



# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Ciencias de la Salud

“Seguridad y eficacia de la bivalirudina frente a heparina mas inhibidores de la glicoproteína IIbIIIa en el intervencionismo del síndrome coronario agudo en el mundo real. Estudio *Cartagomax*.”

Autor:

D. Derek Farid Dau Villarreal

Co-Directores:

Dr. José Domingo Cascón

Dr. Jesús Herreros

Murcia, 30 de Septiembre de 2018





# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Ciencias de la Salud

“Seguridad y eficacia de la bivalirudina frente a heparina mas inhibidores de la glicoproteína IIbIIIa en el intervencionismo del síndrome coronario agudo en el mundo real. Estudio *Cartagomax*.”

Autor:

D. Derek Farid Dau Villarreal

Co-Directores:

Dr. José Domingo Cascón

Dr. Jesús Herreros

Murcia, 30 de Septiembre de 2018







**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

Los Doctores D. José Domingo Cascón y D. Jesús Herreros, como Co-Directores de la Tesis Doctoral titulada “Seguridad y eficacia de la bivalirudina frente a heparina mas inhibidores de la glicoproteína IIbIIIa en el intervencionismo del síndrome coronario agudo. Estudio *Cartagomax*”, realizada por D. Derek Farid Dau Villarreal en el Departamento de Ciencias de la Salud para optar al Grado de Doctor, autorizan su presentación a trámite dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmamos, para dar cumplimiento a los Reales Decretos 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia Septiembre 30 de 2018.

**José Domingo Cascón**

**Jesús Herreros<sup>†</sup>**

<sup>†</sup> Fallecido el 10 de Septiembre de 2018.



## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero dar las gracias a todas las personas que con su ayuda y apoyo incondicional han hecho posible la realización de este trabajo en especial a los directores, al doctor José Domingo Cascón por darme la oportunidad de convertirme en cardiólogo intervencionista y por ser el impulsor y base del desarrollo de este trabajo. Al doctor Jesús Herreros(Q.E.P.D)por aportar sus conocimientos y maestría en la dirección, corrección y puesta a punto de este trabajo. Al doctor José Abellán H. Por su gran aporte para la realización y publicación de este trabajo.

A todos los pacientes que participaron en este trabajo con el objetivo de contribuir de forma desinteresada a la ciencia y, al mismo tiempo, aumentar nuestros conocimientos.

A todo el personal del servicio de Cardiología y de la sección de hemodinámica del Hospital universitario Santa Lucia, que han sido parte de mi proceso de formación como especialista en Cardiología y Cardiología intervencionista. A mis compañeros de residencia, por todos los momentos vividos durante esos cinco años.

A mis padres, hermanos y demás familiares por apoyarme en todas mis decisiones y creer y hacerme creer que soy capaz de lograr lo que me propongo.

A Andrea y Samuel os pido disculpas por el tiempo que os he robado para poder dedicárselo a este trabajo y muchísimas gracias por vuestro amor incondicional apoyo, paciencia y estímulo en todo momento, sin el cual no hubiera sido posible realizar esta tesis.

A mis colegas y amigos, a todos, muchísimas gracias.



“Suerte es lo que sucede cuando la  
oportunidad y la preparación se  
encuentran y fusionan”

*Séneca*



## RESUMEN

El estudio CARTAGOMAX evaluó la seguridad y eficacia de la bivalirudina durante la intervención cardíaca en el mundo real.

**Métodos:** Este fue un estudio prospectivo de un solo centro. Los pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronaria percutánea fueron anticoagulados con bivalirudina sola o heparina no fraccionada más un inhibidor de la glicoproteína IIb / IIIa. La coincidencia de puntaje de propensión, *propensity score matching*, fue realizada para controlar los desequilibrios iniciales e incluyó 1168 pacientes.

**Resultados:** Se observó una menor incidencia del resultado combinado, muerte por cualquier causa o hemorragia mayor, a los 30 días ( $p = 0,005$ ), 6 meses ( $p = 0,005$ ) y 12 meses ( $p = 0,001$ ) de seguimiento en el grupo de bivalirudina, en comparación con el grupo de heparina más inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa. La administración de bivalirudina se asoció con una menor tasa de mortalidad por todas las causas al año de seguimiento ( $p = 0,009$ ). La incidencia de sangrado mayor fue menor en el grupo de bivalirudina a los 1, 6 y 12 meses de seguimiento ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,013$  y  $p = 0,017$ , respectivamente). La incidencia de accidente cerebrovascular y reinfarto fue similar entre los grupos durante el seguimiento. La tasa de trombosis del stent fue ligeramente mayor en el grupo de bivalirudina, sin alcanzar significación estadística a los 1 y 12 meses de seguimiento ( $p = 0,06$ ,  $p = 0,04$ ,  $p = 0,07$  a 1, 6 y 12 meses, respectivamente).

**Conclusiones:** El estudio CARTAGOMAX encontró que el uso de bivalirudina durante la intervención coronaria percutánea se asoció con una menor incidencia del resultado combinado de muerte por cualquier causa o hemorragia mayor durante el seguimiento. El uso de bivalirudina se asoció con tasas similares de accidente cerebrovascular, reinfarto y trombosis del stent en comparación con heparina más inhibidor de glicoproteína. La bivalirudina demostró ser un anticoagulante seguro y efectivo durante la intervención coronaria percutánea.

**Palabras clave:** síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio, anticoagulantes, hemorragia, heparina, intervención coronaria percutánea





## ABSTRACT

The CARTAGOMAX study assessed the safety and efficacy of bivalirudin during real-world cardiac intervention. **Methods:** This was a single-center prospective study. Patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention were anticoagulated with bivalirudin alone or unfractionated heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor. Propensity score matching was performed to control for baseline imbalances and yielded 1168 patients.

**Results:** There was lower incidence of the composite outcome of death from any cause or major bleeding at 30 days ( $p = 0,005$ ), 6 months ( $p = 0,005$ ), and 12 months ( $p = 0,001$ ) of follow-up in the bivalirudin group, compared with the heparin plus glycoprotein inhibitor group.

The administration of bivalirudin was associated with lower rate of all cause mortality at 1 year of follow-up ( $p = 0,009$ ). The incidence of major bleeding was lower in the bivalirudin group at 1, 6, and 12 months of follow-up ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,013$  and  $p = 0,017$ , respectively).

The incidence of stroke and reinfarction were similar between groups during follow-up. The rate of stent thrombosis were slightly higher in the bivalirudin group, without reaching statistical significance at 1 and 12 months of follow-up ( $p = 0,06$ ,  $p = 0,04$ ,  $p = 0,07$  at 1, 6, and 12 months, respectively).

**Conclusions:** The CARTAGOMAX study found that the use of bivalirudin during percutaneous coronary intervention was associated with lower incidence of the composite outcome of death from any cause or major bleeding during follow-up. The use of bivalirudin was associated with similar rates of stroke, reinfarction, and stent thrombosis compared with heparin plus glycoprotein inhibitor. Bivalirudin proved to be a safe and effective anticoagulant during percutaneous coronary intervention.

**Key Words:** acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, anticoagulants, bleeding, heparin, percutaneous coronary intervention



## ÍNDICE GENERAL

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

ABSTRACT

ÍNDICE GENERAL

SIGLAS Y ABREVIATURAS UTILIZADAS

ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y ANEXOS

<b>CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>25</b>
1.1. ATEROSCLEROSIS.....	25
1.1.1. Generalidades .....	25
1.1.2. Clasificación de las lesiones ateroscleróticas.....	27
1.1.3. Placas vulnerables .....	31
1.1.4. Trombosis .....	32
1.1.4.1. Activación plaquetaria.....	33
1.1.4.2. Activación de la coagulación.....	34
1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.....	36
1.3. INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO .....	38
1.3.1. Definición universal.....	38
1.3.2. Clínica y correlación con el electrocardiograma.....	40
1.3.3. Tratamiento del infarto agudo de miocardio .....	41
1.3.3.1. Aspectos históricos.....	41
1.3.3.2. Medidas generales.....	43
1.3.3.3. Tratamiento farmacológico .....	44

1.3.3.4. Tratamiento intervencionista .....	51
1.4. TRATAMIENTO COADYUVANTE DEL INTERVENCINISMO CORONARIO .....	61
1.5. ESTUDIOS DE LA VIDA REAL .....	64
<b>CAPÍTULO II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>69</b>
2.1. JUSTIFICACIÓN.....	69
2.2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	70
2.2.1. Hipótesis.....	25
2.2.2. Objetivo general .....	70
2.2.3. Objetivos específicos.....	70
<b>CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.....</b>	<b>75</b>
3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	75
3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	75
3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	75
3.4. DEFINICIONES.....	76
3.4.1. Síndrome coronario agudo con elevación del ST .....	76
3.4.2. Síndrome coronario agudo sin elevación del ST .....	77
3.4.3. Trombosis del stent.....	77
3.4.4. Sangrado mayor .....	77
3.4.5. Ictus .....	77
3.4.6. Reinfarto .....	78
3.5. RECOGIDA DE DATOS Y VARIABLES DEL ESTUDIO .....	78
3.6. SEGUIMIENTO DE LA POBLACIÓN.....	78
3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	79

ÍNDICE GENERAL	17
<b>CAPÍTULO IV. RESULTADOS</b> .....	<b>83</b>
4.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA .....	83
4.2. <i>ENDPOINT</i> PRIMARIO.....	85
4.3. <i>ENDPOINT</i> SECUNDARIO .....	93
<b>CAPÍTULO V. DISCUSIÓN</b> .....	<b>101</b>
<b>CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES</b> .....	<b>111</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>115</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>139</b>



## SIGLAS Y ABREVIATURAS

AAS: Acido acetil salicílico

ACTP: Angioplastia transluminalpercutanea

ACT: Tiempo de coagulación activado

ADP: Adenosindifosfato

AHA: *American Heart Association*

AIT: Accidente isquémico transitorio

ARA-II: Antagonistas del receptor de la angiotensina II

CABG: Cirugía de revascularización coronaria

CV: Cardiovascular

CK-MB: creatinquinasa fracción MB

DM: Diabetes mellitus

EAC: Enfermedad arterial coronaria

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

ECG: Electrocardiograma

EIA: Engrosamiento de la intima arterial

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

GPIIb/IIIa: Glicoproteína IIb/IIIa

GR: Grado de recomendación

HBPM: Heparina de bajo peso molecular

HNF: Heparina no fraccionada

ICP: Intervención coronaria percutánea

IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

IAM: infarto de miocardio

IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del ST

IAMSEST: infarto de miocardio sin elevación del ST

INR: razón internacional normalizada

MACE: eventos cardiacos adversos mayores

NACO: nuevos anticoagulantes orales (no antagonistas de la vitamina K)

NE: Nivel de evidencia

OR: *Odds ratio*

OMS: Organización mundial de la salud

PCR: Parada cardiorrespiratoria

RR: Riesgo relativo

RVD: revascularización del vaso diana

SCA: síndrome coronario agudo

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST

SLF: *stent* liberador de fármaco

SM: *stent* metálico sin recubrimiento

TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble

VI: ventrículo izquierdo



## ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS, GRÁFICOS Y ANEXOS

### Figuras

Figura 1. Representación esquemática de las lesiones ateroscleróticas ..... 30

Figura 2. Distribución general de los pacientes ..... 83

### Tablas

Tabla 1. Clasificación modificada de la AHA de las lesiones ateroscleróticas..... 31

Tabla 2. Criterios de riesgo que indican la necesidad de una estrategia invasiva en los SCASEST ..... 58

Tabla 3. Escala de GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) ..... 59

Tabla 4. Características basales de la muestra antes y después del emparejamiento por propensity score (PSM)..... 84

Tabla 5. Eventos clínicos por grupo de tratamiento y seguimiento..... 86

### Gráficos

Gráfico 1. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en ambos grupos .. 85

Gráfico 2. Sangrado mayor a 30 días ..... 87

Gráfico 3. Mortalidad por cualquier causa a 30 días..... 88

Gráfico 4. Sangrado mayor a 6 meses ..... 89

Gráfico 5. Mortalidad por cualquier causa a 6 meses ..... 90

Gráfico 6. Sangrado mayor a un año ..... 91

Gráfico 7. Mortalidad por cualquier causa a un año..... 92

Gráfico 8. Incidencias de reinfarto en ambos grupos..... 93

Gráfico 9. Trombosis del stent e ictus a los 30 días, 6 meses y al año.....	94
Gráfico 10. Trombosis del stent e ictus a los 30 días, 6 meses y al año.....	95
Gráfico 11. Mortalidad por cualquier causa y sangrado mayor a los 30 días, 6 meses y un año de la cohorte entera.....	96
Gráfico 12. Trombosis del stent e ictus a los 30 días, 6 meses y un año de la cohorte entera .....	97

### **Anexos**

Anexo 1. Certificado del comité de ética médica.....	139
Anexo 2. Hoja de recolección de datos.....	140
Anexo 3. Consentimiento informado .....	141

# **I. INTRODUCCIÓN**



# I. INTRODUCCIÓN

## 1.1 ATEROSCLEROSIS

### 1.1.1 Generalidades

La arteriosclerosis es un término genérico que se refiere al engrosamiento y el endurecimiento de las arterias, cuando afecta a arterias de mediano y gran calibre se denomina aterosclerosis. Esta se define como un proceso inflamatorio crónico que afecta a las arterias y que se caracteriza por el engrosamiento de la capa íntima y media con pérdida de la elasticidad.

Son numerosas las teorías que han intentado explicar la fisiopatología de la aterosclerosis son numerosas. A mediados del siglo XIX, Von Rokitansky (1852) publicó la "Teoría trombogénica" o de la "incrustación", donde postulaba que el trombo arterial es el elemento de inicio de la aterosclerosis. Este trombo es recubierto después por un nuevo endotelio, constituyendo una zona engrosada en la íntima que sufre degeneración y organización.(1)

Posteriormente, Virchow, en 1860, postula la "Teoría de la filtración" o "Teoría lipídica", la cual sostiene que el colesterol de la sangre se filtra desde la luz del vaso hacia la pared, y que el endotelio reacciona ante él, teoría que fue confirmada posteriormente a principios de siglo XX mediante estudios en animales.(1)

Existen otras teorías que han intentado descifrar la aterosclerosis entre las que destacan(1):

- La "Teoría mecánica" que relaciona la patogenia de la aterosclerosis con la tensión de la pared arterial por la presión de la sangre.(2)
- La "Teoría neoplásica" que considera a la aterosclerosis como un proceso neoplásico, sugiriendo que la placa está precedida por una proliferación de células musculares lisas con comportamiento neoplásico.(3)
- La "Teoría de la lesión endotelial", postulada por Ross, sostiene que estas lesiones son el resultado de la respuesta a algún tipo de daño en la pared endotelial.(4)

- Gerrityen 1981 planteó que el inicio de la aterosclerosis es similar a la inflamación, con invasión de la intima por células polimorfomononucleares, desarrollando así su "Teoría inflamatoria".(5)

Como expondremos más adelante, todas y cada una de las teorías mencionadas, aportaron algo de luz al conocimiento de la fisiopatología de la aterosclerosis, ya que en la actualidad se considera que estas teorías pueden integrarse en un complejo mecanismo etiopatogénico multifactorial, entendiendo la aterosclerosis como resultado de múltiples cascadas interactivas entre estímulos dañinos y respuestas reparadoras de la pared del vaso.

Lo que conocemos como **lesión aterosclerótica** es el resultado de tres procesos fundamentales:

- 1) la proliferación/desaparición de células musculares lisas (CML) en la íntima asociada al acúmulo de macrófagos y linfocitos.
- 2) La formación/degradación de tejido conectivo (colágeno, fibras elásticas, proteoglicanos) por las CML proliferadas.
- 3) Acumulación de lípidos (esteres de colesterol, colesterol libre) dentro de las células y alrededor del tejido conectivo.(6,7)

Como resumen general, las lesiones se producen a partir de alteraciones del endotelio que pueden ser mínimas(8). Estas alteraciones llevan a una reacción compensatoria cuyo resultado es una alteración de la homeostasis del endotelio, produciendo una mayor adhesión de los leucocitos y las plaquetas, así como un aumento de la permeabilidad para macromoléculas.

Todas estas alteraciones producen un desequilibrio entre en las actividades procoagulantes y anticoagulantes, así como una producción aumentada de sustancias vasoactivas, factores de crecimiento y citoquinas. Si no se controla la alteración inicial que inició el proceso, esta respuesta tiende a adquirir un carácter crónico, siendo esta inflamación prolongada un estímulo para la migración, y proliferación de CML internándose en el área inflamada, aumentando el grosor de la pared arterial que en un principio se compensa mediante un remodelado del vaso para preservar la luz del mismo.

Dentro de las células inflamatorias, observamos principalmente los monocitos/macrófagos, que al mantenerse durante la respuesta inflamatoria,

aumentan también los linfocitos. Todas estas células proliferan en la lesión(9), liberan a su vez enzimas hidrolíticas, citoquinas y factores de crecimiento, provocando la aparición de un foco necrótico. Cuando este proceso se presenta en ciclos sucesivos, se produce un aumento del tamaño de la lesión y una restructuración de la misma formando una cubierta fibrosa sobre un núcleo lipídico y necrótico; alcanza así un estado en el cual la arteria no es capaz de compensar mediante el remodelado, produciéndose finalmente una estenosis de la luz y alteración del flujo sanguíneo. Esto es denominado lesión aterosclerótica avanzada y puede producir cuadros clínicos.

### 1.1.2 Clasificación de lesiones ateroscleróticas

Las diferentes lesiones ateroscleróticas han sido clasificadas desde el punto de vista anatomopatológico de diferentes formas, todas ellas basadas en estudios realizados por Stary en autopsias realizadas desde el nacimiento hasta los 40 años, estableciéndose una graduación o estadio en la secuencia temporal(10). Actualmente, la clasificación más aceptada es la propuesta por la *American Heart Association*, (AHA) que va desde el engrosamiento de la íntima arterial hasta las lesiones complicadas que son descritas a continuación.

#### - **Engrosamiento de la íntima arterial (EIA).**

Hace referencia a zonas ligeramente aumentadas de grosor de las arterias coronarias, las cuales pueden estar presentes desde la infancia e incluso en estadio fetal(11). No son consecuencia ni requisito para el acumulo de lípidos y corresponden a variaciones fisiológicas en las fuerzas tensiles y de cizalladura a las que se encuentran sometidas las arterias.

En el EIA se diferencian dos capas, una interna rica en proteoglicanos compuesta de CML y algún monocito aislado y otra externa más cercana a la media rica en CML, fibras elásticas y colágeno; pueden encontrarse lipoproteínas aunque no se consideran patológicos. Su localización es variable pudiendo ser excéntricas cerca de las zonas de bifurcación o concéntricas y difusas.

**- Lesiones tipo I**

En cuanto al grosor de la íntima, no son muy diferentes de la EIA, son muy frecuentes en la infancia aunque se ve en más en adultos, sobre todo con aterosclerosis leve. Desde el punto de vista anatomopatológico, podemos observar depósitos microscópicos de lípidos y macrófagos infiltrados en la íntima. Se observan células espumosas hasta en un 45% de los niños a los ocho meses de edad, la cual se asocia con un aumento de la adherencia de monocitos al endotelio, cuya acumulación está íntimamente relacionada con la acumulación patológica de LDL colesterol.

**- Lesiones tipo II**

Son las denominadas estrías grasas que ya pueden verse macroscópicamente o con tinciones especiales. Aumentan el grosor íntimal ligeramente, por lo que no se ve afectado el flujo sanguíneo, El sustrato histológico es principalmente células espumosas (células con acumulo de partículas de LDL colesterol oxidadas en su interior) derivadas de macrófagos, así como linfocitos T y mastocitos.

Son las lesiones más graves encontradas en niños, sin unanimidad sobre si estas lesiones progresan a lesiones más graves, ya que hay sujetos con muchas lesiones tipo II que nunca desarrollan lesiones avanzadas y viceversa. Actualmente se piensa que un subtipo denominado tipo IIa, que se localiza en áreas similares a las EIA y con alto contenido lipídico, son las que evolucionan a lesiones avanzadas. Sin embargo, únicamente se ha visto esta progresión, si se acompaña de la presencia de factores de riesgo, especialmente dislipemia e hipertensión.

**- Lesiones tipo III**

Se conocen también como pre-ateroma o lesión intermedia. La íntima tampoco se engrosa de forma importante, por lo que tampoco existe afectación del flujo sanguíneo. A nivel histológico lo más importante es la presencia de lípido extracelular entre capas de CML que se ven desplazadas. Estas gotas de lípido extracelular componen la base de lo que en lesiones más avanzadas se conoce como núcleo lipídico, sustrato para desarrollar lesiones más avanzadas.



**- Lesiones tipo IV**

Son consideradas ya lesiones avanzadas o graves, debido a la desorganización en la estructura de la pared arterial, causada por el gran acúmulo de lípido extracelular. Se observan también en las mismas áreas de los EIA, sin afectación del diámetro de la luz, a menos que se acompañe de factores de riesgo como dislipemia grave, por lo que pueden no ser detectadas por angiografía. Se piensa que el núcleo lipídico se forma a partir de células espumosas que mueren y liberan su contenido lipídico y se localiza en la parte musculo-elástica de la íntima desplazando completamente las CML. La íntima contiene células inflamatorias como macrófagos, linfocitos y mastocitos. Puede observarse también alrededor del núcleo lipídico neovasos en la periferia.(12)

**- Lesiones tipo V**

Este tipo de lesión más avanzada se subdivide en **Va**, que procede de lesiones tipo IV sobre cuyo núcleo lipídico se forman capas de colágeno por lo cual se denominan también fibroateromas. Este colágeno se deposita entre el núcleo y el lumen; a pesar de estar cubierta de matriz extracelular, estas lesiones son susceptibles de ruptura y formación de trombo intramural, pasando de lesión tipo Va a VI y regresando a Va al reabsorberse. En estas lesiones los neovasos son más numerosos pudiendo ocasionar microhemorragias. No todas las lesiones avanzadas son ricas en acúmulos lipídicos. Algunas consisten en íntimas con capas de colágeno, masas de calcio o una combinación de ambas. En las lesiones **Vb** predomina la calcificación, mientras que en las Vc el colágeno. Tanto las Vb como las Vc representan estadios finales de la evolución de la aterosclerosis.

**- Lesiones tipo VI**

Son las que se asocian a morbimortalidad y se producen cuando la superficie de la lesión sufre alteraciones que favorecen la aparición de trombos tales como fisuras, erosiones y ulceraciones. La formación de trombos puede verse también iniciada por microhemorragias a partir de los neovasos. Estos episodios trombóticos se pueden producir a intervalos variables e impredecibles.

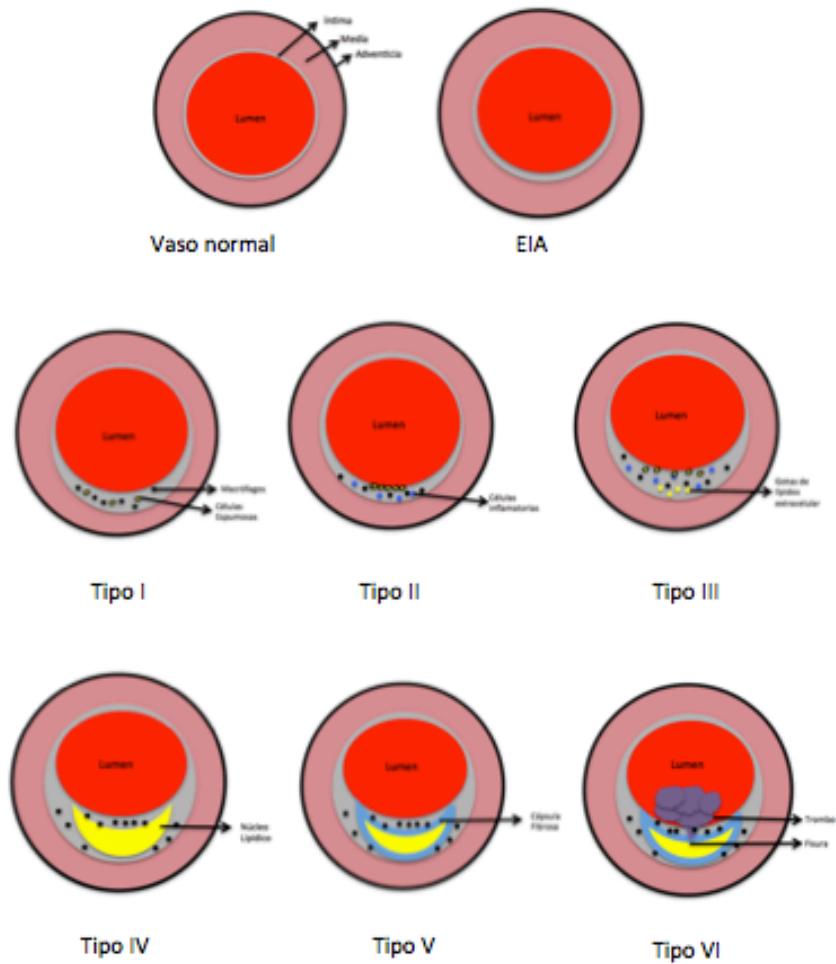


Figura 1. Representación esquemática de las lesiones ateroscleróticas.(Modificado de Badimon L. et al. Síndromes coronarios agudos. 1999. 32-34 p.)EIA: Engrosamiento de la intima arterial.

