2153.

265. Hammer-Hansen S, Bandettini WP, Hsu LY, Leung SW, Shanbhag S, Mancini C, Greve AM, Køber L, Thune JJ, Kellman P, Arai AE. Mechanisms for overestimating acute myocardial infarct size with gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging in humans: a quantitative and kinetic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015 May 16.

266. Baks T, van Geuns RJ, Biagini E, Wielopolski P, Mollet NR, Cademartiri F, van der Giessen WJ, Krestin GP, Serruys PW, Duncker DJ, de Feyter PJ. Effects of primary angioplasty for acute myocardial infarction on early and late infarct size and left ventricular wall characteristics. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:40–44.

267. Dall'Armellina E, Karia N, Lindsay AC et al. Dynamic changes of edema and late gadolinium enhancement after acute myocardial infarction and their relationship to functional recovery and salvage index. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:228–36.

268. McAlindon E, Pufulete M, Lawton C, Gianni D, Angelini, and Bucciarelli-Ducci C. Quantification of infarct size and myocardium at risk: evaluation of different techniques and its implications. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015 Jul; 16(7): 738–746.

269. Hamirani YS, Wong A, Kramer CM, Salerno M. Effect of Microvascular Obstruction and Intramyocardial Hemorrhage by CMR on LV Remodeling and Outcomes After Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014 September ; 7(9): 940–952

270. Bekkers SC, Yazdani SK, Virmani R, Waltenberger J. Microvascular obstruction: underlying pathophysiology and clinical diagnosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Apr 20;55(16):1649-60.

271. Ochiai K, Shimada T, Murakami Y, et al. Hemorrhagic myocardial infarction after coronary reperfusion detected in vivo by magnetic resonance imaging in humans: prevalence and clinical implications. *J Cardiovasc Magn Reson*. 1999; 1:247–56.
272. Higginson LA, White F, Heggtveit HA, et al. Determinants of myocardial hemorrhage after coronary reperfusion in the anesthetized dog. *Circulation*. 1980; 65:62–9.
273. Foltz WD, Yang Y, Graham JJ, Detsky JS, Wright GA, Dick AJ. MRI relaxation fluctuations in acute reperfused hemorrhagic infarction. *Magn Reson Med*. 2006; 56:1311–9.
274. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, Potvin L, Warnica W, Davies RF, et al. Myocardial infarction patients in the 1990s—their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1119–27.
275. Verma A, Meris A, Skali H, Ghali JK, Arnold JM, Bourgoun M, et al. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2008;1:582–91.
276. Mewton N, Opdahl A, Choi EY, Almeida AL, Kawel N, Wu CO, et al. Left ventricular global function index by magnetic resonance imaging—a novel marker for assessment of cardiac performance for the prediction of cardiovascular events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2013;61:770
277. Eitel I, Pöss J, Jobs A, Eitel C, de Waha S, Barkhausen J, Desch S, Thiele H. Left ventricular global function index assessed by cardiovascular magnetic resonance for the prediction of cardiovascular events in ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015 Jul 16;17:62.
278. Kim RJ, Albert TS, Wible JH, Elliott MD, Allen JC, Lee JC, Parker M, Napoli A, Judd RM, for the Gadoversetamide Myocardial Infarction Imaging Investigators. Performance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging with gadoversetamide contrast for the detection and assessment of myocardial infarction: an International, multicenter, double-blinded, randomized trial. *Circulation* 2008; 117:629 –637.
279. Wu E, Ortiz JT, Tejedor P, Lee DC, Bucciarelli-Ducci C, Kansal P, Carr JC, Holly TA, Lloyd-Jones D, Klocke FJ, Bonow RO. Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volume index: prospective cohort study. *Heart* 2008;94:730 –736.

