

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN SALUD PÚBLICA,
CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS
Universidad Miguel Hernández**



**ANGIOPLASTIA DE RESCATE EN LA PROVINCIA
DE ALICANTE: DETERMINANTES PRONÓSTICOS
A LARGO PLAZO**

TESIS DOCTORAL:

Virginia Pardo Correcher

DIRECTOR DE TESIS:

Juan Caturla Such

Alicante 2018



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

PROGRAMA DE DOCTORADO EN SALUD PÚBLICA, CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

D. Juan Manuel Caturla Such, director de tesis doctoral

CERTIFICA:

Que Dña. Virginia Pardo Correcher ha realizado bajo mi supervisión su memoria de tesis doctoral titulada “ANGIOPLASTIA DE RESCATE EN LA PROVINCIA DE ALICANTE: DETERMINANTES PRONÓSTICOS A LARGO PLAZO” cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral en la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Lo que firmo en Sant Joan d'Alacant, a dieciocho de abril de dos mil dieciocho

Fdo. Dr. D. Juan Manuel Caturla Such
Director de tesis



D. Félix Gutiérrez Rodero, Catedrático de Universidad y Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández de Elche,

AUTORIZA:

La presentación y defensa como tesis doctoral del trabajo “ANGIOPLASTIA DE RESCATE EN LA PROVINCIA DE ALICANTE: DETERMINANTES PRONÓSTICOS A LARGO PLAZO ” realizado por Dña. Virginia Pardo Correcher bajo la dirección del Dr. D. Juan Manuel Caturla Such. De acuerdo a la información recibida sobre las evaluaciones previas realizadas en cumplimiento de la normativa general vigente y la propia de la Universidad Miguel Hernández y según lo certificado por la persona que ha realizado la tutoría y dirección, la tesis cumple los requisitos para proceder a su defensa pública.

En Sant Joan d’Alacant, a diecisiete de abril de 2018

Firmado: Prof. Félix Gutiérrez Rodero

Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas



Agradecimientos

A través de estas líneas quiero expresar mi gratitud hacia aquellas personas cuya participación ha hecho posible la elaboración de este trabajo.

Al Dr. Juan Caturla, mi director de tesis, por el apoyo y consejos dedicados durante este tiempo.

Al Servicio de Cardiología, y la Sección de Hemodinámica del Hospital General Universitario de Alicante.

Al Servicio de Medicina Intensiva del mismo hospital, en el que realicé mi formación como Médico Intensivista.

A mis padres, porque no hay palabras para describir el agradecimiento por y hacia ellos.

A bebé Héctor, por el lugar inmenso que ocupa y por las noches en que se despertó para acompañarme durante un ratito más frente al ordenador.

Y a Víctor.

Listado de abreviaturas

AAS: ácido acetil salicílico.

ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea.

ACV: Accidente cerebrovascular.

AR: Angioplastia coronaria transluminal percutánea de rescate.

ARI: Arteria responsable del infarto.

CI: Cardiopatía isquémica.

DA: Ramo descendente anterior de la arteria coronaria izquierda.

DM: Diabetes mellitus.

ECAM: Eventos cardiacos adversos mayores.

ECG: Electrocardiograma.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

GP: Glucoproteína.

IC: Insuficiencia cardíaca.

ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

KK: Killip y Kimball.

ROL: Revascularización de otra lesión.

RVD: Revascularización del vaso diana.

SCA: Síndrome coronario agudo.

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CORONARIA	9
1.2. CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA.....	12
1.2.1. Angioplastia coronaria.....	12
1.2.2. Stents coronarios	15
1.2.3. Manejo del trombo	16
1.3. SÍNDROME CORONARIO AGUDO	17
1.3.1. Tratamiento del infarto. Estrategias de reperfusión	17
1.3.2. Fibrinólisis y angioplastia	20
1.3.3. Fracaso del tratamiento fibrinolítico. Identificación e implicación pronóstica	20
1.4. ANGIOPLASTIA DE RESCATE	22
1.4.1. Historia	22
1.4.2. Impacto en la supervivencia. Evaluación de resultados de metaanálisis	25
1.4.3. Indicaciones.....	27
2. HIPÓTESIS.....	29
3. OBJETIVOS	31
4. MATERIAL Y MÉTODOS	33
4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN.....	33
4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	33
4.3. SEGUIMIENTO CLÍNICO.....	34
4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	36
5. RESULTADOS.....	39
5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES.....	39
5.2. CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS Y DEL PROCEDIMIENTO	43

5.3. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO.....	47
5.3.1. Eventos clínicos.....	47
5.3.2. Seguimiento evolutivo.....	50
5.4. FACTORES PREDICTORES DE ECAM.....	50
5.5. INCIDENCIA DE ECAM Y EVENTOS ADVERSOS EN SUBGRUPOS ESPECIALES	55
5.5.1. Inhibidores de la GP IIb-IIIa	55
5.5.2. Trombectomía percutánea.....	59
5.5.3. Tipo de stent.....	62
6. DISCUSIÓN.....	65
6.1. RELACIÓN ENTRE EL RETRASO Y LA EFECTIVIDAD DE LA AR	65
6.1.1. Flujo epicárdico y reperfusión miocárdica	67
6.1.2. Tiempos de demora.....	68
6.2. RESULTADOS A LARGO PLAZO	70
6.2.1. Shock cardiogénico	74
6.2.2. Trombectomía mecánica percutánea.....	75
6.2.3. Uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa.....	77
6.3. SITUACIÓN ACTUAL DE LA AR EN NUESTRO MEDIO.....	81
7. LIMITACIONES	83
8. CONCLUSIONES.....	85
9. BIBLIOGRAFÍA	87

1. INTRODUCCIÓN

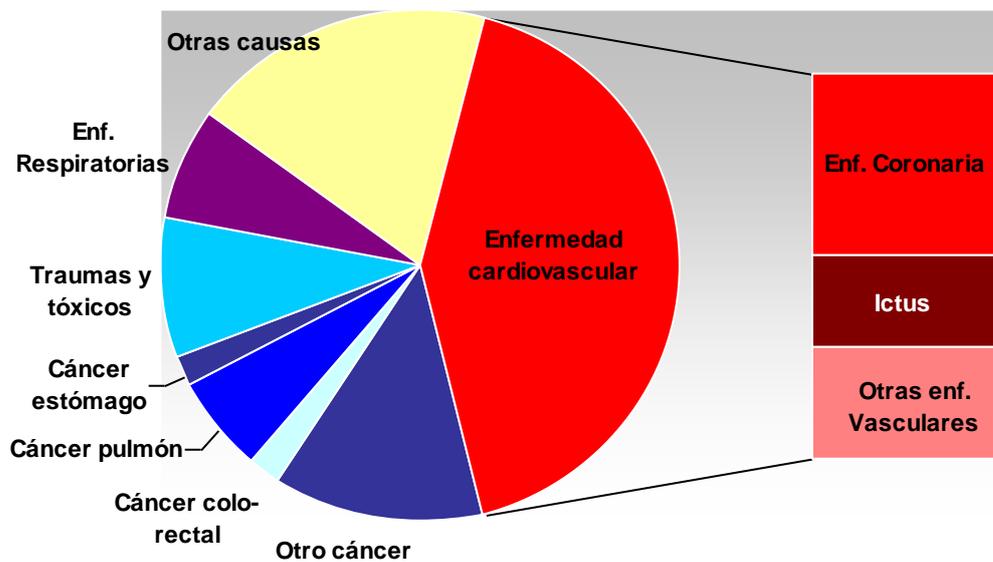
1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

Las enfermedades cardiovasculares son responsables de más del treinta por ciento de las muertes que se producen en el mundo. Según los últimos datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2014 sobre las 10 causas principales de defunción en el mundo, de los 56 millones de personas que murieron en el mundo en 2012, las enfermedades cardiovasculares fueron responsables de casi 17.5 millones, lo que las sitúa como la causa número uno de muerte en el mundo. Se estima que cada dos segundos se produce una muerte por enfermedad cardiovascular en el mundo, cada cinco segundos un infarto agudo de miocardio (IAM) y cada seis segundos un ictus.

La enfermedad coronaria, en concreto, es la causa individual más frecuente de muerte en todos los países del mundo. En 2012, 7.4 millones de personas fallecieron como consecuencia de la enfermedad coronaria, lo que corresponde a un 13.2% de todas las muertes^{1,2}.

En Europa, la elevada prevalencia de la patología cardiovascular y su relevancia tanto en términos de mortalidad como de pérdida de calidad de vida, constituye un problema de salud pública debido al alto coste social y económico que de ella se deriva. El European Cardiovascular Disease Statistics 2012 atribuye a la enfermedad cardiovascular en la Unión Europea un coste global que asciende a 196 mil millones de euros al año. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en Europa; responsable del 42% de fallecidos varones y del 51% de las mujeres, un total de 4 millones de muertes al año; más del doble de muertes que el conjunto de todos los tipos de cáncer. Una de cada 5 mujeres y uno de cada 5 hombres fallece en Europa por enfermedad coronaria³ (Figura 1).

Hombres



Mujeres

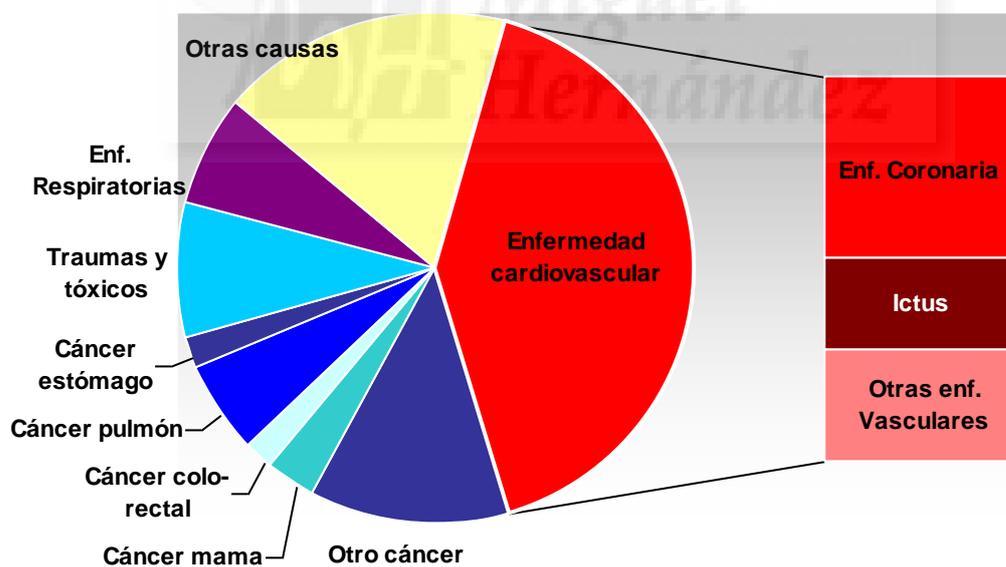


Figura 1. Causas de muerte en Europa, hombres y mujeres.

La incidencia de ingresos hospitalarios por IAMCEST varía entre los países que pertenecen a la ESC⁴. El registro más exhaustivo de IAMCEST es probablemente el que se ha realizado en Suecia, donde la incidencia de IAMCEST es de 66/100.000/año. Se han recogido datos similares en la República Checa⁵, Bélgica y Estados Unidos⁶. En Estados Unidos, se registra un evento coronario cada 25 segundos, y cada minuto, se registra una muerte por esta causa^{7, 8}.

En el caso de España, según datos extraídos del Instituto Nacional de Estadística (INE) del Ministerio de Sanidad y Consumo, las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte para el conjunto de la población española y la cardiopatía isquémica ocasiona el mayor número de muertes cardiovasculares. La enfermedad cardiovascular fue causa de 118.327 muertes en nuestro país en 2011, lo que representa el 30,5% de todas las muertes en ese año y 18.101 individuos fallecieron por infarto agudo de miocardio (4,6% del total de defunciones), a las que habría sumar un porcentaje mayoritario de los fallecidos asignados al diagnóstico de paro cardíaco, muerte sin asistencia y causa desconocida de mortalidad. El IAM justificó 402.183 estancias hospitalarias y se registraron 52.725 altas hospitalarias con este diagnóstico. La tasa de mortalidad por IAM fue de 39,2 por 100.000 habitantes⁹.

Estos datos reflejan que el protagonista fundamental de la morbimortalidad cardiovascular es el infarto de miocardio con una elevada mortalidad aguda (7,6% durante la hospitalización), pero también porque una proporción elevada y creciente de pacientes con infarto extenso que sobreviven a la fase aguda, desarrollan posteriormente insuficiencia cardíaca crónica, síndrome de elevada importancia socio-sanitaria por su elevada prevalencia, su efecto invalidante y su alta tasa de hospitalizaciones.

A pesar de las dos formas de tratamiento, hasta hace unos años, tanto en Europa como en Estados Unidos casi un 30% de los pacientes con IAM no recibía ningún tratamiento de reperfusión y, en quienes lo recibían, los tiempos de demora eran mayores que los recomendados en las guías de práctica clínica¹⁰.

1.2. CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA

Es una de las subespecialidades de la Cardiología que ha experimentado una mayor progresión en los últimos años. El cateterismo cardíaco constituye una de las herramientas diagnósticas de mayor utilidad de las que disponemos para el estudio de la patología cardiovascular. Actualmente, el tratamiento de varias enfermedades cardiovasculares se realiza mediante distintas técnicas percutáneas por catéter como primera alternativa.

Y aunque la cardiología intervencionista ofrece opciones terapéuticas para diferentes enfermedades cardiovasculares – coronaria, valvular, miocárdica, pericárdica, congénita, aórtica, pulmonar, arterial, venosa-, sin lugar a dudas su desarrollo actual ha estado ligado principalmente al tratamiento de la enfermedad coronaria.

Su evolución histórica puede resumirse en las siguientes etapas: a) desarrollo de técnicas para medir hechos fisiológicos en animales, que cuenta con los trabajos pioneros de Claude Bernard en 1844 y la medición del volumen minuto por Adolph Fick en 1870, b) aplicación de estas técnicas para el cateterismo en seres humanos, con Werner Forsman como uno de los primeros, ya que en 1922 bajo control fluoroscópico se autodisecó una vena del brazo, avanzó un catéter hasta su corazón y a continuación fue hasta la sala de rayos X donde realizó radiografías de su tórax, c) desarrollo de procedimientos terapéuticos por cateterismo con Rubio-Álvarez y Limon-Lason, quienes en 1950 propusieron un método para abordar la estenosis valvular pulmonar y d) descripción de técnicas para coronariografía selectiva por Mason Sones que, en 1959, inyectó accidentalmente contraste en una coronaria derecha durante un aortograma, lo que abrió una nueva era en el diagnóstico de la cardiopatía isquémica^{11, 12}.

1.2.1. Angioplastia coronaria

La introducción de la angioplastia coronaria con balón por Andreas Grüntzig marcó un punto de inflexión en la cardiología, al evolucionar así de la etapa diagnóstica a la era intervencionista en el tratamiento de la enfermedad coronaria.

Este autor, en el año 1976 logra miniaturizar el catéter con balón utilizado en

angioplastia periférica y realiza sus ensayos inicialmente en perros y más tarde en cadáveres humanos. En mayo de 1977 Grüntzig efectúa por primera vez una angioplastia coronaria en un ser humano vivo durante una cirugía de revascularización miocárdica, y en septiembre del mismo año lleva a cabo la primera angioplastia percutánea con balón en un paciente con una obstrucción severa en el segmento proximal de la arteria descendente anterior (Figura 2)¹³.

La angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) se introduce como una estrategia de reperfusión a mediados de los años 1980.

En sus comienzos se indicaba en pacientes con angina estable, enfermedad de un solo vaso, con lesiones cortas, no calcificadas, concéntricas y ubicadas en los segmentos proximales de los grandes troncos epicárdicos.

La ACTP con balón demostró ser segura y eficaz. La rápida difusión de la técnica facilitó su expansión y desarrollo, y se trataban pacientes con enfermedad de múltiples vasos, con lesiones complejas, cuadros clínicos inestables, infarto agudo de miocardio y con cirugía de revascularización. Sin embargo, en el seguimiento angiográfico presentaba 2 problemas principales: la oclusión coronaria aguda (10-15%) y la reestenosis (30-40%)¹⁴, debida fundamentalmente a 2 mecanismos: la retracción elástica o recoil de la arteria que aparecía casi inmediatamente tras el procedimiento (recoil agudo) o a las pocas semanas del mismo (recoil tardío), y la proliferación celular por hiperplasia neointimal en el área tratada como un fenómeno complejo de cicatrización que aparecía entre el primer y sexto mes tras el intervencionismo, y cuya etapa crítica era la migración de células musculares lisas. La presencia de disección residual o de estenosis > 30% fueron los predictores más importantes de isquemia recurrente y de reoclusión del vaso tratado¹⁵.

La mejora de los materiales y diseños de los catéteres guía, de las guías de angioplastia, de los balones con un menor perfil, de los sistemas de aterectomía y fundamentalmente, la irrupción de los stents coronarios, condujeron a un aumento constante del número de procedimientos realizados¹⁶ al disminuir de forma dramática el número de complicaciones agudas y tardías.

Letters to the Editor

TRANSLUMINAL DILATATION OF CORONARY-ARTERY STENOSIS

SIR.—In September, 1977, we introduced a technique for percutaneous transluminal coronary angioplasty (P.T.A.). This technique consists of a catheter system introduced via the femoral artery under local anaesthesia. A preshaped guiding catheter is positioned into the orifice of the coronary artery and through this catheter a dilatation catheter is advanced into the branches of the artery. This dilatation catheter (outer diameter 0.5–1.25 mm) has a sausage-shaped distensible segment (balloon) at the tip.

After traversing the stenotic lesion the distensible segment is inflated with fluid (50% contrast material, 50% saline) to a maximum outer diameter of 3.0–3.8 mm by a pump-controlled pressure of 5 atmospheres (about 500 kPa). This pressure compresses the atherosclerotic material in a direction perpendicular to the wall of the vessel thereby dilating the lumen.

DETAILS OF FIVE CASES TREATED BY P.T.A.

Patient	Age	Sex	Date of dilatation	Stenosis	Primary success
1	38	M	Sept. 16, 1977	L.A.D. 85%	+
2*	44	M	Oct. 18, 1977	L.C.A. 70% (calcified)	—
3	43	M	Jan. 10, 1978	R.C.A. 80%	+
			Nov. 21, 1977	L.A.D. 75%	+
4*	43	M	Nov. 24, 1977	L.C.A. 95%	+
5	61	M	Dec. 20, 1977	L.A.D. 95%	+

L.C.A.=main left coronary artery; L.A.D.=left anterior descending; R.C.A.=right coronary artery.
*Dilatation done at University Hospital, Frankfurt.

Experience with over 250 peripheral-artery lesions treated by this technique has demonstrated, via morphological studies, that the atheroma can be compressed leaving a smooth luminal surface. The patency-rate, two years after dilatation of iliac and femoropopliteal atherosclerotic lesions, was greater than 70%.¹

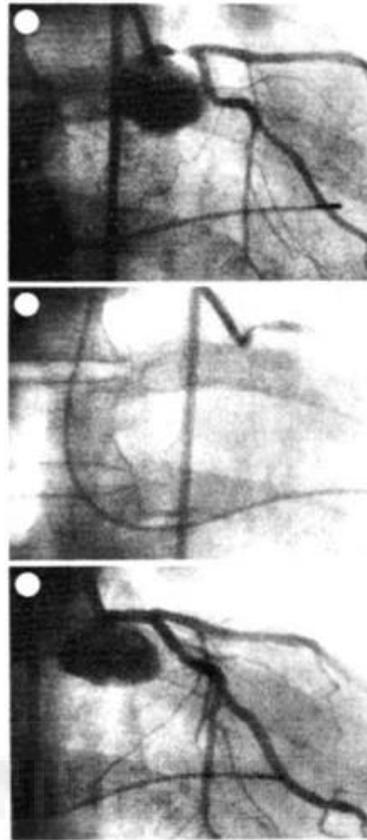
After experimental² and intraoperative³ studies the first percutaneous coronary dilatation was done on Sept. 16, 1977. Five patients with severe stenotic lesions of the coronary arteries associated with refractory angina have so far been treated by coronary P.T.A. (table). Angiograms for one of these patients are shown in the figure. No complications were noted. Follow-up studies by serial stress-testing with myocardial imaging (thallium-201) and angiography suggest that P.T.A. may be an effective treatment in certain patients with severe discrete non-calcified lesions of the coronary arteries.

This technique, if it proves successful in long-term follow-up studies, may widen the indications for coronary angiography and provide another treatment for patients with angina pectoris.

Department of Internal Medicine,
Medical Policlinic,
University Hospital,
8091 Zürich, Switzerland

ANDREAS GRÜNTZIG

- Grüntzig, A. Die perkutane transluminale Rekanalisation chronischer Arterienverschlüsse mit einer neuen Dilatationstechnik, p. 10. Baden-Baden, 1977.
- Grüntzig, A., Béchhammer, H. H., Turina, M., Rätzschauer, W. Fort. Di. ges. Kreislaufforsch. 1976, 42, 282.
- Grüntzig, A., Myler, R., Hanna, E., Turina, M. Circulation, 1977, 56, 84 (abstr.).



Details of patient 3.

43-year-old man with severe angina pectoris since September, 1977. First angiogram (Nov. 11) revealed severe stenosis of the main L.C.A. and only slight wall abnormalities in some of the branches of L.C.A. After informed consent P.T.A. was done on Nov. 21.

(A) The angiogram before P.T.A. (done under nitroglycerine cover), with the guiding catheter in the orifice showed 80% proximal stenosis of the L.C.A.

(B) After passage of the dilatation catheter the distensible balloon segment was inflated twice to a maximum outer diameter of 3.7 mm. During the dilatation the patient experienced a short period of angina pectoris which quickly disappeared after deflation of the balloon.

(C) The angiogram after the procedure showed a good result without complications. There was no enzyme rise or E.C.G. change after the treatment. A good clinical result has persisted in the following weeks, confirmed by stress tests.

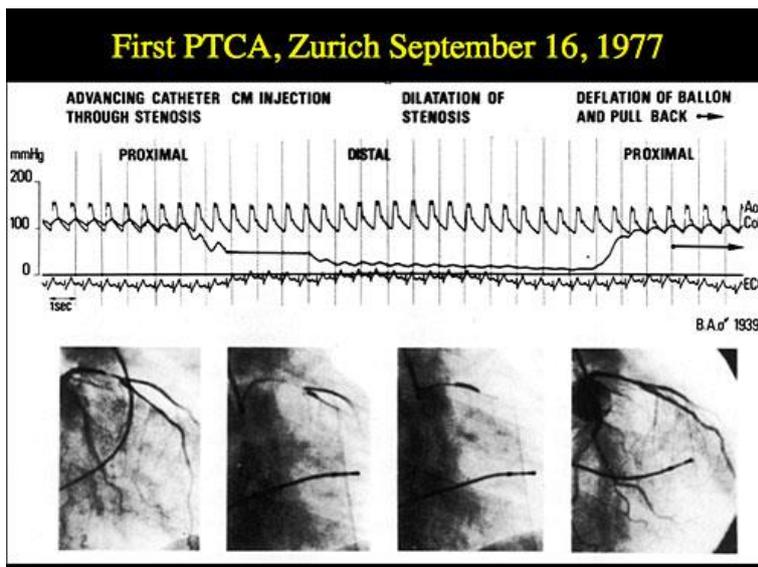


Figura 2. Reproducción de la referencia nº 2.