Recientemente la AHA ha modificado la clasificación basándose en la descripción morfológica que podemos resumir en la siguiente tabla:

<b>Lesión</b>	<b>Características</b>
<b>Engrosamiento intimal</b>	Acúmulo normal de CML, ausencia de lípidos y células espumosas
<b>Estría grasa</b>	Acumulo de células espumosas. No núcleo lipídico. No cápsula fibrosa
<b>Engrosamiento patológico de la intima</b>	CML en una matriz de proteoglicanos , áreas de lípido extracelular.
<b>Ateroma con capsula fibrosa</b>	Núcleo lipídico necrótico. Cápsula fibrosa que lo envuelve. Pueden verse trombos murales
<b>Ateroma con capsula fibrosa delgada</b>	Cápsula de poco grosor infiltrada por macrófagos y linfocitos. Se pueden encontrar hemorragias. Puede haber rotura de la placa y formación de trombo oclusivo.
<b>Nódulo calcificado</b>	Calcificación nodular eruptiva con placa fibrocalcificada subyacente. Si hay trombo no suele ser oclusivo.
<b>Placa fibrocalcificada</b>	Ricas en colágeno y calcio. Pocas células inflamatorias. No hay trombos pero si estenosis importante.

Tabla 1. Clasificación modificada de la AHA de las lesiones ateroscleróticas.(13). CML: Células musculares lisas.

### 1.1.3. Placas vulnerables

El 75% de los síndromes coronarios agudos se deben a la rotura de una placa aterosclerótica. Aunque la aterosclerosis puede afectar de manera difusa las arterias, la composición de la placa varía de forma individual y es por ello que es muy importante determinar qué placas tienen mayor riesgo de rotura. En términos generales, las placas con núcleo lipídico muy grande suelen ser inestables y las placas fibróticas son estables.

Una placa vulnerable se define como aquella que tiene una cápsula delgada, es decir menor de 65mm de espesor con un infiltrado de macrófagos superior a 25 por campo de gran aumento y linfocitos T activados.(14)

El riesgo de rotura depende de factores intrínsecos de la placa así como extrínsecos, como es por ejemplo el estrés hemodinámico. En términos generales, la vulnerabilidad de la placa depende del tamaño y consistencia del núcleo lipídico, siendo de mayor riesgo aquellas cuyo núcleo supera el 40% de la placa(14). El grosor de la cápsula fibrosa es inversamente proporcional al riesgo de rotura. Las placas se suelen romper en zonas con más acumulo de células inflamatorias (monocitos, macrófagos, mastocitos y linfocitos T), llamadas los hombros de la placa. La causa es la liberación de enzimas proteolíticas entre otras sustancias(15). Otro factor importante es el estrés al que estén sometidas las placas.

### 1.1.4. Trombosis

El factor inicial del proceso es la fractura de la cápsula fibrosa, dejando expuesto material trombogénico a la sangre(16). Si esta lesión es ligera, el estímulo para la formación del trombo puede ser limitado y la oclusión transitoria del trombo actúa como un tapón hemostático. Sin embargo, cuando se rompe una placa, se exponen sustratos que disparan el crecimiento del trombo, formándose una capa de fibrina inicial sobre la cual se empiezan a depositar plaquetas, formándose el denominado coágulo blanco sobre la placa ulcerada(17). A continuación, y dependiente de la estasis producida sobre el coágulo blanco, se forma un coágulo rojo formado por eritrocitos y fibrina. EL núcleo lipídico es el componente mas trombogénico y esto se debe a la tromboplastina que se encuentra con altas concentraciones y es producido por las

células que infiltran la placa. Esta contribuye a la generación de trombina que activa los factores IX y X de la coagulación(16). El espectro clínico producido por el trombo que se acumula sobre la placa rota puede variar desde una progresión asintomática a un empeoramiento del flujo coronario con la consecuente isquemia y angina inestable o infarto de miocardio.

Existen tanto factores locales como sistémicos que aumentan la trombogenicidad en una placa rota. Además de los factores de riesgo tradicionales como la hipertensión y la diabetes, los pacientes con enfermedad coronaria tienen otros factores de riesgo trombogénicos sistémicos como el hábito tabáquico o niveles altos de fibrinógeno.(18,19)

Los niveles de catecolaminas circulantes pueden activar la agregación plaquetaria y la generación de trombina. Esto ha sido demostrado de modo experimental y esta relación podría explicar la relación del estrés emocional y la presentación en horas de la mañana(por las variaciones circadianas) con los aumentos agudos de catecolaminas y el desarrollo de infarto de miocardio.(20)

La importancia de factores hemostáticos como el fibrinógeno, el factor VII y de Von Willebrand, en la presentación de eventos aterotrombóticos, ha sido demostrado en estudios epidemiológicos(21). La homocisteinemia es otro factor que en su forma heterocigota se ha identificado como factor de riesgo en pacientes jóvenes con historia familiar de enfermedad coronaria.(22)

Es muy conocida la relación entre la hipercolesterolemia y la aterosclerosis. Sin embargo, más recientemente se ha identificado la lipoproteína A, que en su configuración es muy similar a las LDL, como factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular, particularmente en los casos de hipercolesterolemia familiar.(23)

#### 1.1.4.1. *Activación plaquetaria*

La plaqueta es un elemento fundamental en la trombosis. En las zonas de lesión vascular, la exposición al flujo sanguíneo del colágeno y la trombina generada por la activación de la cascada de la coagulación, así como la epinefrina circulante, actúan como potentes *activadores plaquetarios*. Otra vía de activación plaquetaria está mediada por adenosín difosfato (ADP), que es liberado por la hemólisis de eritrocitos en las áreas de lesión vascular. Estos agonistas de las

plaquetas estimulan la descarga de calcio y la consiguiente liberación de su contenido granular. La liberación de ADP y serotonina por parte de la plaqueta produce la estimulación de las plaquetas adyacentes, desencadenando la agregación plaquetaria y la consiguiente formación de trombo.(24)

Las propiedades de reclutamiento de nuevas plaquetas por parte de los productos liberados en la activación plaquetaria se atribuyen, principalmente, al ADP y al Tromboxano A<sub>2</sub>. El reclutamiento conduce a una mayor activación, potenciando la agregación y aumentando el proceso trombótico.

Independientemente del mecanismo inicial que activa las plaquetas, se induce en éstas la expresión de moléculas de superficie que actúan como receptores conocidos como glicoproteína IIb-IIIa (GP IIb-IIIa). Estos receptores se unen a macromoléculas adhesivas como el fibrinógeno, el factor Von Willebrand y la fibronectina formando así puentes de unión con otras plaquetas, desencadenándose el proceso de *agregación plaquetar*.(24)

En la interacción entre la plaqueta y la pared vascular intervienen fundamentalmente dos glicoproteínas de la superficie de la plaqueta. La GPIIb-IIIa y la glicoproteína Ib (GP Ib), necesaria para la normal adhesión de las plaquetas al subendotelio arterial a alta velocidad de cizalladura, presumiblemente a través de su interacción con el factor Von Willebrand, el cual se une también a las GP IIb-IIIa. Diversos estudios han sugerido un doble papel de estas glicoproteínas; es decir, tanto en la adhesión como en las interacciones plaqueta-plaqueta o agregación, que conducen a la formación de trombo. El conocimiento actual de estos fenómenos permite afirmar que en condiciones de alta velocidad de cizalladura, la GP Ib y las GP IIb-IIIa están involucradas en procesos de adhesión plaquetaria a la pared vascular, mientras que las GP IIb-IIIa intervienen predominantemente en la interacción agregación.

La activación de las plaquetas, la secreción de productos intragranulares y el reclutamiento de otras plaquetas deriva en un reforzamiento de este conjunto de respuestas, condicionando una liberación adicional de productos intraplaquetarios, la formación de eicosanoides, y la aparición de cadenas de fibrina que reforzarán el trombo. Finalmente, la masa trombótica se consolidará bajo la acción de la trombina produciendo la oclusión del vaso. Los eritrocitos intactos que llegan a la zona de la lesión responden a la presencia de los

componentes de secreción de la plaqueta incrementando la producción de sustancias protrombóticas, incluyendo araquidonato libre y eicosanoides.

#### 1.1.4.2. *Activación de la coagulación*

Al producirse la rotura de la placa, además de la deposición de plaquetas en la zona de lesión, se activa el mecanismo de la coagulación por la exposición de la superficie vascular desendotelizada. El factor tisular activa el factor X de la coagulación, éste transforma la protrombina en trombina. La trombina es un potente agonista de las plaquetas que contribuye al reclutamiento de nuevas plaquetas de la circulación, aparte de catalizar la transformación del fibrinógeno en fibrina. La fibrina es esencial para la estabilización del trombo plaquetario, y para su resistencia a la movilización por fuerzas dependientes del flujo, velocidad de cizalladura y elevada presión intravascular.(24)

En la pared vascular gravemente dañada, la deposición de fibrina/fibrinógeno y plaquetas es máxima en el ápex de la estenosis donde la velocidad de cizalladura es extremadamente elevada y las líneas de flujo paralelo están deformadas(24). El fenómeno trombótico es casi siempre un fenómeno mural, sin llegar a ser oclusivo. El infarto de miocardio es una entidad rara, dentro de lo que es la rotura de la placa.

Lo más frecuente es que se rompa la placa y se produzca un trombo mural, que puede pasar asintomático u originar un Síndrome Coronario Agudo sin elevación del ST (SCASEST), que posteriormente se organiza y contribuye a que la placa crezca y pueda originar angina estable. El trombo mural se organiza al cabo de tres días, con un gran contenido de monocitos circulantes que entran en el trombo y comienzan a liberar factor tisular, y siendo precisamente esto lo que hace al trombo ser todavía trombogénico.

Solamente cuando coinciden varios elementos trombogénicos de alto riesgo en el momento de la rotura, tanto locales, como es que la placa esté muy ulcerada, o sistémicos, como es un gran contenido de catecolaminas en sangre, el hábito tabáquico, situaciones de estrés o consumo de cocaína, etc, entonces se produce la excepción que es la trombosis oclusiva y el Síndrome Coronario Agudo con ST elevado (SCACEST).(25)

## 1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un grupo de patologías del corazón y de los vasos sanguíneos, entre las que se incluyen:

- La cardiopatía coronaria, entendida como la enfermedad de los vasos sanguíneos que irrigan el músculo cardíaco.
- Las enfermedades cerebrovasculares que afectan a los troncos supraórticos.
- Las arteriopatías periféricas que afectan a los vasos sanguíneos que irrigan las extremidades o las vísceras.
- La cardiopatía reumática con lesiones del músculo cardíaco, pericardio y válvulas cardíacas debidas a la fiebre reumática.
- Las cardiopatías congénitas con malformaciones estructurales del corazón: presentes desde el nacimiento.
- La patología venosa y el tromboembolismo pulmonar.

Hace apenas un siglo, este grupo de enfermedades era responsable de menos del 10% del total de muertes. En la actualidad, son responsables de alrededor del 30% de fallecimientos a nivel mundial, correspondiendo al 40% en países de nivel económico alto y al 28% en los países de renta media.(26). Este incremento está siendo evidente en todo el mundo sin importar razas, grupos étnicos o culturas, incluso a una velocidad mayor que en épocas pasadas. Este ascenso global de la mortalidad por ECV, está relación con la industrialización, urbanización y cambios en el estilo de vida.

En las últimas décadas, las principales causas de mortalidad en los países más desarrollados han sido las enfermedades crónicas como las ECV y el cáncer(27). Estos cambios comenzaron a producirse en los países de renta más alta y se han ido extendiendo a los países de renta media o baja, Así, en el 2.001, las ECV se encontraban entre las principales causas de mortalidad en los países en vía de desarrollo, como ya venía siendo en los países industrializados desde los años 50. En las últimas previsiones se estima que las ECV serán también en el año 2.020 la principal causa de muerte en países en vías de desarrollo.(28,29)

Según datos de la Organización Mundial de la Salud(OMS), cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa. Se calcula que en 2005 murieron por este motivo 17,5 millones de personas, lo que representa un



30% de todas las muertes registradas en el mundo (7,6 millones de esas muertes se debieron a la cardiopatía coronaria y 5,7 millones a los accidentes cerebrovasculares).(30)

A nivel Europeo, las ECV son también la primera causa de fallecimiento entre hombres y mujeres(30), siendo responsables de casi la mitad de las muertes en Europa (42% de las muertes), causando más de 4.35 millones de fallecimientos al año en los 52 estados miembros de la Región Europea de la OMS y más de 2 millones de muertes en la Unión Europea(30). Uno de cada ocho hombres y una de cada 17 mujeres morirán antes de los 65 años a causa de alguna patología del espectro de las ECV, siendo también la principal causa de invalidez y disminución en la calidad de vida.

Aunque existen importantes diferencias sociales, culturales y económicas entre los países del entorno europeo en las cifras de prevalencia de las ECV y de los distintos factores de riesgo cardiovascular, el problema es común en todos los países.

En el caso de España, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) recogidos en el documento “Estrategia de Cardiopatía Isquémica del Sistema Nacional de Salud” del Ministerio de Sanidad, Consumo y Servicios Sociales, las ECV constituyen la primera causa de muerte para el conjunto de la población española. La tasa bruta de mortalidad es de 315 casos por 100.000 habitantes, lo que supone el 35% de todas las defunciones.(31)

En nuestro país, la cardiopatía isquémica ocasiona el mayor número de muertes cardiovasculares (31% del total, un 40% en varones y un 24% en las mujeres). Estos datos la sitúan como la causa principal de muerte en el 12% de los varones y el 10% de las mujeres españolas, y su tasa de morbilidad hospitalaria es de 352 casos por 100.000 habitantes (493 en varones y 215 en mujeres).

Analizando las tendencias en España, los datos actuales revelan que aunque la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) se mantiene estable, se estima que cada año aumentará un 1,5% el número de casos de infarto y angina que ingresarán en los hospitales españoles. Este incremento es debido, en una buena parte al envejecimiento de la población. Por otra parte, los avances en el manejo y tratamiento del Síndrome Coronario Agudo (SCA) se han traducido en una disminución de su mortalidad, haciendo que estos dos factores, edad

media de la población y disminución de la mortalidad por SCA, condicionen un aumento tanto de la prevalencia de la cardiopatía isquémica como de la tasa de morbilidad hospitalaria, estimándose un aumento en unas 2000 las personas ingresadas por infarto o angina. Por tanto, se espera que la cardiopatía isquémica continúe generando una gran y progresiva demanda asistencial con el consiguiente consumo de recursos.(31)

Dentro del abanico de patologías que conforma las ECV, la cardiopatía coronaria, enfermedad coronaria o cardiopatía isquémica, es la manifestación más prevalente y la principal causa de morbilidad y mortalidad. Denominamos cardiopatía isquémica a un conjunto de alteraciones cardíacas que se producen por un desequilibrio entre el flujo sanguíneo de las arterias coronarias y el requerimiento de oxígeno del músculo cardíaco. Este desequilibrio produce isquemia que tiene efectos a nivel metabólico, como aumento del ácido láctico, acidosis, disminución de la producción de ATP, mecánicos, como la disminución de la contractilidad y distensibilidad de la zona isquémica, y eléctricos modificando los potenciales de reposo y acción, produciendo inestabilidad eléctrica y trastornos del ritmo.

El espectro de la cardiopatía isquémica varía desde la isquemia silente, la angina estable, la angina inestable, el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), el infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST), la insuficiencia cardiaca y la muerte súbita.

### 1.3. INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

#### 1.3.1. Definición universal

A lo largo de la historia se han elaborado varias definiciones del IAM. Recientemente, tras un nuevo consenso de las diferentes sociedades de cardiología especialmente sociedad americana y europea, se ha llegado a la tercera definición universal y clasificación de IAM(32). Ésta incluye una revisión más exhaustiva de la definición y clasificación del IAM, sobre todo cuando la elevación de biomarcadores aparece en el contexto de una intervención percutánea o una cirugía cardiaca.

Esta definición clasifica el IAM en:

Tipo 1 (espontáneo)

Tipo 2 (IAM por desequilibrio isquémico)

Tipo 3 (muerte súbita antes de poder obtener los primeros marcadores cardíacos)

Tipo 4 (IAM relacionado con el intervencionismo percutáneo)

Tipo 5 (IAM relacionado con cirugía de bypass).

El IAM tipo 1 está relacionado con la rotura, ulceración, fisura, erosión o disección de una placa de ateroma con formación de un trombo intraluminal en una o más arterias coronarias, desencadenante de un menor flujo coronario, embolia plaquetaria distal y posterior necrosis miocítica. Puede ser que el paciente presente enfermedad arterial coronaria (EAC) grave subyacente, pero hasta en el 5-20% de los casos la EAC no es obstructiva o está ausente (más típico en mujeres).(33–35)

Para poder establecer el diagnóstico de IAM espontáneo se requiere un aumento o reducción de los valores de troponina con al menos un valor por encima del límite de referencia superior (definido como un valor que supera el percentil 99 de la población normal de referencia(36–38), y uno de los siguientes criterios:

- 1- Síntomas de isquemia, cambios significativos en el segmento ST nuevos o presumiblemente nuevos o bloqueo de rama izquierda de nueva aparición.
- 2- Desarrollo de ondas Q patológicas en el ECG.
- 3- Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable de nueva aparición o anomalías en la motilidad regional en la pared de nueva aparición.
- 4- Identificación de un trombo intracoronario mediante angiografía o autopsia.

Se requiere la presencia de una curva de marcadores de necrosis que nos permite diferenciar las elevaciones agudas de las crónicas (presentes en algunos pacientes con cardiopatía estructural).(36–38)

Según los últimos estudios con la troponina de alta sensibilidad, para establecer el diagnóstico de IAM, se precisa, además de una elevación superior al percentil 99, una elevación de al menos del 20% respecto al valor basal, en las

analíticas repetidas a las tres y seis horas, para que sea considerada una elevación significativa.(38)

### 1.3.2 Clínica y correlación con el electrocardiograma

Como se ha mencionado previamente, la cardiopatía isquémica es la manifestación más prevalente de la enfermedad cardiovascular, y presenta un amplio espectro que varía desde la isquemia silente, la angina estable, la angina inestable, el IAMSEST, el IAMEST, hasta la insuficiencia cardiaca y la muerte súbita.

La **angina inestable** se define como un dolor torácico compatible con angina con al menos una de las siguientes características:

1. Aparición en reposo o ante esfuerzo mínimo y tiene una duración mayor de 20 minutos, si no se interrumpe con la administración de nitroglicerina o analgesia.
2. Es intenso y suele describirse como un dolor franco.
3. Ocurre con una intensidad progresiva, es decir dolor que despierta al paciente durante la noche, o que es más intenso, prolongado o frecuente que anteriormente.

Alrededor de dos terceras partes de los pacientes con angina inestable tienen signos de necrosis con elevación de los marcadores séricos cardíacos; troponina T o I específicas del corazón, o de la isoenzima MB de la creatina cinasa (CK-MB), debiendo considerarse en este caso IAMSEST.(39)

Los pacientes con IAMSEST presentan en el ECG una isquemia subendocárdica o cambios en la onda T hasta en el 50% de los casos. La desviación nueva (o presumiblemente nueva) del segmento ST  $\geq 0,1\text{mV}$  es una medida útil para valorar la isquemia y su pronóstico. La elevación transitoria del segmento ST (es decir, durante menos de veinte minutos), que ocurre en el 10% de los casos de angina inestable y/o IAMSEST, augura un riesgo alto de futuros episodios cardíacos. Los cambios en la onda T son sensibles pero inespecíficos de isquemia aguda a no ser que sean acentuados ( $>0,3\text{ mV}$ ).

En los pacientes con IAMEST el dolor comienza de forma súbita sin desencadenantes obvios, es intenso en la mayoría de los casos, y por lo general tiene una duración de más de treinta minutos. Puede presentar otros síntomas acompañantes como náuseas y vómitos, debido al reflejo vagal, palpitaciones, sudor frío y sensación de muerte inminente. En algunos casos, el IAMEST no mortal puede pasar desapercibido para el paciente y descubrirse de forma accidental posteriormente.

En estos pacientes, el 50% realmente no ha presentado síntomas (IAMEST silente), y en el resto, los pacientes recuerdan un episodio con síntomas coherentes con IAMEST. El pronóstico de estos pacientes es similar a los pacientes con IAMEST sintomáticos.

Los pacientes con IAMEST presentan una oclusión completa de la arteria coronaria, que genera una isquemia transparietal de la pared ventricular irrigada en el lecho miocárdico irrigado por la arteria coronaria afectada y suelen elevar el segmento ST en el ECG.

El análisis de las derivaciones con elevación del segmento ST puede resultar útil para identificar el lugar de la oclusión en la arteria del infarto. El cambio más característico que aparece en los pacientes que inicialmente elevan el segmento ST es la aparición de ondas Q de necrosis en las derivaciones situadas en la zona del ECG.(40)

### **1.3.3. Tratamiento del infarto agudo de miocardio**

#### *1.3.3.1. Aspectos históricos*

El tratamiento del SCA ha evolucionado, observándose en los últimos 60 años un descenso lento en la tasa de mortalidad, debido tanto a la disminución de la incidencia como a una disminución de la mortalidad después de presentar un IAM, siendo éste el resultado de la mejora en el conocimiento, control y prevención de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), así como de una clara evolución de las posibilidades terapéuticas.(41)

Hasta los años 1950-60 la atención del IAM se basaba en el registro detallado de los signos físicos y de laboratorio, pero sin un tratamiento activo de la enfermedad. Posteriormente, en la década de 1970 aparecen las unidades

coronarias en las cuales se empezaron, en un primer momento, a tratar las consecuencias del infarto, que eran la principal causa de mortalidad, como son las arritmias cardíacas que aparecen en pacientes con IAMEST. Posteriormente, se inició la monitorización hemodinámica invasiva(40) y la denominada era de la reperfusión coronaria.

Aunque la génesis del primer fibrinolítico (la estreptoquinasa) nos remonta a 1.933, cuando se aisló en un streptococco del grupo beta hemolítico(42) y que el primer estudio en humanos con estreptoquinasa en sujetos con IAM se desarrolló en 1.958(43), el concepto de reperfusión es mucho más tardío. La era de la reperfusión empezó realmente en 1980, con la publicación del estudio GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico), primer estudio aleatorizado sobre el uso intravenoso e intracoronario de la estreptoquinasa, que demostró un beneficio en la supervivencia en los pacientes

Un importante concepto apareció también en este estudio, y fue la necesidad de asociar a la fibrinólisis un tratamiento antiagregante (aspirina) para reducir de forma más significativa la mortalidad en los pacientes con IAM(44).

En Bélgica, se descubrió sobre 1.980 la molécula activadora del plasminógeno (t-PA)(45). El estudio GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries y el TAMI 9(Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction) que comparó la estreptoquinasa frente al t-PA, demostraron una mayor tasa de reperfusión a los noventa minutos y una reducción de la mortalidad del 15%, a favor del t-PA(46). Como en el estudio GISSI, el GUSTO-1 demostró la importancia de minimizar el periodo desde el inicio de los síntomas hasta la administración del fármaco. Posteriormente, se desarrollaron nuevas moléculas como reteplase (r-PA), y tenecteplase (TNK).(47)

Muchos son los estudios y trabajos que contribuyeron al desarrollo de las técnicas percutáneas para el cateterismo de lado izquierdo y derecho del corazón, como son los realizados por Seldinger, Frossmann y Cossio(48). En 1.958, Mason Sones demostró, después de introducir accidentalmente un catéter en la arteria coronaria, que su sondaje selectivo no se asociaba a parada cardíaca o fibrilación ventricular(49). Posteriormente Judkins introdujo una serie de catéteres especiales para este sondaje desde la arteria femoral(50). En 1.977, se realizó la primera angioplastia en una arteria coronaria en humanos y posteriormente se publica la

primera serie con 50 pacientes tratados con angioplastia coronaria con balón(51,52). Jacques Puel implanta los primeros stents coronarios al inicio de la década de 1980.(48)

Desde entonces, han sido numerosos los estudios que han demostrado la efectividad y seguridad de la revascularización percutánea en el tratamiento del IAM, primero con angioplastia simple con balón, Hartzler introdujo la técnica de la angioplastia primaria con balón y sus ventajas sobre la fibrinólisis(53,54). Y Finalmente con *stent*, demostrándose que la angioplastia con implante de *stent* es más efectiva que con balón, reduciendo la necesidad de nuevas revascularizaciones y mejorando la supervivencia frente a la fibrinólisis.(51,52)

Teniendo en cuenta el sustrato fisiopatológico del SCA, descrito anteriormente, con erosión, fisura, disección o rotura de una placa aterosclerótica con formación de trombo intraluminal y oclusión completa o parcial del flujo de una arteria coronaria, podemos prever las estrategias terapéuticas necesarias para el manejo de estos pacientes. Estas pautas han sido publicadas en las últimas guías de práctica clínica para el manejo del IAMSEST(55), y del IAMEST(56). En términos generales los pacientes con SCASEST son candidatos a terapia anti-isquémica, seguida de intervencionismo coronario y los pacientes con SCACEST son candidatos a reperfusión inmediata urgente.(35,36)

#### 1.3.3.2. *Medidas generales*

Estas medidas son validas para cualquier paciente independientemente de su clasificación de riesgo y se deben aplicar de forma sistemática en el momento del ingreso.

