



# REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

ISSN 0034-7000

[www.sac.org.ar](http://www.sac.org.ar)

**VOL 83 SUPLEMENTO 4  
OCTUBRE 2015**

## **Consenso de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del segmento ST**

**Consenso de la  
Sociedad Argentina de Cardiología**



# REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

## COMITÉ EDITOR

### Director

HERNÁN C. DOVAL  
Hospital Italiano de Buenos Aires

### Director Adjunto

RAÚL BORRACCI  
Universidad Austral

### Editor Consultor

CARLOS D. TAJER  
Hospital El Cruce

### Directores Asociados

JORGE LOWENSTEIN  
Cardiodiagnóstico Investigaciones  
Médicas de Buenos Aires

LUCIANO LUCAS  
Hospital Italiano de Buenos Aires  
HORACIO POMÉS IPARRAGUIRRE  
IMECC / Clínica Independencia

JORGE TRAININI  
Hospital Presidente Perón  
JORGE THIERER  
CEMIC

### Delegado por la SAC

ADRIÁN CHARASK  
Clínica Bazterrica/Clínica Santa Isabel

### Editor de Ciencias básicas

MARTÍN DONATO  
Universidad de Buenos Aires

### Vocales

ANÍBAL ARIAS  
Hospital Italiano de Buenos Aires

DARIO DI TORO  
Hospital Gral de Agudos

Dr. Cosme Argerich

MÓNICA DÍAZ  
Hospital Pirovano

ALBERTO FERNÁNDEZ  
Sanatorio Modelo de Quilmes

RICARDO LEVIN  
Universidad de Vanderbilt / Universidad

Abierta Interamericana

JULIO MANUEL LEWKOWICZ  
Sanatorio Güemes

RICARDO SARMIENTO  
Htal. Gral de Agudos Dr. Cosme Argerich

### Consultor en Estadística

JAVIER MARIANI

### Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING

MARIELA ROMANO

## COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)

GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)

JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

## COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)  
University of Perugia School of Medicine, Perugia

ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU.)  
Masonic Medical Research Laboratory

BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU.)  
Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of

Medicine

BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)

Queen's University, Kingston

BAZÁN, MANUEL (CUBA)

INCOB, La Habana

BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)

Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital

Clinic, University of Barcelona, Barcelona

CAMM, JOHN (GRAN BRETAÑA)

British Heart Foundation, St. George's University of

London

CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)

Pompidou Hospital, University of Paris Descartes,

Paris

DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU.)

UCSD Medical Center, San Diego, California

DI CARLI, MARCELO (EE.UU.)

Harvard Medical School, Boston, MA

EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU.)

Lankenau Medical Center, Medical Science Building,

Wynnewood, PA

FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU.)

Indiana University School of Medicine, Indianapolis

FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)

University of Alberta, Edmonton, Alberta

FERRARIO, CARLOS (EE.UU.)

Wake Forest University School of Medicine, Winston-

Salem

FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)

Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust and

Imperial College London

FUSTER, VALENTIN (EE.UU.)

The Mount Sinai Medical Center, New York

HERREROS, JESÚS (ESPAÑA)

Department of Cardiovascular Surgery, Valdecilla

University Hospital, Santander

JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)

Department of Cardiology, A Coruña University

Hospital, La Coruña

KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)

St George's University of London, Cardiovascular

Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London

KHANDERIA, BIJOY (EE.UU.)

Aurora Cardiovascular Services

KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU.)

Duke University Medical Center, Durham

LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)

Hospital Universitario La Paz, Instituto de

Investigación La Paz, Madrid

LUSCHER, THOMAS (SUÍZA)

European Heart Journal, Zurich Heart House, Zurich,

Switzerland

MARZILLI, MARIO (ITALIA)

Cardiothoracic Department, Division of Cardiology,

University Hospital of Pisa

MAURER, GERALD (AUSTRIA)

Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I,

Christian-Doppler-Klinik, Salzburg

MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)

Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig

MOSS, ARTHUR (EE.UU.)