1.2.2. Stents coronarios

El crecimiento exponencial del número de ACTPs realizadas en el mundo, elevó la importancia de la reestenosis en términos clínicos y económicos, lo que llevó al desarrollo e introducción de nuevos dispositivos terapéuticos.

En el año 1964, Charles Dotter y Melvin Judkins proponen el concepto de implantar stents intraarteriales para soportar la pared del vaso tras la angioplastia con balón¹⁷.

Así, el principal avance en el tratamiento de lesiones coronarias, buscando una reducción significativa de la tasa de reestenosis fue el desarrollo del stent o endoprótesis coronaria.

La estructura habitual del stent es una malla metálica que se abre tras dilatar la obstrucción y queda implantada en el lugar tratado. Los stents se pueden clasificar en base a su diseño básico (malla, tubo, espiral, anillo, etc), composición (acero inoxidable, nitinol, tantalio, etc) o a su modo de implantación (autodesplegables, desplegados premontados o no sobre balón). El primer stent coronario aprobado por la FDA fue el de Gianturco Roubin, en 1993, para el tratamiento de la oclusión coronaria aguda inminente durante las intervenciones coronarias.

El rendimiento de las angioplastias mejoró en forma importante con el advenimiento de los stents coronarios, que aumentaron la tasa de éxito del procedimiento disminuyendo la tasa de reestenosis y la elevada mortalidad intrahospitalaria¹⁸. La obtención por el stent de un mayor diámetro luminal y la resolución de la disección residual (factores demostrados de producción de isquemia y reoclusión de la arteria tratada) hace que su implantación en el contexto del IAM sea segura y eficaz, también durante la ACTP primaria, lejos de constituir una contraindicación para su empleo, como se consideró inicialmente debido al teórico riesgo de oclusión del mismo implantado en estas lesiones de elevado contenido trombótico¹⁹.

Actualmente se acepta la implantación de stent como el gold standard en la revascularización percutánea de la arteria responsable del infarto (ARI).

1.2.3. Manejo del trombo

El trombo asociado a la lesión es un hallazgo angiográfico común. La persistencia de remanentes de trombo en las lesiones está asociado a un alto riesgo de embolización distal y fenómeno de no reflujo, que conducen a pobres resultados angiográficos y clínicos al no lograr una adecuada perfusión miocárdica. Para obtener una reperfusión miocárdica óptima es importante evitar la embolización distal que ocurre hasta en el 15% de los pacientes tratados con angioplastia con o sin stent.

El correcto manejo del trombo se ha abordado de diferentes formas, pretendiendo disminuir la carga trombótica intraluminal y así las complicaciones asociadas a la angioplastia: implantación del stent sin predilatación previa con balón, trombectomía, dispositivos de protección distal e inhibidores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa.

Los catéteres de aspiración consisten en un catéter con doble luz (la que aloja la guía y la que, conectada a una jeringa de aspiración, sirve para extraer el trombo previo al tratamiento complementario con balón, stent o en algunos casos como tratamiento aislado cuando la extracción del trombo logra flujo y luz óptimos.

Los fármacos antiplaquetarios son un pilar en el manejo agudo del paciente con SCACEST. Sin embargo, dado que el AAS y las dihidropiridinas ofrecían un porcentaje de inhibición plaquetaria insuficiente, se desarrollaron otros inhibidores plaquetarios más potentes, los inhibidores de la GP IIb/IIIa, de los cuales el abciximab es el más estudiado en IAM.

A pesar de avances importantes en agentes antiplaquetarios y antitrombóticos y abordajes mecánicos, la prevención de la lesión por reperfusión no ha sido demostrada con ninguna de las estrategias probadas hasta ahora y el daño al músculo cardíaco continúa progresando incluso después de la restauración del flujo.

1.3. SÍNDROME CORONARIO AGUDO

El término infarto agudo de miocardio (IAM) debe usarse cuando haya evidencia de necrosis miocárdica en un contexto clínico consistente con isquemia miocárdica actual²⁰. Prácticamente todos los casos de SCACEST tienen su origen en la oclusión de una arteria coronaria importante, mostrarán elevación de marcadores de necrosis miocárdica y constituirán, por lo tanto, un IAMCEST²¹.

Se puede estratificar la gravedad del IAM mediante la clasificación de Killip-Kimball: clase I, sin estertores ni tercer ruido; clase II, congestión pulmonar con estertores en menos del 50% de los campos pulmonares; clase III, edema pulmonar con estertores en más del 50% de los campos pulmonares; y clase IV, shock cardiogénico²². El shock cardiogénico se define como un estado clínico de hipoperfusión caracterizado por una presión arterial sistólica menor de 90 mmHg e índice cardiaco menor de 1.8 l/min/m², causado por una pérdida importante de tejido miocárdico viable.

1.3.1. Tratamiento del infarto. Estrategias de reperfusión

Con los avances en cardiología intervencionista y la disponibilidad de nuevos dispositivos, se dirige especial atención al diagnóstico precoz y la estratificación temprana de pacientes con SCACEST, para proporcionarles un procedimiento idóneo de recanalización coronaria que aúne una actuación temprana y una restauración completa y sostenida del flujo miocárdico.

En la estrategia de revascularización, es necesario diferenciar recanalización coronaria de reperfusión miocárdica. La recanalización coronaria se relaciona con la apertura de la arteria coronaria epicárdica, y la reperfusión miocárdica con la perfusión tisular, y por lo tanto, con el estado de la microcirculación. Por ello, podemos tener recanalización sin reperfusión. De las técnicas utilizadas para la valoración de reperfusión miocárdica, el trazado electrocardiográfico es el de uso más universal, a través de la monitorización de la evolución del segmento ST en ausencia de alteraciones de la conducción intraventricular. Se considera que existe reperfusión si el sumatorio de la elevación del segmento ST (a los 90 minutos cuando la estrategia de revascularización es el tratamiento fibrinolítico o inmediato

INTRODUCCIÓN

en caso de intervencionismo percutáneo) desciende un 70% con respecto al sumatorio basal previo al tratamiento²³.

Los objetivos fundamentales de la terapia de reperfusión son la rápida restauración del flujo de la arteria coronaria responsable del infarto, el mantenimiento a largo plazo de su permeabilidad y la recuperación de la perfusión tisular microvascular: “la reperfusión exitosa”.

Disponemos de dos estrategias de reperfusión coronaria cuya utilidad ha sido ampliamente establecida: la reperfusión farmacológica con agentes fibrinolíticos y la reperfusión mecánica mediante el intervencionismo coronario percutáneo (ICP). Ambas están dirigidas al restablecimiento precoz del flujo de la arteria epicárdica para minimizar la extensión del daño miocárdico y preservar la función del ventrículo izquierdo mejorando el pronóstico del infarto. Sin embargo, la reperfusión mecánica demostró obtener mejores resultados clínicos que la farmacológica en múltiples ensayos aleatorizados²⁴, y fundamentalmente a partir del metaanálisis de Keeley y col., que incluía 23 estudios y 7739 pacientes y confirmó que la ACTP primaria reducía significativamente la mortalidad ($p = 0.0002$), reinfarto no fatal ($p = 0.0001$) y el objetivo combinado de muerte, reinfarto no fatal y ACV a corto plazo y en el seguimiento a largo plazo (6-18 meses)²⁵.

La angioplastia primaria es aquel ICP que se realiza como primera intervención de terapia de reperfusión en pacientes con SCACEST. En general, se acepta este concepto cuando el paciente no ha recibido previa ni concomitantemente ningún fármaco trombolítico dirigido a la reperfusión coronaria. Siempre que sea factible realizarla en centros con experiencia y en los tiempos adecuados se considera el tratamiento de elección para alcanzar la reperfusión en el IAM²⁶. El intervalo de tiempo desde que el primer contacto médico hasta la dilatación con el balón deben ser menor de 2 horas en cualquier caso y de 90 minutos en pacientes que acuden precozmente al hospital. Además, es la primera opción en pacientes en shock cardiogénico y en aquellos con contraindicaciones al tratamiento fibrinolítico, independientemente de los tiempos de demora.

La angioplastia primaria consigue mayores tasas de reperfusión y mejor función ventricular, menor mortalidad, reinfarto, tasa de reoclusión de la arteria causal y menor incidencia de isquemia recurrente y hemorragia intracraneal. Pero

los registros han mostrado que cuando la distancia hasta el centro intervencionista es superior a 100 kilómetros, o bien el paciente es remitido desde un hospital comarcal, los tiempos de retraso exceden los recomendados por las guías de la Sociedad Europea de Cardiología²⁷. Y, por otro lado, algunos estudios refieren que la realización de esta técnica puede tener sus complicaciones, especialmente cuando se realiza fuera de la jornada laboral ordinaria^{28, 29}. Por tanto, ante las limitaciones técnicas e incluso problemas que la realización del procedimiento en horario inadecuado puede acarrear, es necesario disponer de otras estrategias que permitan al mayor número de pacientes recibir la mejor terapia posible adaptándose a las condiciones.

Actualmente, se reserva el tratamiento trombolítico para aquellos casos en que no se dispone de angioplastia primaria o no pueden realizarse en los tiempos adecuados.

No se trata de establecer una competencia entre fibrinólisis y angioplastia primaria, sino de reafirmar que la mejor terapia para el paciente que sufre un infarto es aquella que proporciona una reperfusión rápida, adecuada y sostenida del miocardio lesionado respetando el concepto “el tiempo es miocardio”, siempre teniendo en cuenta que de estar disponible y en adecuadas condiciones, la angioplastia primaria es el tratamiento de primera elección.

1.3.2. Fibrinólisis y angioplastia

Cuando no se pueda acceder a ACTP dentro de los tiempos recomendados y en ausencia de contraindicaciones, se realizará fibrinólisis, a ser posible con un agente específico de la fibrina como el tenecteplase, en los primeros 30 minutos desde el primer contacto médico. Si el Servicio de Emergencias está cualificado, se iniciará la administración en la atención prehospitalaria.

El ICP tras fibrinólisis se ha utilizado y estudiado en diversas circunstancias en función del momento en que se realice con respecto al inicio de la fibrinólisis. La angioplastia de rescate se practica cuando existe fracaso del tratamiento trombolítico, normalmente documentado por persistencia del dolor torácico y/o del supradesnivel del segmento ST a los 60-90 minutos de iniciarse la trombolisis: no logra abrir la arteria. O bien la abre pero se produce su reoclusión precoz: angioplastia urgente por reoclusión.

Otra estrategia consiste en realizar ICP sistemático y electivo precoz (≤ 24 horas) como tratamiento complementario a la fibrinólisis eficaz, si se prefiere tratar la lesión residual que se suele observar tras la trombolisis. El abordaje conservador con ICP demorado o guiado por isquemia sería la otra estrategia tras una fibrinólisis eficaz.

Finalmente, la estrategia de angioplastia facilitada implicaba la administración del fibrinolítico antes o durante la transferencia al ICP, con la finalidad de optimizar el flujo en la ARI con la asociación de los dos tratamientos. Esta opción, en principio atractiva, ha sido desechada al no mejorar los resultados de la angioplastia primaria y aumentar el riesgo de sangrados importantes.

1.3.3. Fracaso del tratamiento fibrinolítico. Identificación e implicación pronóstica

Durante muchos años, la fibrinólisis ha sido el tratamiento estándar del IAM con elevación del segmento ST debido a su disponibilidad universal, a la cada vez mayor sencillez en su administración y a su demostrado beneficio clínico.

Sin embargo, la eficacia del tratamiento fibrinolítico es limitada. Se estima que entre el 40 y 50% de los pacientes con IAM que son trombolisados no consiguen una reperfusión eficaz y además, al quedar lesión residual presentan riesgo de reoclusión precoz.

El fracaso del tratamiento fibrinolítico tiene claras implicaciones pronósticas. En un metaanálisis con cerca de 4000 pacientes, el flujo TIMI 3 post-fibrinólisis se asoció con una tasa de mortalidad del 3.7% a las 4-6 semanas. Mientras que el flujo TIMI 2 se asoció con una mortalidad del 7%, y el flujo TIMI 0-1 del 8.8%. Estos pacientes con riesgo aumentado de muerte son candidatos para angioplastia de rescate^{30, 31, 32, 33}.

En la práctica clínica cotidiana, la ausencia de reperfusión tras la fibrinólisis se establece como un diagnóstico de probabilidad guiado por parámetros clínicos: persistencia del ascenso de ST, persistencia del dolor, inestabilidad hemodinámica, ausencia de arritmias de reperfusión, etc.

Sin existir un claro acuerdo sobre los criterios que deben orientar hacia el fracaso de la terapia de reperfusión, estudios amplios como el REACT³⁴, utilizaron únicamente el criterio electrocardiográfico mediante la comparación del grado de elevación del segmento ST en el registro basal y el post-fibrinólisis. Aunque se ha descrito la asociación entre mortalidad y normalización del segmento ST entre los 60 minutos y los 180 minutos del comienzo de la infusión del fibrinolítico, y en el estudio de Lorgis y cols. resultó predictor independiente de mortalidad³⁵, en ocasiones, sin confirmación angiográfica, su correlación puede resultar imprecisa^{36, 37}.

Las Guías sobre Actuación en el IAM con Ascenso de ST de la ACC/ AHA de 2004 establecieron que la reducción de más 50% de la elevación del segmento ST a los 60-90 minutos es indicativa de reperfusión y la reducción de más del 70% se considera reperfusión completa³⁸.

1.4. ANGIOPLASTIA DE RESCATE

La angioplastia de rescate (AR) es el ICP que se realiza sobre la arteria coronaria responsable del SCACEST en el episodio agudo del infarto cuando, tras fracasar el tratamiento fibrinolítico que se administró como terapia de reperfusión coronaria inicial, existen signos de persistencia de isquemia miocárdica continua o recurrente³⁹.

Existen factores que contribuyen tanto al fracaso de la trombolisis como al de la AR. Entre ellos se postulan edad avanzada, hipotensión, diabetes, infarto anterior, transferencia del paciente desde otro hospital, trombo importante en la ARI y trombos ricos en plaquetas, daño por reperfusión e infarto hemorrágico^{31, 32, 40, 41}.

La reapertura mecánica de la arteria coronaria después de un tratamiento trombolítico fallido tiene una tasa de éxito del 77-90%. Pero el fracaso de la AR comporta un peor pronóstico y mayor mortalidad que la de los pacientes en los que sí se logra la reperfusión. En algunos estudios, el fracaso de la AR suponía un pronóstico peor incluso que el de aquellos pacientes en que se mantenía actitud conservadora tras el fracaso de la trombolisis^{42, 43}.

1.4.1. Historia

En la década de 1980, el tratamiento trombolítico era la primera opción terapéutica para los pacientes con SCACEST.

A comienzo de la década de los 90, varios estudios y metaanálisis sobre ACTP primaria comenzaron a evidenciar su superioridad en comparación con la fibrinólisis²⁵. Y cuando se observó que algunos pacientes sufrían reoclusión aguda de la lesión culpable del SCACEST tras fibrinólisis, empezó a practicarse angioplastia de rescate⁴⁴. Los datos iniciales procedían de estudios observacionales, no aleatorizados, que presentaban grandes controversias acerca de la técnica, la selección de candidatos, el elevado coste y el índice de fracaso del procedimiento, a lo que se sumaba un rango amplio y elevado de mortalidad^{18, 45}.

No son muchos los estudios aleatorizados que evalúan específicamente la AR, y gran parte de ellos están realizados con unos métodos que no son los de aplicación habitual en la práctica actual.

Inicialmente los estudios aleatorizados que evaluaron la AR se centraron en la situación de vasos con flujo TIMI 0-1 post-trombolisis posiblemente porque, entre los diferentes estados en los que puede encontrarse la ARI tras la trombolisis fallida, es el flujo TIMI 0-1 en el que cabe menos discusión sobre el intento de recanalización percutánea.

Belenkie y cols.⁴⁶ estudiaron a 28 pacientes con infarto que, a pesar de la administración de trombolítico, presentaban la arteria ocluida más de 3 horas después del inicio de la clínica, asignándolos a AR o tratamiento conservador. A causa del pequeño tamaño de la muestra, la tendencia que favorecía la AR en términos de mortalidad, no alcanzó la significación estadística.

Posteriormente, Ellis y cols. publicaron el estudio RESCUE I⁴⁷, trabajo prospectivo que aleatorizó a angioplastia de rescate o tratamiento conservador a 151 pacientes con IAM de pared anterior que presentaban flujo TIMI 0-1 en la DA en la angiografía realizada 4,5 horas después de la fibrinólisis.

La angioplastia de rescate se asoció de forma significativa a una reducción del objetivo combinado de muerte o insuficiencia cardiaca a los 30 días (6.4 frente al 16.6%; $p = 0.05$) y se encontró tendencia a una menor mortalidad (5.1% frente a 9.6%; $P = 0.18$). La función contráctil ventricular izquierda a los 30 días fue similar para ambas estrategias, aunque la fracción de eyección en esfuerzo se mostró superior en el grupo de AR (0.43 ± 0.15 frente a 0.38 ± 0.13 ; $p = 0.04$).

Desde ese momento, los estudios observacionales y ensayos clínicos con seguimientos más prolongados se encaminaron a respaldar la técnica mediante la reducción de eventos adversos graves y la mejoría en la calidad de vida.

Con la publicación de posteriores estudios clínicos aleatorizados y metaanálisis, además de profundizarse en aspectos ya debatidos, se plantearon otros todavía no cuestionados, y compararon la angioplastia de rescate con otras alternativas médicas tras el fracaso de la trombolisis.

INTRODUCCIÓN

Los estudios LIM1⁴⁸ y PRAGUE⁴⁹ fueron dos estudios aleatorizados en pacientes con infarto de menos de 6 horas de evolución que abordaron la AR como parte de la comparación de tres estrategias: tratamiento trombolítico, trombolisis seguida de angiografía rutinaria y AR a criterio del operador, o ACTP primaria, en las que las dos últimas implicaban el transporte a un centro con capacidad de intervencionismo coronario.

En el estudio LIM1, se aleatorizaron 224 pacientes. Los porcentajes de mortalidad fueron similares en los 3 grupos a los 42 días y al año y tampoco hubo diferencias en el objetivo combinado de muerte y reinfarto no fatal. Posteriormente, se publicaron los resultados del estudio PRAGUE, que aleatorizó 300 pacientes y no halló diferencias en la mortalidad a 30 días, aunque sí en el objetivo principal combinado en el que la ACTP primaria obtuvo mejores resultados clínicos.

A estos trabajos siguieron otros dos estudios aleatorizados con una metodología más próxima a la práctica habitual, similares entre sí en cuanto a su método y que se desarrollaron en el mismo espacio geográfico y cronológico, presentaron, sorprendentemente, notables diferencias en sus resultados.

El estudio randomizado Middlesbrough Early Re-vascularization to Limit Infarction (MERLIN)⁵⁰, publicado en 2004, incluyó 307 pacientes con IAM de cualquier localización de menos de 10 horas de evolución, con fibrinólisis fallida y aleatorizados a coronariografía urgente, con o sin angioplastia de rescate, o tratamiento conservador. El diagnóstico de fracaso de la fibrinólisis se estableció por la ausencia de resolución del supradesnivel de ST en más de un 50% a los 60 minutos del inicio de su administración. La mortalidad a 30 días, objetivo principal, y la función ventricular no mostraron diferencias significativas entre los grupos.

El estudio inglés REACT³⁴ (Rescue Angioplasty versus Conservative Therapy or Repeat Thrombolysis), publicado en 2005, limitó a 6 horas el tiempo de inclusión tras fibrinólisis fallida. Los 427 pacientes con fracaso de reperfusión tras trombolisis, definida por la ausencia de resolución del supradesnivel de ST en más de un 50% a los 90 minutos, con o sin persistencia del dolor torácico fueron aleatorizados para AR, nueva fibrinólisis o tratamiento conservador.

El objetivo primario, un análisis combinado de muerte, reinfarto, ictus e insuficiencia cardiaca grave a los 30 días del infarto, fue significativamente inferior para los pacientes sometidos a AR comparado con los tratados de forma conservadora o con retrombolisis (11.1% frente a 24.8% y 22.5%).

1.4.2. Impacto en la supervivencia. Evaluación de resultados de metaanálisis

Series de casos y estudios retrospectivos estimaban que la AR tras fibrinólisis fallida tenía tasas de éxito del 85%-95% en el restablecimiento de flujo TIMI grado 3, atribuyéndole un potencial beneficio en las primeras horas del IAM. Sin embargo, bases de datos, estudios randomizados de los años 90 y otras fuentes, divergían respecto a la magnitud de beneficio y no pudieron demostrar una reducción en la mortalidad asociada al uso de la técnica. Los metaanálisis se dirigieron a dilucidar cuál era la mejor alternativa terapéutica para aquellos que fracasaban en alcanzar la reperfusión con la fibrinólisis, en un tiempo en el que ésta seguía siendo el tratamiento habitual.

En 2006, Patel y cols. analizaron cinco estudios randomizados en un metaanálisis que mostró reducción significativa del 36% en la tasa de mortalidad y reducción del 28% que rozó la significación en la tasa de IC en el grupo de AR en el seguimiento a 30 días. También un riesgo ligeramente aumentado de ictus tromboembólico en el grupo de AR. Concluyeron que la AR en el contexto inmediato de fibrinólisis fallida, aportaba beneficio sobre la mortalidad aunque concurría un posible aumento del riesgo de ictus tromboembólico⁵¹.

En la revisión que realizaron de los principales ensayos clínicos publicados, incluidos el Randomized Evaluation of Salvage Angioplasty with Combined Utilization of Endpoints (RESCUE), el estudio MERLIN y el estudio REACT, Masotti y cols. mostraron que existían diferencias significativas en los resultados clínicos entre los pacientes que recibieron AR (n = 561) y aquellos que recibieron tratamiento conservador después del fracaso de la fibrinólisis (n = 558). En la comparación tras 30 días de seguimiento, el grupo de AR y el grupo de tratamiento conservador, presentaron mortalidad del 8% y 11% (odds-ratio [OR]: 0,7; 95% intervalo de

INTRODUCCIÓN

confianza [IC] 95%: 0,46-1.06; $p = 0,07$), reinfarto de 4.9% y 8.7% (OR: 0.54; IC 95%: 0,31-0,94; $p = 0,02$) y el combinado de mortalidad / reinfarto del 13,4% y 20.0% (OR: 0,61; IC 95%: 0,47-0.88; $p = 0,005$), respectivamente⁵².

En el mismo año, un metaanálisis de Farrugia y cols. incluyó cuatro ensayos clínicos con un total de 771 pacientes con criterios clínicos y angiográficos de trombolisis fallida, y seguimiento a 180 días. Demostró una reducción significativa en la mortalidad y de la necesidad de revascularización y aumento del riesgo de accidente cerebrovascular, en comparación con el grupo que recibió tratamiento conservador⁵³.

El metaanálisis publicado por Collet y cols. mostró disminución de la mortalidad con AR en comparación con el tratamiento conservador en el seguimiento a 30 días (OR: 0,63; IC 95%: 0,39-1.01; $p = 0.055$) y reducción significativa del objetivo combinado de muerte y reinfarto, en el seguimiento a corto y largo plazo. Este beneficio estaba presente en los estudios de AR de la “era stent” y no alcanzaba significación estadística aunque mostraba una tendencia favorable en los estudios de la era pre-stent⁵⁴.