Antes de aplicar cualquier tratamiento, se le debe explicar al paciente el motivo de ingreso y los procedimientos a los que va a ser sometido. Se debe realizar una anamnesis completa y exploración física dirigida a detectar posibles signos de gravedad o condiciones asociadas que puedan desencadenar o perpetuar la isquemia miocárdica.

El paciente debe ser monitorizado y realizarle un ECG de ingreso, así como canalización de una vía periférica para extracción de sangre y determinación de analítica como son: hemograma, coagulación, ionograma, función renal, glucemia

y seriación de marcadores de daño miocárdico. Debemos realizar también una radiografía de tórax portátil y, en función de la gravedad, se decidirá su ingreso en planta de cardiología, en unidad de cuidados intermedios o en una unidad de cuidados intensivos coronarios.

En el caso de los pacientes con SCACEST, las medidas generales son las mismas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en estos pacientes la arteria responsable del infarto se encuentra habitualmente ocluida por un trombo agudo, razón por la que el factor tiempo es determinante. Una vez realizado el diagnóstico, se debe iniciar lo antes posible el tratamiento de reperfusión coronaria, ya sea farmacológicamente por medio de trombolisis o mecánicamente por medio de angioplastia primaria. En la actualidad, se acepta que cuando se dispone de ambos medios, la angioplastia primaria ofrece mejores resultados siempre, y cuando se pueda realizar sin demora.

#### 1.3.3.3 *Tratamiento farmacológico*

##### **- Tratamiento anti isquémico**

El objetivo principal es disminuir la demanda de oxígeno del miocardio (reducción de la frecuencia cardíaca, presión arterial y precarga) o incrementar el aporte de oxígeno (administración de oxígeno o vasodilatadores coronarios).

Los nitratos se emplean habitualmente en los pacientes con SCA por su demostrada eficacia anti-isquémica con alivio y prevención del dolor, sin haber sido demostrada mejoría en el pronóstico, es por esto que más allá del control de síntomas no hay indicación para el uso de estos fármacos en el SCA. La nitroglicerina intravenosa es más efectiva que la administración sublingual, tanto en el alivio de síntomas como en la regresión de los cambios electrocardiográficos(57). Se debe administrar bajo una monitorización cuidadosa de la presión arterial y están contraindicados en pacientes con toma reciente de inhibidores de la fosfodiesterasa por el riesgo de hipotensión grave.

Los betabloqueantes inhiben a nivel miocárdico los efectos de las catecolaminas circulantes y reducen el consumo de oxígeno miocárdico, disminuyendo la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad



miocárdica. La evidencia de sus efectos beneficiosos se pueden extraer de un metaanálisis que incluye 27 ensayos que concluyó que se asociaban con una reducción del 13% del riesgo relativo de mortalidad en la primera semana del infarto(58), confirmado en un metaanálisis posterior que mostró una disminución del RRR de la mortalidad intrahospitalaria del 8%, sin aumento en la incidencia de *shock* cardiogénico.(59)

Un registro de 21822 pacientes con SCASEST halló que, en pacientes con riesgo de desarrollar *shock* cardiogénico (>70 años, Fc>110lpm, TAS <120 mmHg), las tasas de mortalidad y/o *shock* fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con betabloqueantes, motivo por el que deberían evitarse en estos pacientes cuando no se conoce la función ventricular(60). Tampoco están indicados los betabloqueantes en síntomas isquémicos relacionados con vasoespasmo coronario o uso de cocaína.

Los calcioantagonistas nodrihidropiridínicos, como el Diltiazem y el Verapamilo, tienen una eficacia similar en el alivio de síntomas y parecen ser equivalentes a los betabloqueantes. Los estudios que comparan el Verapamilo con el placebo han demostrado una reducción significativa en la muerte súbita, reinfarto y mortalidad total, especialmente en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada(61). Todos los calcioantagonistas pueden ser usados en angina asociada a vasoespasmo coronario.

### **- Inhibición plaquetaria**

El ácido acetil salicílico es el principal antiagregante utilizado por los pacientes con cardiopatía isquémica tanto de forma crónica como aguda. Actúa inactivando de forma irreversible la cicloxigenasa de la prostaglandina endoperoxidosintasa 1 o COX 1, suprimiendo la producción de tromboxano A<sub>2</sub>, que como se explicó previamente, es un potente inductor de la agregación plaquetaria. Ha demostrado ser efectiva en pacientes con SCA reduciendo consistentemente la incidencia de IAM y la mortalidad en cuatro ensayos realizados en la era pre angioplastia(60-63). Un metaanálisis de estos ensayos sugirió que la administración de aspirina se asocia con una reducción de las complicaciones vasculares mayores hasta en un 46%.

Los estudios CURRENT-OASIS 7 que incluyeron 25.086 pacientes con SCASEST y SCACEST, tratados con angioplastia no hallaron diferencias estadísticamente significativas entre dosis altas y dosis bajas de aspirina(62), por lo que en la actualidad se recomienda una dosis de carga de 150-300mg en pacientes que no recibían aspirina antes, seguido de un mantenimiento con dosis bajas (75-100mg/24h) en todos los pacientes con SCA sin contraindicaciones para el fármaco (Recomendación clase I nivel de evidencia A).(56)

Otro grupo de antiagregantes, ampliamente utilizados en el SCA, son los que actúan por la vía del adenosindifosfato (ADP, del inglés *adenosinediphosphate*), que es otro potente agonista plaquetario. El clopidogrel es un profármaco inactivo que requiere ser oxidado por el citocromo P450 en el hígado para generar un metabolito activo que inactiva los receptores plaquetarios P2Y12, selectiva e irreversiblemente, inhibiendo así la agregación plaquetaria inducida por ADP(63). El tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) con aspirina y clopidogrel reduce los eventos isquémicos recurrentes en los SCASEST, comparado con el AAS solo(64). Sin embargo, hasta un 10% de los pacientes con TAPD sufrirán un evento isquémico recurrente durante el primer año tras un SCA, con una tasa de trombosis de hasta el 2%. Este riesgo residual puede explicarse en parte por una inhibición plaquetaria subóptima debido a una respuesta inadecuada al clopidogrel(65). Esto último parece ser explicado por la existencia de una variabilidad interindividual en la respuesta de inhibición plaquetaria que ha sido observada en estudios de farmacocinética y farmacodinámica.

Aunque durante muchos años, las guías han recomendado TAPD con AAS y clopidogrel a dosis de 300-600mg de carga con un mantenimiento de 75mg diarios, actualmente las guías recomiendan el clopidogrel, solo cuando el paciente no pueda recibir Ticagrelor o Prasugrel, (Clase de recomendación I, nivel de evidencia B)(56). Estos fármacos, que también actúan en la vía del ADP, han restado protagonismo al clopidogrel en la guías de práctica clínica del tratamiento de los SCA.

El prasugrel es también un profármaco que bloquea de manera irreversible los receptores plaquetarios P2Y12 con una acción más rápida y un efecto inhibitor más profundo que el clopidogrel. Este compuesto se comparó con el

clopidogrel en el estudio TRITON-TIMI 38, en el que pacientes con SCA (SCACEST o SCASEST) programados para ICP, recibieron el fármaco durante o después del procedimiento. En los 10.074 pacientes con SCASEST incluidos en el estudio, las complicaciones cardiovasculares recurrentes se redujeron en el grupo de pacientes tratados con prasugrel durante un seguimiento de 15 meses, debido a una reducción significativa de los IM, presentando más complicaciones hemorrágicas graves por un aumento de las hemorragias espontáneas y mortales. La tasa de complicaciones hemorrágicas fue 5 veces mayor en los pacientes tratados con prasugrel referidos a cirugía de revascularización coronaria temprana. Se observó también una marcada reducción de la trombosis del *stent*. El prasugrel está contraindicado para los pacientes con ictus/accidente isquémico transitorio (AIT) previo debido a la evidencia de daño neto en este grupo de pacientes del estudio TRITON-TIMI 38. Además, en este estudio no se observó un beneficio evidente en pacientes mayores de 75 años ni en pacientes con bajo peso corporal (< 60 kg)(66). Las guías recomiendan administrar una dosis de carga de 60mg seguida de 10mg c/24h en pacientes con SCA y que van a ser sometidos a ICP, (Grado de recomendación I, nivel de evidencia B).(56)

El ticagrelor es un inhibidor de la agregación plaquetaria que se administra por vía oral. Este se une de modo reversible al receptor de ADP P2Y12. Inhibe la recaptación de adenosina a través de la inhibición del transportador equilibrador de nucleósido-1 (ENT1). Tiene un inicio de acción más rápido y constante que el clopidogrel, y además tiene un final de acción más rápido, de manera que la función plaquetaria se recupera rápidamente con una vida media plasmática de 6-12 horas.(67)

El estudio PLATO incluyó un total de 18.624 pacientes con SCA a los que se asignó aleatoriamente un tratamiento estándar con AAS mas clopidogrel vs con AAS mas ticagrelor (dosis de carga de 180 mg seguida de 90 mg/12 h)(68). El tratamiento se prolongó durante 12 meses, En el subgrupo de SCASEST (n = 11.080), el criterio primario de eficacia (muerte por causas CV, IM o ictus) se redujo significativamente con ticagrelor comparado con clopidogrel con reducciones similares en muerte cardiovascular y mortalidad por cualquier causa. Hubo un riesgo aumentado de hemorragias mayores no asociadas a cirugía de revascularización coronaria en el grupo de ticagrelor comparado con clopidogrel, pero sin diferencias en la incidencia de hemorragias mortales o

potencialmente mortales(69). Las guías de práctica clínica recomiendan la administración de ticagrelor en pacientes con SCA de riesgo moderado-alto a una dosis de carga de 180mg y un mantenimiento de 90mg c/12h (Grado de recomendación I, nivel de evidencia B).(56)

### - Anticoagulantes

Los anticoagulantes se utilizan para inhibir la generación o la actividad de trombina, reduciendo así las complicaciones trombóticas. Hay suficiente evidencia de que la anticoagulación es efectiva a la hora de reducir las complicaciones isquémicas en los SCA y que la combinación con inhibidores plaquetarios es más efectiva que cualquiera de los dos tratamientos por separado(70). Existen distintos fármacos anticoagulantes, con acción en distintos puntos de la cascada de coagulación, que están aprobados para su uso en pacientes con enfermedad coronaria.

El primer fármaco anticoagulante utilizado en el tratamiento de los SC fue la heparina no fraccionada (HNF), la cual tiene un perfil farmacocinético con gran variabilidad interindividual y una ventana terapéutica estrecha. Se recomienda la administración intravenosa ajustada al peso, mediante un bolo inicial de 60-70 UI/kg hasta un máximo de 5.000 UI, seguida de una perfusión de 12-15 UI/kg/h hasta un máximo de 1.000 UI/h. El grado de anticoagulación se monitoriza con el tiempo de tromboplastina parcial activada; la ventana terapéutica es de 50-75 s, que corresponde a 1,5-2,5 veces el límite superior de la normalidad. La HNF sigue siendo un anticoagulante ampliamente usado en los SCASEST cuando hay un breve retraso hasta la coronariografía o durante hospitalizaciones cortas, a pesar de que existe evidencia de mayor riesgo hemorrágico, si se compara con otras estrategias(71). Uno de los efectos secundarios descritos de este fármaco es la trombocitopenia inducida por heparina (TIH). Tiene dos presentaciones, la ligera no inmunomediada con un recuento de plaquetas  $>$  a 100.000/ $\mu$ L, que se presenta en un 10-20% de los pacientes tratados con HNF durante 48-72h y que se resuelve sin complicaciones aún prosiguiendo el tratamiento con la HNF. La TIH inmune es un desorden protrombótico potencialmente fatal que ocurre en un 0,5-3% de los pacientes

tratados con HNF y ocurre 5-10 días tras la exposición a HNF. Es debida a la creación de anticuerpos IgG contra la heparina unida al factor 4 de la plaqueta, causando una intensa reacción plaquetaria con liberación de micropartículas procoagulantes con un elevado riesgo de presentación de trombosis venosa y arterial.(72)

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) tienen una relación dosis-efecto más predecible que la HNF y menos riesgo de trombocitopenia. La más utilizada es la enoxaparina, 1 mg/kg dos veces al día por vía subcutánea con ajuste de dosis según función renal. Está contraindicada cuando el aclaramiento es  $< 15$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Un metaanálisis de todos los estudios que compararon la enoxaparina con la HNF en los SCA (12 ensayos, 49.088 pacientes) mostró una reducción marginalmente significativa de la variable compuesta de muerte o IM a los 30 días a favor de la enoxaparina, sin diferencias estadísticamente significativas en las hemorragias mayores a los 7 días.(73)

El fondaparinux es un pentasacáridosintético que se usa por vía parenteral como inhibidor selectivo del factor Xa. Éste se une de forma reversible a la antitrombina por lo que previene la generación de trombina. Tiene una biodisponibilidad del 100% administrada de forma subcutánea, con un tiempo medio de eliminación de 17 h. Su eliminación es por vía renal, estando contraindicado cuando el aclaramiento de creatinina es  $< 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. En el estudio OASIS-5, que incluyó a 20.078 pacientes con SCASEST, el fondaparinux se mostró no inferior a la enoxaparina con respecto a las complicaciones isquémicas, pero redujo las hemorragias mayores durante la hospitalización y redujo significativamente la mortalidad a los 30 días y a los 6 meses(74). Se observó una incidencia mayor de trombosis del catéter (0,9%) que con enoxaparina (0,4%), pero esta complicación se previno con la inyección de un bolo de HNF durante el cateterismo.

En el registro escandinavo que incluyó 40.616 pacientes con SCA, se observó una reducción de la mortalidad intrahospitalaria y de las complicaciones hemorrágicas asociadas con el uso de fondaparinux frente a HBPM, ventaja que desapareció a los 30 días y a los 6 meses respectivamente(75). En términos generales, el fondaparinux se considera el anticoagulante parenteral con el perfil de eficacia-seguridad más favorable y su uso está recomendado

independientemente de la estrategia de manejo, excepto en los pacientes que van a someterse inmediatamente a una coronariografía.

### **- Hipolipemiantes**

Múltiples estudios han demostrado el efecto pleiotrópico de las estatinas (anti inflamatorio, antitrombótico, estabilizador de la placa) y el beneficio de su administración precoz en los pacientes con SCA(76).Se recomienda el tratamiento con dosis altas de estatinas si no existen contraindicaciones tras el ingreso y tan pronto como sea posible. En caso de que el paciente reciba ya dosis bajas o intermedias de estatinas, se aumentará la intensidad del tratamiento, si no tienen historia de intolerancia a dosis más altas.(77)

### **- Antihipertensivos/diuréticos/bloqueantes beta adrenérgicos**

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) están recomendados para pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo o insuficiencia cardiaca, hipertensión o DM. Los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) están indicados para pacientes con intolerancia a los IECA.(78)(81)

Si no existen contraindicaciones, los bloqueadores beta están recomendados para pacientes con función sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida, menores del 40%(79).El uso de bloqueadores beta no ha sido estudiado en ensayos aleatorizados contemporáneos en pacientes con SCASEST sin función del ventrículo izquierdo disminuida ni insuficiencia cardiaca. Según el análisis por el método de *propensity score*(análisis estadístico que intenta estimar el efecto de un tratamiento reduciendo el sesgo por variables de confusión)de un estudio observacional a gran escala en pacientes con IM previo conocido, el uso de bloqueadores beta no se asoció a menor riesgo de complicaciones cardiovasculares o menor mortalidad.(80)

El tratamiento con antagonistas de la aldosterona está recomendado para pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo con FEVI  $\leq$  40% e insuficiencia cardiaca o DM. Se ha observado que el tratamiento con eplerenona reduce la morbimortalidad de estos pacientes tras un SCA.(81,82)

### **- Otros fármacos**

Los pacientes ingresados con diagnóstico de SCA habitualmente necesitan la administración de medicamentos ansiolíticos como benzodiazepinas, protectores gástricos, como inhibidores de la bomba de protones y en ocasiones laxantes para evitar maniobras de Valsalva en la etapa hiperaguda del SCA.

En los años 60, Sodi-Pallarés describió la utilización de una infusión de glucosa, insulina y potasio, llamada solución polarizante, para el tratamiento de la fase aguda del infarto observando una disminución de la mortalidad. Esta disminución de mortalidad fue explicada por mecanismos que incluían la prevención de arritmias, aporte de nutrientes a las células hipóxicas y la disminución del tamaño del infarto.(83)

Este es un tratamiento con excelente cociente riesgo/beneficio y coste/efectividad, bien tolerada, prácticamente sin reacciones adversas importantes, barata, de disponibilidad universal y fácil de administrar y controlar. Cuya utilidad en el IAM se ha comprobado ampliamente en el animal de experimentación. Los estudios clínicos disponibles, aunque metodológicamente poco rigurosos, presentan resultados favorables a su empleo en pacientes no sometidos a fibrinólisis y dudosos en los que lo son. Sin embargo serían necesarios estudios de gran tamaño bien diseñados y en protocolos con el manejo actual del infarto para determinar la relevancia actual de este tratamiento.(84)

#### *1.3.3.4.Tratamiento intervercionista*

En los países que tienen un sistema de salud bien desarrollado, a los pacientes hospitalizados con diagnóstico de SCA se les realiza en la mayoría de los casos un cateterismo cardíaco para coronariografía y, cuando está indicado, revascularización coronaria.

El **cateterismo cardíaco** es un procedimiento invasivo que consiste en la introducción de catéteres especializados por vía arterial (femoral, radial, cubital etc.) que se dirigen hasta el corazón y que nos permiten valorarla anatomía, la función del corazón, medición de presiones, concentración de oxígeno en las

cavidades cardiacas y medición de las resistencias vasculares) y obtener muestras de tejido cardiaco (biopsia) para el diagnóstico de ciertas enfermedades.

La **coronariografía** es una parte del cateterismo cardiaco que ofrece un estudio anatómico de las arterias epicárdicas. Ésta se realiza mediante la inyección del contraste en el sistema circulatorio coronario consiguiéndose ver, mediante rayos X, las arterias coronarias. Esta técnica, es la herramienta diagnóstica principal para el manejo de los SCA, ya que permite confirmar el diagnóstico de SCA relacionado con EAC epicárdica obstructiva o descartar el origen coronario del dolor torácico, guiar el tratamiento antitrombótico y evitar su uso innecesario, identificar la lesión o las lesiones responsables, establecer la indicación de revascularización coronaria y evaluar la viabilidad de la anatomía coronaria para intervención coronaria percutánea (ICP) y cirugía de revascularización coronaria, así como estratificar el riesgo del paciente a corto y largo plazo.(56)

Hasta en un 40% de pacientes con SCASEST y EAC obstructiva se puede determinar por angiografía la lesión responsable. Para determinar la lesión responsable de un SCA deben estar presentes al menos dos de las siguientes características:

- 1) Defecto de llenado, oclusión aguda que termina abruptamente de forma roma o convexa.
- 2) Ulceración de la placa, presencia de contraste y contorno difuso que se extiende fuera de la luz.
- 3) Irregularidad de la placa, márgenes irregulares o bordes protuberantes.
- 4) Disección o flujo disminuido.

En ocasiones, la presencia de enfermedad multivaso o de oclusiones con colaterales puede dificultar la identificación de la lesión culpable, por lo que conviene apoyar los hallazgos angiográficos con el electrocardiograma, de forma que si encontramos una depresión del segmento ST en derivaciones V4-V6, podría estar en relación con una lesión en el tercio medio de la arteria descendente anterior y si es mayor la depresión en las derivaciones V2-V3, apuntaría hacia una lesión culpable en la arteria circunfleja. Si evidenciamos depresión difusa del segmento ST, tanto en precordiales como en extremidades, asociado a elevación del ST en aVR podría estar en relación con una lesión



culpable en el tronco coronario común izquierdo o segmento proximal de arteria descendente anterior.

Una vez identificada la lesión o lesiones responsables, si hay indicación de revascularización, se debe decidir la modalidad para hacerlo, ya sea mediante angioplastia percutánea o cirugía de revascularización coronaria. Para esto hay que tener en cuenta el riesgo de morbimortalidad asociado a la modalidad de revascularización, los beneficios en términos pronósticos, la presentación clínica, el alivio de síntomas, la calidad de vida, las comorbilidades, el estado cognitivo, la esperanza de vida etc.

Solo el 10% de los pacientes con SCASEST necesitan cirugía de revascularización durante la primera hospitalización(85). Estos pacientes son un grupo complejo por la dificultad de encontrar un equilibrio entre el riesgo isquémico y el hemorrágico relacionados con el momento en que se realiza la cirugía y el tratamiento antitrombótico perioperatorio. Además, suelen tener más factores que aumentan el de riesgo quirúrgico, tales como edad avanzada, sexo femenino, enfermedad de tronco común izquierdo y disfunción del ventrículo izquierdo, que los pacientes que se someten a cirugía electiva(86). Debido a la ausencia de datos de estudios aleatorizados, el mejor momento para la cirugía de revascularización coronaria no urgente se determinará de manera individualizada.

El número de pacientes que precisa cirugía de revascularización coronaria en la fase aguda del SCACEST es pequeño. Sin embargo, puede estar indicada en casos de una anatomía no apta para angioplastia, siempre y cuando la arteria con la lesión responsable se encuentre permeable y haya, tiempo suficiente para el traslado al quirófano. Otra indicación para la cirugía son los pacientes en *shock* cardiogénico cuando la anatomía coronaria no pueda mejorarse con la angioplastia, o en pacientes con complicaciones mecánicas. No es usual que se realice cirugía de revascularización coronaria a los pacientes con fallo de la angioplastia porque sus beneficios son dudosos, debido a los tiempos de revascularización prolongados y riesgos quirúrgicos.(56)

El uso de la intervención coronaria percutánea (ICP) para tratar la enfermedad arterial coronaria isquémica se ha extendido de manera espectacular los últimos 30 años, siendo la sospecha o confirmación de SCA la indicación más frecuente. Un estudio de cohortes danés mostró que el porcentaje de pacientes

tratados con cirugía de revascularización coronaria por SCASEST disminuyó entre 2001 y 2009, mientras que el porcentaje de pacientes sometidos a coronariografía e ICP aumentó considerablemente(85,86). El término de ICP abarca una amplia gama de procedimientos y materiales como balones, endoprótesis, y dispositivos complementarios para llevar a cabo un revascularización percutánea eficaz.

El primero en realizar una angioplastia coronaria transluminal percutánea con balón (ACTP) fue Gruentzig en 1977, utilizando un balón fijado a un cable y esta técnica se limitó a pacientes con lesiones únicas proximales no calcificadas, es decir solo un 10% de los pacientes con EAC sintomática. Con la evolución y mejora de los materiales utilizados, estas indicaciones se han ido ampliando siendo posible en la actualidad tratar lesiones muy complejas, en enfermedad multivaso, oclusiones totales y sobre injertos de vena safenas. La limitación que tuvo la ACTP simple con balón fue la presentación de alrededor de un 5-8% de cierre brusco del vaso tratado que requerían en ocasiones cirugía de revascularización coronaria de urgencia y re-estenosis hasta de un 30% al cabo de 9 meses. Con el objetivo de solucionar este inconveniente, surgen en la década de 1980 nuevos dispositivos coronarios, como son las endoprótesis o *stents* que fueron diseñadas como andamios para la pared interna evitando la remodelación precoz y tardía.(87)

Los *stents* son prótesis intravasculares que incrementan la fuerza radial del balón y proporcionan un soporte mecánico que impide el prolapso de la placa hacia la luz del vaso y fija el endotelio disecado tras la ACTP con balón.