University of Rochester Medical Center, New York

NANDA, NAVIN (EE.UU.)

University of Alabama at Birmingham, Birmingham

NILSEN, DENNIS (NORUEGA)

Department of Cardiology, Stavanger University

Hospital, Stavanger

NOVITZKY, DIMITRI (EE.UU.)

James A Haley Veterans Hospital and the University

of South Florida, Tampa, Florida

PALACIOS, IGOR (EE.UU.)

Massachusetts General Hospital

PANZA, JULIO (EE.UU.)

MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC

PICANO, EUGENIO (ITALIA)

Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa

PINSKI, SERGIO (EE.UU.)

Cleveland Clinic Florida

RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)

Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen

SICOURI, SERGE (EE.UU.)

Masonic Medical Research Laboratory, Utica

STOLF, NOEDIR (BRASIL)

Discipline of Cardiovascular Surgery at Faculty of

Medicine of University of São Paulo

THEROUX, PIERRE (CANADÁ)

University of Toronto, Ontario

TOGNONI, GIANNI (ITALIA)

Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti

VENTURA, HÉCTOR (EE.UU.)

Ochsner Clinical School-The University of

Queensland School of Medicine, New Orleans

WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)

University of Calgary, Calgary, Alberta

ZANCHETTI, ALBERTO (ITALIA)

Università di Milano, Milan

ZIPES, DOUGLAS (EE.UU.)

Indiana University School of Medicine, Indianapolis

## SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

## COMISIÓN DIRECTIVA

### Presidente

DR. GUILLERMO FÁBREGUES

### Vicepresidente 1°

DR. DANIEL BERROCAL

### Vicepresidente 2°

DR. ALBERTO CACCAVO

### Secretario

DR. ADRIAN A. CHARASK

### Tesorero

DR. GASTÓN ALBINA

### Prosecretario

DRA. MARÍA I. SOSA LIPRANDI

### Protesorero

DR. CLAUDIO R. MAJUL

### Vocales Titulares

DR. ANA M. SCHROH

DR. DRA. MARÍA A. ELIZARI

DRA. CARINA E. GENNA

DRA. SANDRA SWIESZKOWSKI

### Vocal Suplentes

DR. CLAUDIO E. LÓPEZ

DR. MARIANO L. FALCONI

DR. RICARDO A. VILLARREAL

DR. EDUARDO MOREYRA (h)

### Presidente Anterior

Dr. CARLOS D. TAJER

## Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 ISSN versión electrónica 1850-3748 - Registro de la Propiedad Intelectual N° 5214196

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

## VOL 83 CONSENSO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST / 2015

### Dirección Científica y Administración

Azcúenaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar

Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

Administrador Néstor F. Sarría - Corrección de estilo Leonor M. Lamas

### Producción gráfica y editorial e imprenta

Estudio Sigma S.R.L.: J. E. Uriburu 1252 - 8° F - (1114) Buenos Aires / Tel.: 4824-9431 / 4821-2702

e-mail: estsigma@gmail.com / web site: www.estudiosigma.com.ar

Suscripción Anual: \$ 1000 - Exterior: 300 dólares



**VOL 83 SUPLEMENTO 4  
OCTUBRE 2015**

---

**CONSENSO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO  
CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST  
CONSENSO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA**