Wijeysundera y cols. consideraron que seguía sin clarificarse cuál debía ser la actitud ante pacientes con SCACEST en los que fracasaba la fibrinólisis. El tratamiento conservador, la repetición de la fibrinólisis, y la AR eran empleadas por igual, y el beneficio atribuido a la AR en algunos estudios recientes por la reducción del objetivo compuesto era a expensas fundamentalmente de la reducción en la tasa de reinfarto, sin diferencias en la supervivencia³⁴. Publican su metaanálisis en 2007, e incluyen 6 estudios de AR (RESCUE, RESCUE II, MERLIN y REACT, entre ellos) y 3 de retrombolisis química tras fracaso en la reperfusión. En total, 1177 pacientes. Sus resultados fueron favorables a la AR que, en comparación con el tratamiento conservador, mostró tendencia a menor mortalidad, y una reducción significativa de la incidencia de insuficiencia cardíaca y reinfarto a los 6 meses, a costa de un incremento en la tasa de ictus y de hemorragia menor⁵⁵.

1.4.3. Indicaciones

La recomendación para la AR en las Guías de 2008 de la Sociedad Europea de Cardiología⁵⁶ era restrictiva, (indicación IIa-A para infartos grandes siempre y cuando se realice en las 12 h desde el inicio de los síntomas).

Considerados los datos que avalaban la reperfusión mecánica temprana tras fibrinólisis fallida en pacientes con IAM, más eficaz cuanto más precoz su indicación (60-90 minutos tras fibrinólisis), en pacientes con áreas importantes de miocardio en riesgo y evidencia de isquemia, y especialmente unido a técnicas adecuadas: stent, inhibidores de la GP IIb/IIIa, stent directo, tromboaspiración, etc. las Guías de 2012 establecieron una indicación IA para la AR (Figura 3)³⁹.

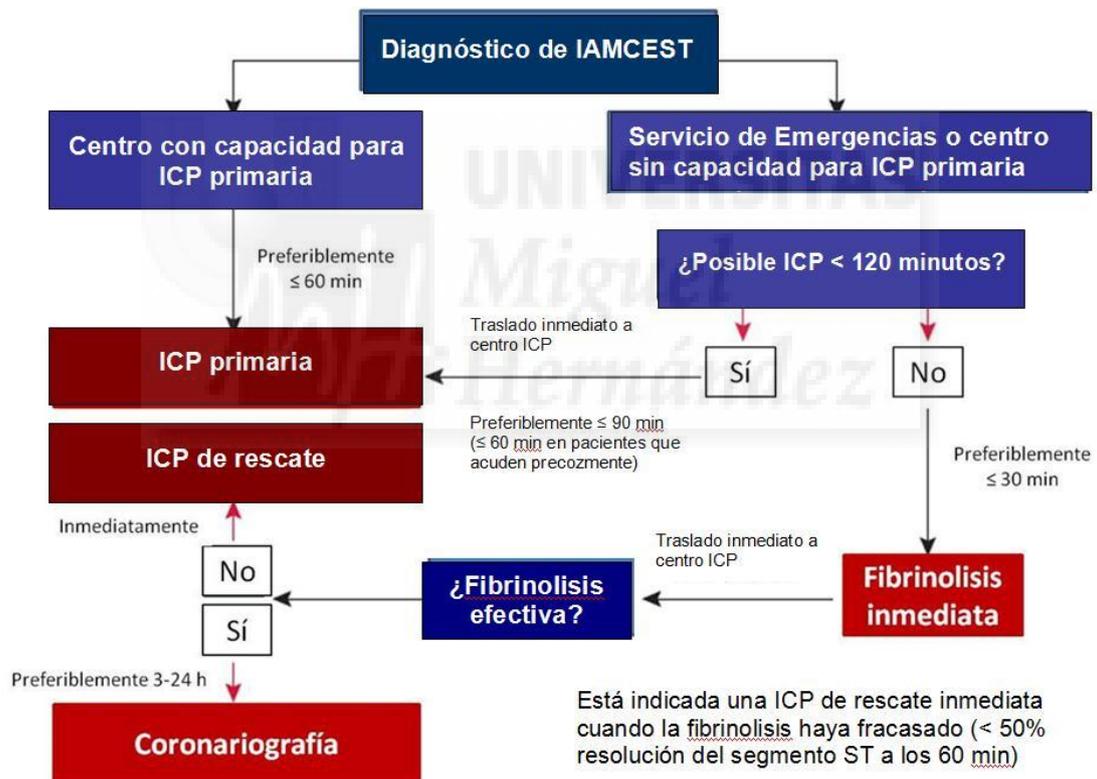


Figura 3. Estrategias de reperfusión en el paciente con SCACEST (manejo prehospitalario y hospitalario) durante las primeras 24 horas del primer contacto médico. (Adaptada de Wijns y cols.⁵⁷).

* Diagnóstico de IAMCEST: momento en que el diagnóstico se confirma mediante historia clínica y ECG, idealmente en 10 minutos desde el primer contacto médico.

2. HIPÓTESIS

Las diferencias entre las dos estrategias de reperfusión disponibles en la actualidad, determinan que ninguna de ellas sea óptima para absolutamente todos y cada uno de los pacientes con sus circunstancias particulares, por lo que la elección de la terapia debe individualizarse según riesgo, retraso y disponibilidad de cada terapia.

Aunque la ACTP primaria es el tratamiento de reperfusión de elección en el abordaje del SCACEST, existen factores que limitan su uso.

El tratamiento fibrinolítico (hasta hace unos años la estrategia más común) actualmente se reserva para situaciones en las que la angioplastia primaria no está disponible o no puede accederse a ella en un tiempo inferior a 90 minutos. La fibrinólisis fracasa en 40-50% de los pacientes, en los que se asocia con deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y aumento de mortalidad.

Se dirigió mucha atención a aclarar cuál es la mejor opción terapéutica para aquellos pacientes que no logran la reperfusión tras fibrinólisis, pues los beneficios deben ser interpretados en el contexto de riesgos potenciales.

En estos pacientes, la AR ha demostrado salvar miocardio en riesgo y mejorar el pronóstico. Pero a pesar del elevado éxito inmediato de la técnica en la apertura de la arteria, existe controversia en los datos de mortalidad publicados y hay pocos datos disponibles del seguimiento a largo plazo.

Los registros son útiles para estudiar tasas de morbi-mortalidad, analizar patrones de tratamiento y valorar asociación entre los resultados y variables demográficas, características clínicas y datos terapéuticos en la "vida real".

Nuestro registro es uno de los más amplios de la literatura que recoge la experiencia de un único centro, y refleja la práctica real de la AR junto al empleo habitual de técnicas complementarias actuales, stents, dispositivos de tromboaspiración e inhibidores de la GP IIb/IIIa. Nuestra hipótesis de trabajo es, pues, evaluar la efectividad a largo plazo de la AR aplicada en el "mundo real".

3. OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

Objetivo primario:

- Estudiar los factores determinantes del pronóstico a largo plazo de todos los pacientes con SCACEST sometidos a AR en el Hospital General Universitario de Alicante durante un período de 5 años.

Objetivos secundarios:

- Describir y analizar las características clínicas y angiográficas de los pacientes.
- Comparar los resultados de nuestra muestra con otras similares descritas con anterioridad en la literatura científica..
- Describir los resultados obtenidos en subgrupos especiales dentro de la muestra, como son los pacientes que recibieron inhibidores de la GP IIb/IIIa y a los que se les practicó trombectomía percutánea.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

Se incluyeron de forma consecutiva 393 pacientes candidatos a angioplastia de rescate en el Hospital General Universitario de Alicante durante el período de 5 años comprendido entre Agosto de 2004 y Agosto de 2009. El Hospital Universitario de Alicante es un hospital terciario con sala de hemodinámica disponible 24 horas, que recibe pacientes procedentes de nueve hospitales de la provincia (tres hospitales universitarios y seis hospitales comarcales). El área comprende una población aproximada de 1.900.000 habitantes y la distancia máxima de traslado es de 91 kilómetros.

Fueron incluidos pacientes adultos de más de 18 años de edad que presentaban IAM con elevación del segmento ST de menos de 12 horas de evolución sometidos a terapia trombolítica fallida según criterios electrocardiográficos de reperfusión miocárdica: descenso del sumatorio del segmento ST inferior al 50%, con o sin dolor torácico, a los 90 minutos de la administración del trombolítico. Los electrocardiogramas de 12 derivaciones indicativos de fracaso de trombolisis fueron validados por dos cardiólogos de la unidad tras la inclusión del paciente.

Para evitar sesgos en el análisis de los tiempos de retraso se excluyó a los pacientes que, tras haber presentado criterios de reperfusión con la terapia trombolítica, presentaron posteriormente nuevo ascenso del segmento ST.

4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Registro prospectivo con estudio de seguimiento clínico a largo plazo. Todos los pacientes recibieron en su hospital de origen dosis ajustada por peso del agente trombolítico (tenecteplase; TNK), bolo de enoxaparina intravenosa, y tras 15 minutos, primera dosis de enoxaparina subcutánea tras el diagnóstico de SCACEST. Asimismo, en ausencia de contraindicaciones, se administró por vía oral una dosis de 300 mg. de ácido acetilsalicílico y dosis de carga de 300 mg clopidogrel. El abciximab, inhibidor de la GP IIb/IIIa, se administró en bolo intravenoso de 0.25 mg/kg, seguido de perfusión de 0.125 mg/kg/min (máximo 10 mg/min durante 12

horas) fue indicado según criterio del cardiólogo intervencionista que realizaba el procedimiento en el laboratorio de Hemodinámica. De la misma manera, la elección de acceso radial o femoral, el diámetro del catéter guía 5-7 French, y el tipo de stent (convencional o farmacológico) quedaba a elección del hemodinamista. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue valorada durante el cateterismo mediante ventriculografía izquierda y/o mediante ecocardiografía durante la estancia en la unidad coronaria. La estimación del flujo TIMI y tatuaje miocárdico tanto al inicio del procedimiento como al final del mismo la realizó un miembro del equipo de hemodinamistas ciego a la identidad y evolución inmediata del paciente.

En los pacientes con enfermedad multivaso se trató sólo la arteria culpable del IAM salvo en pacientes con shock cardiogénico en los cuáles se intentaba una revascularización más amplia quedando a criterio del hemodinamista la extensión y número de vasos a tratar guiado por la situación clínica y la anatomía coronaria del paciente en cuestión; se consideró como responsable la arteria con oclusión completa o en caso de encontrarse permeable, aquella con contenido aparentemente trombótico en la angiografía, caracterizado por la presencia de un defecto de llenado intraluminal observado en por lo menos dos proyecciones angiográficas o bien por imagen de un margen convexo que se teñía con contraste y que persistía por varios ciclos cardíacos en la arteria totalmente ocluida.

Tras la angioplastia de rescate, si ésta había sido exitosa, los pacientes en situación clínica estable según la clasificación clínico-radiológica de Killip y Kimball fueron transferidos a sus hospitales de origen. Los pacientes inestables o aquellos en los que el resultado de la ACTP no había sido satisfactorio, quedaban ingresados en la UCI de nuestro hospital. Todos los pacientes o sus representantes legales (si la situación clínica del paciente no lo permitía) firmaron la autorización para la realización del procedimiento intervencionista y para el posterior seguimiento clínico.

4.3. SEGUIMIENTO CLÍNICO

Se registraron las características clínicas, demográficas y angiográficas de los pacientes a su ingreso. Además, se analizaron diferentes tiempos de demora: el tiempo desde la aparición de los síntomas hasta el inicio del tratamiento fibrinolítico, el tiempo desde el fracaso de la fibrinólisis hasta la llegada al laboratorio de

hemodinámica, y el tiempo total desde el comienzo de los síntomas hasta el inflado de balón. Las angiografías fueron revisadas por un investigador de nuestra unidad ciego para los datos clínicos de los pacientes. El electrocardiograma post-ACTP se obtuvo a los 30 minutos del procedimiento en la misma sala de Hemodinámica o en la UCI de nuestro hospital si éste era el destino del paciente. También fueron revisados a posteriori por un cardiólogo de la unidad, igualmente ciego a variables clínicas y de seguimiento. Se consideró como criterio de efectividad de la AR un descenso del sumatorio del segmento ST superior al 50% respecto al ECG diagnóstico inicial. La información del seguimiento fue obtenida a través de registros clínicos informatizados o, preferiblemente, mediante contacto telefónico directo.

Para el análisis de seguimiento a largo plazo, el objetivo primario se definió por la aparición de eventos adversos cardíacos mayores (ECAM), incluida la muerte por cualquier causa (cardíaca o no cardíaca), nuevo infarto de miocardio (IM), ictus incapacitante, y revascularización del vaso diana (RVD). La muerte fue catalogada como cardíaca cuando ninguna otra causa fue identificada como origen del fallecimiento. El IM fue definido como nuevo dolor torácico de más de 30 minutos de evolución asociado a nuevos cambios electrocardiográficos (nuevas ondas Q de duración superior a 0.04 segundos o elevación mantenida del segmento ST superior a 0.1 mV en al menos 2 derivaciones contiguas), nueva elevación de enzimas cardíacas (creatin-kinasa-MB [CK-MB] o troponina) dos veces por encima de los valores normales del laboratorio de análisis, o sobre los valores elevados previos para casos de reinfarto precoz. Se definió como ictus el desarrollo de clínica neurológica junto a prueba de imagen que confirmase los hallazgos clínicos.

Las hemorragias mayores y menores, catalogadas según el sistema de clasificación TIMI, también fueron registradas durante la estancia hospitalaria. La hemorragia mayor se definió como un descenso del nivel de hemoglobina superior a 5 g/dL (incluido el período peri-intervencionismo coronario), la necesidad de transfusión de dos o más unidades de hemoderivados, la necesidad de cirugía vascular reparadora del punto de acceso vascular de la coronariografía, la aparición de hemorragia intracraneal o retroperitoneal o la combinación de cualquiera de estos eventos. La hemorragia menor se definió por caída de los niveles de hemoglobina entre 3-5 g/dL. El éxito del procedimiento intervencionista se definió por la presencia de flujo TIMI grado 3 en la arteria coronaria responsable del infarto al finalizar la prueba con una estenosis residual inferior al 30% en el lugar de la lesión culpable.

4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Descripción de las variables:

Los datos se expresan de acuerdo con su distribución, con medidas de tendencia central y dispersión.

Se comprobó la distribución normal de las variables continuas analizadas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas de distribución normal se describen como media \pm DE (desviación estándar) y los intervalos de tiempo como mediana y rango intercuartílico (RI). Las variables discretas se describen por sus frecuencias absolutas y relativas en porcentajes. Las variables cualitativas se expresan mediante frecuencias y porcentajes.

Para la identificación de factores clínicos o angiográficos implicados en la presentación de ECAM en el seguimiento se realizó un doble análisis univariante y multivariante.

- Análisis univariante:

Se realizaron análisis univariantes de las características clínicas y del procedimiento para determinar la asociación con ECAM en el seguimiento. La asociación entre variables categóricas se comprobó mediante el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher cuando al menos el 25% de los valores presentaron una frecuencia esperada menor de 5. Para el estudio de asociación entre dos variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado. La prueba t de Student se utilizó para comparar variables cuantitativas con dicotómicas. Todos los test se definieron con dos colas y un valor de p inferior a 0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

- Análisis multivariante:

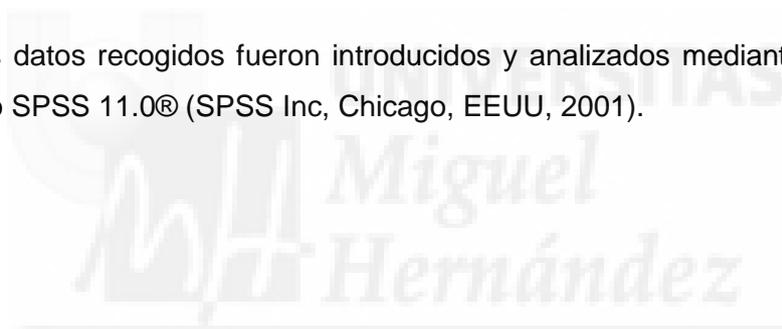
Para la identificación de los factores pronósticos independientes de aparición de ECAM en el seguimiento se realizó un análisis de regresión de Cox. Para el análisis multivariante se incluyeron aquellas variables que presentaron

valores estadísticamente significativos en el análisis univariante o se acercaron a la significación ($p < 0,1$). Se consideraron como significativas diferencias encontradas con una probabilidad de error menor o igual a un 5% ($p \leq 0,05$). Además se incluyeron en el modelo otras variables, bien por su relevancia clínica, o bien por resultar significativas en estudios similares, aunque no presentasen dicho nivel de significación tras el análisis univariante.

- Análisis de supervivencia:

Se construyeron curvas de supervivencia actuarial con el método de Kaplan Meier. Se utilizó el método del Log rank para la comparación de curvas de supervivencia entre distintos grupos.

Los datos recogidos fueron introducidos y analizados mediante el programa informático SPSS 11.0® (SPSS Inc, Chicago, EEUU, 2001).



5. RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES

Al cerrarse el período de reclutamiento, 393 pacientes fueron admitidos para AR, aunque finalmente sólo se llevó a cabo dicho procedimiento en 361 (91%). De los 32 restantes (8.1%), 4 recibieron revascularización quirúrgica, 14 fallecieron durante el traslado previo a la angiografía, y en un caso la angiografía se realizó pero no hubo intervención terapéutica dada la situación crítica del paciente, que falleció inmediatamente después del procedimiento. Hubo 3 casos con arterias coronarias normales, 1 paciente con oclusión crónica de la arteria no abordable percutáneamente, y 9 pacientes presentaban estenosis inferior al 50% de la ARI con flujo TIMI 3 inicial y no precisaron ICP (Figura 4).

Del total de pacientes que recibieron AR, 34 (10%) se encontraban en shock cardiogénico y 31 (9%) presentaron complicaciones durante el traslado: 14 (4%) sufrieron arritmias malignas (taquicardia ventricular o fibrilación ventricular) y 17 (4.9%) deterioro clínico y shock cardiogénico en la ambulancia.

Un total de 296 pacientes (82%) fueron trasladados desde hospitales sin disponibilidad para angioplastia primaria. De ellos, 201 (68%) pudieron trasladarse nuevamente a su hospital de origen tras el procedimiento. El 18% restante procedía directamente de nuestro hospital.

Durante este período, se efectuaron en nuestro hospital un total de 6208 angioplastias. Por lo tanto, la muestra del estudio representa el 5.8% de todo el intervencionismo coronario realizado en dicho periodo en nuestra unidad.

Las características demográficas, clínicas, así como los tiempos de demora se recogen en las Tablas 1 y 2.

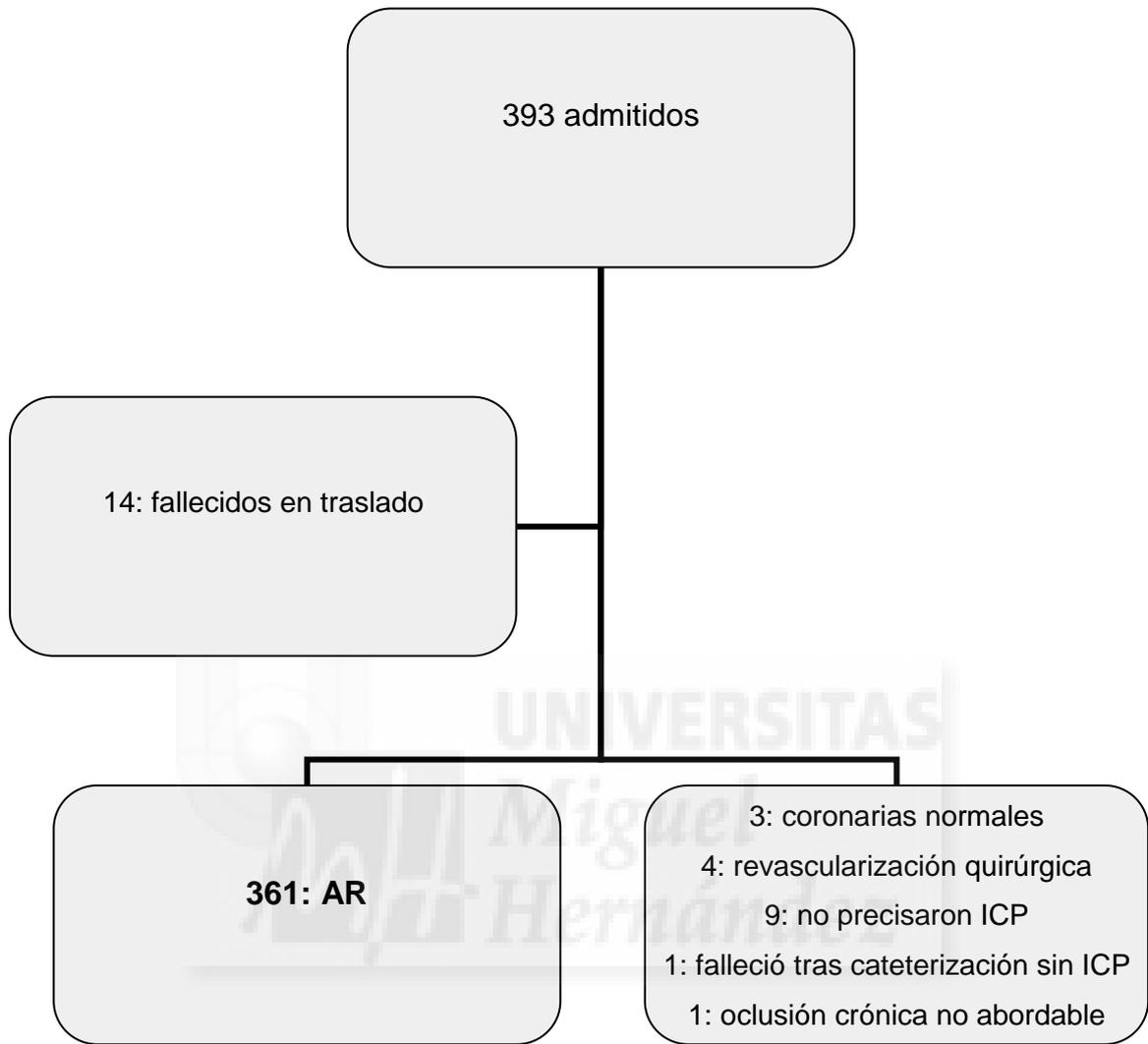


Figura 4. Distribución de los pacientes del registro.

Tabla 1. Características demográficas.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Edad (años ± DE)	60.3 ± 11.5
Sexo (N, %)	
Hombres	301 (83.4%)
Mujeres	60 (16.6%)

FACTORES DE RIESGO (N, %)

Hipertensión	159 (44%)
Dislipemia	134 (37.1%)
Diabetes Mellitus	96 (26.6%)
DMNID	76 (21.1%)
DMID	20 (5.5%)
Tabaquismo	186 (51.5%)

HISTORIA PREVIA (N, %)

IAM previo	29 (8%)
ICP previo	16 (4.4%)
Cirugía coronaria previa	3 (0.8%)

DE: desviación estándar.