Inicialmente, se trataba de sistemas autoexpandibles con una incidencia alta de trombosis aguda y no fue hasta 1994 que surgieron los *stents* montados sobre balón. La introducción del *stent* tras la ACTP ha sido sin duda el avance más importante en el intervencionismo coronario, logrando una mejora espectacular en los resultados a largo plazo, demostrando en los primeros ensayos clínicos una reducción de la incidencia de re-estenosis, desde hasta del 50% de la ACTP convencional a menos de una cuarta parte.(88)

Sin embargo, a pesar de los avances técnicos y la experiencia de los operadores, la incidencia de restenosis seguía siendo relativamente alta, debido a la hiperplasia intimal. Con el objetivo de solucionar este problema nacieron en el año 2000 los primeros *stents* recubiertos de drogas citostáticas. Estas drogas

actúan sobre la pared arterial evitando la proliferación celular responsable de la hiperplasia intimal. Los *stents* liberadores de fármacos (SLF) han sido el centro de atención de la cardiología intervencionista desde la presentación del estudio RAVEL en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología en septiembre de 2001, que mostró una incidencia de restenosis de 0%(89), abriendo camino a su implantación generalizada. Se han investigado diferentes fármacos que se liberan desde distintos modelos de *stents*, con o sin un polímero portador, persistiendo incidencias bajas y siendo en la actualidad el dispositivo más utilizado en la ICP.

Se ha demostrado que la estrategia invasiva sistemática en el contexto del un SCA mejora los resultados clínicos y reduce la incidencia de episodios recurrentes, y nuevas revascularizaciones. Un metaanálisis que incluyó 7 ensayos clínicos y 8375 pacientes mostro menor riesgo de muerte en un seguimiento a los dos años.(90)

Una vez confirmado el diagnóstico y establecida la indicación de revascularización, se debe planificar una estrategia invasiva para la realización de la ICP. En esta planificación es de vital importancia estratificar el riesgo para así determinar el tiempo máximo de espera que puede tener el paciente hasta la realización de la ICP.

En primer lugar, los pacientes con una presentación clínica de SCACEST que se encuentran dentro de las primeras 12 h desde el inicio de los síntomas, y con elevación persistente del segmento ST o bloqueo de rama nuevo, o presuntamente nuevo, se debe realizar una reperfusión mecánica precoz o farmacológica lo antes posible.

La ACTP primaria, definida como una ICP urgente en el contexto de un SCACEST, sin tratamiento fibrinolítico previo, es la estrategia de reperfusión preferida, siempre que se pueda realizar de forma rápida, por un equipo experimentado. Si el primer contacto médico se produce a través de un servicio de urgencias o en un centro sin capacidad para realizar angioplastias, se debe implementar de forma inmediata el traslado hacia un laboratorio de hemodinámica para realizar la angioplastia.(56)

Tanto los estudios clínicos aleatorizados como los registros han indicado que los retrasos importantes en la angioplastia primaria se asocian a peores

resultados clínicos. El «retraso relacionado con la angioplastia» es la diferencia teórica entre el tiempo desde el PCM hasta el inflado del balón. A partir de los estudios clínicos aleatorizados, se ha calculado que el retraso relacionado con la angioplastia que puede mitigar el beneficio de la intervención mecánica varía entre 60 y 110 min. En otro análisis de estos estudios clínicos se calculó que el beneficio de la angioplastia primaria sobre el tratamiento fibrinolítico se mantenía hasta un retraso relacionado con la angioplastia de 120 min.(91)

El tiempo transcurrido entre la presentación de síntomas y la búsqueda de atención médica puede ser muy variable de paciente a paciente, en las patologías cardiovasculares este punto cobra mayor importancia. Con el fin de disminuir este tiempo se investiga en la creación de herramientas que puedan detectar alteraciones cardiovasculares sin la necesidad de la intervención del paciente como el sistema COPCAR el cual consiste en un monitor de actividad cardíaca portable comunicado con un Smartphone vía bluetooth que demostró ser útil para la detección de patologías cardíacas en tiempo real obteniendo resultados excelentes en la identificación de señal de electrocardiograma.(92)

En las guías actuales de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el manejo de pacientes con SCACEST recomiendan la ACTP primaria como tratamiento de reperfusión, por encima de la fibrinólisis, si se realiza por un equipo experimentado dentro de los primeros 120 min desde el primer contacto médico (grado de recomendación I, nivel de evidencia A), estando indicada también en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda grave o *shock* cardiogénico, excepto si el retraso previsto para ICP es excesivo y el paciente se presenta precozmente después del inicio de los síntomas (GR I, NE B)(93).La ACTP debe limitarse al vaso responsable, excepto cuando haya *shock* cardiogénico e isquemia persistente después de la ACTP primaria de la lesión supuestamente responsable (GR IIa, NE B).

En cuanto a los pacientes con SCASEST, la evaluación de riesgo es más compleja y debe valorarse la presencia de criterios de riesgo y así dividirlos en estrategia invasiva inmediata, antes de 2 horas, estrategia temprana, antes de 24 horas y una estrategia invasiva antes de 72h.

Debido al mal pronóstico sin tratamiento, se recomienda seguir una estrategia invasiva inmediata, es decir antes de 2 horas desde la llegada al hospital y similar a los pacientes con SCACEST, a todo paciente con SCA con al

menos uno de los criterios de muy alto riesgo (Tabla 2), independiente del ECG o resultado de troponinas. En cuanto a los pacientes que sobreviven a una Parada cardiorespiratoria, deben someterse a una coronariografía inmediata si están conscientes, mientras que en los pacientes en coma se deben descartar primero otras causas no cardíacas.

Los pacientes de alto riesgo se definen como aquellos con SCASEST y movimiento de marcadores de daño miocárdico (troponinas), alteraciones dinámicas del ST o puntuaciones de la escala de estratificación de riesgo de GRACE > 140. Deben seguir la estrategia invasiva temprana, es decir, en las primeras 24 horas (tabla 2).

La escala de riesgo de GRACE (tabla 3)(94,95): es un sistema aditivo de puntos que son asignados dependiendo de la presencia de variables como edad, frecuencia cardíaca presión arterial sistólica, creatinina, clasificación de Killip, presencia de PCR, alteraciones del ST o de marcadores de daño miocárdico. Dependiendo de la puntuación obtenida, se obtiene un nivel de riesgo que predice una mortalidad hospitalaria y a los 6 meses bajo (riesgo < 108, mortalidad hospitalaria < 1%), medio (riesgo 109-39, mortalidad 1-3%) y alto (riesgo >140, mortalidad >3%).(56)

Los pacientes de alto riesgo deben ser sometidos a coronariografía y revascularización durante las primeras 24 horas de ingreso hospitalario. El mejor momento para su realización ha sido estudiado en múltiples ensayos clínicos. Un metaanálisis que incluyó 4 de estos estudios y 4013 pacientes con SCASEST, comparando estrategia temprana vs tardía no mostró diferencias en cuanto a muerte o IAM. Sin embargo, la estrategia temprana mostró un menor riesgo de isquemia recurrente, hospitalización más corta de forma significativa así como tendencia a menos hemorragias mayores y menos eventos cardiovasculares mayores, sin alcanzar la significación estadística(96). En el mayor estudio realizado al respecto, el TIMACS, se aleatorizaron 3.031 pacientes con SCASEST a estrategias temprana o tardía. A los 6 meses no había diferencias significativas en el criterio combinado de muerte, IAM o ictus. Sin embargo, el criterio secundario muerte, IAM, ictus o isquemia refractaria se redujo en un 28%. En el análisis según la escala de GRACE, en los pacientes con GRACE >140 la estrategia temprana redujo el criterio primario (muerte CV, infarto o ictus) de un 21% a un 13%, no siendo significativa la diferencia entre grupos en pacientes con GRACE

<140(97). En un análisis post hoc del estudio ACUITY un retraso de la ICP >24h se asoció con aumento de la mortalidad a los 30 días y al año.(98)

EL tiempo máximo de retraso recomendado para la realización de la angiografía coronaria a pacientes con un criterio de riesgo intermedio, isquemia recurrente o isquemia detectada en pruebas no invasivas es de 72h. En el caso de no cumplir ninguno de los criterios anteriores, se recomienda realizar una prueba no invasiva de estrés para demostrar isquemia antes de la toma de decisión.(99)

<b><i>Criterios de riesgo</i></b>
<i>Criterios de muy alto riesgo</i>
<b>Inestabilidad hemodinámica o <i>shock</i> cardiogénico</b>
<b>Dolor torácico recurrente o persistente refractario al tratamiento médico</b>
<b>Arritmias con riesgo vital o parada cardíaca</b>
<b>Complicación mecánica del IAM</b>
<b>Insuficiencia cardíaca aguda</b>
<b>Cambios dinámicos recurrentes en la onda T y/o segmento ST, especialmente con elevación transitoria del ST</b>
<i>Criterios de riesgo alto</i>
<b>Ascenso o descenso de troponina cardíaca compatible con IAM</b>
<b>Cambios dinámicos de la onda T y/o segmento ST(sintomáticas o silentes)</b>
<b>Puntuación GRACE &gt; 140</b>
<i>Criterios de riesgo intermedio</i>
<b>Diabetes mellitus</b>
<b>Insuficiencia renal con aclaramiento &lt; 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup></b>
<b>FEVI &lt; 40%</b>
<b>Angina postinfarto</b>
<b>ICP previa</b>

<i>Criterios de riesgo</i>
<b>CABG previa</b>
<b>Puntuación GRACE entre 109 y 139</b>
<i>Criterios de riesgo bajo</i>
<b>Cualquier característica no mencionada anteriormente</b>

Tabla 2: Criterios de riesgo que indican la necesidad de una estrategia invasiva en los SCASEST. IAM: Infarto agudo de miocardio, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, ICP: intervención coronaria percutánea, CABG: Derivación aortocoronaria por injerto del inglés: *Coronary artery bypass grafting*

Escala de GRACE					
Edad	Frecuencia cardiaca	TAS	Creatinina	Killip	
Rango pts	Rango pts	Rango pts	Rango pts	Rango Pts	
40-49 18	<70	0 <80	63 <0,39	2 I	0
50-59 36	70-89 7	80-99 58	0,4-0,79 5	II	21
60-69 55	90-109 13	100-110 47	0,8-1,19 8	III	43
70-79 73	110-149 23	120-139 37	1,2-1,59 11	IV	64
>80	91 150-199 36	140-159 26	1,60-1,99 14		
	>200	46 160-199 11	2-3,99 23		
		>200	0 <4	31	

Parámetro	pts	Parámetro Pts	Parámetro	pts
PCR	43	Marcadores positivos	Desviación ST	30
		15		

Tabla 3. Escala de GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*). TAS: Tensión arterial sistólica.  
Pts: Puntos

En cuanto a los aspectos técnicos de la ICP, La angioplastia simple con balón en nuevas lesiones ha sido desplazada por el implante de *stents* que han demostrado mejores resultados, tanto los convencionales como los farmacoactivos(100). En el tratamiento de re-estenosis de *stents* previos, la angioplastia simple con balón también ha sido superada, tanto por los *stents* liberadores de fármaco(SLF) como por los balones farmacoactivos(101). En la actualidad, las guías de práctica clínica sobre revascularización recomiendan que la angioplastia simple con balón puede utilizarse en aquellos casos en los que es técnicamente imposible el implante de un *stent* o en arterias con pequeño diámetro para el implante (menores a 2mm de diámetro), así como en pacientes con estenosis crítica que requieran cirugía urgente.(101)

Como se mencionó, el implante de *stents* metálicos convencionales su puso una reducción importante de hasta el 30% de re-estenosis, comparado con la angioplastia simple con balón. Sin embargo presenta una tasa de re-estenosis angiográfica del 20-30% en 6-9 meses postimplante. Debido a estas tasas de restenosis, en la actualidad no hay indicación de estos por encima de los SLF de última generación independientemente del tipo de lesión(102). Tampoco hay clara evidencia de diferencias en la incidencia de trombosis entre *stents* convencionales y SLF tras la suspensión no planeada de la doble antiagregación.(103)

Este riesgo de re-estenosis residual, llevó al desarrollo de SLF, que no es más que un *stent* que libera de forma controlada una droga antiproliferativa. Los *stents* de primera generación Cypher® (que libera Sirolimus) y Taxus®(que



libera paclitaxel), supusieron una reducción de re-estenosis de hasta un 70%. Sin embargo, los ensayos clínicos no demostraron diferencias en cuanto a mortalidad o incidencia de infarto de miocardio y si mostraron una tendencia aumentada a mayor trombosis tardía del *stent*(104). En la actualidad juegan un papel irrelevante en el tratamiento de la EAC, ya que han sido desplazados por los *stents* de última generación.

Los SLF de última generación se caracterizan por ser plataformas metálicas de filamentos o *struts* mucho más finos que liberan un antiproliferativo de la familia del Limus, con polímeros (sustancia encargada de fijar y liberar la droga) más biocompatibles, con menor masa, biodegradables o hasta libres de polímeros(105). Estudios recientes han demostrado la superioridad, tanto en seguridad como en eficacia, sobre los SLF de primera generación, demostrando también que son tan seguros como los *stents* metálicos convencionales en cuanto a la incidencia de trombosis muy tardía.(106)

Este aumento en seguridad y eficacia ha permitido su uso sin restricciones en la EAC y ha ampliado sus indicaciones a la ICP de pacientes diabéticos, con enfermedad multivasa, enfermedad del tronco común izquierdo, IAM, injertos de vena safena, lesiones re-estenóticas y oclusiones crónicas. Por lo tanto, los SLF de última generación se deben considerar como primera opción en todo tipo de lesiones y escenarios clínicos(102), incluyendo en pacientes que requieren anticoagulantes de acción directa, que requieran cirugía no cardíaca o sean poco cumplimentadores con la medicación ya la preocupación por los riesgos de restenosis y trombosis por la suspensión de la doble antiagregación no se sostiene con los datos publicados.(103)

#### 1.4. TRATAMIENTO COADYUVANTE DEL INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO

Además del tratamiento antiagregante y el anticoagulante utilizados en el tratamiento agudo de los SCA y que han sido descritos previamente, durante la realización de la ICP, es necesario la administración de medicamentos para minimizar la formación de trombos, derivada de la instrumentalización de la arteria y la actuación sobre la pared vascular y la placa aterosclerótica. Para este fin contamos con los anticoagulantes como la heparina no fraccionada, las

heparinas de bajo peso molecular, el fondaparinux y la bivalirudina y antiagregantes como los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa.

La heparina no fraccionada se ha empleado en el ICP de forma estándar desde el inicio asociándose a AAS y su beneficio ha sido analizado en un metaanálisis de 6 pequeños estudios aleatorizados, mostrando reducción del combinado muerte/IAM comparado con AAS sola(107). Para el intervencionismo se recomienda la administración de HNF en bolo a una dosis de 100 U/Kg o 50 U/Kg, si se administra conjuntamente con IGP IIb/IIIa. Se recomienda también monitorizar el tiempo de coagulación activada (ACT) con objetivos entre 250-200 segundos. No se recomienda continuar su administración una vez finalizado el procedimiento.

Para pacientes pretratados con enoxaparina, no se recomienda una nueva administración de enoxaparina durante la ICP si la última inyección subcutánea (s.c.) se administró menos de 8 h antes del procedimiento, pero si pasaron al menos 8 h desde la última inyección s.c. antes de la ICP, se recomienda administrar un bolo i.v. adicional de 0,3 mg/kg. Se desaconseja el cambio a otro anticoagulante durante la ICP.(108)

El Fondaparinux también se ha empleado en el contexto del ICP basándose en los resultados del estudio OASIS-5 y comentado previamente. En los pacientes pretratados con este fármaco, se recomienda continuar la dosis de 2,5mg subcutánea una vez al día y adicionar una dosis de HNF de 50-100 U/Kg IV en bolo en el momento del intervencionismo coronario.(56)

La bivalirudina es un anticoagulante que actúa uniéndose directamente a la trombina e inhibiendo la conversión de fibrinógeno a fibrina inducida por ésta, inactivando tanto la trombina unida a fibrina como la trombina libre. La bivalirudina no se une a proteínas plasmáticas, siendo su efecto anticoagulante más predecible que el de la HNF, su eliminación es por vía renal y tiene una vida media de 25 minutos. Su actividad anticoagulante se correlaciona bien con los valores de TTPa.

En el estudio ACUITY, se analizó la administración de bivalirudina intravenosa(bolo seguido de perfusión), en 13.819 pacientes con SCASEST de riesgo moderado a alto, tratados con IPC (109). El tratamiento se interrumpió al final del procedimiento. Sin enmascaramiento se aleatorizó a los pacientes a tres

grupos de tratamiento: HNF o HBPM + IGP IIbIIIa, bivalirudina + IGP IIbIIIa o bivalirudina sola con uso de rescate de IGP IIbIIIa.

No se observó diferencia significativa entre la HNF/HBPM + IGP IIbIIIa frente a bivalirudina + IGP IIbIIIa en el objetivo compuesto (muerte, IM o revascularización no programada requerida por isquemia) a los 30 días, ni para las hemorragias mayores. La bivalirudina con IGP IIbIIIa de rescate cumplió los criterios de no inferioridad frente a HNF/HBPM + IGP IIbIIIa con respecto al criterio combinado, con una tasa significativamente menor de hemorragias mayores. En el estudio ISAR-REACT 4, estudio con un diseño similar, se observaron hallazgos comparables(110). El estudio ISAR-REACT 3, estudio comparativo directo entre la bivalirudina y la HNF sola, incluyó a 4.570 pacientes con EAC estable y pacientes con SCASEST con biomarcadores negativos programados para ICP. En este estudio se encontraron cifras comparables de muerte, IM y revascularización urgente a los 30 días, pero con una reducción de las complicaciones hemorrágicas.(111)

Se recomienda en la actualidad la bivalirudina (bolo de 0,75 mg/kg i.v., seguido de 1,75 mg/kg/h hasta 4 h después del procedimiento) como alternativa a la HNF mas un inhibidor de la GP IIbIIIa durante la ICP (GR I, NE A).(56)

Como se ha mencionado previamente, un grupo de fármacos utilizados como coadyuvante en el ICP son los IGP IIbIIIa, los cuales son antiagregantes parenterales que actúan inhibiendo la unión del fibrinógeno a la forma activada del receptor de la GP IIbIIIa en dos plaquetas adyacentes.(112)

En un metaanálisis de seis ensayos clínicos que incluyeron a 29.570 pacientes con SCASEST, se observó una reducción significativa del riesgo relativo del evento combinado, muerte e IM no mortal, del 9% en los pacientes tratados con los IGP IIbIIIa combinados con heparina, siendo mayor este beneficio en pacientes sometidos a ICP(113). El uso de IGP IIbIIIa se asoció a un aumento de hemorragias mayores sin un aumento significativo de hemorragias intracraneales.

La mayoría de los estudios que evidencian mejoría en los resultados con el uso de IGP IIbIIIa, son anteriores al uso sistemático de inhibidores de P2Y12. La eficacia relativa del prasugrel y el ticagrelor ha sido uniforme entre pacientes con y sin tratamiento con IGP IIbIIIa. Sin embargo, la eficacia y la seguridad de estos

añadidos a los inhibidores de P2Y12 no se ha estudiado prospectivamente. En este grupo de pacientes, los tratados con prasugrel o ticagrelor, el uso de IGP IIbIIIa debe limitarse a situaciones de rescate o complicaciones trombóticas durante la ICP.(56)

### 1.5. ESTUDIOS DE LA VIDA REAL

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) se consideran el patrón de oro o *goldstandard* para la generación de datos sobre eficacia y seguridad de un medicamento o procedimiento terapéutico. Este tipo de estudios tienen muchas ventajas entre las que podemos encontrar su diseño prospectivo con resultados finales definidos a priori, aleatorización y control de los grupos y cegamiento del proceso para obtener resultados sin riesgo de sesgo.

Sin embargo, esta fuerte validez interna puede limitar su validez externa(114). Existen otros diseños metodológicos que pueden contribuir de forma efectiva a la provisión de evidencia con enfoques más pragmáticos, que permitan recopilar y analizar datos sobre la utilización de medicamentos y terapias en la práctica clínica(114-116).

Los estudios de la vida real o *Real World Data* (RWD), se definen como los datos recogidos fuera de las restricciones controladas de los ensayos clínicos aleatorizados convencionales, con el fin de poder evaluar lo que realmente está sucediendo en la práctica clínica habitual(116,117). Este tipo de estudios no sustituyen los datos de seguridad y eficacia generados por los ECA, pero pueden ayudar a mantener esos datos permitiendo comparaciones en el contexto de un entorno clínico real.

Hay muchos tipos diferentes de investigación que se ajustan a la definición de estudios basados en RWD, dependiendo de diferentes diseños y fuentes de datos, lo que puede llevar a inconsistencias en la comunicación y la interpretación de sus resultados. Los proyectos basados en RWD pueden ser comparativos o descriptivos, retrospectivos o prospectivos, llevados a cabo en el ámbito de la atención sanitaria primaria, o especializada.(117)

Entre los beneficios que pueden aportar los estudios de RWD se encuentran la estimación de la efectividad más que de la eficacia, en una variedad de escenarios clínicos diferentes, la estimación de los riesgos y beneficios de una

nueva intervención, incluyendo los beneficios y daños a largo plazo, obtención de resultados clínicos en una población diversa que refleja el rango y la distribución de los pacientes observados en la práctica clínica, la obtención de datos utilizables para cálculo de los costes de los servicios de salud y evaluación económica, información de cómo un producto es aplicado y prescrito en la práctica clínica y cuál es la adherencia al mismo y obtención de datos en situaciones donde no es posible llevar a cabo un ECA.(118)

Entre las limitaciones más ampliamente aceptadas podemos encontrar la posibilidad de sesgo debido a la falta de aleatorización, por lo que se debe hacer una evaluación rigurosa para identificar posibles sesgos y los factores de confusión, así como el ajuste de sus resultados por los factores de confusión antes de estimar el posible impacto de las intervenciones y el uso de diferente terminología para la codificación de las prácticas médicas(119-120). Dadas estas limitaciones los estudios de la vida real deben realizarse sólo si la investigación se lleva a cabo siguiendo estrictamente las buenas prácticas de investigación establecidas en la literatura científica.



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





## II. JUSTIFICACIÓN

### 2.1. JUSTIFICACIÓN

Multitud de estudios publicados evidencian cómo el manejo de pacientes con SCA (angina inestable, infarto agudo de miocardio con/sin elevación de ST) mediante estrategia invasiva frente al tratamiento médico ha permitido un aumento de la supervivencia a largo plazo por una reducción de las tasas de re-infarto y re-hospitalización por recurrencia de la angina inestable. Tal y como indican las guías de práctica clínica, un punto esencial en el manejo del paciente, además del tratamiento de revascularización, es la instauración precoz de un adecuado régimen farmacológico, lo que determinará claros beneficios en términos pronósticos. De esta manera, la revascularización y la terapia médica deben entenderse como algo complementario. A este respecto, se han realizado múltiples estudios con el fin de identificar el régimen farmacológico óptimo.

Las guías actuales de práctica clínica recomiendan la administración de aspirina, un antagonista de la tienopiridina\* (administrados ambos antes de la angiografía o inmediatamente después del intervencionismo coronario percutáneo), y un inhibidor de la IGP IIb/IIIa (iniciado antes de la angiografía o diferido, decidiendo su uso una vez conocida la anatomía coronaria). La combinación de estos potentes antitrombóticos y agentes antiplaquetarios, aunque efectivos en la supresión de eventos adversos isquémicos relacionados con el intervencionismo, también han demostrado un aumento de las tasas de eventos hemorrágicos, estando éstos estrechamente relacionados con mortalidad precoz y tardía. Al efecto de estos fármacos también hay que sumar el efecto de los fármacos anticoagulantes que se deben emplear en el manejo de los pacientes con síndrome coronario agudo, tal y como recomiendan las guías de práctica clínica. La heparina no fraccionada ha sido tradicionalmente utilizada en los laboratorios de hemodinámica como el anticoagulante de elección durante la angioplastia primaria en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST para prevenir los eventos isquémicos y trombóticos, aunque se trata de un fármaco con muchas limitaciones farmacológicas por la variabilidad inter e intra-individuo. La bivalirudina es un anticoagulante que actúa mediante la inhibición selectiva de la

trombina, que ha demostrado mediante diferentes estudios una reducción del sangrado mayor y menor comparado con la asociación heparina y un IGP, así como una menor tasa de trombocitopenia. Cartagomax pretende estudiar la seguridad y eficacia de bivalirudina en el mundo real, en nuestro medio, con un alto porcentaje de procedimientos realizados por vía radial, y finalizando la infusión del fármaco al terminar el intervencionismo.

## 2.2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.2.1. Hipotesis

El tratamiento coadyuvante durante el intervencionismo coronario percutáneo de pacientes ingresados con diagnóstico de síndrome coronario agudo con bivalirudina presenta un mayor perfil de seguridad que el tratamiento convencional con heparina + IGP IIbIIIa.