---

**Director**

Carlos D. Tajer<sup>MTSAC</sup>

**Coordinador General**

Adrián Charask<sup>MTSAC</sup>

**Secretarios**

Yanina Castillo Costa<sup>MTSAC</sup>

Laura Antonietti<sup>MTSAC</sup>

Ricardo Geronazzo<sup>MTSAC</sup>

**Comité de Redacción**

Jorge Allín<sup>MTSAC</sup>

Daniel Berrocal<sup>MTSAC</sup>

Alejandra Bibiani Rubilar

Alfonsina Candiello

Daniel Cragnoilino<sup>MTSAC</sup>

Ernesto Duronto<sup>MTSAC</sup>

Miguel González<sup>MTSAC</sup>

Carlos Labadet<sup>MTSAC</sup>

Jorge Lax<sup>MTSAC</sup>

Víctor Mauro<sup>MTSAC</sup>

Horacio Pomés Iparraguirre<sup>MTSAC</sup>

Diego Pérez de Arenaza<sup>MTSAC</sup>

Alfredo Piombo<sup>MTSAC</sup>

Antonio Pocovi<sup>MTSAC</sup>

**Comité Asesor**

Carlos Barrero<sup>MTSAC</sup>

Jorge Belardi<sup>MTSAC</sup>

Juan Gagliardi<sup>MTSAC</sup>

Oswaldo Masoli<sup>MTSAC</sup>

José Luis Navarro Estrada<sup>MTSAC</sup>



# Índice

---

Introducción, 1
Nomenclatura, 1
Clase de recomendación, 1
Nivel de evidencia, 1
Organización y propósito, 1
Definición de área de interés del Consenso, 2
Epidemiología, 2
Organización del sistema de atención para la detección temprana y tratamiento oportuno del infarto con ST elevado, 2
Logística de atención prehospitalaria, 2
Tiempos de retraso al tratamiento, 2
Sistema médico de urgencias, 3
Redes de atención, 3
Tabla 1. Recomendación para la terapéutica de reperfusión, 4
Tabla 2. Recomendaciones para la evaluación inicial, tratamiento prehospitalario y derivación orientados a redes de atención, 5
Figura 1. Algoritmo para estrategias de reperfusión, 6
Angioplastia coronaria, 7
Angioplastia primaria, 7
Angioplastia con <i>stents</i> , 7
Tabla 3. Recomendaciones para angioplastia primaria, 8
Fibrinolíticos, 8
Elección del fibrinolítico, 8
Recomendaciones, 9
Tabla 4. Recomendaciones para el uso de fibrinolíticos, 9
Contraindicaciones para tratamiento fibrinolítico, 9
Tabla 5. Contraindicaciones del tratamiento fibrinolítico en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, 10
Trombólisis prehospitalaria, 10
Trombólisis prehospitalaria en comparación con angioplastia primaria, 10
Trombólisis en el sitio de derivación comparado con traslado para angioplastia primaria, 11
Tabla 6. Recomendaciones para trombólisis prehospitalaria o en centros de baja complejidad sin acceso a angioplastia primaria, 11
Angioplastia de rescate, 11
Tabla 7. Recomendación para angioplastia de rescate, 12
Angioplastia facilitada, 12
Tabla 8. Recomendación para angioplastia facilitada, 12
Estrategia farmacoinvasiva, 12
Metaanálisis de estudios de estrategia farmacoinvasiva comparada con la estrategia guiada por la evolución clínica, 13
Estrategia farmacoinvasiva <i>versus</i> angioplastia primaria: estudio STREAM, 13
Conclusiones sobre estrategia farmacoinvasiva, 14
Tabla 9. Recomendaciones para la estrategia farmacoinvasiva, 14
Revascularización del vaso responsable <i>versus</i> revascularización completa (en el momento - en etapas), 14
Tabla 10. Recomendaciones para revascularización del vaso no responsable del infarto, 15
Intervenciones en etapa subaguda/tardía, 15
Shock cardiogénico, 15
Aspectos técnicos y procedimientos durante la angioplastia, 16
Vía de acceso, 16
Dispositivos de aspiración manual del trombo, 16
Anticoagulación durante la angioplastia, 16
Prevención del fenómeno de <i>no-reflow</i> , 17