Tabla 2. Características clínicas y tiempos de demora.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Clase Killip-Kimball (N, %)

I	251 (72.8%)
II	44 (12.8%)
III	16 (4.6%)
IV	34 (9.9%)
FEVI (% ± DE)	46.1% ± 14.6

TIEMPOS DE DEMORA

Retraso síntomas → trombolisis (minutos, mediana [RI])	140 (90-210)
Retraso traslado hasta AR (minutos, mediana [RI])	100 (65-120)
Retraso total inicio dolor → AR (minutos, mediana [RI])	330 (270-400)

DE: desviación estándar. RI: rango intercuartílico.

5.2. CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS Y DEL PROCEDIMIENTO

La arteria femoral fue la vía de acceso más empleada durante el registro, aunque desde Marzo de 2008, cuando comienza a utilizarse el acceso radial en nuestra unidad, éste fue utilizado en 27.3% de los pacientes reclutados a partir de ese momento. El 59.6% de los pacientes presentaba enfermedad multivaso, definida como la existencia de 2 o más arterias coronarias principales con estenosis $\geq 50\%$, señal de la elevada proporción de enfermedad coronaria avanzada en esta población.

De inicio, el flujo en la arteria responsable fue TIMI 3 en 102 (28.3%) con un tatuaje o blush miocárdico grado 3 en 88 (24.4%). Tras el procedimiento, se alcanzó flujo TIMI 3 en 286 (79.2%) y tatuaje miocárdico grado 3 en 256 (70.9%). Ambos incrementos estadísticamente significativos ($P < 0.001$; $P < 0.001$ respectivamente). El flujo TIMI y el blush miocárdico previos a la AR y post-procedimiento se representan en las Figuras 5 y 6.

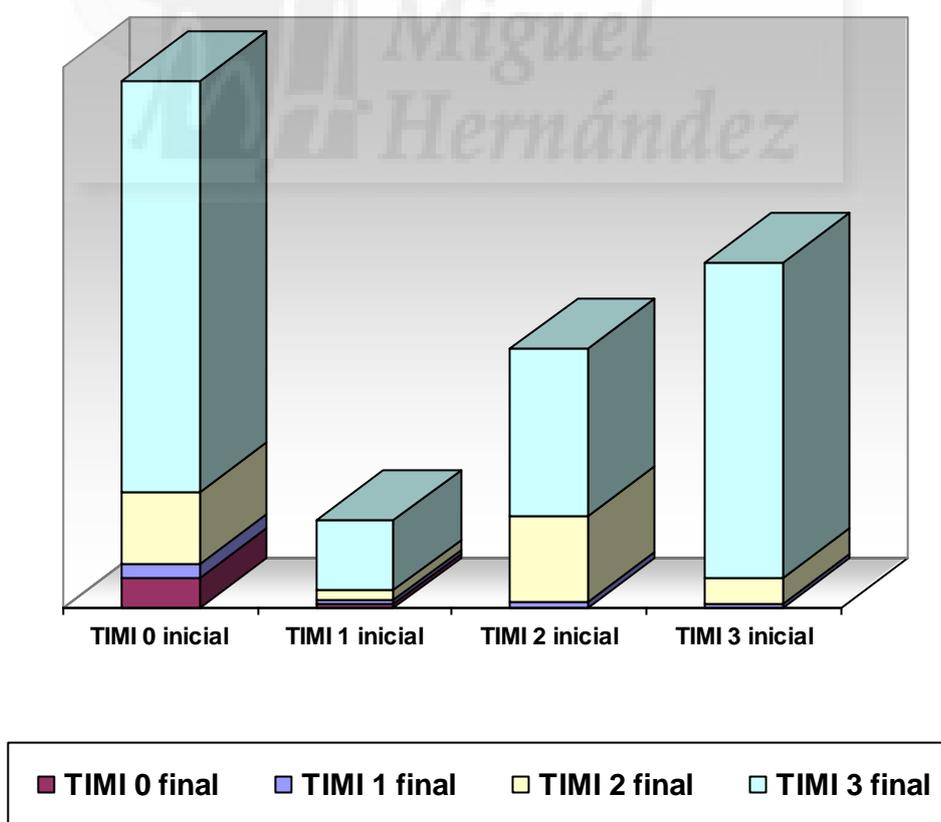


Figura 5. Flujo TIMI previo y posterior a AR.

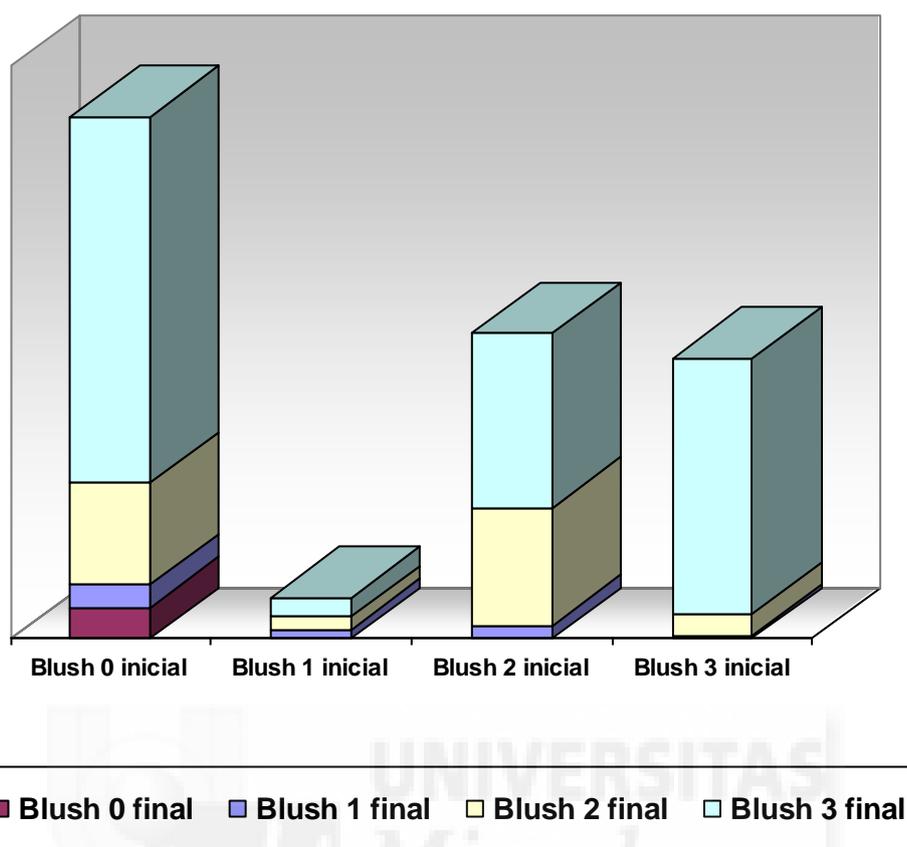


Figura 6. Blush miocárdico previo y posterior a AR.

Se consideró la AR exitosa en 280 (77.6%) de los casos. En los pacientes que reunían criterios de shock cardiogénico el éxito de la AR fue sólo del 50%.

Se practicó trombectomía percutánea a 109 pacientes (30.2%). Se implantó stent en 339 de los pacientes (94%) a los que se realizó AR, con mayor empleo de stent convencional que de stent fármaco-activo. El fenómeno de no reflujo durante la AR se trató con la administración de adenosina intravenosa, bolos de nitroprusiato e inhibidores de la GP IIb/IIIa. A 156 (43.2%) de los pacientes se les practicó revascularización completa.

Los hallazgos angiográficos y del procedimiento más destacados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Hallazgos angiográficos y del procedimiento.

<u>HALLAZGOS ANGIOGRÁFICOS</u>	<u>(N, %)</u>
Arteria responsable del infarto	
TCI	6 (1.7%)
DA	172 (47.6%)
CX	29 (8%)
OM	10 (2.8%)
Diagonal	5 (1.4%)
CD	137 (38%)
Injerto	2 (0.6%)
Acceso vascular	
Femoral	323 (89.5%)
Radial	38 (10.5%)
French	
5F	19 (5.3%)
6F	332 (92%)
7F	10 (2.8%)
Presencia de trombo	175 (48.5%)
Trombectomía percutánea	109 (30.2%)
Administración Inhibidores GP IIb/IIIa	115 (32.0%)
Angioplastia sólo con balón	21 (5.8%)
Stent directo	190 (55.9%)
Tipo stent	
Convencional	203 (56.2%)
Fármacoactivo	137 (38%)

Flujo TIMI inicial

0	156 (43.2%)
I	26 (7.2%)
II	77 (21.3%)
III	102 (28.3%)

Tatuaje miocárdico inicial

No entrada	164 (45.4%)
Entrada sin salida	13 (3.6%)
Entrada y salida lenta	96 (26.6%)
Normal	88 (24.4%)

Flujo TIMI final

0	10 (2.8%)
I	8 (2.2%)
II	57 (15.8%)
III	286 (79.2%)

Tatuaje miocárdico final

No entrada	11 (3.0%)
Entrada sin salida	14 (3.9%)
Entrada y salida lenta	80 (22.2%)
Normal	256 (70.9%)

Enfermedad multivaso 215 (59.6%)

Arritmias reperfusión 49 (18.8%)

No reflujo durante ACTP 73 (20.2%)

Revascularización completa 156 (43.2%)

Normalización segmento ST 202 (66.0%)

Procedimiento exitoso 280 (77.6%)

5.3. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

5.3.1. Eventos clínicos

La tasa de ECAM al término del seguimiento fue del 17.1%. Se registraron 39 (11.7%) muertes por cualquier causa, de las cuales 37 (94.9%) se produjeron mientras el paciente se encontraba en el hospital. Todas las muertes fueron por causa cardíaca excepto tres: un paciente falleció por evolución de su linfoma, otro en accidente de circulación y otro por hemorragia intracraneal. La tasa de reinfarto fue del 4.5% y la revascularización del vaso diana fue del 4.5%. Las curvas de supervivencia libre de ECAM y muerte aparecen representadas en la Figura 8. Se puede observar cómo la mayor incidencia de eventos se produce en los primeros días tras el infarto.

Al 21% de los pacientes se les practicó revascularización programada de otro vaso distinto durante el seguimiento: 66 recibieron nuevamente angioplastia y 4 pacientes revascularización quirúrgica. En total, el 34.4% de los pacientes presentaron alguno de estos eventos durante el seguimiento (Figura 7).

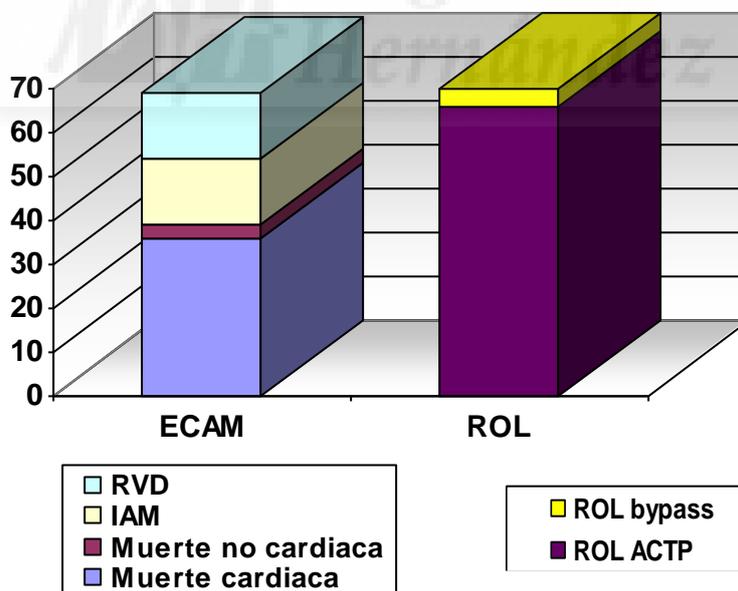
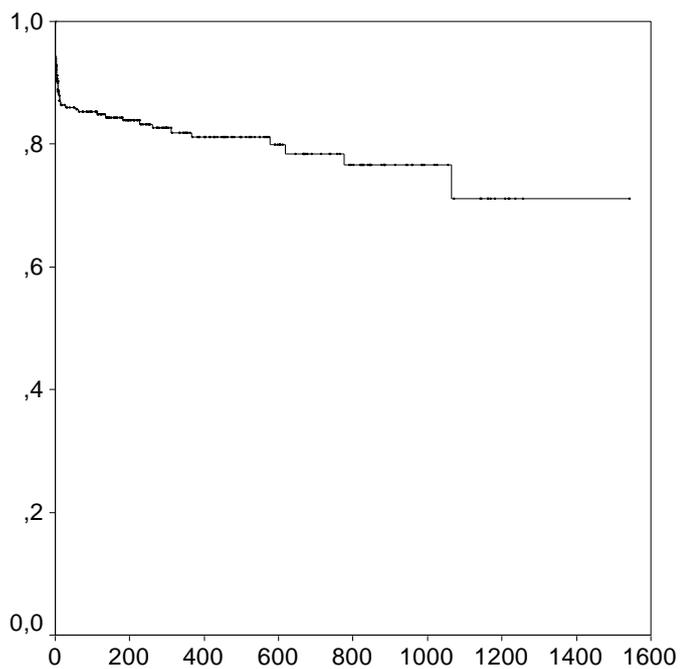


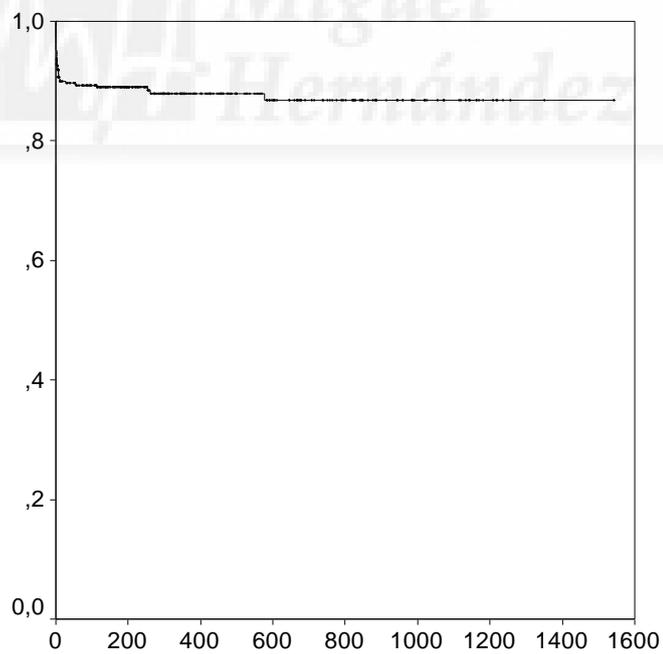
Figura 7. Eventos clínicos.

ECAM: evento cardiacos adversos mayores. RVD: revascularización del vaso diana.
 ROL: revascularización de otra lesión.

RESULTADOS



Días hasta ECAM



Días hasta muerte

Figura 8. Curvas actuariales de supervivencia libre de ECAM y muerte.

De los 34 pacientes que presentaban shock cardiogénico falleció el 69.7%; todos ellos antes de los 30 días de seguimiento. Y la conjunción de shock cardiogénico y AR fallida se tradujo en una mortalidad precoz del 81.3%.

La mortalidad tras el fracaso de la AR fue del 28.4%. Sólo 2 de los pacientes que fallecieron posteriormente habían llegado a recibir el alta hospitalaria del episodio y 19 murieron durante ese mismo ingreso en los 12 días siguientes al intervencionismo. Del resto de pacientes que sufrieron fracaso de la AR se obtuvo una mediana de seguimiento de 259 días (113-512). El 61.9% de los pacientes que fallecieron tras AR fallida estaban en situación de shock previo al intervencionismo.

Se contabilizaron 32 episodios de sangrado; de ellos 12 fueron sangrados mayores y 20 menores. De los sangrados mayores, 1 fue hemorragia intracraneal, 1 hematoma abdominal, 1 hemorragia digestiva alta y 6 hematomas en la zona de punción femoral, 1 hemotórax, y en 2 casos se requirió transfusión sin que el origen del sangrado fuera filiado (Figura 9).

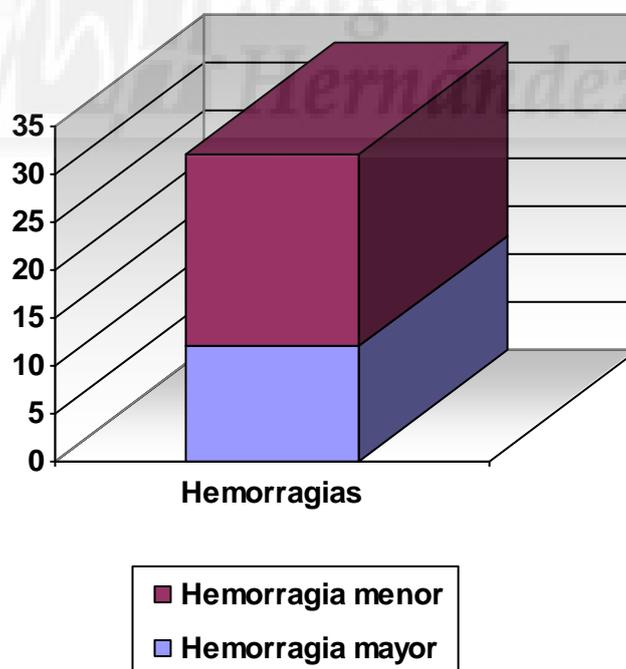


Figura 9. Complicaciones hemorrágicas.

5.3.2. Seguimiento evolutivo

El seguimiento completo, al alta hospitalaria y a largo plazo se consiguió en el 92.52% de la cohorte.

La mediana de seguimiento de los pacientes incluidos fue de 250 días [93-559].

5.4. FACTORES PREDICTORES DE ECAM

El análisis univariante de las características clínicas y del procedimiento y su asociación con ECAM se describen en la Tabla 4.

Los factores que mostraron asociación con ECAM fueron: edad avanzada, sexo femenino, clase avanzada de Killip y Kimball, enfermedad multivaso, fracaso del procedimiento, revascularización incompleta en AR, TIMI final grado 3 y tatuaje final grado 3, ausencia de normalización del segmento ST y de arritmias de reperfusión, peor fracción de eyección del VI, tiempos de demora más largos (retraso hasta la administración del trombolítico, y retraso total desde el inicio de los síntomas a la AR), y diámetro del stent.

Tabla 4. Análisis univariante de factores clínicos y angiográficos predictores de ECAM

	ECAM		P
	Sí	No	
Edad (años)	65.9 ± 11.2	59.3 ± 11.3	<0.001
Sexo femenino %	29.8	14.4	0.011
HTA %	54.4	43.3	0.167
Dislipemia %	28.1	40.4	0.110
DM %	29.8	26.4	0.708
Tabaquismo %	47.4	51.6	0.660

ICP previo %	5.3	4.3	0.757
IAM previo %	8.8	8.7	0.979
Clase IV KK %	42.1	3.4	<0.001
FEVI	37.7 ± 15.8	48.4 ± 13.4	<0.001
Multivaso %	82.5	55.2	<0.001
ARI: DA %	59.6	45.8	0.080
TIMI inicial 0 %	54.4	41.5	0.224
Tatuaje miocárdico inicial 0 %	54.4	44.4	0.119
Stent directo %	43.1	56.1	0.123
Stent fármaco-activo %	29.8	41.2	0.181
Trombo %	50.9	48.0	0.804
Trombectomía percutánea %	26.3	31.0	0.582
Inhibidores GP IIb/IIIa %	24.6	34.7	0.186
TIMI final 3 %	63.2	83.0	0.002
Tatuaje miocárdico final 3 %	56.1	74.4	0.014
Arritmias de reperfusión %	5.8	19.8	0.022
No reflujo %	26.3	18.8	0.265
Revascularización completa (%)	19.3	46.9	<0.001
Normalización segmento ST %	35.8	70.2	<0.001
Procedimiento exitoso %	54.4	82.7	<0.001
Retraso trombolisis (minutos)	207.6 ± 140.6	161.6 ± 108.6	0.007
Retraso traslado (minutos)	109 ± 44.3	98.9 ± 95.7	0.436
Retraso total (minutos)	409.9 ± 151.8	347.5 ± 151.3	0.006
Diametro mínimo stent (mm)	3.1 ± 0.4	3.3 ± 0.5	0.021
Longitud total stent (mm)	23.1 ± 13.9	26.2 ± 15.08	0.190
Número de stents implantados	1.2 ± 0.9	1.3 ± 0.7	0.327

RESULTADOS

La tasa de ECAM en el seguimiento se asoció significativamente al buen o mal resultado inmediato de la AR (Figura 10).

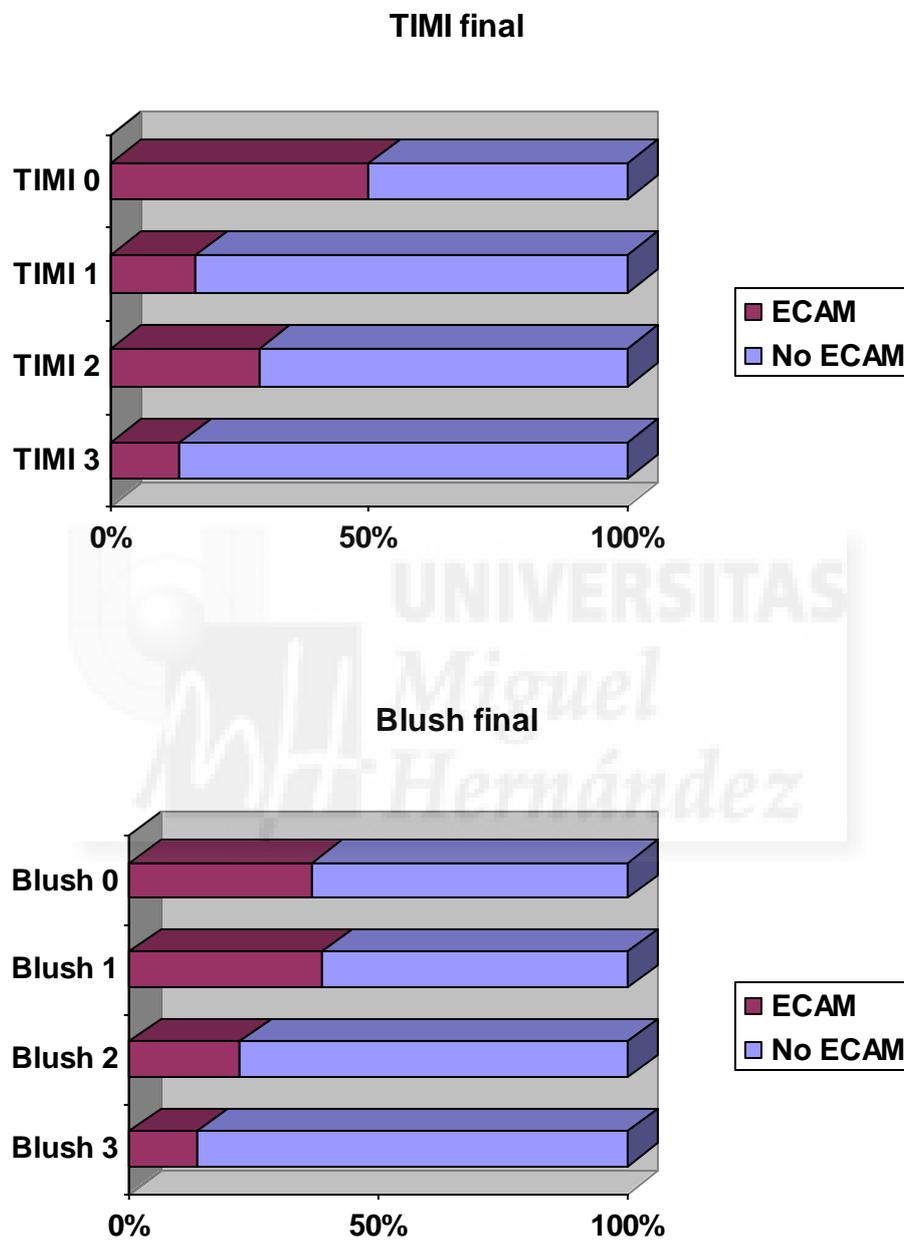


Figura 10. Tasa de ECAM según resultado inmediato de la AR.