### 2.2.2. Objetivo general

Evaluar la seguridad y la eficacia de la bivalirudina en el intervencionismo del síndrome coronario agudo mediante la comparación de las tasas de mortalidad y de sangrados mayores en estos pacientes frente a los que reciben heparina más IGP IIbIIIa.

### 2.2.3. Objetivos específicos

1. Comparar la presentación de ictus de los pacientes tratados con bivalirudina frente a los tratados con heparina asociada a IGP IIbIIIa en el intervencionismo del síndrome coronario agudo.
2. Evaluar la presencia de reinfarto en los pacientes tratados con bivalirudina frente a los tratados con heparina asociada a inhibidores de la glicoproteína IIbIIIa en el intervencionismo del síndrome coronario agudo.
3. Describir la presencia de trombosis del stent de los pacientes tratados con bivalirudina frente a los tratados con heparina más inhibidores de la

glicoproteína IIb/IIIa en el intervencionismo del síndrome coronario agudo.



### **III. METODOLOGÍA**



### III. METODOLOGÍA

#### 3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Estudio observacional, longitudinal y prospectivo, para el cual obtuvimos la aprobación del Comité de Ética de la comisión de investigación del área de salud II del servicio Murciano de salud, y los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito. Entre enero de 2010 y diciembre de 2014 se reclutó a los pacientes con diagnóstico de SCA, con y sin elevación de ST, que acudieron al Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena precisando intervencionismo coronario.

Todos los pacientes recibieron dosis de carga de ácido acetil salicílico (300 mgr.) y clopidogrel (600 mgr.) al establecer el diagnóstico. Se administró bivalirudina o heparina con IGP, alternando de forma sucesiva, a razón de 2:1. La dosificación de bivalirudina fue de un bolo de 0,75 mg/kg (intravenoso (iv) o intracoronario (ic) según criterio del operador), seguido de una perfusión de 1,75 mg/kg/h que se suspendía tras finalizar el procedimiento. La dosis inicial de heparina no fraccionada fue de 60 UI/kg ajustando dosis posteriores para un objetivo de tiempo de coagulación activado de 200-250 seg. Los IGP utilizados fueron abciximab y eptifibatide, elegidos según criterio del operador. La administración de abciximab se realizaba mediante un bolo inicial de 0,25 mg/kg (iv o ic según criterio del operador) seguido de una perfusión de 0,125 µg/kg/min mantenida durante 12 horas. Para eptifibatide se empleó doble bolo de 180 µg por kilogramo de peso, seguido de una infusión de 2,0 µg por kilogramo por minuto durante 18 horas.

#### 3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad mayor de 18 años
- Diagnóstico de síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST sometido a angioplastia coronaria.
- Haber recibido dosis de carga de ácido acetil salicílico (300 mgr.) y clopidogrel (600 mgr.) al establecer el diagnóstico.
- Firmado del consentimiento informado.

### 3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Contraindicación a alguno de los fármacos del estudio
- Pacientes con antecedente de administración de trombolíticos, bivalirudina, IGP, heparina de bajo peso molecular o fondaparinux.
- Pacientes en tratamiento con warfarina.
- Historia de diátesis hemorrágica; coagulopatía; trombocitopenia inducida por heparina-
- Antecedente de masa intracerebral.
- Paciente con cirugía programada para los próximos 6 meses que requiera suspender tratamiento con tienopiridinas.
- Implante de *stent* coronario en los 30 días previos.
- Comorbilidad no cardíaca que condicione esperanza de vida inferior a un año o que pueda interferir con el cumplimiento del protocolo.

### 3.4. DEFINICIONES

El diagnóstico de los síndromes coronarios agudos se realizó según lo establecido por las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología de síndrome coronario agudo con elevación persistente de segmento ST y síndrome coronario agudo sin elevación de segmento ST. El diagnóstico de ictus se llevó a cabo según las guías de la Sociedad Española de Neurología(121). Se definió trombosis del *stent* según la clasificación del Academia Research Consortium<sup>26</sup> y el diagnóstico de sangrado mayor según la definición del estudio ACUITY.(122)

#### 3.4.1. Síndrome coronario agudo con elevación del ST

El síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) se definió como dolor torácico típico de duración  $\geq 30$  minutos y/o elevación de marcadores de necrosis miocárdica junto con una elevación del segmento ST en  $\geq 2$  derivaciones precordiales mayor de 2 mm. en V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub> o V<sub>3</sub> y mayor de 1 mm. en derivaciones laterales (aVL, DI) o inferiores (DII, DIII y aVF), o bloqueo de rama izquierda presuntamente nuevo(56).



### 3.4.2. Síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Se definió síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) como síntomas de angina inestable de al menos 10 minutos de duración en las últimas 24 horas y que además presentasen al menos uno de los siguientes: descenso de ST o elevación transitoria de ST de al menos 1 mm; elevación de troponina I, T o CK-MB.(93)

### 3.4.3. Trombosis del *stent*

Se definió la trombosis del *stent* como la confirmación angiográfica de:

- A) Flujo TIMI 0 con presencia de trombo en el interior del *stent* o en los 5 mm adyacentes.
- B) Flujo TIMI 1, 2 o 3 con presencia de trombo y al menos uno de los siguientes en las 48 horas previas:
  - Inicio agudo de síntomas de isquemia en reposo.
  - Nuevas alteraciones del ECG que sugieren isquemia aguda.
  - Aumento y disminución de los biomarcadores cardíacos.

### 3.4.4. Sangrado mayor

Se consideró sangrado mayor (no relacionado con cirugía) a las hemorragias cerebrales, retroperitoneales u oculares; al descenso de cifras de hemoglobina  $>4$  g/dL; al sangrado de cualquier otra localización causante de deterioro hemodinámico y/o necesidad de transfusión de sangre total o hemoderivados.

### 3.4.5. Ictus

Se considero la presencia de ictus en aquellos pacientes con alteración transitoria o definitiva de la función de una o varias partes del encéfalo como consecuencia de trastorno circulatorio cerebral con confirmación diagnóstica por un neurólogo y/o prueba de neuroimagen.

### 3.4.6. Reinfarto

Se definió como la presencia de un nuevo síndrome coronario agudo posterior a la revascularización percutánea.

### 3.5. RECOGIDA DE DATOS Y VARIABLES DEL ESTUDIO

Los datos se recogieron prospectivamente mediante la entrevista clínica con el paciente y fueron completados, y/o contrastados con los obtenidos de sus familiares y durante la revisión de la historia clínica e informes previos. De forma prospectiva se rellenó un formulario (ver anexo) de recogida de datos que incluye:

1. Variables demográficas (edad, sexo, peso, talla), factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipemia, antecedentes familiares y personales de cardiopatía isquémica), presencia de comorbilidades (insuficiencia renal, arteriopatía periférica, ictus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, consumo de cocaína)
2. Variables relativas al diagnóstico y situación clínica al ingreso: SCASEST, SCACEST e insuficiencia cardiaca según la clasificación de Killip y Kimball.(123)
3. Fracción de eyección medida mediante ecocardiograma durante el ingreso.
4. Datos relacionados con el cateterismo cardiaco: vía de acceso(radial, cubital o femoral), número de vasos enfermos, número de vasos tratados, número de *stents* implantados, contraste utilizado.
5. Datos analíticos: hemoglobina, plaquetas, marcadores de daño miocárdico.
6. Registro de la medicación recibida durante el ingreso y al alta hospitalaria.
7. Variables objetivo: muerte, sangrado mayor, reinfarto, trombosis del *stent*, ictus.

### 3.6. SEGUIMIENTO DE LA POBLACIÓN

Se realizó un seguimiento de los pacientes durante su estancia hospitalaria así como al alta mediante llamadas telefónicas directamente al paciente o a sus familiares en el caso de fallecimiento, revisión de historias clínicas

informatizadas en el sistema implementado por el Servicio Murciano de Salud, Selene(historias clínicas hospitalarias) y ÁgoraPlus (programa que gestiona la historia clínica electrónica de cada paciente y que permite integrar toda la información que dispone el sistema sanitario, incluida la atención primaria).

Las variables objetivo se evaluaron mediante los métodos anteriormente descritos a los 30 días, 6 meses y al año.

### 3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se expresaron como frecuencia y porcentaje y las variables cuantitativas continuas como media y desviación estándar. Las características basales de la muestra se compararon mediante el test de chi-cuadrado (variables categóricas) o la prueba de la t de Student (variables cuantitativas continuas). Desarrollamos pareamiento por puntaje de propensión o *propensity score matching*(PSM), mediante el uso de un modelo de regresión logística debido a la naturaleza no aleatorizada de este estudio, con el fin de minimizar el impacto de los desequilibrios basales de los grupos y el sesgo de selección. La variable dependiente fue la selección de bivalirudina como anticoagulante. Elegimos 7 variables independientes relevantes para la elección del anticoagulante recibido (género, índice de masa corporal, prevalencia de dislipidemia, hipertensión y diabetes mellitus, tasa de acceso radial y número de vasos tratados). Después de obtener todos los coeficientes para cada variable independiente, la puntuación de propensión se calculó sumando todos los coeficientes multiplicando las variables correspondientes. Para llevar a cabo la cohorte PSM, los pacientes en el grupo de heparina no fraccionada más GPI se emparejaron con aquellos en el grupo de bivalirudina (el más cercano) usando una técnica de concordancia codiciosa 1: 1. Se calculó la incidencia acumulada en la cohorte PSM usando el método Kaplan-Meier y la prueba de log-rank. Se usó un valor p de <0,05 como punto de corte para la significación estadística. Todos los análisis se realizaron utilizando el paquete de software estadístico SPSS versión 21 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.).



## **IV. RESULTADOS**



## IV. RESULTADOS

### 4.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA

Entre enero de 2.010 y diciembre de 2.014, el estudio reclutó a 1.800 pacientes admitidos en nuestro hospital. De la muestra general, 1183 (65,7%) de los pacientes fueron tratados con bivalirudina y 617 (34,3%) con heparina no fraccionada asociada aun IGP. Después de desarrollar el PSM obtuvimos una cohorte de 1.168 pacientes emparejados. De la población de PSM, 582 recibieron bivalirudina y 586 recibieron heparina más IGP.

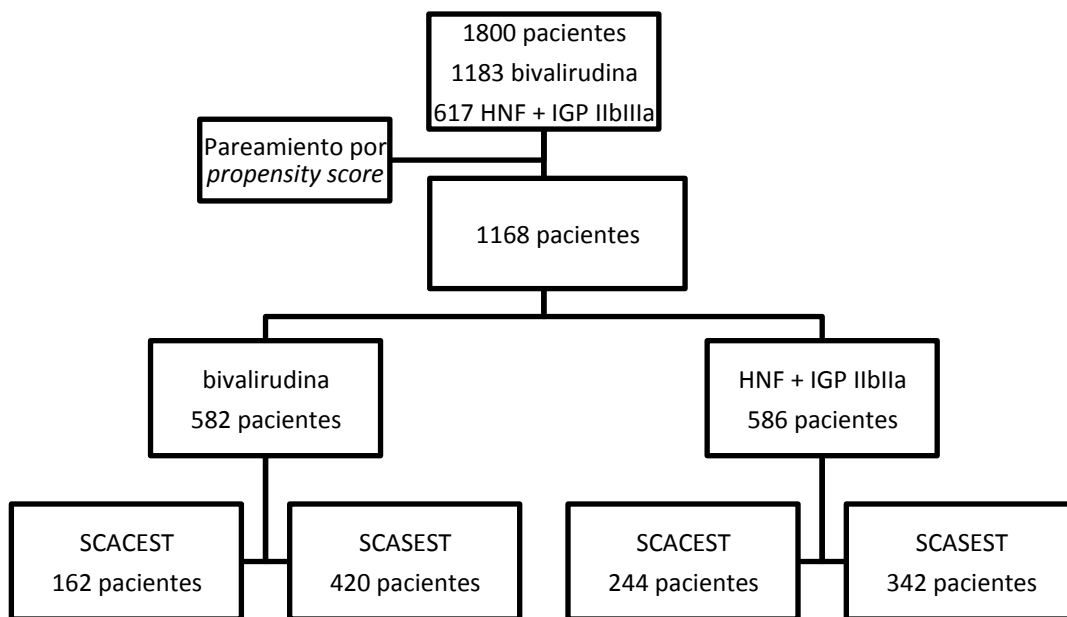


Figura 2. Distribución general de los pacientes. HNF: Heparina no fraccionada. IGP IIbIIIa: Inhibidor de la glicoproteína IIbIIIa. SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del ST. SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST

En la tabla 4 están representadas las características basales, tanto en la población general como en la población post PSM de acuerdo con el

anticoagulante utilizado. Las características basales entre los dos grupos en la cohorte PSM fueron mucho más comparables que aquellas en la cohorte inicial. En total, el 76.6% de los pacientes eran hombres. En la cohorte post PSM los dos grupos presentaban una prevalencia de dislipemia del 46%, hipertensión arterial del 57%, diabetes mellitus del 35%, así como 10% de antecedentes familiares de cardiopatía isquémica y entre un 45-49% de tabaquismo activo (grafico 1). El abordaje radial se utilizó en un alto porcentaje de pacientes en los dos grupos (47%). El número medio de *stents* implantados por paciente fue de 1,74. El seguimiento medio de los pacientes fue de  $952 \pm 500$  días (452-1452).

	Antes del PSM (n=1800)			p	Después de PSM (n=1168)	
	HNF+IGP IIbIIIa	Bivalirudina	Total		HNF+IGP IIbIIIa	Bivalirudina
Edad, años	66.18 ± 12.2	67.14 ± 12.5	66.61 ± 12.49	0.119	66.5 ± 12	65.3 ± 12.8
Femenino	129 (20.9)	327 (27.7)	456 (25.3)	0.002	125 (213)	148 (25.4)
Dislipemia	280 (45.4)	620 (53.4)	900 (50)	0.005	271 (46.2)	268 (46)
Hipertensión	339 (54.9)	754 (63.7)	1093 (60.7)	0.001	334 (57)	336 (57.7)
Diabetes	211 (34.2)	513 (43.4)	724 (40.2)	0.001	206 (35.2)	203 (34.9)
Tabaquismo	286 (46.4)	537 (45.4)	823 (45.7)	0.698	267 (45.6)	287 (49.3)
<b>Historia familiar</b>						
de EAC	62 (10)	96 (8.1)	158 (8.8)	0.169	56 (9.6)	63 (10.8)
EPOC	29 (4.7)	55 (4.6)	84 (4.7)	0.926	28 (4.8)	21 (3.6)
ERC	36 (5.9)	60 (5.1)	96 (5.4)	0.464	35 (6)	21 (3.6)
Ictus previo	26 (4.2)	52 (4.4)	78 (4.3)	0.857	26 (4.4)	23 (4)
EAP	34 (5.5)	55 (4.6)	89 (4.9)	0.424	34 (5.8)	20 (3.4)
Cocaína	4 (0.6)	15 (1.3)	19 (1.1)	0.222	4 (0.7)	11 (1.9)
Acceso radial	278 (45.2)	723 (61.6)	1001 (56)	0.001	275 (46.9)	273 (46.9)
FEVI	54.36 ± 11	54.38 ± 11	59.41 ± 14.76	0.971	54.2 ± 11.1	55.01 ± 11.6
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	28.1 ± 7.15	28.3 ± 5.69	28.3 ± 6.22	0.471	28.1 ± 7.2	28.1 ± 5.6
Vasos tratados	1.15 ± 0.39	1.24 ± 0.46	1.21 ± 0.44	0.001	1.16 ± 0.39	1.15 ± 0.37
Stents implantados	1.8 ± 1.06	1.77 ± 1.04	1.78 ± 1.05	0.654	1.81 ± 1.07	1.66 ± 0.95
Aclaramiento creatinina, mL/min	87.9 ± 44.57	87.7 ± 42.52	87.8 ± 43.17	0.925	86.8 ± 43	91.5 ± 40
Plaquetas, mL	217,610 ± 64,750	221,380 ± 91,120	220,200 ± 83,773	0.405	217,490 ± 65,261	215,950 ± 60,537
Hemoglobina, gr/dL	14.56 ± 10.84	15.12 ± 12.9	14.9 ± 12.28	0.399	14.4 ± 10	15.5 ± 14
Contraste usado, mL	340 ± 178.68	286 ± 128.18	305.1 ± 149.53	0.001	339 ± 180	286 ± 118

Tabla 4. Características basales de la muestra antes y después del emparejamiento por propensity score (PSM). PSM: Pareamiento por propensity score, del inglés *propensity score matching*, HNF: heparina no fraccionada, IGP IIbIIIa: Inhibidor de la glicoproteína IIbIIIa, EAC: enfermedad arterial coronaria, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ERC: Enfermedad renal crónica, EAP: Enfermedad arterial periférica, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, IMC: Índice de masa corporal.



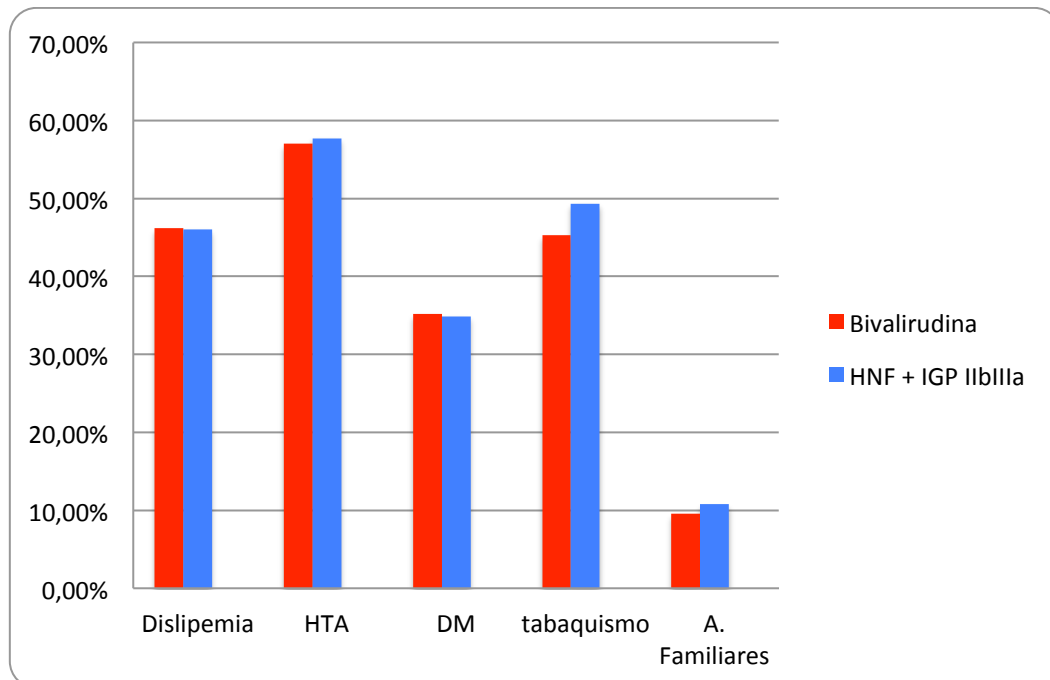


Gráfico 1. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en ambos grupos. HNF: heparina no fraccionada, IGP IIbIIIa: Inhibidor de la glicoproteína IIbIIIa, HTA: Hipertensión arterial, DM: Diabetes mellitus.

#### 4.2. ENDPOINT PRIMARIO

La tabla 5 muestra la incidencia de eventos clínicos durante el seguimiento en la cual podemos observar que la incidencia del *endpoint* primario, el compuesto de mortalidad por todas las causas o hemorragia mayor a los 30 días de seguimiento, fue significativamente mayor en el grupo de la heparina asociada a un IGP que en el grupo de bivalirudina sola (8,5% y 4,4%, respectivamente, riesgo relativo, RR = 2,12; intervalo de confianza, IC del 95%, 1,2-3,5).

	HNF+IGP IIbIIIa n (%)	Bivalirudina n (%)	Total n (%)	RR	IC 95%	p
<b>Exitus</b>						
1 mes	30 (5.1)	20 (3.4)	50 (4.2)	0.775	0.3-1.5	0.233
6 meses	45 (7.6)	28 (4.8)	73 (6.2)	1.62	0.96-2.7	0.068
12 meses	59 (10)	32 (5.4)	91 (7.7)	1.89	1.17-3.04	0.009
<b>Sangrado mayor</b>						
1 mes	20 (3.4)	5 (0.8)	25 (2.1)	5.81	1.8-14.3	0.002
6 meses	22 (3.7)	9 (1.5)	31 (2.6)	2.81	1.2-6.3	0.013
12 meses	23 (3.9)	10 (1.7)	33 (2.8)	2.58	1.1-5.6	0.017
<b>Evento combinado</b>						
1 mes	50 (8.5)	26 (4.4)	76 (6.5)	2.12	1.2-3.5	0.005
6 meses	64 (10.9)	36 (6.1)	100 (8.5)	19.4	1.2-3.06	0.005
12 meses	77 (13.1)	41 (7)	118 (10.1)	2.34	1.3-3.1	0.001
<b>Reinfarto</b>						
1 mes	16 (2.79)	13 (2.2)	29 (2.4)	1.13	0.5-2.4	0.737
6 meses	34 (5.8)	31 (5.3)	65 (5.5)	0.95	0.5-1.5	0.859
12 meses	40 (6.8)	50 (8.5)	90 (7.7)	0.75	0.4-1.1	0.22
<b>Trombosis stent</b>						
1 mes	3 (0.5)	10 (1.7)	13 (1.1)	0.28	0.07-1.06	0.061
6 meses	4 (0.6)	11 (1.8)	15 (1.2)	0.26	0.07-0.94	0.041
12 meses	5 (0.8)	11 (1.8)	16 (1.3)	0.345	0.1-1.09	0.071
<b>Ictus</b>						
1 mes	6 (1)	2 (0.3)	8 (0.6)	3.3	0.6-17.1	0.152
6 meses	9 (1.5)	2 (0.3)	11 (0.9)	4.2	0.8-20.1	0.073
12 meses	10 (1.7)	5 (0.8)	15 (1.2)	1.7	0.5-5.4	0.298

Tabla 5. Eventos clínicos por grupo de tratamiento y seguimiento. HNF: heparina no fraccionada, IGP IIbIIIa: Inhibidor de la glicoproteína IIbIIIa.

A los 6 meses de seguimiento, la incidencia del *endpoint* primario, fue también significativamente mayor en el grupo de heparina asociada aún IGP que en el grupo de bivalirudina sola (10,9% y 6,1% respectivamente, RR = 1,94, IC 95%, 1,2-3,1), con resultados similares a los 12 meses de seguimiento, (13,1% y 7%, respectivamente, RR = 2,034; IC 95%, 1,3-3,1) (Grafico 2).

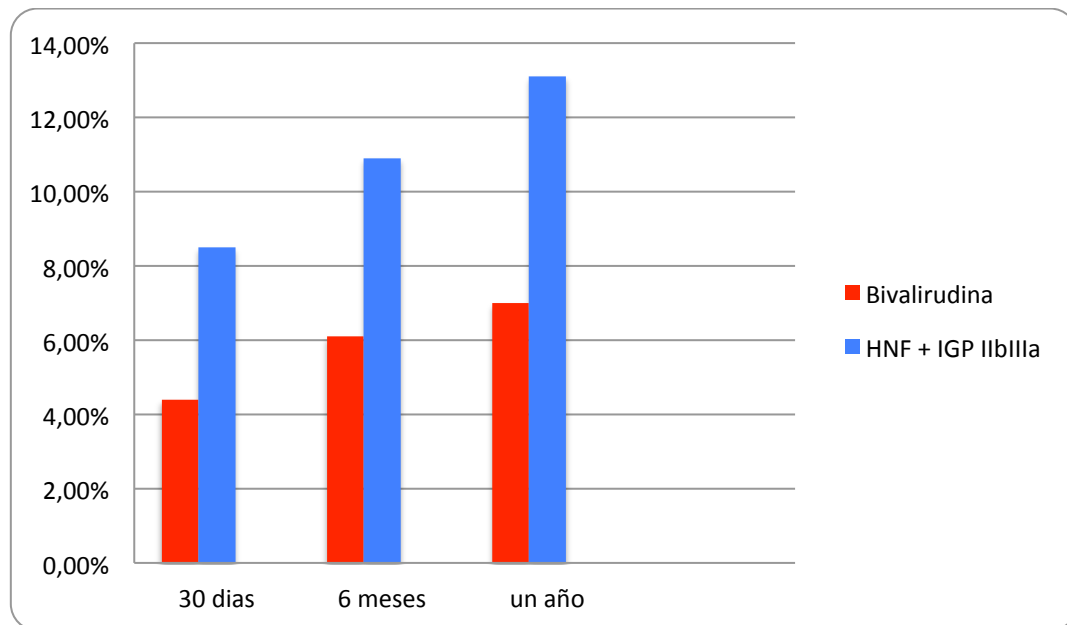


Gráfico 2. Incidencia del *endpoint* combinado (muerte por cualquier causa + sangrado mayor en ambos grupos). HNF: heparina no fraccionada, IGP IIbIIIa: Inhibidor de la glicoproteína IIbIIIa.