280. van Kranenburg M, Magro M, Thiele H, de Waha S, Eitel I, Cochet A, Cottin Y, Atar D, Buser P, Wu E, Lee D, Bodi V, Klug G, Metzler B, Delewi R, Bernhardt P, Rottbauer W, Boersma E, Zijlstra F, van Geuns RJ. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Sep;7(9):930-9.
281. Masci PG, Ganame J, Strata E, Desmet W, Aquaro GD, Dymarkowski S, Valenti V, Janssens S, Lombardi M, Van de Werf F, L'Abbate A, Bogaert J. Myocardial salvage by CMR correlates with LV remodeling and early ST-segment resolution in acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:45–51.
282. Vicente J, Mewton N, Croisille P, et al. Comparison of the angiographic myocardial blush grade with delayed-enhanced cardiac magnetic resonance for the assessment of microvascular obstruction in acute myocardial infarctions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009; 74:1000–7.
283. Jensen CJ, Eberle HC, Nassenstein K, et al. Impact of hyperglycemia at admission in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction as assessed by contrast-enhanced MRI. *Clin Res Cardiol*. 2011; 100:649–59.
284. Ganame J, Messalli G, Dymarkowski S, et al. Impact of myocardial haemorrhage on left ventricular function and remodelling in patients with reperfused acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009; 30:1440–9.
285. Eitel I, Kubusch K, Strohm O, et al. Prognostic value and determinants of a hypointense infarct core in T2-weighted cardiac magnetic resonance in acute reperfused ST-elevation-myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011; 4:354–62.
286. de Waha, S., Fuernau, G., Eitel, I., Lurz, P., Desch, S., Schuler, G. et al, Measuring treatment effects in clinical trials using cardiac MRI. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2011;4:98–107.
287. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 659–72.
288. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, Marre M, Steg PG, Gowda N, Gore JM; GRACE Investigators. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2004 Jul 12;164(13):1457-63.
289. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1622–32
290. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994; 343: 1115–22.

291. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669–85.
292. Pitt B, White H, Nicolau J, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 425–31.
293. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2046–56.
294. Schröder R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2004 Nov 23;110(21):e506-10.
295. Thiele H, Nagel E, Paetsch I, Schnackenburg B, Bornstedt A, Kouwenhoven M, Wahl A, Schuler G, Fleck E. Functional cardiac MR imaging with steady-state free precession (SSFP) significantly improves endocardial border delineation without contrast agents. *J Magn Reson Imaging*. 2001 Oct;14(4):362-7.
296. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000 Nov 16;343(20):1445-53.
297. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42.
298. Eitel I, Kubusch K, Strohm O, et al. Prognostic value and determinants of a hypointense infarct core in T2-weighted cardiac magnetic resonance in acute reperfused ST-elevation-myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011; 4:354–62.
299. Thiele H, Kappl MJ, Conradi S, Niebauer J, Hambrecht R, Schuler G. Reproducibility of chronic and acute infarct size measurement by delayed enhancement-magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006 ;47(8):1641-5.
300. Husser O, Bodi V, Sanchis J, Nunez J, Lopez-Lereu MP, et al. Predictors of cardiovascular magnetic resonance-derived microvascular obstruction on patient admission in STEMI. *Int J Cardiol*. 2013;166(1):77-84.
301. de Waha S, Desch S, Eitel I, et al. Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers. *Eur Heart J*. 2010; 31:2660–8.

302. Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916;17:863-71.
303. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967;20(4):457-64.
304. Brener SJ, Dizon JM, Mehran R, Guerchicoff A, Lansky AJ, Farkouh M, et al. Complementary prognostic utility of myocardial blush grade and ST-segment resolution after primary percutaneous coronary intervention: analysis from the HORIZONS-AMI trial. *Am Heart J.* 2013;166:676–83.
305. 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.
306. Forde RC, Fitzgerald DJ. Reactive oxygen species and platelet activation in reperfusion injury. *Circulation* 1997;95:787-9.
307. Selker HP, Beshansky JR, Sheehan PR, et al. Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: the IMMEDIATE randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307: 1925–33.
308. Henning RJ. Stem cells for cardiac repair: problems and possibilities. *Future Cardiol.* 2013 Nov;9(6):875-84.
309. Prati F, Di Vito L, Ramazzotti V, et al. Randomized trial of standard versus ClearWay-infused abciximab and thrombectomy in myocardial infarction: rationale and design of the COCTAIL II study. *Journal of cardiovascular medicine* 2013;14:364-71.
310. 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, Efron MB, Barnathan ES, Topol EJ. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;358:2205-17.
311. Brennan SC, Redd WH, Jacobsen PB, Schorr O, Heelan RT, Sze GK, Krol G, Peters BE, Morrissey JK: Anxiety and panic during magnetic resonance scans. *Lancet* 1988, 2:512
312. Judith Enders, Elke Zimmermann, Matthias Rief, Peter Martus, Randolph Klingebiel et al. Reduction of Claustrophobia with Short-Bore versus Open Magnetic Resonance Imaging: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2011; 6(8): e23494.
313. Chung SC, Gedeberg R, Nicholas O, James S, Jeppsson A, Wolfe C, Heuschmann P, Wallentin L, Deanfield J, Timmis A, Jernberg T, Hemingway H. Acute myocardial infarction: a comparison of short-term survival in national outcome registries in Sweden and the UK. *Lancet.* 2014 Apr 12;383(9925):1305-12.

314. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, Keltai M, Diaz R, Rangarajan S, Yusuf S; INTERHEART Investigators. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*. 2008 Apr;29(7):932-40.
315. Moreu J, Espinosa S, Canabal R, Jiménez-Mazuecos J, Fernandez-Vallejo V, Cantón T, La Fuente-Gormaz C y Lozano F. Modelo de intervención coronaria percutánea primaria en la Comunidad de Castilla-La Mancha. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2011;11(C):61-68
316. Sethi A, Bahekar A, Bhuriya R, Bajaj A, Kovacs D, Ahmed, Khosla S. Drug-eluting stents versus bare metal stents in ST elevation myocardial infarction at a follow-up of three years or longer: A meta-analysis of randomized trials. *Exp Clin Cardiol*. 2012 Winter; 17(4): 169–174.
317. Sarno G, Lagerqvist B, Nilsson J, et al. Stent thrombosis in new-generation drug-eluting stents in patients with STEMI undergoing primary PCI: a report from SCAAR. *J Am Coll Cardiol* 2014;64: 16–24.
318. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011 Jun 14;123(23):2736-47.
319. Hadamitzky M, Langhans B, Hausleiter J, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement in cardiovascular magnetic resonance imaging after acute ST-elevation myocardial infarction in comparison with single-photon emission tomography using Tc99m-Sestamibi. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014; 15:216–25.
320. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, Pennell DJ. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J* 2000;21:1387e1396.
321. Ioannidis JP, Trikalinos TA, Dianas PG. Electrocardiogram-gated single-photon emission computed tomography versus cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of left ventricular volumes and ejection fraction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 2059e2068.
322. Nijveldt R, Beek AM, Hirsch A, Stoel MG, Hofman MB, Umans VA, Algra PR, Twisk JW, van Rossum AC. Functional recovery after acute myocardial infarction: comparison between angiography, electrocardiography, and cardiovascular magnetic resonance measures of microvascular injury. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 181–189.
323. Engblom H, Hedström E, Heiberg E, Wagner GS, Pahlm O, Arheden H. Rapid initial reduction of hyperenhanced myocardium after reperfused first myocardial infarction suggests recovery of the peri-infarction zone: one-year follow-up by MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009 Jan;2(1):47-55.

324. Baine KR, Patel MR, Armstrong PW. Evaluation of Cardiac Magnetic Resonance as a Surrogate in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2015 Jun 1;115(11):1607-14.
325. Ripa RS, Nilsson JC, Wang Y, Søndergaard L, Jørgensen E, Kastrup J. Short- and long-term changes in myocardial function, morphology, edema, and infarct mass after ST-segment elevation myocardial infarction evaluated by serial magnetic resonance imaging. *Am Heart J.* 2007;154(5):929-936.
326. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, et al. Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3 Echo Substudy. *Am Heart J* 2001;141:131–8.
327. Lund GK, Stork A, Muellerleile K, Barmeyer AA, Bansmann MP, Knefel M, Schlichting U, Müller M, Verde PE, Adam G, Meinertz T, Saeed M. Prediction of left ventricular remodeling and analysis of infarct resorption in patients with reperfused myocardial infarcts by using contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2007 Oct;245(1):95-102.
328. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation.* 2000 Jun 27;101(25):2981-8.
329. Ingkanisorn WP, Rhoads KL, Aletras AH, Kellman P, Arai AE. Gadolinium delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance correlates with clinical measures of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2253 –2259.
330. Stone GW, Abizaid A, Silber S, Dizon JM, Merkely B, Costa RA, Kornowski R, Abizaid A, Wojdyła R, Maehara A, Dressler O, Brener SJ, Bar E, Dudek D. Prospective, Randomized, Multicenter Evaluation of a Polyethylene Terephthalate Micronet Mesh-Covered Stent (MGuard) in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The MASTER Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Nov 6;60(19):1975-84.