El análisis multivariante mostró únicamente la presencia de enfermedad mutivaso ($p=0,038$ IC 95% [1,05-5,52]), la utilización de inhibidores de la GP IIb/IIIa ($p=0,013$ IC 95% [0,2-0,83]) y el grupo KK ($p<0,001$ IC 95% [1,75-2,9]) como predictores independientes de aparición de ECAM a la finalización del seguimiento (Tabla 5, Figura 11).

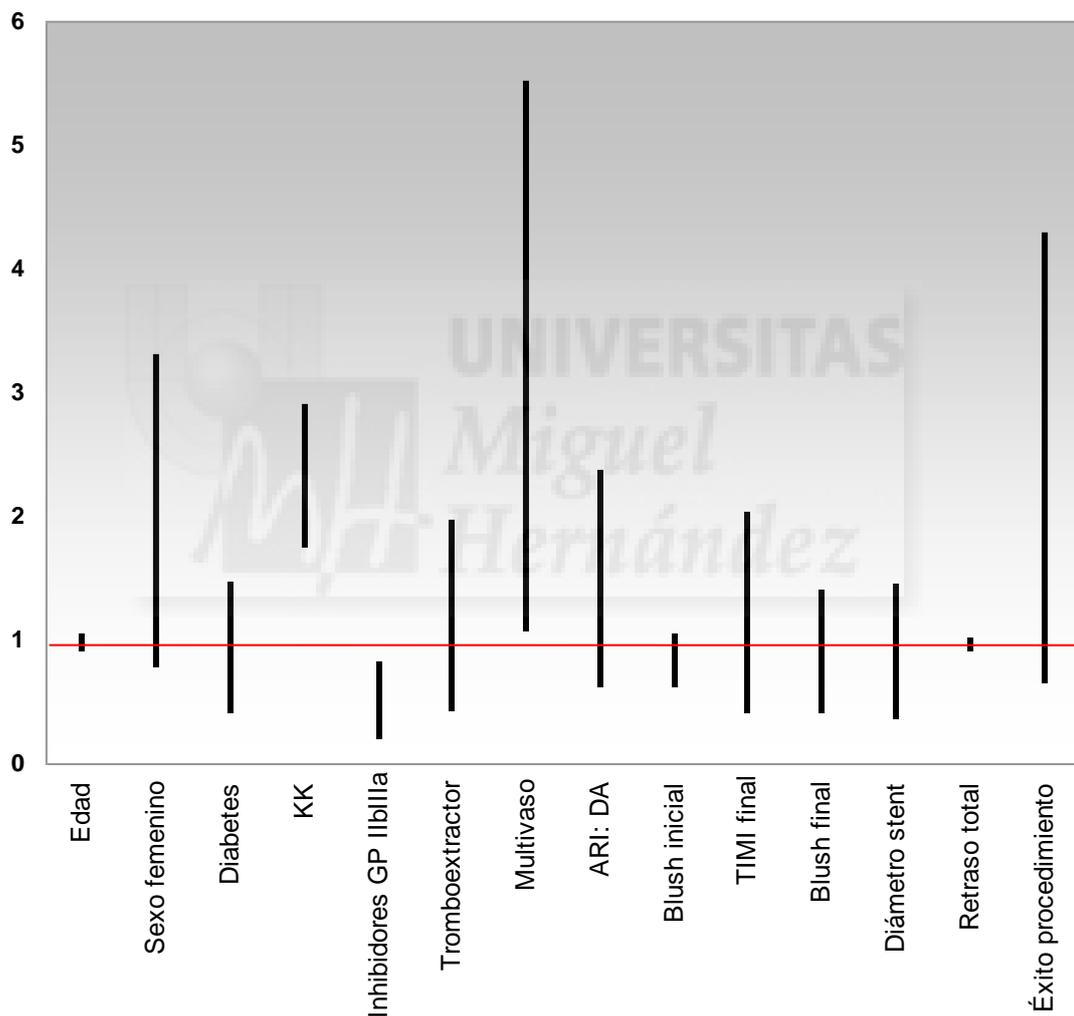


Figura 11. Análisis multivariante.

Tabla 5. Análisis multivariante. Factores predictores independientes de ECAM.

	IC 95%	P
Edad	0.99-1.06	0.126
Sexo	0.77-3.30	0.212
DM	0.40-1.47	0.423
Clase KK	1.75-2.90	<0.001
Inhibidores GP IIb/IIIa	0.20-0.82	0.013
Trombectomía	0.42-1.97	0.809
Multivaso	1.05-5.52	0.038
ARI: DA	0.62-2.37	0.579
Blush inicial	0.61-1.05	0.113
TIMI final	0.41-2.04	0.832
Blush final	0.41-1.41	0.381
Diámetro stent	0.72-0.36	0.358
Tiempo de demora total	0.99-1.10	0.747
Éxito procedimiento	0.65-4.29	0.286

5.5. INCIDENCIA DE ECAM Y EVENTOS ADVERSOS EN SUBGRUPOS ESPECIALES

5.5.1. Inhibidores de la GP IIb-IIIa

Los pacientes que recibieron inhibidores de la GP IIb/IIIa, mostraron tendencia a menor tasa de ECAM al término del seguimiento (12.7% frente a 19.2%, $p = 0.186$). Se registraron 10 muertes (9.1%), 8 de causa cardíaca, y 1 paciente que falleció en accidente de circulación. La tasa de reinfarto fue del 3.6% y la revascularización del vaso diana fue del 2.7%. Al 23.6% de los pacientes se les practicó revascularización programada de otro vaso distinto durante el seguimiento: 24 recibieron nuevamente angioplastia y 2 pacientes revascularización quirúrgica. En total, el 35.5% de los pacientes presentaron alguno de estos eventos durante el seguimiento.

Se observó un aumento no significativo en el número de hemorragias (14), a expensas de las hemorragias menores (9). El detalle de las 5 hemorragias mayores fue: 1 hemorragia digestiva alta, 2 hematomas en la zona de punción, 1 hemotórax, y en 1 caso se requirió transfusión sin que el origen del sangrado fuera filiado.

Hubo asociación significativa entre el empleo de inhibidores de la GP IIb/IIIa y el flujo TIMI inicial ($p = 0.021$), el tatuaje miocárdico inicial ($p = 0.002$) y el tatuaje miocárdico final ($p = 0.031$).

Aunque no hubo diferencias significativas en cuanto al éxito de la AR, que se consideró exitosa en el 73% de los casos, se observó un porcentaje elevado de fenómeno de no reflujo en este grupo de pacientes (Tabla 6, Figura 13).

La curva de supervivencia libre de ECAM comparando el grupo que recibió el fármaco con el que no lo recibió se expresa en la Figura 12. El test de Log Rank no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (Log Rank 1,9; $p=0,16$).

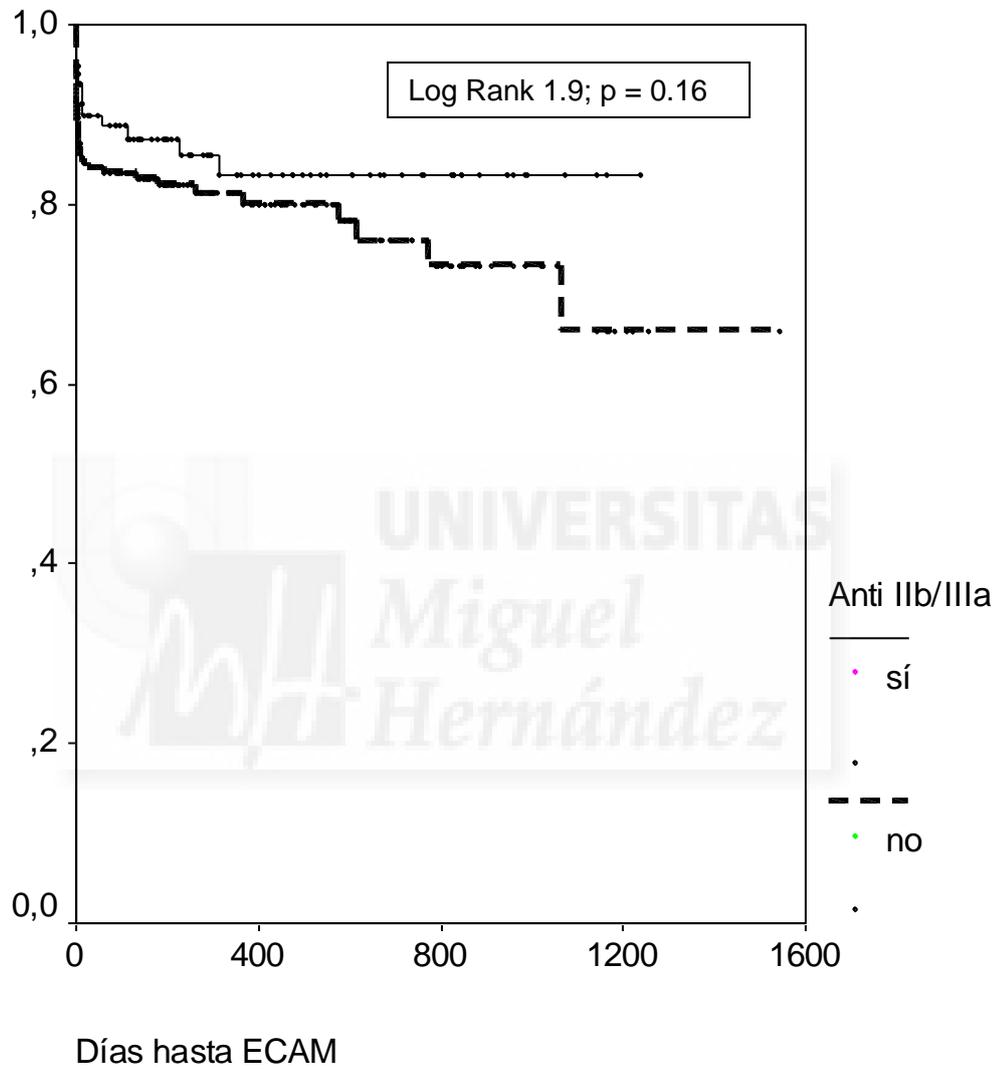


Figura 12. Curvas actuariales de supervivencia libre de ECAM en función de la utilización o no de inhibidores de la GPIIb/IIIa.

Tabla 6. Análisis comparativo univariante entre grupo que recibió inhibidores de la GP IIb/IIIa y grupo que no recibió.

	<u>Inhibidores</u> <u>GP IIb/IIIa</u> (N, %)	<u>NO Inhibidores</u> <u>GP IIb/IIIa</u> (N, %)	P
Muerte	10 (9.1%)	29 (13%)	0.563
Cardiaca	9 (8.2%)	27 (12.1%)	
No cardiaca	1 (0.9%)	2 (0.9%)	
IAM	4 (3.6%)	11 (4.9%)	0.781
RVD	3 (2.7%)	12 (5.4%)	0.401
ECAM al final del seguimiento	14 (12.7%)	43 (19.2%)	0.186
ROL	26 (23.6%)	44 (19.7%)	0.598
ACTP	24 (21.8%)	42 (18.8%)	
Cirugía	2 (1.8%)	2 (0.9%)	
Evento adverso en seguimiento	39 (35.5%)	76 (33.9%)	0.878
Sangrado post-ACTP	14 (12.7%)	18 (8%)	0.384
Mayor	5 (4.5%)	7 (3.1%)	
Menor	9 (8.2%)	11 (4.9%)	
Éxito procedimiento	84 (73%)	196 (79.7%)	0.203
No reflujo	35 (30.4%)	38 (15.4%)	0.002
TIMI inicial			0.021
TIMI final			0.344
Blush inicial			0.002
Blush final			0.031

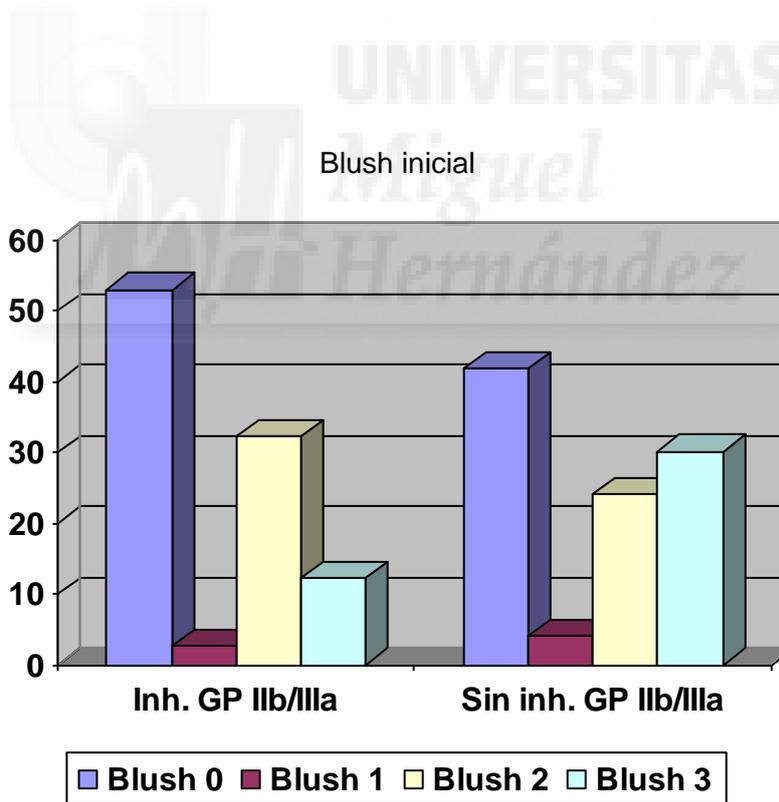
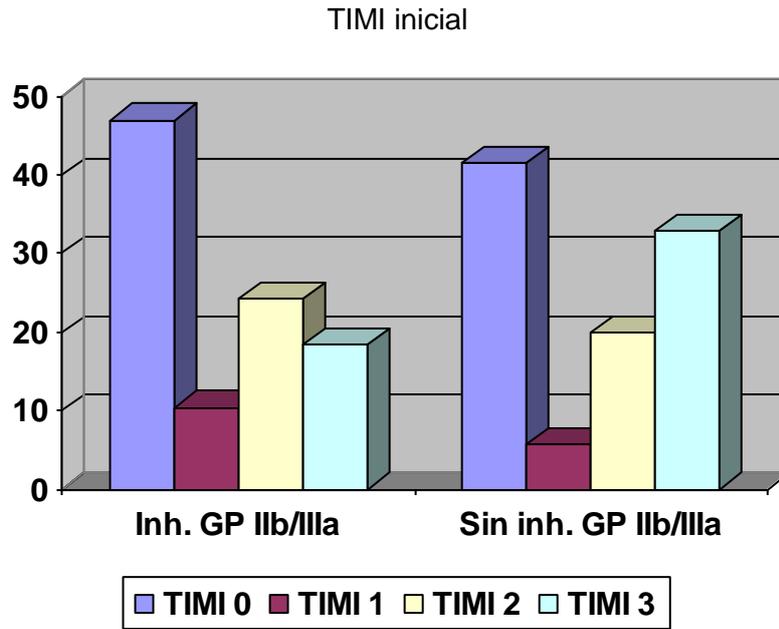


Figura 13. Desglose del flujo TIMI y tatuaje miocárdico o blush iniciales en función de la utilización o no de inhibidores de la GP IIb/IIIa.

5.5.2. Trombectomía percutánea

La realización de trombectomía no se tradujo en diferencias significativas en la tasa global de ECAM al final del seguimiento (14.9% frente a 18.0%, $p = 0.582$), ni en la de sus componentes. Se registraron 9 muertes (8.9%), 8 de causa cardíaca y 1 paciente que falleció por hemorragia intracraneal. La tasa de reinfarto fue del 5.0% y la revascularización del vaso diana fue del 5.9%. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la revascularización programada de otro vaso distinto durante el seguimiento, que se realizó al 19.8% de los pacientes: 19 mediante nueva angioplastia y 1 paciente revascularización quirúrgica. En total, el 33.7% de los pacientes presentó alguno de estos eventos durante el seguimiento.

No se observó un aumento significativo en el número de hemorragias, 5 mayores y 7 menores.

Hubo asociación significativa entre el empleo de trombectomía y el flujo TIMI inicial ($p < 0.001$), el tatuaje miocárdico inicial ($p < 0.001$) y el tatuaje miocárdico final ($p = 0.026$). No hubo diferencias significativas en cuanto al éxito de la AR, que se consideró exitosa en el 74.3% de los casos, ni en la incidencia de fenómeno de no reflujo (Figura 14, Tabla 7).

Las curvas de supervivencia del grupo en que se utilizó la trombectomía y en el que no se realizó se muestran en la Figura 15. El test de Log Rank tampoco mostró diferencias entre ambos grupos (Log Rank 0,4; $p=0,5$).

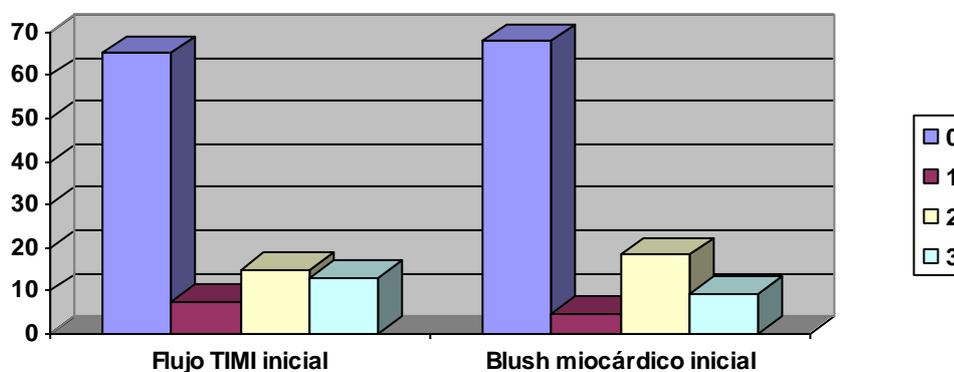


Figura 14. TIMI inicial y blush inicial del grupo al que se practicó trombectomía.

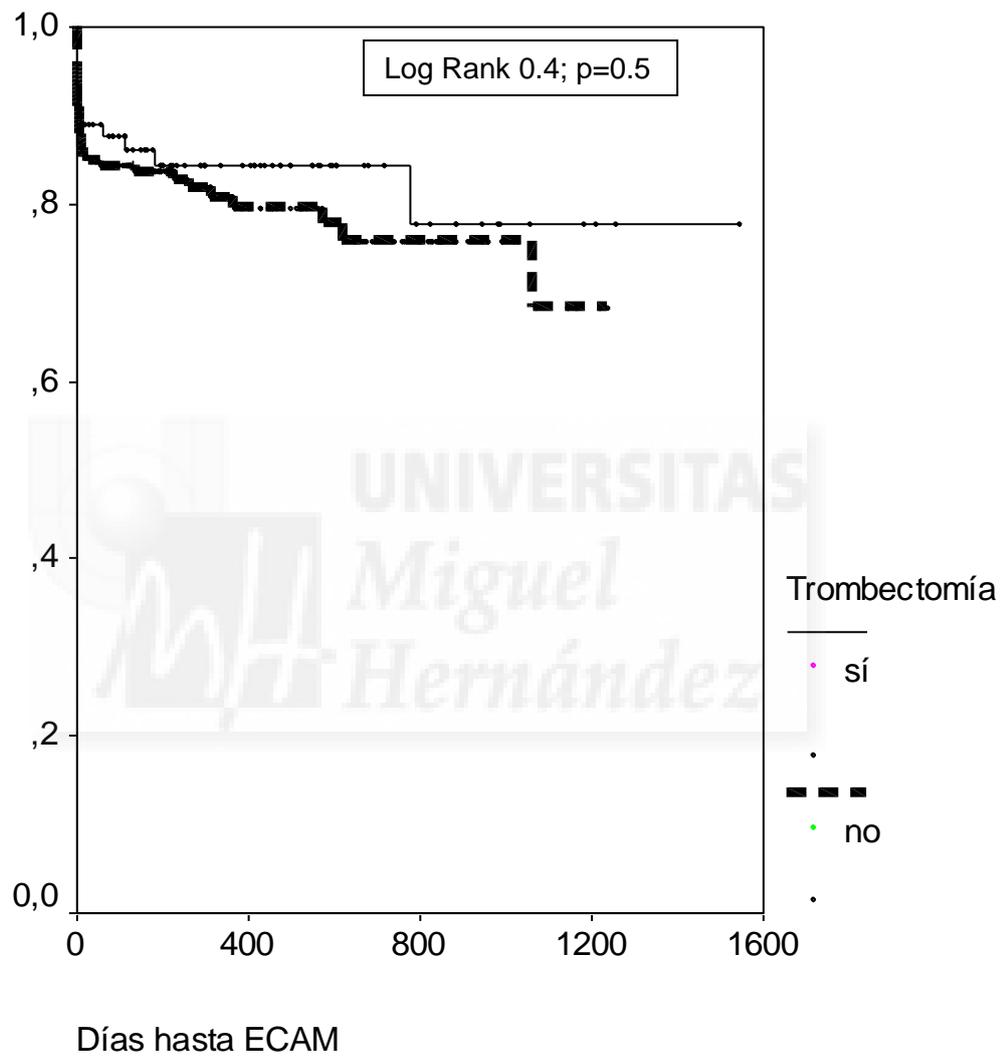


Figura 15. Curvas actuariales de supervivencia libre de ECAM en función de la utilización o no trombectomía percutánea.

Tabla 7. Análisis comparativo univariante del grupo en el que se realizó trombectomía frente al grupo en el que no se realizó.

	<u>Trombectomía</u>	<u>No trombectomía</u>	<u>P</u>
	(N, %)	(N, %)	
Muerte	9 (8.9%)	30 (12.9%)	0.539
Cardiaca	8 (7.9%)	28 (12%)	
No cardiaca	1 (1.0%)	2 (0.9%)	
IAM	5 (5.0%)	10 (4.3%)	0.778
RVD	6 (5.9%)	9 (3.9%)	0.399
ECAM al final del seguimiento	15 (14.9%)	42 (18%)	0.582
ROL	20 (19.8%)	50 (21.5%)	0.931
ACTP	19 (18.8%)	47 (20.2%)	
Cirugía	1 (1.0%)	3 (1.3%)	
Evento adverso en seguimiento	34 (33.7%)	81 (34.8%)	0.945
Éxito ACTP	81 (74.3%)	199 (79.0%)	0.403
Sangrado post-ACTP	12 (11.9%)	20 (8.6%)	0.594
Mayor	5 (5.0%)	7 (3.0%)	
Menor	7 (6.9%)	13 (5.6%)	
No reflujo	23 (21.1%)	50 (19.8%)	0.896
TIMI inicial			<0.001
TIMI final			0.484
Blush inicial			<0.001
Blush final			0.026

5.5.3. Tipo de stent

Los pacientes que recibieron stent fármacoactivo mostraron tendencia a menor tasa de ECAM al final del seguimiento (13.0% frente a 18.5%, $p = 0.25$), basada en una reducción en la tasa de RVD que rozó la significación estadística ($p = 0.065$), sin diferencias en las tasas de reinfarto y muerte.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la tasa de ROL ni en la de hemorragias. Tampoco en la tasa de éxito del procedimiento ni en la incidencia de fenómeno de no reflujo, ni en los grados de flujo TIMI y blush miocárdico iniciales y finales (Tabla 8).