Al analizar los componentes del *endpoint* combinado (mortalidad por todas las causas o el sangrado mayor) por separado, encontramos una tendencia similar en cuanto al sangrado mayor, objetivándose una incidencia significativamente mayor al mes en el grupo de heparina asociada a IGP frente al grupo de Bivalirudina (3,4% y 0,8%, respectivamente; RR = 5,081; IC 95%, 1,8-14,3).

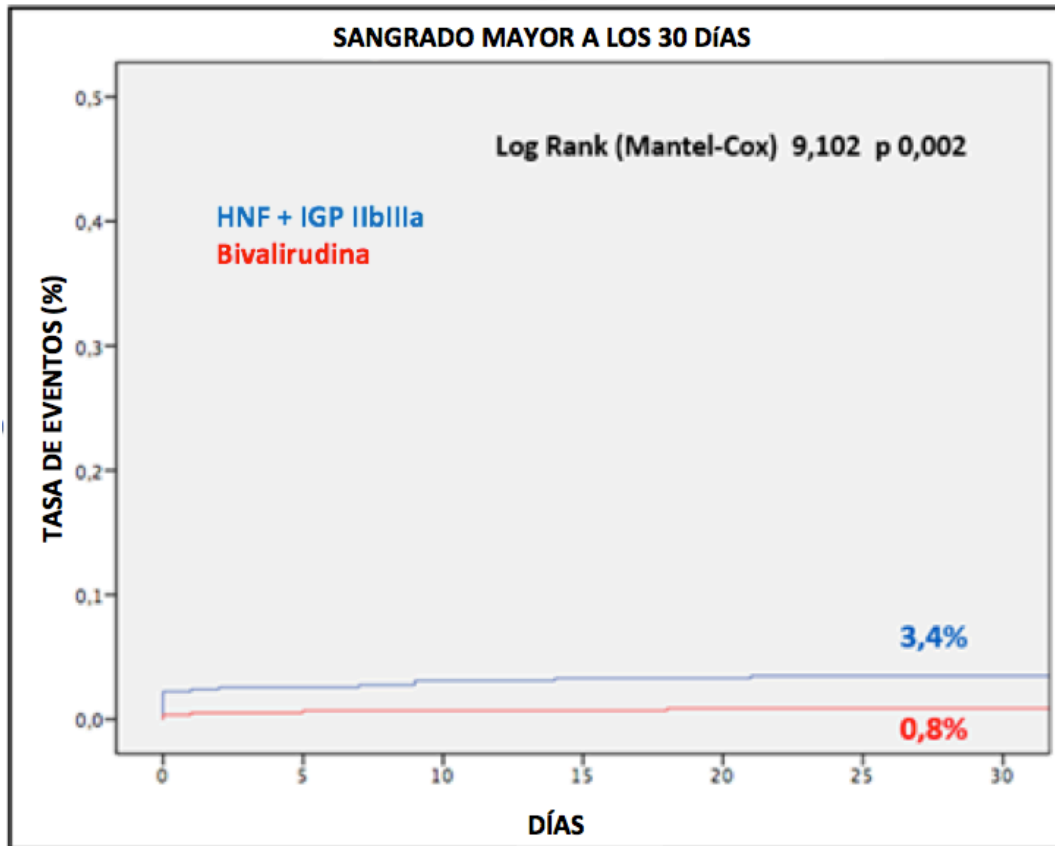


Gráfico 3. Curva de Kaplan-meier de sangrado mayor a los 30 días de seguimiento de la cohorte pareada por *propensity score*. Valor de Log Rank a los 30 días para el evento sangrado mayor. HNF: heparina no fraccionada, IGP IIbIIIa: Inhibidor de la glicoproteína IIbIIIa.

Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la incidencia de la mortalidad por todas las causas (5,1% y 3,4%, respectivamente; RR = 0,775; IC del 95%: 0,3-1,5).

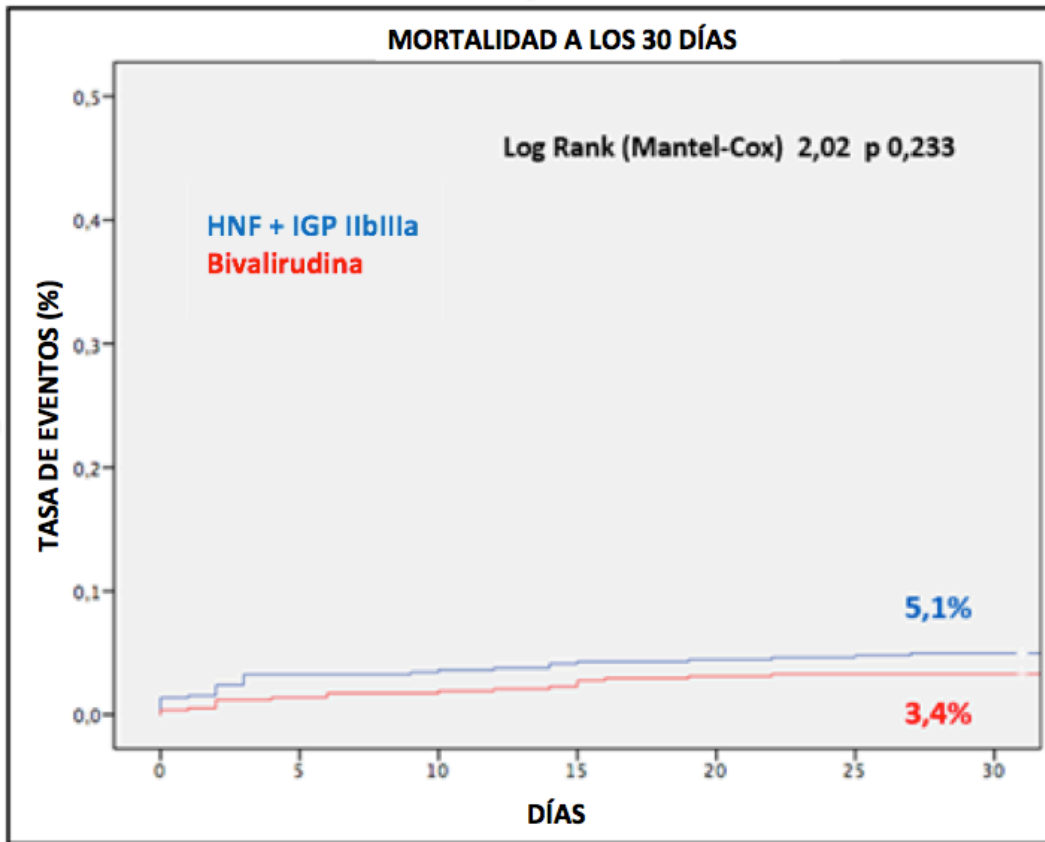


Gráfico 4. Curva de Kaplan-Meier de mortalidad a los 30 días de seguimiento de la cohorte pareada por *propensity score*. Valor de Log Rank a los 30 días para el evento muerte por cualquier causa. HNF: heparina no fraccionada, IGP IIbIIIa: Inhibidor de la glicoproteína IIbIIIa.

Estos hallazgos fueron similares a los 6 meses de seguimiento, La incidencia de hemorragia mayor fue mayor en el grupo de heparina asociada a un IGP (3,7% vs 1,5% RR = 2,81, IC 95%, 1,2-6,3), pero tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la incidencia de mortalidad por todas las causas.

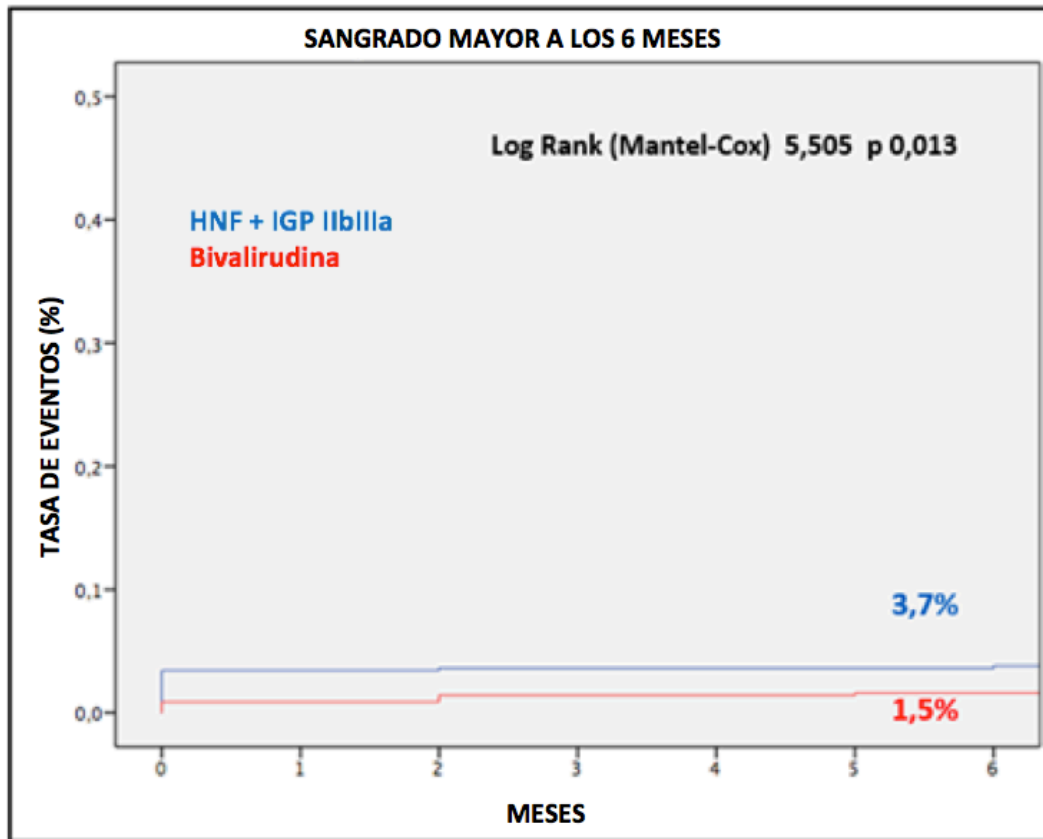


Gráfico 5. Curva de Kaplan-meier de sangrado mayor a los 6 meses de seguimiento de la cohorte pareada por *propensity score*. Valor de Log Rank a los 6 meses para el evento sangrado mayor. HNF: heparina no fraccionada, IGP IIbIIIa: Inhibidor de la glicoproteína IIbIIIa.

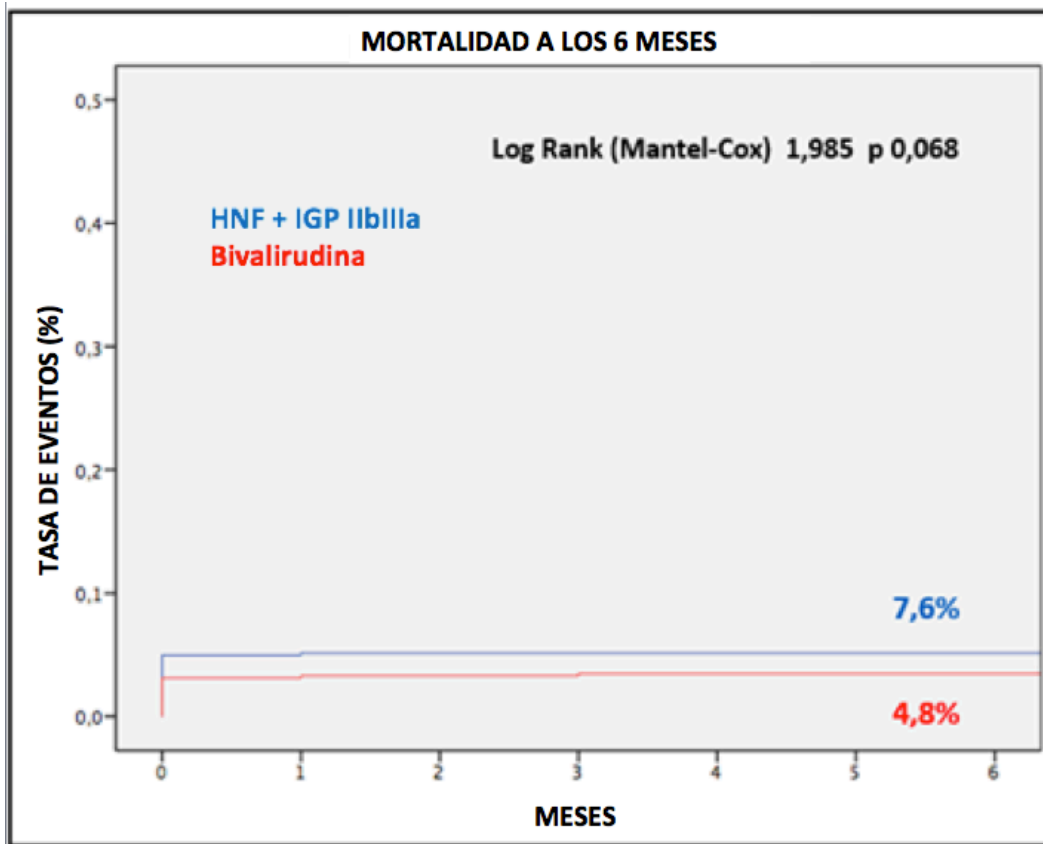


Gráfico 6. Curva de Kaplan-Meier de mortalidad a los 6 meses de seguimiento de la cohorte pareada por *propensity score*. Valor de Log Rank a los 6 meses para el evento muerte por cualquier causa. HNF: heparina no fraccionada, IGP IIbIIIa: Inhibidor de la glicoproteína IIbIIIa.

Cuando analizamos la hemorragia mayor y la mortalidad por todas las causas por separado a los 12 meses de seguimiento, evidenciamos mayor incidencia de sangrado mayor en el grupo de heparina que en el grupo de bivalirudina (3,9% y 1,7% respectivamente; RR = 2,58; IC 95%, 1,1-56), hallazgos concordantes con los encontrados previamente.

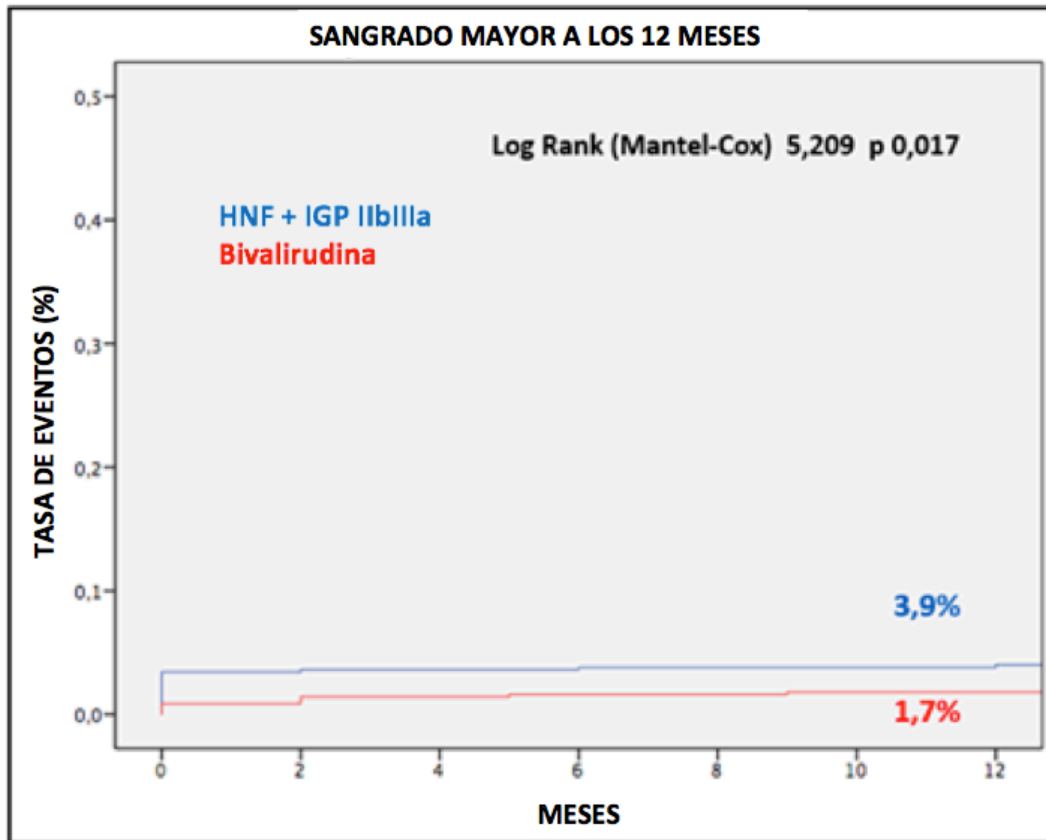


Gráfico 7. Curva de Kaplan-meier de sangrado mayor a los 12 meses de seguimiento de la cohorte pareada por *propensity score*. Valor de Log Rank a los 12 meses para el evento sangrado mayor. HNF: heparina no fraccionada, IGP IIbIIIa: Inhibidor de la glicoproteína IIbIIIa.

Sin embargo, encontramos también que la mortalidad por todas las causas era también significativamente mayor en el grupo de heparina (10% vs 5,4% respectivamente; RR = 1,89; IC 95% 1,17-3,34).



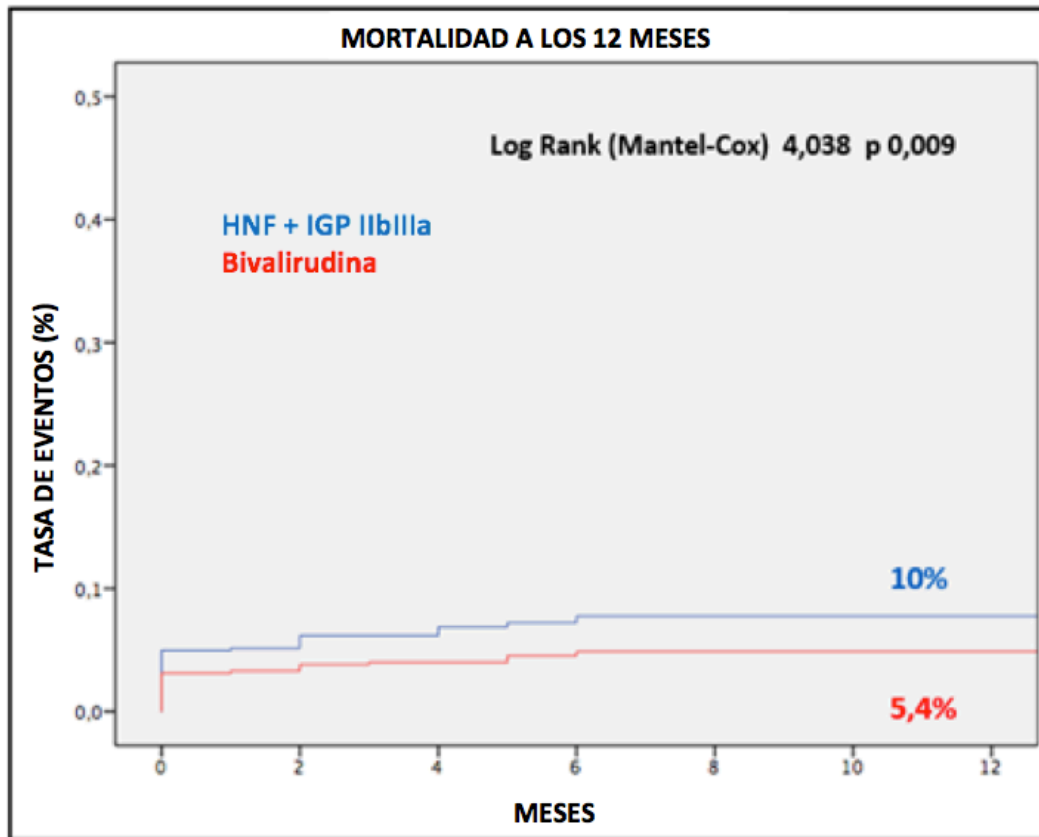


Gráfico 8. Curva de Kaplan-Meier de mortalidad a los 12 meses de seguimiento de la cohorte pareada por *propensity score*. Valor de Log Rank a los 12 meses para el evento muerte por cualquier causa. HNF: heparina no fraccionada, IGP IIbIIIa: Inhibidor de la glicoproteína IIbIIIa.

#### 4.2. ENDPOINTS SECUNDARIOS

Como podemos observar en la tabla 2, la tasa de reinfarto fue similar en los dos grupos 2,7% vs 2,2% , RR = 1,13, IC 95%, 0,5-2,4 para un  $p=0,73$ ; al mes de seguimiento de 5,8% vs 5,3% , RR = 0,95, IC 95%, 0,5-1,1 para un  $p=0,859$  y al año de 6,8% vs 8,5% , RR = 0,75, IC 95%, 0,4-1,1 para un  $p=0,22$  (Gráfico 9).

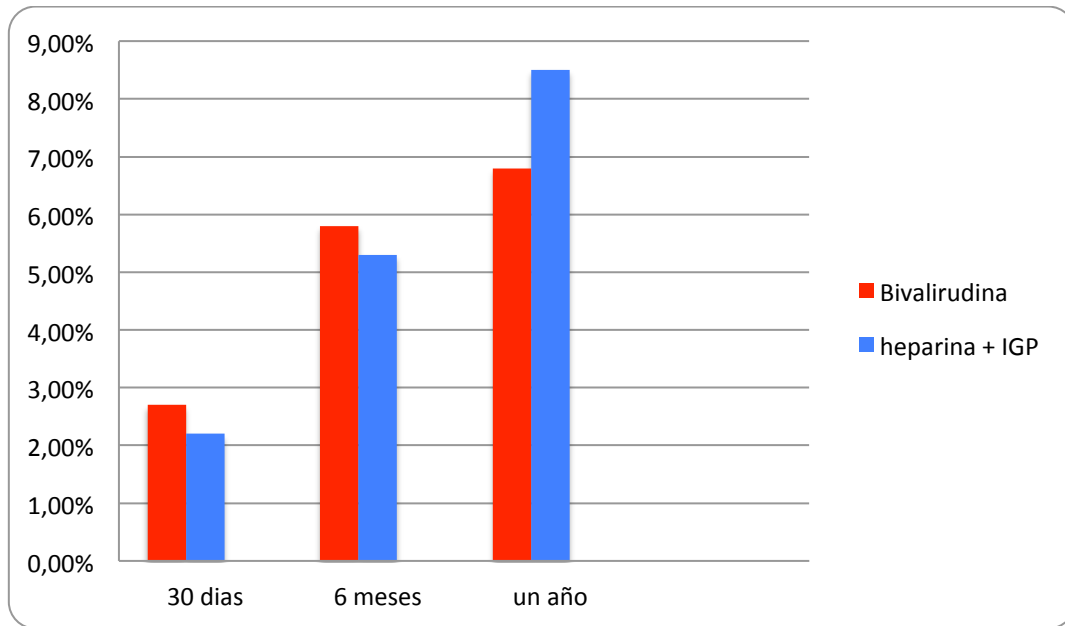


Gráfico 9. Incidencias de reinfarto en ambos grupos. HNF: heparina no fraccionada, IGP IIbIIIa: inhibidor de la glicoproteína IIbIIIa.

Del mismo modo, no encontramos diferencias significativas en las tasas de ACV entre los grupos durante el seguimiento. La incidencia de trombosis del *stent* fue mayor en el grupo de bivalirudina durante todo el de seguimiento, alcanzando significación estadística únicamente en el punto de corte de 6 meses, pero sin valores significativamente más altos a los 30 días o al año de seguimiento (Gráfico 10).