Las curvas de supervivencia libre de ECAM según el tipo de stent utilizado se representan en Figura 16. En este caso tampoco hubo diferencia en el análisis comparativo con el test de Log Rank (Log Rank 1,9: $p=0,17$).

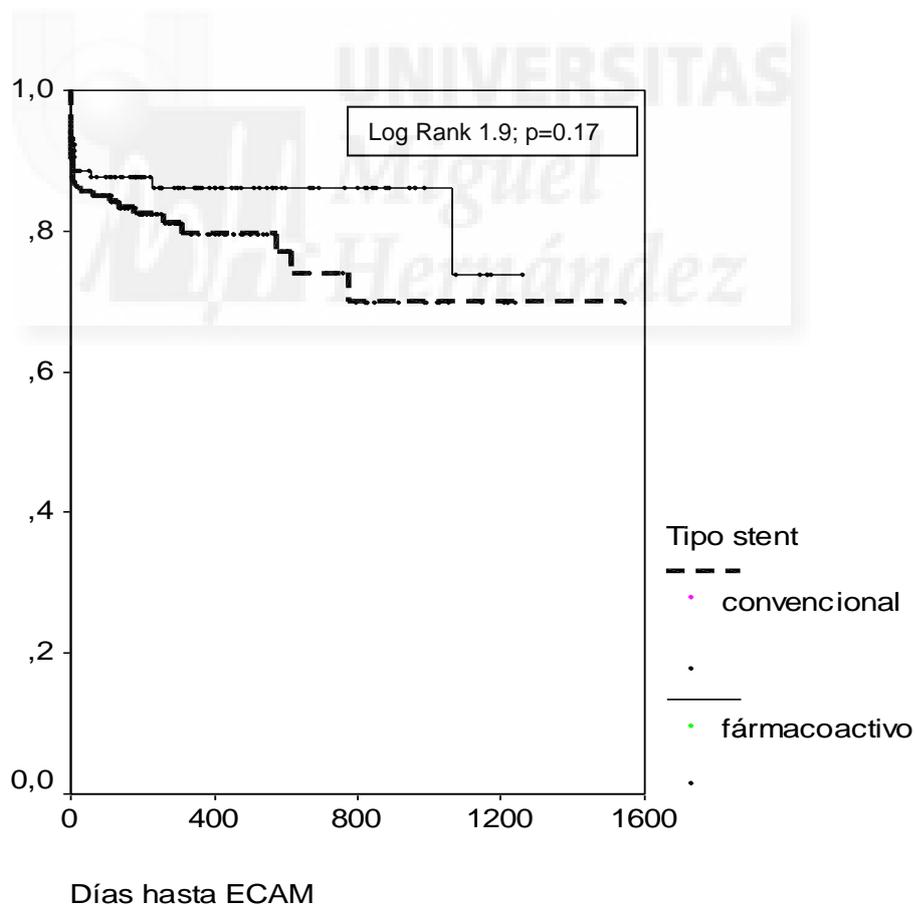


Figura 16. Curvas actuariales de supervivencia libre de ECAM en función de la utilización o no de inhibidores de la GPIIb/IIIa.

Tabla 8. Análisis comparativo univariante según tipo de stent implantado.

	<u>Convencional</u> (N, %)	<u>Fármacoactivo</u> (N, %)	P
Muerte	23 (12.5%)	12 (9.2)	0.293
Cardiaca	20 (10.9%)	12 (9.2%)	
No cardiaca	3 (1.6%)	0	
IAM	7 (3.8%)	7 (5.3%)	0.707
RVD	12 (6.5%)	2 (1.5%)	0.065
ECAM al final del seguimiento	34 (18.5%)	17 (13.0%)	0.250
ROL	32 (17.3%)	35 (26.7%)	0.120
ACTP	31 (16.8%)	33 (25.2%)	
Cirugía	1 (0.5%)	2 (1.5%)	
Evento adverso en seguimiento	59 (32.1%)	48 (36.6%)	0.469
Sangrado post-ACTP	14 (7.6%)	14 (10.7%)	0.464
Mayor	6 (3.3%)	4 (3.1%)	
Menor	8 (4.3%)	10 (7.6%)	
Éxito ACTP	161 (79.3%)	113 (82.5%)	0.558
No reflujo	36 (17.7%)	30 (21.9%)	0.417

6. DISCUSIÓN

Evaluación clínica del beneficio de la AR

En la AR participan factores del contexto agudo del IAM que pueden influir negativamente en sus resultados y se añaden al riesgo de complicaciones que la propia técnica entraña por realizarse el ICP sobre la arteria coronaria responsable de un SCACEST tras el fracaso de la fibrinólisis.

Diversos estudios apuntaron a determinadas variables que pueden condicionar el éxito final del intervencionismo: la presencia de shock, la detección temprana del fracaso de la fibrinólisis, el inicio precoz del tratamiento intervencionista, el grado de flujo TIMI en la arteria relacionada con el infarto y finalmente la aplicación de nuevas técnicas y la administración de medicamentos específicos.

6.1. RELACIÓN ENTRE EL RETRASO Y LA EFECTIVIDAD DE LA AR

El factor tiempo o "ventana terapéutica" hasta que se aplica la terapia de reperfusión y se logra la repermeabilización de la arteria tiene repercusión directa sobre la reducción de la morbi-mortalidad. Como se observa en la Figura 17, acortar el tiempo hasta la obtención de la reperfusión equivale a menor daño miocárdico o más miocardio salvado.

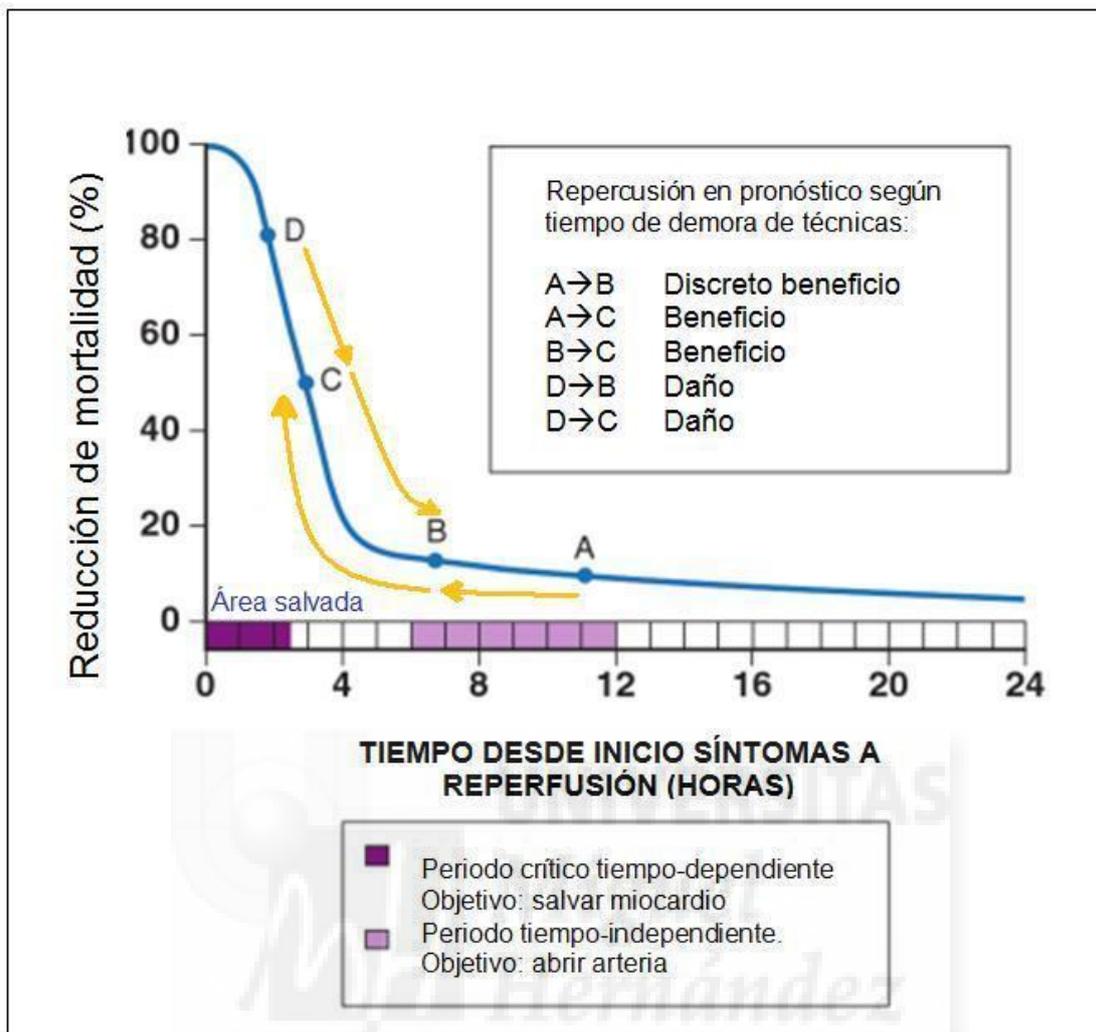


Figura 17. Relación entre el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas a la reperfusión y la mortalidad y la cantidad de miocardio salvado (Modificado de Gersch y cols.⁵⁸)

Según Tadros y cols., el fracaso del tratamiento trombolítico en conseguir la permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto, valorado por angiografía coronaria, acontece entre el 35% y el 65% de los casos⁵⁹.

Los pacientes que deben ser derivados para AR por fracaso del tratamiento trombolítico, además de constituir un subgrupo de alto riesgo, asumen tiempos más largos hasta la reperfusión que los pacientes con fibrinólisis exitosa. El fracaso de la primera estrategia de reperfusión aplicada ensombrece el resultado final al sumar tiempo adicional durante el cual la ARI permanece ocluida. Ello explica que en los

primeros estudios los pacientes que recibían AR mostrasen FEVI más deteriorada que aquellos que lograban la reperfusión con la fibrinólisis, aunque también presentaban similar mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo en ambos grupos, lo que sugería que, en pacientes seleccionados, la AR aportaba beneficio clínico tras el fracaso de la fibrinólisis^{18, 60, 61, 62}.

Con el objetivo de minimizar la morbi-mortalidad, reduciendo los ECAM y mejorando la preservación de la FEVI como demostró el subestudio del GUSTO-I referente a AR frente a tratamiento conservador y anteriormente Fung⁶³, nuestros pacientes fueron admitidos para AR en cuanto se comunicó el fracaso de la fibrinólisis.

Los pacientes de nuestro registro presentaron precozmente FEVI de 46 ± 14.6 , ligeramente superior a la FEVI del 45% observada a 30 días en los 78 pacientes tratados con AR en el estudio multicéntrico RESCUE frente a su grupo control de tratamiento conservador ($p = 0.05$).

Se obtuvo un éxito angiográfico del 77.6%, inferior al 92-100% de éxito que refieren otros autores, aunque hay que puntualizar que trabajos como el de Ellis y cols. tenían como criterio de exclusión del estudio el infarto previo y el shock cardiogénico, y otros incluyeron sólo un pequeño número de pacientes, o consideraron criterios de efectividad diferentes a los nuestros^{64, 65, 66, 67}.

6.1.1. Flujo epicárdico y reperfusión miocárdica

El buen resultado del ICP se ha asociado habitualmente con la restauración del flujo epicárdico de la ARI en la angiografía coronaria y el mantenimiento de un flujo TIMI 3 precoz y sostenido^{68, 69}. Con posterioridad, ensayos en los que se evaluaban la perfusión miocárdica, con ecografía de contraste, gammagrafía y resonancia magnética, demostraron que, tanto en el tratamiento trombolítico como en el ICP, a pesar de un flujo TIMI III en la ARI, la microcirculación podía estar afectada, y debía lograrse una adecuada perfusión miocárdica, para obtener beneficios en la restauración de la contractilidad miocárdica, el tamaño del infarto y su evolución pronóstica⁷⁰. Otro método para evaluar reperfusión es la resolución de

la elevación del segmento ST en el ECG posterior al intervencionismo. La persistencia del supradesnivel del segmento ST después de la recanalización refleja la presencia de una lesión transmural sostenida y se correlaciona con alteración de la reperfusión, afección de la microcirculación y mayor extensión del daño miocárdico⁷¹. El tatuaje miocárdico (blush) es un método angiográfico para describir la perfusión miocárdica. Presenta una relación inversa con el tiempo de isquemia, y la disminución del grado de perfusión se asocia con aumento de mortalidad.

Nuestro grupo presentó flujo disminuido o ausente en la arteria culpable en un porcentaje muy superior al descrito en los estudios diseñados para evaluar la eficacia de los fibrinolíticos mediante coronariografía, que habían mostrado que, 90 minutos después de la administración del fármaco, un porcentaje notable de pacientes presentaba flujo disminuido o ausente en la arteria causal: un 20% de los pacientes presentaban flujo TIMI 2 y hasta un 27% flujo TIMI 0-1³⁰. Sin embargo, más de la mitad de nuestro registro presentó flujo TIMI inicial 0-1. El tiempo de demora superior a 90 minutos que acumularon nuestros pacientes hasta la realización del ICP puede justificar el hallazgo.

6.1.2. Tiempos de demora

Según se describió en trabajos de la década de los noventa, realizados con animales de experimentación, la necrosis se inicia a los 15 minutos de la oclusión arterial, a los 40 minutos se cuantifica 38% de necrosis, a las tres horas 57%, a las 6 horas 71% y 85% a las 24 horas^{40, 62, 72}. Si se logra la reperfusión en la primera hora a partir de la oclusión de la arteria epicárdica, el miocardio salvado es aproximadamente del 70%, tres horas después disminuye hasta el 40%, 6 horas después será en torno al 20% y a las 24 horas es menor del 5%.

El estudio STOPAMI-4⁷³, que comparó AR con stent contra sólo balón tras fibrinólisis fallida, demostró que la AR recuperaba una cantidad importante de miocardio, incluso 10 horas después de la fibrinólisis fallida, y el stent era superior a la angioplastia con balón.

En cambio, el estudio de Ruiz-Nodar y cols.⁷⁴ conducido por nuestro grupo, cuantificó mediante resonancia magnética cardíaca la cantidad de miocardio rescatado tras AR en un subgrupo de pacientes de nuestra población, concluyendo que los efectos beneficiosos, a este nivel, son muy bajos. La causa más probable de este beneficio mínimo es el retraso en los diferentes tiempos de ejecución, similares a los detallados en nuestro propio registro para la muestra total. Es más, no observaron diferencias significativas entre los pacientes a los que se efectuó la AR en un plazo corto y aquellos a los que se intervino tras un intervalo mayor, ni entre aquellos con flujo TIMI ≤ 2 a su llegada al laboratorio de hemodinámica y los que presentaban la ARI permeable. Esto podría deberse a que la reperfusión de la arteria se hubiera producido demasiado tarde, y también a la posible lesión por reperfusión secundaria a la embolización distal, lo que también podría explicar, en parte, que sólo el 50% de los pacientes presentara una modificación clara del segmento ST, sin que tampoco hubiera correlación entre la cantidad de miocardio rescatado y la resolución del segmento ST.

Desafortunadamente los retrasos vinculados a la AR se prolongan durante varias horas desde el inicio de los síntomas: el tiempo la administración del tratamiento fibrinolítico, la espera del resultado del fibrinolítico administrado, retrasos en los traslados interhospitalarios, etc., lo que supone un escollo para salvar miocardio en caso de fracaso de la fibrinólisis. Y a diferencia de lo que ocurre en la ICP primaria (donde para infartos de similar tamaño la cantidad de miocardio rescatado es mucho mayor), los tiempos que transcurren hasta la aplicación de AR sólo pueden reducirse ligeramente. Los investigadores del estudio RESCUE I⁴⁷ ya enfatizaban en la necesidad de un diagnóstico fiable y precoz del fracaso de la fibrinólisis con el fin de poder aplicar AR en los casos con flujo TIMI 0-1, dado que los retrasos derivados de la falta de detección oportuna del fracaso de la fibrinólisis conducen a peores resultados de la técnica y probablemente a infrautilización de la misma.

Los tiempos de demora de nuestros pacientes no fueron superiores a los referidos en otras series de AR, como la de Shugman y cols.⁷⁵ o la de Shavelle y cols.⁶⁵. Su derivación a nuestro centro, implicó un retraso total desde el inicio de los síntomas hasta la AR de 330 (270-400) minutos.

El tiempo de demora desde el inicio de los síntomas hasta la administración del fibrinolítico no sólo es atribuible al sistema sanitario, sino también a la diligencia del propio paciente y su entorno para establecer el contacto. Que el tiempo de traslado desde el hospital de origen hasta la recepción en la sala de hemodinámica de nuestro centro fuese de 100 (65-120) minutos sugiere que, en esas condiciones, para más de la mitad de los pacientes, el planteamiento de una angioplastia primaria en aquel momento habría quedado fuera de los tiempos de ejecución recomendados por las guías actuales.

En el estudio CARESS-in-AMI⁷⁶, que administraba a los pacientes abciximab y la mitad de dosis de reteplase, el grupo de AR presentó tiempos de demora similares a los nuestros (retraso desde inicio de los síntomas a trombolisis 161 [120-245] minutos, y retraso desde trombolisis a ICP 211 [157-290] minutos). Sin embargo, el 99% de sus pacientes se encontraba en clase I-II de K-K mientras en nuestra muestra había un 14.6% de pacientes en clase III-IV, y también registraron menos complicaciones durante el traslado: shock cardiogénico 2.8% y arritmias malignas 1.9%. Los investigadores encontraron un 53.3% de pacientes con flujo TIMI 3 pre-ICP (frente a nuestro 28.3%) y sólo un 23.4% de coronarias ocluidas (frente a nuestro 43.2%). Con lo que obtuvieron mayor tasa de éxito del procedimiento y mejores flujos TIMI finales que en nuestro registro.

Su conclusión fue que la estrategia de traslado inmediato para ICP tras fibrinólisis era más beneficiosa que el manejo habitual condicionado a que la AR se considerase indicada. Esto es consistente con los limitados beneficios obtenidos por nuestro grupo con la AR, con elevada incidencia de ECAM y eventos clínicos adversos. Además de las diferencias en los protocolos terapéuticos y en la derivación a su hospital de referencia, nuestros pacientes reunían características basales más desfavorables, que predisponían a un mayor riesgo de eventos adversos.

6.2. RESULTADOS A LARGO PLAZO

En los años 90, la indicación de AR se basaba en preferencias clínicas y no en protocolos específicos. Los mejores resultados clínicos que en los ensayos

clínicos aleatorizados alcanzaban los pacientes sometidos a AR frente a los manejados conservadoramente introdujeron la recomendación de realizar coronariografía inmediata y AR en pacientes con fracaso de reperfusión tras el tratamiento trombolítico.

Los primeros estudios que evaluaron la AR lo hicieron sin disponer del potencial beneficio de la implantación de stent, dispositivos para el manejo del trombo y fármacos como los inhibidores de la GP IIb/IIIa.

Por motivos obvios, el número de ensayos aleatorizados que han valorado la eficacia de la AR es pequeño y, de ellos, el que mejor refleja los estándares de tratamiento actuales es el ensayo REACT, cuyos resultados respaldaron la asignación de indicación IA para la AR tras fracaso de la fibrinólisis.

En el estudio REACT la mortalidad a los 30 días fue menor en los pacientes con AR frente a tratamiento conservador o retrombolisis, (4.9% frente a 8.5% y 10.6%, respectivamente). A los 6 meses, el objetivo combinado se redujo de manera significativa en los pacientes tratados con AR (15,3% frente a 29,8% y 31% respectivamente; $p = 0,003$). Hubo una tendencia no significativa a la reducción en la mortalidad de cualquier causa y la tasa libre de nueva revascularización fue significativamente mayor con AR (86,2% frente a 77,6% y 74,4%; $p = 0,05$). No hubo diferencias en la incidencia de ictus entre las tres estrategias. Las tasas de hemorragia en la angioplastia de rescate fueron bajas y por lo general estuvieron circunscritas al sitio de la punción arterial.

Los resultados del seguimiento a un año del estudio REACT, mostraron que la AR mantuvo su beneficio frente a las otras 2 estrategias en términos de supervivencia libre de eventos⁷⁷. La mortalidad, con una mediana de seguimiento de 4.4 años, alcanzó el 18.8%, comparable también a la curva de supervivencia construida en el estudio de Sohal y cols.

En cambio, en el estudio MERLIN⁵⁰, la mortalidad de los pacientes incluidos fue homogéneamente alta, sin diferencias entre los sometidos a AR y los tratados de forma conservadora (9.8% frente a 11%; $p = 0.7$). Hubo diferencias significativas para un objetivo secundario combinado (muerte, nueva revascularización, ictus, reinfarto e insuficiencia cardiaca a los 30 días) a favor del grupo de AR (37.3% frente

DISCUSIÓN

a 50%; $p = 0,02$), aunque basada en la esperable menor tasa de nueva revascularización de los pacientes sometidos a la AR (6.5% frente a 20.1%; $p = 0.01$) y reinfarto (7,2% frente a 10,4%; $p = 0,03$).

El grupo de AR sufrió mayor tasa de accidentes cerebrovasculares (4.6 frente a 0.6%; $p = 0,03$), en su mayoría de origen tromboembólico y mayor necesidad de transfusión de sangre. Son varias las diferencias que pueden contribuir a explicar las diferencias en los resultados de ambos estudios. Destacar que en el MERLIN sólo se realizó angioplastia a un 54% los pacientes asignados a coronariografía urgente, en un tiempo medio de 5,5 h desde el tratamiento trombolítico, la implantación de stent se limitó a un 50.3% de los pacientes y la administración de inhibidores de la GP IIb/IIIa a un 3.3%. En el REACT hubo una mayor frecuencia de utilización de stent (68.5%) e inhibidores de la GP IIb/IIIa (43.4%)^{34, 78}.

En 2006, después de tres años de seguimiento, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre AR y tratamiento conservador en los resultados de mortalidad, reinfarto y revascularización⁷⁹.

La mortalidad es baja cuando la AR es exitosa, pero cuando la AR fracasa se asocia a tasas de mortalidad elevadas, lo que puede estar identificando a un grupo de riesgo elevado o un perjuicio de su aplicación en algunos pacientes. Las variables implicadas en el resultado de la técnica pueden orientar a identificar los candidatos que más probablemente obtendrán beneficio con AR.

Aunque sólo describen mortalidad intrahospitalaria (5.8%), Burjonrappa y cols. atribuyen gran parte del beneficio a los avances técnicos como la implantación de stent y la administración de inhibidores de la GP IIb/IIIa, cuyo empleo se ha intensificado respecto al detallado en el estudio REACT y especialmente en el MERLIN, en el que su uso fue muy bajo. Apuntan finalmente que sus datos de mortalidad intrahospitalaria podrían matizarse por el hecho de que, tras la AR un 3.7% de la cohorte hubo de ser trasladada para otros procedimientos.

Sin olvidar que la comparación directa de los datos de mortalidad es compleja por la metodología empleada en cada estudio para su verificación, nuestro grupo registró una mortalidad similar a la descrita por Sohal y cols. en su análisis retrospectivo de AR realizada en un centro único (10.1% en el seguimiento a un

año), donde además describen una distribución de flujo TIMI inicial comparable a la nuestra (a pesar de que el 36% de sus pacientes procedían de su propio hospital, mientras que en nuestro registro el 82% fueron trasladados desde otros hospitales). En cambio, el REACT, primer gran estudio randomizado que demostró superioridad de la AR sobre el tratamiento conservador o la retrombolisis en términos de mortalidad, describió un 6.2% de muertes a los 6 meses y 11.2% en el seguimiento a un año.

Un factor que contribuiría a explicar estas diferencias en las tasas de mortalidad obtenidas es que nuestro registro incluyó consecutivamente todos los pacientes que se aceptaron para AR, sin considerar situación hemodinámica como el shock cardiogénico, edad o comorbilidades que pueden condicionar el pronóstico. A menudo, los pacientes con características desfavorables que representan mayor riesgo de mortalidad, son excluidos de los estudios^{47, 49, 50}. Los estudios que incluyen pacientes en shock cardiogénico como el de Jiménez-Quevedo y cols.⁶⁷ y La Vecchia y cols.⁸⁰ obtuvieron tasas de mortalidad a los 30 días similares a las nuestras SOHAL a largo plazo. Y en el estudio MERLIN^{50, 79}, a pesar de excluir pacientes con shock cardiogénico, se registró una mortalidad del 9.8% y 14.4% en los seguimientos a 30 días y un año respectivamente.

En los datos obtenidos y publicados por nuestro grupo de seguimiento a 30 días la mortalidad fue del 10.7%, ocurriendo mayoritariamente antes del alta hospitalaria (10.4%). Los factores que se encontraron asociados a la incidencia de ECAM a corto plazo fueron la edad, el sexo femenino, el grupo KK al ingreso, la FEVI, la presencia de enfermedad multivaso, el flujo TIMI y tatuaje miocárdico final, la revascularización completa, la aparición de arritmias de reperfusión y resolución de la elevación del segmento ST, el éxito del procedimiento y el retraso total. No se llevó a cabo un análisis multivariante para determinar los factores pronósticos independientes⁸¹.

En el seguimiento a largo plazo la presencia de enfermedad multivaso se presenta como factor pronóstico desfavorable independiente de ECAM. Parece lógico pensar que a una mayor extensión de enfermedad coronaria correspondería una mayor incidencia de eventos adversos, más aún si el seguimiento es largo, pues posibilita que otras placas ateromatosas diferentes a la que causó el SCACEST original se inestabilicen ocasionando nuevos eventos isquémicos, con la

consiguiente morbimortalidad. En un estudio dirigido por De Felice y cols.⁸² que analizó la presencia de enfermedad multivaso con o sin oclusiones crónicas en relación a la supervivencia a un año en pacientes sometidos a AR, encontró que en pacientes con enfermedad de un solo vaso la mortalidad era del 5%. Esta cifra aumentaba al 13% en el subgrupo con enfermedad multivaso sin oclusión crónica asociada, y llegaba al 27% en el subgrupo con enfermedad multivaso y oclusiones crónicas. Era éste último grupo el que se mostraba como predictor independiente de mayor mortalidad (HR 3.4 IC95% [1.6-7.1] p=0.001), aunque el primer grupo rozaba la significación (HR 1.9 IC95% [0.9-3.8] p=0.064). Aunque nuestro trabajo no analizó este subgrupo por separado, los resultados que hemos obtenido parecen congruentes con los hallazgos de dicho estudio.

6.2.1. Shock cardiogénico

El shock cardiogénico con tratamiento conservador implica mal pronóstico a corto plazo e incrementa la mortalidad temprana por encima del 80%. Según algunos autores la mortalidad puede reducirse a menos del 50% con intervención percutánea⁸³. El estudio SHOCK⁸⁴ demostró mayor supervivencia al año en los pacientes con shock cardiogénico que recibían revascularización exitosa de la ARI.

Los pacientes que más se benefician de la AR son aquellos con mayor riesgo: shock cardiogénico, hipotensión, insuficiencia cardíaca grave o ECG con zona extensa en riesgo⁸⁵.

Pero al mismo tiempo, el shock cardiogénico ha sido descrito como un predictor independiente de fracaso de la AR así como de mortalidad⁸⁶. Como en nuestro estudio, el publicado por Sohal y cols., incluía un 9.5% de los pacientes con shock cardiogénico, y en ambas series asoció mortalidad elevada a los 30 días de seguimiento (50% en el estudio de Sohal y cols. y 69.7% en el nuestro).

En el estudio de Ross y cols., de los 198 pacientes a los que se indicó AR por fracaso de la fibrinólisis, la técnica logró la apertura de la arteria en el 88.4% de los casos, con flujo TIMI grado 3 en el 68%. El grupo de AR presentó FEVI más deteriorada que el grupo de tratamiento conservador. El análisis multivariante

identificó la insuficiencia cardiaca grave como factor determinante de fracaso de AR. El éxito de la AR condujo a mejores resultados en mortalidad y FEVI a 30 días, pero la mortalidad tras la AR fallida fue del 30.4%. El 71.4% de los pacientes que fallecieron tras AR fallida presentaban shock cardiogénico previo al procedimiento⁴³.

Entre nuestros pacientes, registramos una mortalidad tras AR fallida del 28.4%, inferior a la descrita por Ross y cols. en su seguimiento a 30 días y por Kunadian y cols. en su estudio con seguimiento a 1 año, en que la mortalidad tras AR fallida alcanzó el 43%⁴¹. Y de forma semejante al estudio de Ross y cols., el 61.9% de los pacientes que fallecieron tras AR fallida estaban en situación de shock previo al intervencionismo.

6.2.2. Trombectomía mecánica percutánea

Como recogen numerosas fuentes, los pacientes con SCA presentan a menudo placas ateromatosas friables y trombo que puede producir embolización distal y empeorar el resultado de la ACTP. En casi la mitad de los pacientes de nuestro registro (48.5%) se constató la presencia de trombo angiográficamente visible.

Los estudios iniciales sobre trombectomía postulaban su aplicabilidad en la angioplastia de rescate. Aunque sin resultados destacables^{87, 88}, se hacía razonable pensar que tuviera la misma utilidad que en la angioplastia primaria, donde metaanálisis de estudios aleatorizados han demostrado la consecución de mejor flujo TIMI y blush miocárdico finales ($p < 0.0001$), normalización del segmento ST, disminución significativa de la mortalidad a 30 días, así como menor incidencia de ECAM y muerte cardíaca en el seguimiento a dos años^{89, 90}.

Estudios posteriores, aunque diseñados para ACTP primaria, incluyeron datos de pacientes sometidos a trombectomía mecánica durante AR. Por lo que, aun sin datos específicos sobre la utilización de catéteres de tromboaspiración en la angioplastia de rescate, los beneficios mostrados por los dispositivos de aspiración manual condujeron a que se incorporasen en las Guías AHA de 2012, recomendándose el uso de la tromboaspiración manual como indicación clase IIa, con un nivel de evidencia de tipo B.

DISCUSIÓN

Los resultados del Randomized Evaluation of the Effect of Mechanical Reduction of Distal Embolization by Thrombus-Aspiration in Primary and Rescue Angioplasty (REMEDIA) y del Myocardial Efficacy and Removal by Aspiration of Liberated Debris (EMERALD) propusieron la trombectomía como un procedimiento seguro y aplicable tanto en ACTP primaria como en AR^{91, 92}.

Aunque en el estudio EMERALD se logró rescatar material macroscópico aspirado en el 73% de los casos, paradójicamente no se tradujo en menor tasa de ECAM, mayor resolución del supradesnivel segmento ST o menor tamaño del infarto⁹³. Sin embargo, el ensayo REMEDIA sí constató que la realización de tromboaspiración mejoraba la reperfusión tanto angiográfica como electrocardiográfica (normalización del ST)⁹⁴.

Un metaanálisis posterior, que incluyó 21 estudios randomizados realizados entre 1990 y 2006 demostró que el empleo de dispositivos de trombectomía mecánica asociada en ACTP primaria o de rescate aumentó la tasa de flujo TIMI 3 post-ACTP en comparación con el grupo control (89,4% frente a 87,1%; $p = 0,03$), redujo significativamente la incidencia de embolización distal (6,0% frente a 9,3%; $p = 0,008$) logrando mejor perfusión miocárdica, y sin presentar diferencias significativas en el riesgo de perforación coronaria (0,27% versus 0,07%; $p = 0,24$) aunque no mostró beneficio clínico en la mortalidad a 30 días (2,5% versus 2,6%; $p = 0,88$)⁹⁵.

En nuestros pacientes, aunque no alcanzó la significación estadística, la tasa de ECAM del grupo al que se practicó trombectomía (14,9%) fue inferior a la de aquellos pacientes en los que no se realizó, e inferior a la tasa de ECAM global (17,1%). Asimismo, se observa tendencia a menor mortalidad cardiaca y por cualquier causa (7,9% y 8,9%, respectivamente) con respecto al grupo al que no se realizó trombectomía (12% y 12,9%, respectivamente). Sin embargo, el análisis multivariante no encontró beneficio con este procedimiento.

Contrariamente a lo descrito por Sherev y cols. con el dispositivo AngioJet RT, con el cual observaron un descenso significativo de fenómeno de no reflujo, y mayor tendencia a éxito angiográfico y clínico⁹⁶, nosotros objetivamos menor éxito del procedimiento y mayor incidencia de no reflujo con el empleo de trombectomía. Su empleo no logró mejor flujo TIMI 3, ni tatuaje miocárdico grado 3, ni resolución del

supradesnivel de ST. En gran parte es debido a que su utilización quedaba reservada a aquellos pacientes con flujo TIMI 0-1 inicial asociado a la presencia de gran cantidad de carga trombótica y a la propia aparición de no reflujo durante el procedimiento, lo cual supone un sesgo de selección evidente en contra de la técnica al tratarse de pacientes con mayor riesgo de complicaciones.

Pacientes con arteria abierta y mínimo trombo, a priori un perfil más favorable, no requerían dicho procedimiento. Este hecho también podría explicar por qué algunos estudios y metaanálisis fracasaron a la hora de encontrar beneficio clínico en la trombectomía, cuando su utilización se establecía por la randomización del estudio correspondiente y no por la necesidad real de su empleo en cada caso concreto. No es infrecuente encontrar en la sala de hemodinámica pacientes con SCACEST y TIMI 0 inicial en los que sólo con cruzar la oclusión con la guía de ICP conseguimos que la arteria se abra con flujo TIMI 3 estable, objetivando mínimo trombo asociado. En estos casos realizar trombectomía carecería de sentido.

6.2.3. Uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa

El uso de inhibidores plaquetarios de la GP IIb/IIIa ha sido ampliamente analizado en pacientes sometidos a ACTP primaria, y desde finales de los años 1990, el riesgo de sangrado centró el interés de los investigadores en los estudios para evaluar la efectividad y seguridad de su administración.

En relación a la AR, gran parte de los estudios aleatorizados y registros que sentaban la recomendación de coronariografía inmediata tras fracaso de la terapia trombolítica y AR si se indicaba, incluían, sin embargo, pocos pacientes tratados con inhibidores de la GP IIb/IIIa.

Las particulares condiciones de los pacientes a los que se practica reperfusión mecánica tras el fracaso de la fibrinólisis influyen en que el éxito final de la AR esté condicionado por dos factores que han ido modificándose favorablemente: 1) la detección temprana de los pacientes de alto riesgo que presentan fracaso de reperfusión y su inmediata derivación para AR y 2) las técnicas complementarias como la antiagregación plaquetaria mixta, donde destaca la

DISCUSIÓN

utilización de inhibidores de la GP IIb/IIIa, cuya administración conjunta ha demostrado reducir la tasa de eventos adversos en estos pacientes⁶⁶.

Un ensayo italiano que aleatorizó a sus pacientes para recibir abciximab y bolo intravenoso de heparina (sin perfusión continua de heparina posterior) seguido de AR, o bien AR sin administración de abciximab concluyó que el uso de abciximab en AR resultó seguro y mejoró los resultados de los pacientes. El grupo que recibió el fármaco presentó inferior tasa de ECAM en el seguimiento a 30 días y a 6 meses ($p < 0.01$ y $p < 0.001$, respectivamente), mejores resultados en recuperación de la fracción de eyección (WMSI, evaluada por ecocardiografía 2D) y no se observaron diferencias en el riesgo hemorrágico^{97, 98}.

Sin embargo, el análisis retrospectivo Global Use of Strategies To open Occluded Coronary Arteries-III (GUSTO-III) evaluó los efectos de la administración de abciximab durante la AR y concluyó que, si bien los pacientes tratados con abciximab presentaron tendencia a menor mortalidad a los 30 días (3.6% vs 9.7%, $p = 0.076$; $p = 0.042$ tras ajustar por características basales), también se asoció a mayor riesgo de hemorragia grave⁹⁹.

También el estudio de Jong y cols. registró una incidencia del 12% de hemorragia mayor (54% de hemorragia total mayor y menor) en el grupo que recibió abciximab durante la AR frente al 3% de hemorragia mayor del grupo control que recibió placebo¹⁰⁰. Sin embargo, el pequeño número de pacientes incluidos y la variabilidad del diseño de los estudios, dificultaban la generalización de los resultados y además, ensayos posteriores, basados en prácticas intervencionistas más actuales comunicaron un riesgo mucho menor de complicaciones hemorrágicas asociadas al uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa tanto en AR como en ACTP primaria.

En nuestro registro se objetivó menor tasa de ECAM al término del seguimiento en el grupo que recibió abciximab, que se mostró como predictor independiente protector de su aparición. Su uso también se asoció a un aumento del número de hemorragias menores, que no alcanzó el nivel de significación estadística.

Varios estudios, demostraron beneficios clínicos y angiográficos en el uso de abciximab frente a los otros dos inhibidores de la GP IIb/IIIa disponibles, eptifibatide y tirofiban, en pacientes sometidos ICP en diferentes contextos clínicos. El estudio de Bajaj y cols¹⁰¹, obtuvo resultados consistentes con estos, al comparar los resultados de abciximab frente a eptifibatide en el escenario específico de la AR. La administración conjunta de abciximab durante la AR se asoció a una mejora significativa en flujo epicárdico y perfusión miocárdica post-procedimiento y menor extensión del infarto, con una incidencia de hemorragias del 8%. El estudio incluyó menos de un 10% de pacientes de más de 75 años de edad, la media de edad fue 57 ± 12 años, por lo que constituye una población de menor riesgo hacia las complicaciones hemorrágicas.

En nuestro registro, el 31.9% de los pacientes, que presentaban fuerte carga de trombo, recibieron abciximab. El grupo de pacientes que en nuestro registro fue tratado con abciximab presentó una tasa de hemorragia superior, 12.7%, su edad media (60 ± 12) también era superior a la del estudio de Bajaj y cols. y el 13.9% tenían más de 75 años.

Hochman y cols¹⁰² observaron que la administración de inhibidores de la GP IIb/IIIa mejoraba los resultados inmediatos de la AR, en particular en pacientes con carga importante de trombo. En el seguimiento a largo plazo (6–12 meses), se alcanzó mejor función ventricular izquierda y recuperación de tejido miocárdico.

Sin embargo, en nuestro registro la administración del inhibidor de la GP IIb/III no se reflejó en mayor tasa de éxito de la técnica. Puede tener explicación en el hecho de haber sido administrado precisamente a aquellos pacientes que partían de unas condiciones más desfavorables, con flujo TIMI y tatuaje miocárdico inicial significativamente peores ($p = 0.021$ y $p = 0.002$, respectivamente). De igual forma, es presumible que la asociación observada entre el fenómeno de no reflujo y el empleo de inhibidores de la GP IIb/IIIa, se deba precisamente a que la aparición de este fenómeno era un criterio casi mandatorio para indicar la administración del fármaco.

Otro estudio, realizado en Israel, con un pequeño número de pacientes aleatorizados a AR o bien, abciximab y AR, concluyó igualmente que el uso de abciximab en pacientes sometidos a AR era seguro, aportando reducción

DISCUSIÓN

estadísticamente significativa en el objetivo compuesto de muerte y revascularización urgente sin aumentar el riesgo hemorrágico¹⁰³.

El mismo grupo de investigadores, posteriormente los resultados obtenidos por pacientes los pacientes que recibían AR con implantación de stent con o sin tratamiento adicional con inhibidores de la GP IIb/IIIa. Aunque en este caso el empleo de inhibidores de la GP IIb/IIIa no resultó un predictor independiente de mejor resultado en el análisis multivariante, su administración en pacientes que recibían AR con stent tras fibrinólisis fallida resultaba segura, con mayor supervivencia libre de eventos en el seguimiento a 30 días y sin aumento significativo de sangrado o complicaciones vasculares¹⁰⁴.

Frente a la estrategia conservadora de tratamiento médico y AR sólo cuando esté indicada, el estudio CARESS-IN-AMI demostró mejores resultados en el seguimiento a 30 días si los pacientes de alto riesgo tratados con fibrinólisis y abciximab eran derivados a otro centro capacitado para ICP inmediato, donde al 97% de ellos se le realizó angiografía y al 85.6% recibió ICP. Todos los pacientes del estudio tenían menos de 75 años, y la tasa de hemorragia global no mostró diferencias estadísticamente significativas (las hemorragias menores sí fueron significativamente superiores en el grupo de ICP inmediato, fundamentalmente en relación con la zona de punción)⁷⁶.

De Felice y cols., no hallaron diferencias en la tasa de ECAM asociadas al empleo de abciximab en AR en el seguimiento a 30 días y un año.

En su estudio observacional, Shavelle y cols.⁶⁵ objetivaron un alto éxito clínico y angiográfico con baja tasa de complicaciones hemorrágicas y de mortalidad intrahospitalaria (3.4%), en una población con elevado uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa (92%) y stents (88%).

En la serie publicada por Shugman y cols.⁷⁵, que incluía un 78% de pacientes tratados con inhibidores de la GP IIb/IIIa (tirofiban o abciximab), los pacientes sin shock previo a la AR obtuvieron datos de mortalidad muy favorables, próxima a la de pacientes tratados con ACTP primaria en el seguimiento a 30 días (3.2%) y un año (5.3%). Las diferencias de mortalidad, y 25.3% mayores de 65 años. El 25% de los pacientes presentaron hemorragias (9.5% hemorragias mayores). Y aunque la tasa

de hemorragia registrada fuera inferior a la reflejada en ensayos más antiguos⁶⁶, circunstancia que puede tener explicación en las mejoras de la técnica y ajuste farmacológico, la edad media de 55 años (48-65), como en el estudio de Rajaj y cols. también era un factor que predisponía a menos complicaciones hemorrágicas, por lo que señalan que aún deberían investigarse estrategias farmacológicas distintas que redujeran el riesgo hemorrágico observado.

6.3. SITUACIÓN ACTUAL DE LA AR EN NUESTRO MEDIO

En nuestra unidad queda confirmado que el número de AR realizadas ha descendido dramáticamente desde que se implantó y generalizó el programa de angioplastia primaria (Figura 18). Así, el número de AR llevadas a cabo en 2010 después de concluir nuestro reclutamiento, fue de 73, muy similar a la de años previos (78 de media durante cada uno de los 5 años de inclusión de pacientes). Sin embargo, en 2011 esta cifra bajó a 45, a 37 en 2012, a 20 en 2013 y a sólo 3 casos en 2014. Estos datos, confirman lo expuesto; a medida que mejoran los programas de ACTP primaria, la AR queda relegada a un papel casi testimonial.

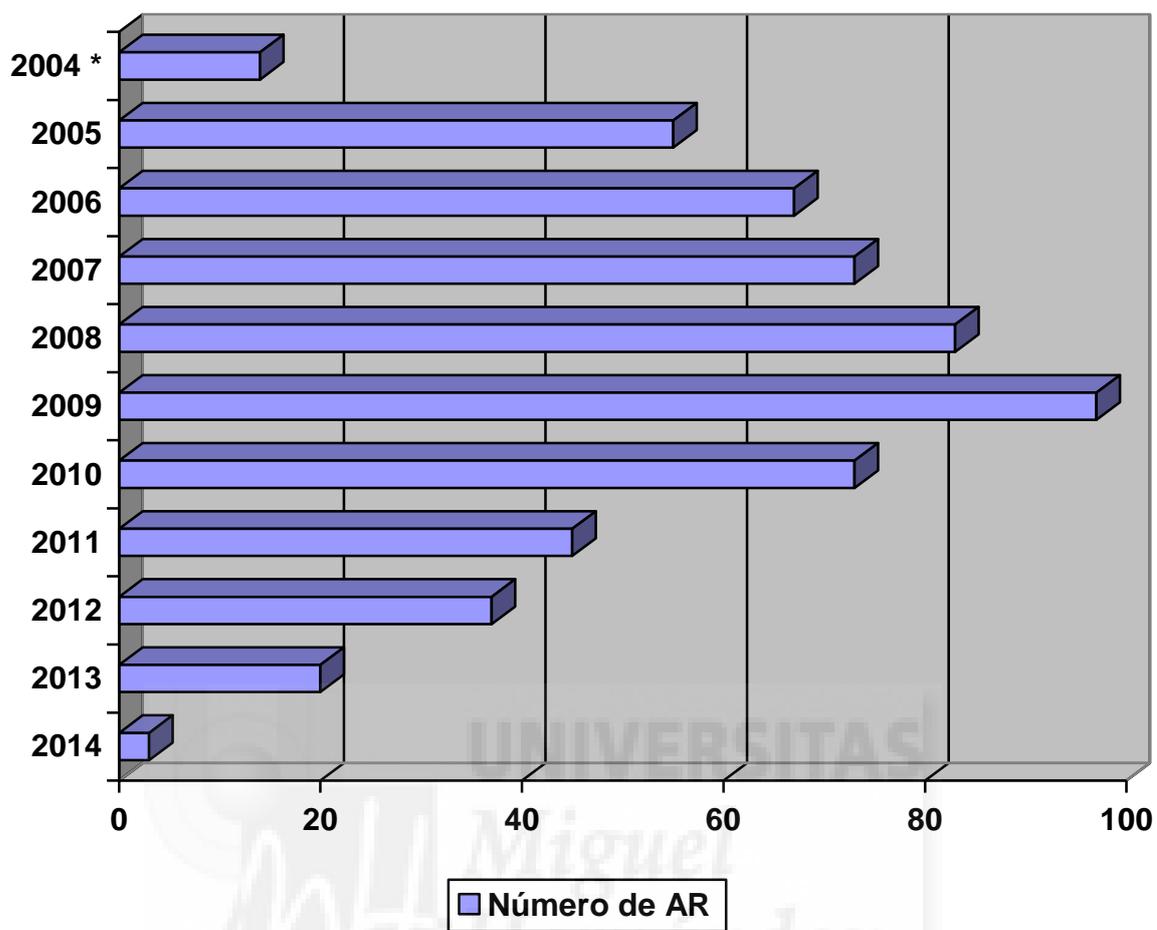


Figura 18. Evolución del número anual de AR en nuestra unidad.