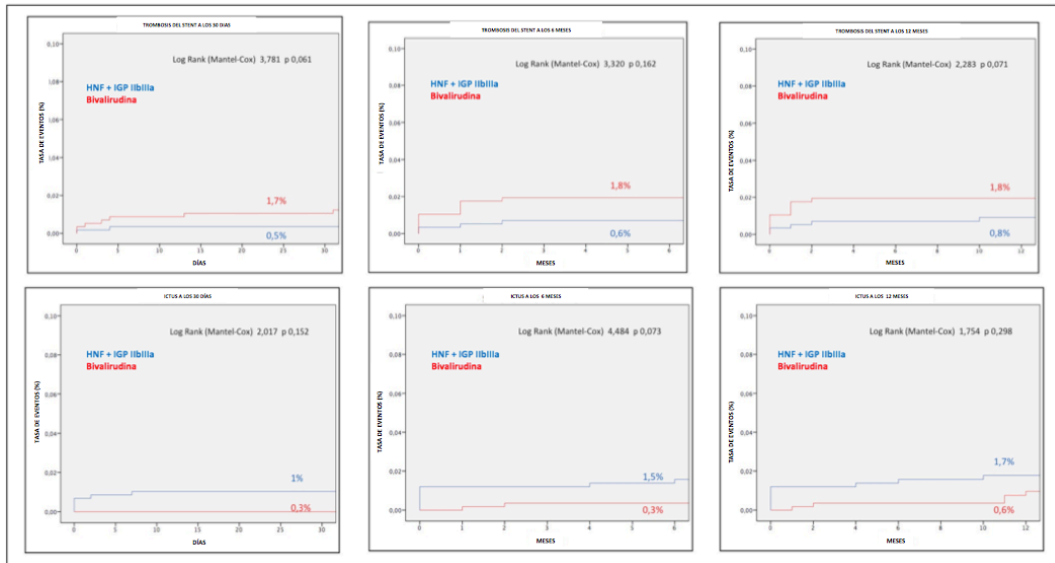


Gráfico 10. Curvas de Kaplan-Meier de trombosis del *stent* ictus a los 30 días, 6 y 12 meses de seguimiento de la cohorte pareada por *propensity score*. Valor de Log Rank a los 30 días, 6 y 12 meses para el evento muerte por cualquier causa. HNF: heparina no fraccionada, IGP IIb/IIIa: Inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa.

Los resultados fueron similares cuando analizamos toda la cohorte, sin diferencias en las tasas de mortalidad por todas las causas, hemorragia y trombosis del *stent*. Aunque la incidencia de accidente cerebrovascular también fueron similares, la muestra más grande dio significancia estadística a las diferencias cuando se compararon grupos en toda la cohorte (Gráficos 10 y 11).

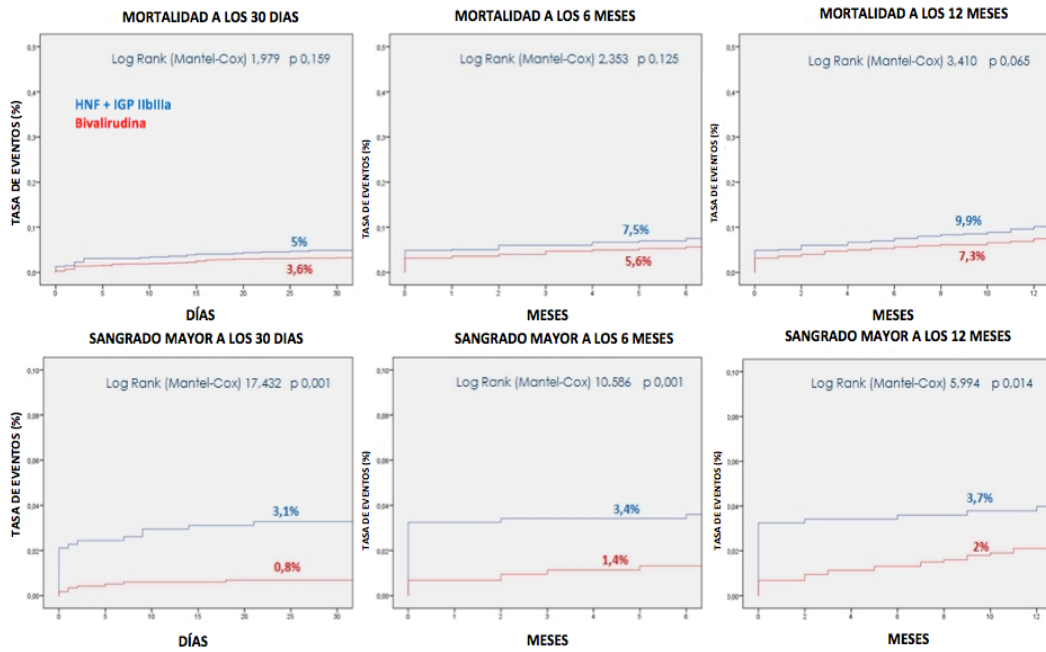


Gráfico 11. Curvas de Kaplan-Meier de mortalidad y sangrado mayor a los 30 días, 6 y 12 meses de seguimiento de la cohorte entera. Valor de Log Rank a los 30 días, 6 y 12 meses para el evento muerte por cualquier causa y sangrado mayor. HNF: heparina no fraccionada, IGP IIbIIIa: Inhibidor de la glicoproteína IIbIIIa

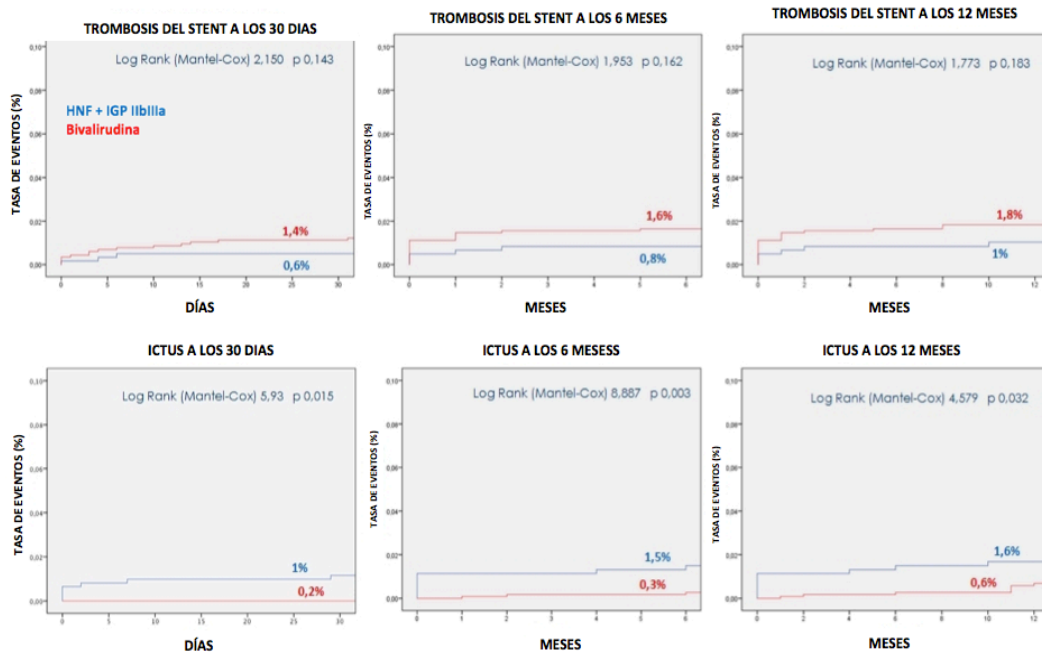


Gráfico 12. Curvas de Kaplan-Meier de trombosis del *stent* ictus a los 30 días, 6 y 12 meses de seguimiento de la cohorte entera. Valor de Log Rank a los 30 días, 6 y 12 meses para el evento muerte por cualquier causa. HNF: heparina no fraccionada, IGP IIBIIIa: Inhibidor de la glicoproteína IIBIIIa.



## V. DISCUSIÓN





## VI. DISCUSIÓN

La ICP es en la actualidad el tratamiento de elección de la enfermedad coronaria mostrando una drástica mejora de los resultados clínicos de estos pacientes, más evidente en pacientes con IAMCEST. Los tratamientos antitrombóticos han contribuido a esta mejora aumentando las tasas de perfusión miocárdica y previniendo las complicaciones trombóticas después de la ICP; sin embargo la elevada complejidad de los pacientes que se presentan con un SCA, por el envejecimiento de la población y la presencia de comorbilidades hacen que el manejo de fármacos antiagregantes y anticoagulantes resulte más complejo y requieran alcanzar un fino equilibrio entre el riesgo trombótico y las complicaciones hemorrágicas.

Es por esto que el tratamiento coadyuvante durante la ICP cobra tanta importancia y se han desarrollado estrategias para alcanzar este equilibrio. La Bivalirudina surge como alternativa a la heparina, siendo el estudio HAS (*Hirulogangioplastystudy*) el primer ensayo clínico aleatorizado que comparó Bivalirudina con heparina(124). Se trató de un estudio multicéntrico que reclutó entre 1993 y 1994 a 4312 pacientes con angina inestable o angina post infarto sometidos a ACTP en los cuales se comparó el uso de Bivalirudina frente a heparina y se evaluó las incidencias de un *endpoint* combinado de muerte, infarto de miocardio y reintervención coronaria así como las incidencias de sangrado.

Este estudio fue publicado en American Heart Journal en 2001 y los autores no observaron diferencias significativas en las incidencia de eventos isquémicos (6,2 vs 7,9%) a los 7días ( $p= 0,039$ ), 90 días ( $p=0,012$ ) y 180 días (0,153). Sin embargo si observaron una disminución significativa de la incidencia de sangrado. (3,5 Vs 9,3%;  $p= <0,001$ .(124)

Nuestro estudio, el CARTAGOMAX, es un estudio prospectivo en el que incluimos a pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio, con y sin elevación de ST, que fueron sometidos a cateterismo cardiaco y recibieron tratamiento anticoagulante con heparina no fraccionada e IGP, comparado con aquellos que recibieron como tratamiento anticoagulante bivalirudina.

En el estudio ACUITY(125) se aleatorizaron 13.819 pacientes con síndrome coronario agudo de riesgo moderado o alto, que a diferencia del CARTAGOMAX,

en el cual solo había dos brazos de tratamiento (HNF + IGP Vs Bivalirudina), se distribuyeron en tres brazos en función de la medicación recibida en el momento del intervencionismo: heparina (no fraccionada o enoxaparina) junto con IGP, bivalirudina junto con IGP, o bivalirudina sola. De los pacientes aleatorizados, a 7.789 se les realizó ICP y se realizó la evaluación a los 30 días (a diferencia del CARTAGOMAX que además de realizar la evaluación a los 30 días también se hizo seguimiento a los 6 y 12 meses.) Las variables estudiadas fueron los eventos adversos de tipo isquémico, *endpoint* compuesto (muerte, IAM, nueva revascularización no electiva por isquemia), sangrados mayores y eventos clínicos netos (isquémicos + hemorrágicos).(109)

Al comparar el tratamiento con bivalirudina + IGP versus heparina + IGP, no encontraron diferencias en aparición de eventos isquémicos, hemorrágicos ni clínicos netos entre los grupos (Compuesto isquemia: 243 pacientes [9%] vs 210 pacientes [8%],  $p=0,16$ ; sangrado mayor: 196 pacientes [8%] vs 174 pacientes [7%],  $p=0,32$ ; eventos clínicos netos: 389 pacientes [15%] vs 341 pacientes [13%],  $p=0,1$ ). Sin embargo, al comparar el grupo de bivalirudina sola frente al grupo de heparina + IGP, se obtuvieron resultados similares en cuanto a eventos isquémicos pero con una menor incidencia de hemorragias mayores en el primer grupo (92 pacientes [4%] vs 174 pacientes [7%],  $RR= 0,52$ , IC 95% 0,4-0,66;  $p<0,000$ ) resultando en una tendencia a mejores eventos clínicos netos (122,125). A pesar de que el diseño del estudio no es igual al nuestro en cuanto al número de brazos de tratamiento, patología incluida, ya que el ACUITY solo incluyó pacientes con SCASEST, al tiempo de seguimiento y a que en el ACUITY no se menciona la vía de acceso del cateterismo, los resultados son concordantes con los observados en el CARTAGOMAX.

Otro amplio estudio que comparó el tratamiento con bivalirudina frente a heparina más IGP, fue el estudio HORIZONS-AMI(126), es un estudio prospectivo *open-label*, aleatorizado, multicéntrico que incluyó pacientes con infarto agudo de miocardio o IAM con elevación persistente de ST (SCACEST), a diferencia de nuestro estudio que incluyó además pacientes con SCASEST, que iban a ser sometidos a angioplastia primaria. Tras estudiar a 3602 pacientes (1802 en el grupo de heparina mas IGP y 1800 en el grupo de Bivalirudina) los autores publicaron en el NEJM en 2008 que la anticoagulación con bivalirudina sola, comparada con heparina más IGP, produjo una reducción de los eventos clínicos

adversos netos a los 30 días (9,2% frente a 12,1%; RR= 0,76; IC 95%: 0,63- 0,92; p = 0,005), debido a una menor incidencia de hemorragia mayor (4,9% vs. 8,3%, RR= 0,60, IC 95%, 0,46-0,77, p<0,001). Estos hallazgos concuerdan con los hallados en el CARTAGOMAX. Los autores encontraron también un aumento del riesgo de trombosis aguda del *stent* (24 horas) en el grupo de bivalirudina, pero no hubo un aumento significativo a los 30 días, al igual que en nuestro estudio. Entre otros hallazgos relevantes de este estudio figuran tasas significativamente más bajas a los 30 días de muerte por causas cardíacas (1,8% frente a 2,9%; RR= 0,62; IC 95%, 0,40-0,95; p = 0,03) y mortalidad por cualquier causa (2,1% vs. 3,1%, RR= 0,66, IC 95%, 0,44 -1,00, p = 0,047). En el *endpoint* de mortalidad, los resultados difieren con los encontrados en el CARTAGOMAX en el que, si bien observamos una incidencia menor de mortalidad por todas las causas (5,1 Vs 3,4%), ésta no fue estadísticamente significativa al mes. Posteriormente, los autores del estudio HORIZONS-AMI, publicaron en la revista Lancet sus resultados finales tras un seguimiento de 3 años, observando que la monoterapia con bivalirudina se acompañó de una incidencia menor de mortalidad por cualquier causa (5,9% frente a 7,7%, RR= 0,75; IC 95% 0,58-0,97; p = 0,03)(127). Aunque el periodo de seguimiento es diferente, (CARTAGOMAX fue de un año), en el CARTAGOMAX también observamos una diferencia significativa en la mortalidad por todas las causas al final del seguimiento (10 vs 5,4%), al igual que en la publicación inicial del HORIZONS-AMI, en el seguimiento a 3 años, los autores observaron menores tasas de reinfarto (6,2% vs 8,2%, RR= 0,76 IC 95% 0,59-0,99 ; p = 0,04) y hemorragia mayor (6,9% frente a 10,5%, RR= 0,64, IC 95% 0,51-0,80; p = 0,0001), sin diferencias significativas en la revascularización del vaso diana inducida por isquemia, la trombosis del *stent* o los eventos adversos compuestos.(127)

Resultados similares se obtuvieron en el estudio EUROMAX(128) en el que se reclutaron un total de 2198 pacientes con diagnóstico de IAM y que fueron aleatorizados durante el transporte sanitario a tratamiento con bivalirudina o heparina (en este último grupo se permitió la asociación de un IGP según criterio del operador). Observaron a los 30 días de seguimiento que el uso de bivalirudina, iniciada durante el transporte sanitario para angioplastia primaria, reduce los eventos de sangrado mayor comparado al uso de heparina asociada a IGP, tanto de rutina como de rescate(5,1% Vs, 7,6% [IGP de rutina] RR= 0,67 e IC

95% 0,46-0,97,  $p = 0,034$ , 9,8% [IGP de rescate]  $RR = 0,52$  y 95 % CI 0,35-0,75,  $p = 0,006$ ), pese a una mayor tasa de trombosis del stent (1,6 vs. 0,6 vs. 0,4%,  $p = 0,09$  y 0,09). Estos estudios son superponibles a los encontrados en el CARTAGOMAX.

En el recientemente publicado estudio BRIGHT(129), se estudió la seguridad y eficacia de la bivalirudina comparada con heparina asociada o no a tirofiban en pacientes con infarto agudo de miocardio sometidos a angioplastia primaria. Acorde con lo citado previamente, se observó un descenso en la aparición de eventos clínicos adversos en los pacientes tratados con bivalirudina, debidos principalmente a una reducción de la incidencia de sangrado, con una incidencia similar trombosis de *stent* en ambos grupos.

Como se observa en la tabla 3, pese a las diferencias demográficas y los diferentes criterios de inclusión, los resultados de CARTAGOMAX coinciden en una reducción de eventos hemorrágicos en los pacientes tratados con bivalirudina frente a los tratados con heparina + IGP, constante en los grandes estudios publicados. Esto influye en la diferencia de mortalidad en ambos grupos en el seguimiento a largo plazo, que alcanza la significación estadística al año de seguimiento a favor de la bivalirudina. La mayor incidencia de mortalidad encontrada en Cartagomax frente al resto, podría explicarse por la mayor edad, y mayor incidencia de diabetes y tabaquismo de los pacientes incluidos.

	ACUITY	HORIZONS-AMI	EUROMAX	BRIGHT	CARTAGOMAX
<b>Publicación (año)</b>	2006	2008	2014	2015	2015
<b>Tipo de estudio</b>	Multicéntrico	Multicéntrico	Multicéntrico	Multicéntrico	Unicéntrico
<b>Población (n)</b>	13819	3602	2198	2194	1800
<b>Mediana de edad (años)</b>	63	59	61	57	67
<b>Acceso radial (%)</b>	¿?	¿?	47,7	78,4	61,6
<b>Infusión de Bivalirudina postprocedimiento (horas)</b>	0	0	4	3	0

	ACUITY	HORIZONS-AMI	EUROMAX	BRIGHT	CARTAGOMAX
Patología	SCASEST	SCACEST	SCACEST	SCACEST-SCASEST	SCACEST-SCASEST
Tiempo de seguimiento	30 días	3 años	30 días	30 días	1 año
Mortalidad con bivalirudina (%)	1,6	2	2,9	1,8	3,6
Sangrado mayor con bivalirudina (%)	3	4,9	2,6	0,5	0,8
Trombosis del stent con bivalirudina (%)	¿?	¿?	1,6	0,6	1,4
Conclusiones	Igual mortalidad, menor sangrado.	menor mortalidad menor sangrado	Igual mortalidad, menor sangrado, mayor trombosis stent.	Igual mortalidad, menor sangrado, igual trombosis stent.	Menor mortalidad, menor sangrado, mayor trombosis stent.

Tabla 6. Estudios comparando Bivalirudina y HNF + IGP IbIIIa. HNF: Heparina no fraccionada. IGP IbIIIa: Inhibidor de la glicoproteína IbIIIa. SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del ST. SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

Los estudios BRIGHT y CARTAGOMAX ofrecen las cifras más bajas de sangrado mayor, lo que se correlaciona directamente con la mayor proporción de pacientes tratados por vía radial. Debido a que la mayor fortaleza de la bivalirudina radica en la disminución del sangrado, en los casos realizados por vía femoral, su uso estaría mayormente recomendado.

Como en el estudio BRIGHT, en nuestro estudio tampoco se ha observado una diferencia significativa en la aparición de trombosis del *stent* al mes de seguimiento, a diferencia de lo que ocurre en el estudio EUROMAX, incluso suspendiendo la bivalirudina al finalizar el procedimiento intervencionista. Este resultado objetiva la seguridad de la bivalirudina y su comodidad de uso, ya que se administra en monoterapia, sin ser necesario medir el tiempo de coagulación activado, y el paciente se traslada sin fluidoterapia tras el procedimiento.

Más recientemente se ha publicado el estudio MATRIX(130). Es el mayor estudio realizado comparando Bivalirudina y heparina en el contexto de

síndrome coronario agudo. Sin embargo, tiene un diseño completamente diferente al utilizado en los estudios comentados previamente así como a nuestro estudio CARTAGOMAX, lo que puede explicar los hallazgos contradictorios.

Se trata de un estudio multicéntrico prospectivo en el cual se aleatorizaron 7.213 pacientes (3.610 a Bivalirudina, 3.603 heparina). A los pacientes del brazo de Bivalirudina se les volvió a aleatorizar para administración o no de perfusión de Bivalirudina post-procedimiento. Se comparó la incidencia de eventos cardiovasculares a los 30 días (muerte, IAM o ictus) y eventos clínicos netos (eventos cardiovasculares o sangrado mayor) y el *endpoint* primario para la administración o no de Bivalirudina postprocedimiento (revascularización del vaso diana urgente, trombosis del stent o eventos clínicos netos).

El estudio MATRIX encontró que la tasa de eventos cardiovasculares adversos mayores no fue significativamente menor con bivalirudina que con heparina (10,3% y 10,9%, respectivamente, RR= 0,94, IC 95%, 0,81-1,09, p = 0,44), ni tampoco la incidencia de eventos clínicos adversos netos (11,2% y 12,4%, respectivamente, RR= 0,89, IC 95%, 0,78-1,03, p= 0,12). La infusión de bivalirudina después de la PCI, en comparación con ninguna infusión, no disminuyó significativamente la incidencia de revascularización urgente del vaso diana, trombosis definitiva del stent o eventos clínicos adversos netos (11,0% y 11,9%, respectivamente, RR= 0,91; IC 95%, 0,74-1,11; p = 0,34). Estos hallazgos no concuerdan con los encontrados en estudios previos ni en el CARTAGOMAX. Es necesario recalcar que en este trabajo la administración de IGP se realizó a discreción del operador y se administró al 25% de los pacientes del grupo de heparina, lo que hace que el brazo de heparina no sea comparable con los de los demás estudios. Llama la atención que a pesar de que la utilización de agentes antiplaquetarios IV como los IGP fue menor, no se observaron más eventos trombolíticos en comparación con el grupo de Bivalirudina y esto puede explicarse por la alta utilización de nuevos antiagregantes, como Prasugrel (13%) y Ticagrelor (23%) lo cual sugiere un esquema terapéutico que prescinde del uso de IGP como recomiendan las guías.

### LIMITACIONES

Las limitaciones del estudio son:

1. El estudio CARTAGOMAX no fue un estudio aleatorizado y, por lo tanto, puede haber una falta de homogeneidad entre los grupos.
2. El número de pacientes incluidos en el estudio limitó su poder estadístico para evaluar las diferencias entre los grupos en eventos muy raros, como la trombosis del *stent*.
3. El estudio no utilizó nuevos agentes antiplaquetarios, como prasugrel o ticagrelor.
4. El análisis estadístico no tuvo en cuenta el tipo de *stent* utilizado en cada grupo, que fue decidido por el operador.
5. El 32% de la población de estudio tenía STEMI y el 68% tenía SCASEST; aunque estas enfermedades tienen una fisiopatología similar, difieren en su pronóstico y respuesta al tratamiento.





## **VI. CONCLUSIONES**



## VI. CONCLUSIONES

1. El tratamiento con Bivalirudina durante la intervención coronaria percutánea de pacientes con síndrome coronario agudo mostró un perfil de seguridad y eficacia mejor que el de la heparina asociado a un inhibidor de la glicoproteína IIbIIIa. El grupo de Bivalirudina tuvo una incidencia menor del evento compuesto por mortalidad por todas las causas y sangrado mayor, principalmente secundario a una disminución en la incidencia de sangrados mayores con menor mortalidad al año de seguimiento.
2. La incidencia de ictus en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con Bivalirudina durante la intervención coronaria percutánea, es estadísticamente similar a la de los pacientes tratados con heparina asociada a inhibidores de la glicoproteína IIbIIIa.
3. La administración de Bivalirudina durante el intervencionismo coronario no se asoció a una incidencia significativamente menor de reinfarto, comparado con los pacientes a los que se les administró heparina asociada a un inhibidor de la glicoproteína IIbIIIa.
4. La incidencia de trombosis del *stent* fue mayor en los pacientes a los que se le administró Bivalirudina, alcanzando la significación estadística a los 6 meses de seguimiento, comparado con la de los pacientes a los que se le administró heparina asociada a un inhibidor de la glicoproteína IIbIIIa.