*2004 sólo incluye los últimos 5 meses del año

7. LIMITACIONES

Se trata de un estudio no controlado de un solo centro, donde la decisión terapéutica responde a la práctica clínica habitual en la vida real. Por ello, presenta las limitaciones inherentes y esperables de cualquier registro observacional. Al no existir grupo control, no pueden analizarse las ventajas de la AR frente a otra estrategia. Además existe un sesgo de selección, ya que desconocemos si la AR fue solicitada para todos aquellos pacientes sin signos de reperfusión tras el tratamiento trombolítico. Es posible que los pacientes remitidos para AR fueran los que reunían características más desfavorables.

Durante los primeros años del registro la vía de abordaje común era el acceso femoral, hecho que pudo influir en que las complicaciones hemorrágicas, especialmente las asociadas al punto de acceso, fueran más frecuentes a las que, al menos teóricamente, obtendríamos actualmente con el abordaje mayoritariamente radial en nuestra unidad.

Por otro lado, al tratarse de un centro terciario que aceptaba pacientes de un área geográfica amplia y de un gran número de hospitales comarcales obligaba, por cuestiones logísticas, a trasladar de vuelta a sus hospitales de referencia a la mayoría de los pacientes una vez concluida la técnica. Esta circunstancia dificultaba en algunos casos su seguimiento posterior, especialmente en aquellos de nacionalidad extranjera que sufrían el evento isquémico durante una estancia temporal en nuestro país.

Los resultados presentados y las conclusiones a las que hemos llegado nunca podrán tener la potencia de un ensayo aleatorizado. A pesar de ello, la exhaustividad del mismo, el largo periodo de inclusión, y el seguimiento alcanzado, hacen que la información obtenida en cuanto a los resultados inmediatos y a largo plazo de la AR, al menos en nuestro medio, sea de gran valor.

Para finalizar, añadir que la AR, técnica analizada y motivo de realización del presente trabajo, es un procedimiento que progresivamente debería encontrarse en vías de extinción, a medida que la red de alerta hemodinámica posibilite el traslado de los pacientes con SCACEST en ambulancias medicalizadas hasta las unidades de hemodinámica capacitadas para la realización de ACTP primaria.

8. CONCLUSIONES

El presente trabajo recoge la aplicación habitual de la AR y tratamientos complementarios a la técnica, en pacientes con SCACEST en los que la fibrinólisis no ha logrado la apertura de la arteria responsable, en un centro terciario con gran volumen de intervencionismo coronario percutáneo.

Nuestro estudio muestra que los determinantes pronósticos independientes a largo plazo en los pacientes sometidos a AR son la clase KK al ingreso, la presencia de enfermedad multivaso y la utilización de inhibidores de la GP IIb/IIIa, siendo factor protector únicamente éste último.

Además de los inhibidores de la GP IIb/IIIa mencionados, el análisis por subgrupos según el tipo de stent utilizado y el empleo de trombectomía no mostraron influencia en el pronóstico de nuestros pacientes.

Aunque la magnitud del beneficio de la AR no queda establecida, el procedimiento en sí es seguro y brinda la opción de recanalizar la ARI tras el fracaso de la fibrinólisis. De hecho, constituiría la única alternativa terapéutica con posibilidades reales de aportar beneficio a algunos pacientes. Sin embargo, precisamente el fracaso de la terapia de reperfusión inicial contribuye a que la población tratada con AR sea de muy alto riesgo por tratarse de infartos muy evolucionados y, por tanto, extensos, y aunque el éxito de la técnica es elevado, la incidencia de eventos adversos también lo es, especialmente durante el primer mes. Se puede puntualizar que los resultados a largo plazo en cuanto a mortalidad y aparición de ECAM que hemos obtenido son aceptables cuando los pacientes sobreviven a los primeros 30 días.

De forma análoga a lo observado en otros registros, hasta lograr la apertura exitosa de la arteria mediante AR, se acumulan varios tiempos de demora de importancia crucial que, si se redujeran, podrían mejorar el resultado final de la técnica.

9. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ WHO Fact sheet N.º 310, updated Mayo 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es>
- ² Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-1504.
- ³ Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M (2012). European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis. <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>.
- ⁴ 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, Klineva 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.
- ⁵ Widimsky P, Zelizko M, Jansky P, Tousek F, Holm F, Aschermann M, The incidence, treatment strategies, outcomes of acute coronary syndromes in the “reperfusion network” of different hospital types in the Czech Republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry. *Int J Cardiol*. 2007;119:212-9.
- ⁶ 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.
- ⁷ Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS et al: Heart Disease and Stroke Statistics--2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2013, 127(1):e6-e245.
- ⁸ Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et-al, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123:e18-e209.
-

-
- ⁹ <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p414/a2011/&file=pcaxis>
- ¹⁰ Ferreira-Gonzalez I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cunat J, Civeira E, Aros F, Rodriguez JJ, Sanchez PL, Bueno H. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61: 803-16.
- ¹¹ Sones M, Shirey E, Proudfit W, Wescott R. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1962;31:735-8.
- ¹² Pepine, C, Hill J, Lambert C. Historia del desarrollo y aplicación del cateterismo cardíaco. En *Cateterismo cardíaco. Diagnóstico y terapéutica*. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana 1992; Cap 1, p. 16-23.
- ¹³ Grüntzig AR. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263.
- ¹⁴ Brodie B, Grines C, Ivanhoe R, Knopf W, Taylor G, O'Keefe J et al. Six-month clinical and angiographic follow-up after direct angioplasty for acute myocardial infarction. Final results from the Primary Angioplasty Registry. *Circulation.* 1994;90(1):156-162.
- ¹⁵ O'Keefe J, Rutherford B, McConahay D, Ligon R, Johnson W, Giorgi L et al. Early and late results of coronary angioplasty without antecedent thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology.* 1989;64(19):1221-1230.
- ¹⁶ Togni M, Balmer F, Pfiffner D. Percutaneous coronary interventions in Europe 1992–2001. *European Heart Journal.* 2004;25(14):1208-1213.
- ¹⁷ Dotter C, Judkins M. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstructions: description of a new technique and a preliminary report of its application. *Circulation* 1964;30:654.
- ¹⁸ Ellis SG, van de Werf F, Ribeiro-da-Silva E, Topol EJ. Present status of rescue coronary angioplasty: current polarization of opinion and randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(3):681-6.
- ¹⁹ Agrawal SK, Ho DS, Liu MW, Iyer S, Hearn JA, Cannon AD, et al. Predictors of thrombotic complications after placement of the flexible coil stent. *Am J Cardiol.* 1994;73:1216-9.
-

-
- ²⁰ Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:2525-38.
- ²¹ Procedimientos de Actuación en Patología Cardiovascular. Vivas, Bover, Bilacosta, Macaya. Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. 2011.
- ²² 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):457-464.
- ²³ Medicina intensiva. García de Lorenzo y Mateos, Caturla Such. Ciencias de la Salud. Editorial universitaria Ramón Areces. 2010.
- ²⁴ Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ, et al. Primary coronary angioplasty compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Six-month follow up and analysis of individual patient data from randomised trials. *Am Heart J*. 2003;145:47-57.
- ²⁵ 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(9351):13-20.
- ²⁶ Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions: The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005 26: 804-847.
- ²⁷ Schoos M, Sejersten M, Hvelplund A, Madsen M, Lonborg J, Steinmetz J et al. Reperfusion delay in patients treated with primary percutaneous coronary intervention: insight from a real world Danish ST-segment elevation myocardial infarction population in the era of telemedicine. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2012;1(3):200-209.
- ²⁸ Magid DJ, Wang Y, Herrin J, McNamara RL, Bradley EH, Curtis JP, Pollack Jr. CV, French WJ, Blaney ME, Krumholz HM. Relationship between time of day, day of week, timeliness of reperfusion, and in-hospital mortality for patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2005; 294: 803-812.
- ²⁹ Henriques JP, Haasdijk AP, Zijlstra F; Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Outcome of primary angioplasty for acute myocardial infarction during routine duty hours versus during off-hours. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 2138-2142.
-

- ³⁰ Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM. Meta-analysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1996;78:1-8
- ³¹ Gibson C, Cannon C, Greene R, Sequeira R, Margorien R, Laya F, et al: Rescue Angioplasty in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIM) 4 Trial. *Am J Cardiol* 1997; 80: 21–6.
- ³² Balachandran K, Miller J, Pell C, Vallance B, Oldroyd K: Rescue Percutaneous Coronary Intervention for Failed Thrombolysis: results from a district general hospital. *Postgrad Med J* 2002; 78: 330–34.
- ³³ Sutton A, Campbell P, Graham R, Price D, Gray J, Grech E, et al: A Randomized Trial of Rescue Angioplasty Versus a Conservative Approach for Failed Fibrinolytic in ST–Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:287–96.
- ³⁴ Gershlick AH, Wilcox R, Hughes S, et al. Rescue Angioplasty versus Conservative Therapy or repeat thrombolysis (REACT) trial for failed reperfusion in AMI. *Circulation.* 2005; 111(13):1728.
- ³⁵ 5. Lorgis L, Zeller M, Dentan G, Laurent Y, Taam J, L'Huillier I et al. Prognostic value of ST-segment resolution after rescue percutaneous coronary intervention. Data from the RICO survey. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2008;71(5):607-612.
- ³⁶ De Lemos JA, Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1283-94.
- ³⁷ Califf RM, O'Neil W, Stack RS, Aronson L, Mark DB, Mantell S. Failure of simple clinical measurement to predict perfusion status after intravenous thrombolysis. *Ann Intern Med.* 1988;108:658-62.
- ³⁸ Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. 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 (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 2004;110:e82-292.

-
- ³⁹ Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33(20):2569-619.
- ⁴⁰ Ellis S, Ribeiro E, Spaulding Ch, Nobuyoshi M, Weiner B, Talley D: Review of immediate angioplasty after Fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: Insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J* 2000; 139: 1046–1053.
- ⁴¹ Kunadian B, Vijayalakshmi K, Dunning J, Sutton A, Muir D, Wright R et al. Rescue angioplasty after failed fibrinolysis for acute myocardial infarction: Predictors of a failed procedure and 1-year mortality. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2008;71(2):138-145.
- ⁴² McGovern P, Pankow J, Shahar E, Doliszny K, Folsom A, Blackburn H, et al: Recent trends in acute coronary heart disease: Mortality, mobility, medical care, and risk factors. *N Engl J Med* 1996; 334: 884–90.
- ⁴³ Ross A, Jundergan C, Rohrbeck S, Boyle D, Vander Brand M, Buller Ch, et al: Rescue Angioplasty After Fails Thrombolysis: technical and clinical outcomes in a large thrombolysis trial. GUSTO I Angiographic Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1511–17.
- ⁴⁴ Grines CL, o ' Neill WW. Rescue angioplasty: does the concept need to be rescued? *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(2):297-9.
- ⁴⁵ McKendall GR, Forman S, Sopko G, Braunwald E, Williams DO. The TIMI Investigators. The value of rescue PTCA following unsuccessful thrombolytic therapy: a report from TIMI. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:396A.
- ⁴⁶ Belenkie I, Traboulsi M, Hall CA, Hansen JL, Roth DL, Manyari D, et al. Rescue angioplasty during myocardial infarction has a beneficial effect on mortality: a tenable hypothesis. *Can J Cardiol.* 1992 May;8(4):357-62.
- ⁴⁷ Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, Talley JD, Cernigliaro C, Steg G, et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation.* 1994;90(5):2280-4.
-

-
- ⁴⁸ Vermeer F, Ophuis A, Berg E, Brunninkhuis L, Werter C, Boehmer A et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart*. 1999;82(4):426-431.
- ⁴⁹ Widimsky P, Groch L, Zelyzko M, on behalf of the PRAGUE Study Group Investigators. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. *Eur Heart J*. 2000; 21(10):823-831..
- ⁵⁰ Sutton AGC, Campbell PG, Smith RHS, Murphy JM, Wright RA, Harcombe AA, et al. MERLIN trial (Middlesbrough early revascularization to limit infarction): randomised trial of rescue angioplasty versus medical therapy for failed fibrinolysis complicating acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2003;24(S):704.
- ⁵¹ Patel TN, Bavry AA, Kumbhani DJ, Ellis SG. A Meta-Analysis of Randomized Trials of Rescue Percutaneous Coronary Intervention After Failed Fibrinolysis. *The American Journal of Cardiology*. 2006 Jun 15;97(12):1685-1690.
- ⁵² Masotti M, Betriu A. Does rescue angioplasty improve survival? A quantitative review of randomized trials. *Eur Heart J*. 2006;27:909.
- ⁵³ Farrugia PM, Bench TJ, Brown DL. Rescue angioplasty versus conservative management after failed thrombolysis in ST-segment elevation acute myocardial infarction: meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation*. 2006; 114(18):813.
- ⁵⁴ Collet JP, Montalescot G, Le May M, Borentain M, Gershlick A. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(7):1326-35.
- ⁵⁵ Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamotheu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(4):422-30.
- ⁵⁶ Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation
-

acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2008;29:2909-45.

⁵⁷ 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, Schlij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef SA, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M. 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.* 2010;31:2501-55.

⁵⁸ Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR Jr. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: Is the slope of the curve the shape of the future?. *JAMA* 2005; 293(8):979-86.

⁵⁹ Tadros G, Islam M, Mirza A, Blankenship J, Iliadis E: Angiographic and Long Term Outcomes of "Rescue" Stenting Versus PTCA in Failed Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction. *Angiology* 2004; 55(2): 169–76.

⁶⁰ Holmes D.R. Jr, Gersh B.J., Bailey K.R., Reeder GS, Bresnahan JF et al. Emergency "rescue" percutaneous transluminal coronary angioplasty after failed thrombolysis with streptokinase: early and late results. *Circulation.* 81 (Suppl 3) 1990:IV-51-IV-56.

⁶¹ Yalonetsky S, Gruberg L, Sandach A, Hammerman H, Beyar R, Hod H et al. Rescue percutaneous coronary intervention after failed thrombolysis: Results from the Acute Coronary Syndrome Israel Surveys (ACSIS). *Acute Card Care.* 2006;8(2):83-86.

- ⁶² Abbottsmith C: Fate of Patients with Acute MI with Patency of the Infarct-related Vessel Achieved with Successful Thrombolysis Versus Rescue Angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 770–78.
- ⁶³ Fung AY, Lai P, Topol EJ, Bates ER, Bourdillon PD, Walton JA, et al. Value of percutaneous transluminal coronary angioplasty after unsuccessful intravenous streptokinase therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986;58:686-91.
- ⁶⁴ Gruberg L, Di Segni E, Agranat O et al. Rescue Coronary Angiography after Failed Thrombolysis: A Real-Life Experience. *Cardiology*. 1998;90(1):48-51. doi:10.1159/000006816.
- ⁶⁵ Shavelle D, Salami A, Abdelkarim M, French W, Shook T, Mayeda G et al. Rescue percutaneous coronary intervention for failed thrombolysis. *Cathet Cardiovasc Intervent*. 2006;67(2):214-220. doi:10.1002/ccd.20583.
- ⁶⁶ Miller J, Smalling R, Ohman E, Bode C, Betriu A, Kleiman N et al. Effectiveness of early coronary angioplasty and abciximab for failed thrombolysis (reteplase or alteplase) during acute myocardial infarction (results from the GUSTO-III trial). *The American Journal of Cardiology*. 1999;84(7):779-784. doi:10.1016/s0002-9149(99)00437-3.
- ⁶⁷ Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo D, Hernández Antolín R, Fernández C, Corros C et al. Predictors of Mortality Following Rescue Percutaneous Intervention. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2004;57(12):1151-1158. doi:10.1016/s1885-5857(06)60207-7.
- ⁶⁸ The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med*. 1985;312:932-6.
- ⁶⁹ Stone GW, O'Neill WW, Jones D, Grines CL. The central unifying concept of TIMI-3 flow after primary PTCA and thrombolytic therapy in acute myocardial infarction (abstract). *Circulation*. 1996;94 Suppl I:I515.
- ⁷⁰ Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation*. 2000;101:125-30.
- ⁷¹ 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.

⁷² Terrin M, Williams D, Kleiman N: Two and three years results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1763–72.

⁷³ Schömig A, Ndrepepa G, Mehilli J, Dirschinger J, Nekolla SG, Schmitt C, et al. A randomized trial of coronary stenting versus balloon angioplasty as a rescue intervention after failed thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2073-9.

⁷⁴ Ruiz-Nodar J, Feliu E, Sánchez-Quiñones J, Valencia-Martín J, García M, Pineda J et al. Miocardio rescatado tras angioplastia coronaria de rescate: cuantificación mediante resonancia magnética cardiaca. *Revista Española de Cardiología*. 2011;64(11):965-971.

⁷⁵ Shugman I, Parikh D, Cheng S, Hsieh V, Lo Q, Tobing D et al. Safety and Efficacy of Rescue Angioplasty for ST-Elevation Myocardial Infarction with High Utilisation Rates of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors. *Heart, Lung and Circulation*. 2011;20:S145.

⁷⁶ Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *The Lancet*. 2008;371(9612):559-568.

⁷⁷ Carver A, Rafelt S, Gershlick A, Fairbrother K, Hughes S, Wilcox R. Longer-Term Follow-Up of Patients Recruited to the REACT (Rescue Angioplasty Versus Conservative Treatment or Repeat Thrombolysis) Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(2):118-126.

⁷⁸ Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Eng J Med*. 2005;353(26):2758-68.

⁷⁹ Kunadian B, Sutton AGC, Vijayalakshmi K, Campbell PG, Graham R, Price DJA, et al. Rescue angioplasty versus conservative treatment in patients with failed fibrinolysis - No late survival benefit. The final analysis of the Middlesbrough early

revascularisation to limit infarction (MERLIN) randomised trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(4-A):173A.

⁸⁰ La Vecchia L, Favero L, Martini M, Vincenzi P, Rubboli A, Ottani F et al. Systematic coronary stenting after failed thrombolysis in high-risk patients with acute myocardial infarction: procedural results and long-term follow-up. *Coronary Artery Disease.* 2003;14(5):395-400.

⁸¹ Pérez-Berbel P, Valencia J, Ruiz-Nodar J, Pineda J, Bordes P, Mainar V et al. Rescue Angioplasty: Characteristics and Results in a Single-Center Experience. *Journal of Interventional Cardiology.* 2010;24(1):42-48.

⁸² De Felice F, Fiorilli F, Parma A, Musto C, Nazzaro MS, Confessore P, et al. Effect of multivessel coronary artery disease with or without a concomitant chronic total occlusion on 1-year survival in patients treated with rescue angioplasty. *J Invasive Cardiol.* 2013 Feb;25(2):64-68.

⁸³ Mukherjee D, Ellis S: Rescue angioplasty for failed thrombolysis. *Cleveland Clinic J of Med* 2000; 67: 341–352.

⁸⁴ Webb J, Lowe A, Sanborn T, White H, Sleeper L, Carere R et al. Percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock in the SHOCK trial. *Journal of the American College of Cardiology.* 2003;42(8):1380-1386. doi:10.1016/s0735-1097(03)01050-7.

⁸⁵ O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 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(4): e362-425.

⁸⁶ Burjonrappa S, Varosy P, Rao S, Ou F, Roe M, Peterson E et al. Survival of Patients Undergoing Rescue Percutaneous Coronary Intervention. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2011;4(1):42-50.

⁸⁷ Rehan A, Ali A, Schreiber T, Lalonde T, Yamasaki H, Rahbar M, et al. Rheolytic thrombectomy improves the procedural success in patients undergoing rescue angioplasty and stenting. *Am J Cardiol.* 2003;92(6A):36L.

-
- ⁸⁸ Lee DP, Lo S, Herity NA, Ward M, Yeung AC. Utility of mechanical rheolysis as an adjunct to rescue angioplasty and platelet inhibition in acute myocardial infarction and cardiogenic shock: a case report. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;52(2):220-5.
- ⁸⁹ 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):3002-10.
- ⁹⁰ Sardella G, Mancone M, Canali E, Di Roma A, Benedetti G, Stio R, et al. Impact of thrombectomy with EXPort Catheter in Infarct-Related Artery during Primary Percutaneous Coronary Intervention (EXPIRA Trial) on cardiac death. *Am J Cardiol* 2010; 106(5): 624-9.
- ⁹¹ Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, Mazzari MA, Rebuszi AG, De Vita M, et al. Manual thrombus-aspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(2):371-6.
- ⁹² Stone W, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Qureshi M, Kalynych A, et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293(9):1063-72.
- ⁹³ Stone GW, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Qureshi M, Kalynych A, et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293(9):1063-72.
- ⁹⁴ Galiuto L, Garramone B, Burzotta F, Lombardo A, Barchetta S, Rebuszi AG, et al. Thrombus aspiration reduces microvascular obstruction after primary coronary intervention: a myocardial contrast echocardiography substudy of the REMEDIA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(7):1355-60.
- ⁹⁵ De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Neumann FJ, Chiariello M. Adjunctive mechanical devices to prevent distal embolization in patients undergoing mechanical revascularization for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J.* 2007;153 (3):343-53.
-

-
- ⁹⁶ Sherev DA, Shavelle DM, Abdelkarim M, Shook T, Mayeda GS, Burstein S, Matthews RV. AngioJet Rheolytic thrombectomy during rescue PCI for failed thrombolysis: a single-center experience. *J Invasive Cardiol.* 2006 Jul;18 Suppl C:12C-16C.
- ⁹⁷ Musumeci G, Petronio AS, Baglini R, Limbruno U, Mengozzi G, Paterni G, et al. Safety and feasibility of abciximab treatment in rescue angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(2) A:350A.
- ⁹⁸ Petronio AS, Musumeci G, Limbruno U, De Carlo M, Baglini R, Paterni G, et al. Abciximab improves 6-month clinical outcome after rescue coronary angioplasty. *Am Heart J.* 2002;143(2):334-41.
- ⁹⁹ Miller JM, Ohman EM, Schildcrout JS, Smalling RW, Betriu A, Califf RM, et al. Survival benefit of abciximab administration during early rescue angioplasty: analysis of 387 patients from the GUSTO-III trial. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31 (2A):191A.
- ¹⁰⁰ Jong P, Cohen EA, Batchelor W, Lazzam C, Kraitsoulas C, Natarajan MK, et al. Bleeding risks with abciximab after full-dose thrombolysis in rescue or urgent angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2001;141(2):218-25.
- ¹⁰¹ Bajaj R, Mohammad A, Hong T, Irfan A, Shariieff W, Bagnall A, et al. Comparison of abciximab and eptifibatide on angiographic and clinical outcomes in rescue percutaneous coronary intervention for failed fibrinolytic therapy. *J Invasive Cardiol.* 2010;22(8):347-52
- ¹⁰² Hochman J, Sleeper L, Webb J, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625–34.
- ¹⁰³ Gruberg L, Suleiman M, Kapeliovich M, Hammerman H, Grenadier E, Boulus M, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors after full-dose thrombolysis in rescue Angioplasty for acute myocardial infarction: To give or not give? *Journal of the American College of Cardiology.* 2003;41(6):358. doi:10.1016/s0735-1097(03)82120-4.
- ¹⁰⁴ Gruberg L1, Suleiman M, Kapeliovich M, Hammerman H, Grenadier E, Boulus M, Amikam S, Markiewicz W, Beyar R. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during rescue percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *J Invasive Cardiol.* 2006 Feb;18(2):59-62.
-