## **VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berreta JA. Aterosclerosis. Aproximacion a su patogenia. Rev Argent Cardiol. 1994;62(5):465-70.
2. Getz GS, Vesselinovitch D, Wissler RW. A dynamic pathology of arterosclerosis. Am J Med [Internet]. 1969 May [cited 2018 Apr 16];46(5):657-73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4892335>
3. Benditt EP. Implications of the monoclonal character of human atherosclerotic plaques. Am J Pathol [Internet]. 1977 Mar [cited 2018 Apr 16];86(3):693-702. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/842617>
4. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). N Engl J Med [Internet]. 1976 Aug 12 [cited 2018 Apr 16];295(7):369-77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/819830>
5. Gerrity RG. The role of the monocyte in atherogenesis: I. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions. Am J Pathol [Internet]. 1981 May [cited 2018 Apr 16];103(2):181-90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7234961>
6. Ross R F V. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Fuster V, Ross R TE, editor. Atherosclerosis and coronary artery disease. Philadelphia - New York; 1996. p. 441-462.
7. Schwartz CJ, Kelley JL, Nerem RM, Sprague EA, Rozek MM, Valente AJ, et al. Pathophysiology of the atherogenic process. Am J Cardiol [Internet]. 1989 Oct 3 [cited 2018 Jan 30];64(13):23G-30G. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2679027>
8. De Caterina R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. Curr Opin Lipidol [Internet]. 2000 Feb [cited 2018 Jan 30];11(1):9-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10750689>

9. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. Epstein FH, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Jan 14 [cited 2018 Jan 30];340(2):115–26. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199901143400207>
10. Stary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* [Internet]. 1992 [cited 2018 Jan 30];421(4):277–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1413492>
11. Ikari Y, McManus BM, Kenyon J, Schwartz SM. Neonatal intima formation in the human coronary artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 1999 Sep [cited 2018 Jan 30];19(9):2036–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10479643>
12. Guyton JR, Klemp KF. Development of the atherosclerotic core region. Chemical and ultrastructural analysis of microdissected atherosclerotic lesions from human aorta. *Arterioscler Thromb a J Vasc Biol* [Internet]. 1994 Aug [cited 2018 Jan 30];14(8):1305–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8049192>
13. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2000 May [cited 2018 Jan 30];20(5):1262–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10807742>
14. Rabbani R, Topol EJ. Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization. *Cardiovasc Res* [Internet]. 1999 Feb [cited 2018 Jan 30];41(2):402–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10341840>
15. Kaartinen M, Penttilä A, Kovanen PT. Accumulation of activated mast cells in the shoulder region of human coronary atheroma, the predilection site of atheromatous rupture. *Circulation* [Internet]. 1994 Oct [cited 2018 Jan 30];90(4):1669–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7923651>



16. Fernández-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1994 Jun [cited 2018 Jan 30];23(7):1562–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8195515>
17. Mailhac A, Badimon JJ, Fallon JT, Fernández-Ortiz A, Meyer B, Chesebro JH, et al. Effect of an eccentric severe stenosis on fibrin(ogen) deposition on severely damaged vessel wall in arterial thrombosis. Relative contribution of fibrin(ogen) and platelets. *Circulation* [Internet]. 1994 Aug [cited 2018 Jan 30];90(2):988–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8044972>
18. Miller GJ, Bauer KA, Cooper JA, Rosenberg RD. Activation of the coagulant pathway in cigarette smokers. *Thromb Haemost* [Internet]. 1998 Mar [cited 2018 Jan 30];79(3):549–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9531038>
19. Woodward M, Lowe GD, Rumley A, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women. The Scottish Heart Health Study. *Eur Heart J* [Internet]. 1998 Jan [cited 2018 Jan 30];19(1):55–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9503176>
20. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Willich SN, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* [Internet]. 1987 Jun 11 [cited 2018 Jan 30];316(24):1514–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3587281>
21. Conlan MG, Folsom AR, Finch A, Davis CE, Sorlie P, Marcucci G, et al. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Thromb Haemost* [Internet]. 1993 Sep 1 [cited 2018 Jan 30];70(3):380–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8259533>

22. Boers GH, Smals AG, Trijbels FJ, Fowler B, Bakkeren JA, Schoonderwaldt HC, et al. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1985 Sep 19 [cited 2018 Jan 30];313(12):709–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4033695>
23. Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boerwinkle E, et al. Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* [Internet]. 1990 May 24 [cited 2018 Jan 30];322(21):1494–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2139920>
24. Badimon L. et al. Síndromes coronarios agudos. 1999. 32-34 p.
25. Fuster V et A. Cardiopatía isquémica. Cardona; 1997. 9-10 p.
26. Bonow, Mann, Zipes L. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine [Internet]. Elsevier. 2011. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4377-0398-6.00040-8>
27. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2006 May 27 [cited 2018 Jan 30];367(9524):1747–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16731270>
28. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1997 May 24 [cited 2018 Jan 30];349(9064):1498–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9167458>
29. Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, et al. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2018 Jan 30];60(10):1070.e1-1070.e80. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893207751655>
30. OMS. Nota informativa [Internet]. 2007. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html>.

31. Ministerio sanidad y consumo español. Plan de calidad para el sistema nacional de salud. Estrategia de cardiopatía isquémica del SNS. 2006.
32. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Documento de consenso de expertos. Tercera definición universal del infarto de miocardio. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2018 Jan 30];66(2):132.e1-132.e15. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893212006768>
33. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, et al. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial Investigators. *Circulation* [Internet]. 2000 Sep 5 [cited 2018 Jan 30];102(10):1101–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10973837>
34. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med* [Internet]. 2006 Jul 10 [cited 2018 Jan 30];166(13):1391–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16832004>
35. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GBJ, Feit F, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation* [Internet]. 2011 Sep 27 [cited 2018 Jan 30];124(13):1414–25. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026542>
36. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* [Internet]. 2010 Sep 2 [cited 2018 Jan 30];31(18):2197–204. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehq251>

37. Apple FS, Collinson PO, IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2018 Jan 30];58(1):54–61. Available from: <http://www.clinchem.org/cgi/doi/10.1373/clinchem.2011.165795>
38. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* [Internet]. 2012 Sep [cited 2018 Jan 30];33(18):2252–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22723599>
39. Antman E. Infarto de miocardio con elevación del ST: Anatomía patológica, fisiopatología y manifestaciones clínicas. In: Bonow, Mann, Zipes L, editor. *Braunwald's Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 9th ed. Elsevier; 2013. p. 1099–122.
40. Cannon CBE. Angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del ST. In: Bonow, Mann, Zipes L, editor. *Braunwald's Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 2013. p. 1192.
41. Antman E. Infarto de miocardio con elevación de ST: anatomíapatológica, fisiopatología y manifestaciones clínicas. In: Bonow, Mann, Zipes L, editor. *Braunwald's Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 8th ed. Elsevier; 2009. p. 1207–32.
42. Tillett WS, Garner RL. THE FIBRINOLYTIC ACTIVITY OF HEMOLYTIC STREPTOCOCCI. *J Exp Med* [Internet]. 1933 Sep 30 [cited 2018 Jan 30];58(4):485–502. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19870210>
43. FLETCHER AP, ALKJAERSIG N, SMYRNIOTIS FE, SHERRY S. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy. *Trans Assoc Am Physicians* [Internet]. 1958 [cited 2018 Jan 30];71:287–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13603526>

44. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1988 Aug 13 [cited 2018 Jan 30];2(8607):349–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2899772>
45. Rijken DC, Collen D. Purification and characterization of the plasminogen activator secreted by human melanoma cells in culture. *J Biol Chem* [Internet]. 1981 Jul 10 [cited 2018 Jan 30];256(13):7035–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6787058>
46. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O’Keefe J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Mar 11 [cited 2018 Jan 30];328(10):673–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433725>
47. Maroo A, Topol EJ. The early history and development of thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2004 Nov [cited 2018 Jan 30];2(11):1867–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15550011>
48. Jorge Carlos Trainini. Pedro Cossio. El Premio Nobel que no fue. Grupo editorial Lumen, editor. Buenos Aires-Argentina; 2007. 160 p.
49. SONES FM, SHIREY EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* [Internet]. 1962 Jul [cited 2018 Jan 30];31:735–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13915182>
50. Judkins MP. Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology* [Internet]. 1967 Nov [cited 2018 Jan 30];89(5):815–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6048074>
51. Hurst JW. The first coronary angioplasty as described by Andreas Gruentzig. *Am J Cardiol* [Internet]. 1986 Jan 1 [cited 2018 Jan 30];57(1):185–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2934967>

52. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* [Internet]. 1979 Jul 12 [cited 2018 Jan 30];301(2):61–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/449946>
53. O'Neill W, Timmis GC, Bourdillon PD, Lai P, Ganghadarhan V, Walton J, et al. A prospective randomized clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 1986 Mar 27 [cited 2018 Jan 30];314(13):812–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2936956>
54. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, McCallister BD, Gura GM, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* [Internet]. 1983 Nov [cited 2018 Jan 30];106(5 Pt 1):965–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6227225>
55. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2014 Dec 23 [cited 2018 Jan 30];130(25):2354–94. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIR.000000000000133>
56. Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom Lundqvist C, A. Borger M, et al. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2018 Jan 30];66(1):53.e1-53.e46. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893212006355>
57. Borzak S, Cannon CP, Kraft PL, Douthat L, Becker RC, Palmeri ST, et al. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 Investigators. Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia. *Am J Cardiol* [Internet]. 1998 Mar 15 [cited 2018 Jan 30];81(6):678–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9527073>

58. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* [Internet]. 1988 Oct 14 [cited 2018 Jan 30];260(14):2088–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2901501>
59. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome--a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013 Sep 30 [cited 2018 Jan 30];168(2):915–21. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527312014258>
60. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute  $\beta$ -blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDR(®). *Am Heart J* [Internet]. 2011 May [cited 2018 Jan 30];161(5):864–70. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870311000767>
61. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpeggiani C, Biagini A, L'abbate A, et al. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: A randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol*. 1986;57(11):899–906.
62. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand J-P, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Sep 2 [cited 2018 Jan 30];363(10):930–42. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0909475>
63. Savi P, Labouret C, Delesque N, Guette F, Lupker J, Herbert JM. P2y(12), a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2001 May 4 [cited 2018 Jan 30];283(2):379–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11327712>

64. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2001 Aug 18 [cited 2018 Jan 30];358(9281):527–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11520521>
65. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, Gori AM, Migliorini A, Giusti B, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA* [Internet]. 2011 Sep 21 [cited 2018 Jan 30];306(11):1215–23. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2011.1332>
66. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Nov 15 [cited 2018 Jan 30];357(20):2001–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17982182>
67. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* [Internet]. 2009 Dec 22 [cited 2018 Jan 30];120(25):2577–85. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912550>
68. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Sep 10 [cited 2018 Jan 30];361(11):1045–57. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0904327>



69. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Aug 14 [cited 2018 Jan 30];35(31):2083–93. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehu160>
70. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2000 Jun 3 [cited 2018 Jan 30];355(9219):1936–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10859038>
71. Hassan, Flaker, Feutz, Petroski, Smith. Improved Anticoagulation with a Weight-Adjusted Heparin Nomogram in Patients with Acute Coronary Syndromes: A Randomized Trial. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 1995 [cited 2018 Jan 30];2(3):245–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10608031>
72. Gore JM, Spencer FA, Gurfinkel EP, López-Sendón J, Steg PG, Granger CB, et al. Thrombocytopenia in patients with an acute coronary syndrome (from the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol* [Internet]. 2009 Jan 15 [cited 2018 Jan 30];103(2):175–80. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914908015154>
73. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, Van de Werf F, Menown IB, Goodman SG, et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J* [Internet]. 2007 Sep [cited 2018 Jan 30];28(17):2077–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17600038>

74. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Apr 6 [cited 2018 Jan 30];354(14):1464–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16537663>
75. Szummer K, Oldgren J, Lindhagen L, Carrero JJ, Evans M, Spaak J, et al. Association between the use of fondaparinux vs low-molecular-weight heparin and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* [Internet]. 2015 Feb 17 [cited 2018 Jan 30];313(7):707–16. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.517>
76. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Thérioux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* [Internet]. 1999 Jun 29 [cited 2018 Jan 30];99(25):3227–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10385495>
77. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Apr 8 [cited 2018 Jan 30];350(15):1495–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15007110>
78. Pfeffer MA, McMurray JJ V, Velazquez EJ, Rouleau J-L, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Nov 13 [cited 2018 Jan 30];349(20):1893–906. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14610160>
79. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2001 May 5 [cited 2018 Jan 30];357(9266):1385–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11356434>

80. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, et al.  $\beta$ -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* [Internet]. 2012 Oct 3 [cited 2018 Jan 31];308(13):1340–9. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.12559>
81. Zannad F, McMurray JJ V, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Jan 6 [cited 2018 Jan 30];364(1):11–21. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1009492>
82. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Sep 2 [cited 2018 Jan 30];341(10):709–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10471456>
83. SODI-PALLARES D, BISTENI A, MEDRANO GA, TESTELLI MR, DE MICHELI A. The polarizing treatment of acute myocardial infarction. Possibility of its use in other cardiovascular conditions. *Dis Chest* [Internet]. 1963 Apr [cited 2018 Jul 26];43:424–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13993178>
84. Sociedad Española de Cardiología. E, Maceira González A. *Revista española de cardiología*. [Internet]. Vol. 51, *Revista Española de Cardiología*. Elsevier Doyma; 2002 [cited 2018 Jul 26]. 720-726 p. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es/la-terapia-con-glucosa-insulina-potasio-reduce/articulo/342/>
85. Mårtensson S, Gyrd-Hansen D, Prescott E, Andersen PK, Zwisler A-DO, Osler M. Trends in time to invasive examination and treatment from 2001 to 2009 in patients admitted first time with non-ST elevation myocardial infarction or unstable angina in Denmark. *BMJ Open* [Internet]. 2014 Jan 9 [cited 2018 Jan 30];4(1):e004052. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2013-004052>

86. Fukui T, Tabata M, Morita S, Takanashi S. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2013 Jun [cited 2018 Jan 30];145(6):1577–83, 1583.e1. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022522312005831>
87. Pompa J. Intervenciones coronarias percutáneas y valvulares. In: Bonow, Mann, Zipes L, editor. *Braunwald's Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 8th ed. Elsevier; 2009. p. 1419–56.
88. Diego A. Manual de hemodinámica e intervencionismo coronario. Pilso, editor. 2008. 179-205 p.
89. Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Jun 6 [cited 2018 Jan 30];346(23):1773–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050336>
90. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2006 Oct 3 [cited 2018 Jan 30];48(7):1319–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010789>
91. Boersma E, Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* [Internet]. 2006 Apr [cited 2018 Jan 30];27(7):779–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16513663>
92. Vicente, T. Jiménez, C. Cerdán, F. De la Torre, I. Morón-Nozaleda, MD. Herreros J. Monitorización de pacientes para la detección de patologías cardiacas en tiempo real. In: *XXIII Congreso de la Sociedad Española de Investigaciones Quirúrgicas*. Madrid; 2017.

93. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2018 Jan 30];68(12):1125.e1-1125.e64. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893215005928>
94. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KAA, Goodman SG, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. Hernandez A V., editor. *PLoS One* [Internet]. 2009 Nov 23 [cited 2018 Jan 30];4(11):e7947. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0007947>
95. de Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* [Internet]. 2005 May [cited 2018 Jan 30];26(9):865–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15764619>
96. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong Y-H, Kozinski M, et al. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2013 Feb 19 [cited 2018 Jan 30];158(4):261–70. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00006>
97. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand J-P, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 May 21 [cited 2018 Jan 30];360(21):2165–75. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0807986>
98. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2010 Oct 26 [cited 2018 Jan 30];122(17):1756–76. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIR.0b013e3181ec61df>

99. Fox KAA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JGP, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2018 Jan 30];55(22):2435–45. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109710009940>
100. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2003 May 20 [cited 2018 Jan 30];138(10):777–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12755549>
101. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, et al. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2012 Mar [cited 2018 Jan 30];5(3):323–30. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936879812000714>
102. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2018 Jan 30];35(37):2541–619. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehu278>
103. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2013 Nov 23 [cited 2018 Jan 30];382(9906):1714–22. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613617201>

104. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2007 Feb 24 [cited 2018 Jan 30];369(9562):667–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17321312>
105. Byrne RA, Kastrati A, Kufner S, Massberg S, Birkmeier KA, Laugwitz K-L, et al. Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial. *Eur Heart J* [Internet]. 2009 Oct 2 [cited 2018 Jan 30];30(20):2441–9. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehp352>
106. Planer D, Smits PC, Kereiakes DJ, Kedhi E, Fahy M, Xu K, et al. Comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with acute and stable coronary syndromes: pooled results from the SPIRIT (A Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) and COMPARE (A Trial of Everolimus-Eluting Stents and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice) Trials. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2011 Oct [cited 2018 Jan 30];4(10):1104–15. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936879811005784>
107. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 1996 Sep 11 [cited 2018 Jan 30];276(10):811–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8769591>
108. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* [Internet]. 2004 Jul 7 [cited 2018 Jan 30];292(1):45–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15238590>

109. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Nov 23 [cited 2018 Jan 30];355(21):2203–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124018>
110. Kastrati A, Neumann F-J, Schulz S, Massberg S, Byrne RA, Ferenc M, et al. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Nov 24 [cited 2018 Jan 30];365(21):1980–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1109596>
111. Kastrati A, Neumann F-J, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Büttner HJ, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Aug 14 [cited 2018 Jan 30];359(7):688–96. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0802944>
112. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet J-P, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* [Internet]. 2011 Dec [cited 2018 Jan 30];32(23):2922–32. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehr373>
113. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J* [Internet]. 2002 Sep [cited 2018 Jan 30];23(18):1441–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12208224>
114. Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health* [Internet]. [cited 2018 Jan 30];10(5):326–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888097>
115. Sorenson C, Etal. How can the impact of health technology assessments be enhanced? *World Heal Organ Policy Br* [Internet]. 2008; Available from: [http://www.euro.who.int/document/hsm/2\\_hsc08\\_epb\\_5.pdf](http://www.euro.who.int/document/hsm/2_hsc08_epb_5.pdf)



116. ABPI. The Vision for Real World Data – Harnessing the Opportunities in the UK Demonstrating Value with Real World Data. *Bus Horiz* quarterly [Internet]. 2011;(12):35–9. Available from: <https://www.uschamberfoundation.org/sites/default/files/Pfizer Article.pdf>
117. ABPI. Guidance Demonstrating Value with Real World Data: A practical guide. 2011;(May). Available from: <http://www.abpi.org.uk/our-work/library/guidelines/Documents/2011-06-13 ABPI guidance - Demonstrating value with real world data.pdf>
118. CMS. Guidance for the Public, Industry, and CMS Staff National Coverage Determinations with Data Collection as a Condition of Coverage: Coverage with Evidence Development. 2006;(410). Available from: [http://www.cms.hhs.gov/center/coverage.asp%5Cnhttp://www.cms.hhs.gov/InfoExchange/06\\_contactus.asp#TopOfPage](http://www.cms.hhs.gov/center/coverage.asp%5Cnhttp://www.cms.hhs.gov/InfoExchange/06_contactus.asp#TopOfPage).
119. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2005 Apr [cited 2018 Jan 30];58(4):323–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15862718>
120. Suissa S, Garbe E. Primer: administrative health databases in observational studies of drug effects--advantages and disadvantages. *Nat Clin Pract Rheumatol* [Internet]. 2007 Dec [cited 2018 Jan 30];3(12):725–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18037932>
121. Tejedor ED. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Vol. 3, sociedad española de Neurología. 2009.
122. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, et al. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA* [Internet]. 2007 Dec 5 [cited 2018 Mar 5];298(21):2497–506. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18056903>

123. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* [Internet]. 1967 Oct [cited 2018 Aug 1];20(4):457–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6059183>
124. Bittl JA, Chaitman BR, Feit F, Kimball W, Topol EJ. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: Final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J* [Internet]. 2001 Dec [cited 2018 Mar 5];142(6):952–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11717596>
125. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Nov 23 [cited 2018 Mar 5];355(21):2203–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124018>
126. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 May 22 [cited 2018 Mar 5];358(21):2218–30. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0708191>
127. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2011 Jun 25 [cited 2018 Mar 5];377(9784):2193–204. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611607642>
128. Zeymer U, van 't Hof A, Adgey J, Nibbe L, Clemmensen P, Cavallini C, et al. Bivalirudin is superior to heparins alone with bailout GP IIb/IIIa inhibitors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction transported emergently for primary percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the EUROMAX trial. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Sep 21 [cited 2018 Mar 5];35(36):2460–7. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehu214>

129. Han Y, Guo J, Zheng Y, Zang H, Su X, Wang Y, et al. Bivalirudin vs heparin with or without tirofiban during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the BRIGHT randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2015 Apr 7 [cited 2018 Mar 5];313(13):1336–46. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.2323>
130. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Rothenbühler M, Gagnor A, Calabrò P, et al. Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Sep 10 [cited 2018 Mar 5];373(11):997–1009. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1507854>



# **ANEXOS**



## ANEXO 1.



Cartagena, 14 de enero de 2015

La **Comisión de Investigación del Área 2 de Salud** ha revisado la documentación correspondiente al Trabajo de Investigación, presentado por D. José Domingo Cascón Pérez, Coordinado Cardiología Intervencionista del Hospital General Universitario Santa Lucía, titulado:

**"ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE HEPARINA±GPIIIB/III VS BIVALIRUDINA (ANGIOMAX®) EN EL INTERVENCIONISMO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN CARTAGENA. ESTUDIO "CARTAGOMAX"**

Tras su revisión atenta se ha acordado la siguiente valoración del proyecto:

- a) No existe ninguna objeción para la realización del citado Trabajo.

P.A. Laly Gómez Sannicolás  
(Secretaria de la CIA)



Fdo.: Pablo Conesa Zamora

Presidente de la Comisión de Investigación

Reg. 14-20 Comisión Investigación



Hospital General Universitario  
Santa Lucía

C/ Mezquita s/n, Paraje los Arcos  
Barrio de Santa Lucía, 30202 - Cartagena - Murcia

**ANEXO 2.***Hoja de recolección de datos estudio "Cartagomax"*

Nombre : Apellidos: Sexo:  
 No.\_Historia: Telefono: Fecha cateterismo:  
 Edad: Peso: Talla: IMC:

**Factores de riesgo**

Dislipemia: HTA: Diabetes: Tabaquismo:  
 A. Familiares: Obesidad: EPOC : IRC: ACV:  
 Arteropatía periférica: Uso de cocaína:

**Datos analíticos y ecocardiográficos**

Troponinas elevadas: Hemoglobina:  
 Plaquetas: Aclaramiento creatinina: Fracción de eyección:

**Datos del cateterismo**

Vía de acceso Tipo de cierre:  
 No. Vasos enfermos: No. Vasos tratados: No. Stents implantados:  
 Contraste: Complicaciones: Tipo complicación:

**Tratamiento coadyuvante**

Bivalirudina: Intravenosa: Intracoronaria:  
 Heparina no fraccionada:  
 Abciximab: Intravenosa: Intracoronaria:  
 Eptifibatide: Intravenosa: Intracoronaria:

**Seguimiento**

Exitus: Fecha exitus:  
 Sangrado\_mayor: Fecha sangrado: Tipo\_sangrado:  
 Reinfarto: Fecha\_reinfarto:  
 Trombosis: Fecha\_trombosis:  
 Ictus: Fecha ictus:  
 Tiempo de seguimiento:



## ANEXO 3.

*Consentimiento informado*

Estimado Sr./Sra:

Su médico le ha comunicado que una de sus arterias coronarias presenta una estenosis o una oclusión que impide que su corazón tenga una circulación sanguínea adecuada. Su médico Considera que esta arteria debe tratarse y que el tratamiento adecuado es un procedimiento invasivo que contempla la colocación de un dispositivo intravascular para mantener abierta la arteria.

El grupo de investigación del servicio de hemodinámica se encuentra desarrollando el estudio titulado: *Seguridad y eficacia de la bivalirudina frente a heparina mas inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en el intervencionismo del síndrome coronario agudo en el mundo real. Estudio Cartagomax.*

Para el desarrollo de este estudio los pacientes con síndrome coronario agudo como es su caso, se repartirán en dos grupos dependiendo del tratamiento anticoagulante administrado durante el cateterismo. Ambos esquemas de tratamiento están aprobados para su uso en este contexto y su eficacia y seguridad han sido probados en múltiples estudios epidemiológicos, por lo cual no se está probando ningún tratamiento nuevo y en cualquiera de los dos casos se estaría tratando su caso según las guías de la sociedad Europea y Española de cardiología. El objetivo del estudio es hacer un seguimiento clínico de los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea que permitan establecer algunas ventajas no descritas de un tratamiento frente a otro.

El grupo investigador, dirigidos por el Dr. Derek Dau Villarreal recopilará datos de la historia clínica de los pacientes incluidos en este estudio con el objeto de realizar un adecuado seguimiento.

El respeto a la confidencialidad es primordial para el grupo. En el tratamiento (recopilación y análisis) de datos sobre el material médico se siguen las mismas pautas que en el de datos de carácter personal, de conformidad con la legislación

Europea y nacional (en España, la ley orgánica 15/1999, de 13 de Dic. De protección de datos de carácter personal).

Los datos obtenidos los analizará el grupo de investigación de la unidad de hemodinámica y podrán comunicarse respetando siempre su anonimato en publicaciones de artículos científicos. Podrá solicitar que se rectifique cualquier información que se a errónea, solicitar información en cuanto a su tratamiento.

Ha leído la información contenida en el presente formulario de consentimiento (o se la han leído) y ha entendido el contenido de la misma y accede a participar en el estudio anteriormente explicado.

_____	_____
__/__/____	
Nombre del paciente	Firma Fecha

_____	_____
__/__/____	
Nombre del Médico	Firma Fecha