- Tabla 11. Recomendaciones sobre abordaje, tipos de *stent* y medicación coadyuvante en la angioplastia primaria, 17
- Terapéutica antiagregante plaquetaria, 18
  - Aspirina, 18
    - Dosis altas *versus* bajas de aspirina ante la indicación de angioplastia en el infarto, 18
  - Clopidogrel, 18
    - Dosis de clopidogrel, 19
  - Prasugrel, 19
  - Ticagrelor, 20
- Tabla 12. Recomendaciones de tratamiento antiagregante en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, 20
- Tratamiento con doble antiagregación a largo plazo, 21
  - Análisis global de las evidencias acerca del uso de doble antiagregación a largo plazo en el infarto agudo de miocardio, 22
- Tabla 13. Recomendaciones para el uso de antiagregantes, 23
- Antiglicoproteínas IIb/IIIa, 23
  - Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en la era de la doble antiagregación oral, 24
  - Administración intracoronaria de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, 24
  - Recomendaciones, 24
- Tratamiento anticoagulante, 24
  - Heparina, 24
    - Asociación de heparinas al tratamiento trombolítico, 24
    - Heparina no fraccionada con estreptoquinasa, 24
    - Heparinas de bajo peso molecular con estreptoquinasa, 25
    - Heparina con drogas fibrínoespecíficas, 25
  - Heparinas de bajo peso molecular con agentes fibrínoespecíficos, 25
  - Fondaparinux, 25
  - Bivalirudina, 26
    - Bivalirudina en comparación con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, 26
    - Bivalirudina *versus* heparina no fraccionada en pacientes con angioplastia primaria, 26
  - Heparinas en no reperfundidos, 26
- Anticoagulación en prevención secundaria, 27
  - Warfarina, 27
    - Nuevos anticoagulantes orales, 27
- Tabla 14. Recomendaciones de anticoagulación, 28
- Tabla 15. Recomendaciones para el uso de betabloqueantes, 29
- Tabla 16. Recomendaciones para el uso de bloqueantes cálcicos, 29
- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina II, 29
  - Comparación con antagonistas del receptor de angiotensina II, 29
  - Contraindicaciones, 30
  - Tabla 17. Recomendaciones para indicación de IECA/ARA II, 30
- Antagonistas de la aldosterona, 30
  - Tabla 18. Recomendación para el uso de antagonistas de la aldosterona, 30
- Glucosa-insulina-potasio (GIK), 30
  - Tratamiento de la hiperglucemia, 31
  - Resumen de la evidencia, 32
  - Recomendación actual de guías internacionales y reunión de expertos nacionales, 32
  - Tabla 19. Recomendaciones para el uso de insulina, 32
- Insuficiencia cardíaca en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, 32
  - Tabla 20. Recomendaciones para el uso de asistencia circulatoria mecánica, 33
  - Tabla 21. Recomendaciones para el tratamiento de la congestión pulmonar sin hipotensión, 33
  - Tabla 22. Recomendaciones para el tratamiento de la congestión pulmonar e hipotensión arterial, 34
  - Figura 2. Algoritmo para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca de acuerdo con la tensión arterial (TA), 34
  - Tabla 23. Recomendaciones para el tratamiento del infarto agudo de miocardio de ventrículo derecho con compromiso hemodinámico, 35
- Complicaciones mecánicas, 35
  - Recomendaciones de cirugía cardíaca de *bypass* coronario (CRM) de urgencia o emergencia para la reparación de defectos mecánicos, 35
- Tabla 24. Recomendaciones para cirugía de revascularización miocárdica y de las complicaciones mecánicas, 35
- Arritmias, 35
  - Tabla 25. Recomendaciones para marcapasos transitorio, 35
- Estudio electrofisiológico e implante de cardiodesfibrilador, 36
  - Tabla 26. Recomendaciones para estudio electrofisiológico e implante de cardiodesfibrilador, 36
- Marcapasos definitivo, 36
  - Tabla 27. Recomendaciones para el implante de marcapasos definitivo, 36

Estratificación de riesgo y estudios no invasivos, 36  
Evaluación de la viabilidad miocárdica, 37  
Tabla 28. Recomendaciones para estudios por imágenes, 37  
Ecocardiograma Doppler color, 38  
Estudios radioisotópicos, 39  
Tabla 29. Recomendaciones para realizar estudios radioisotópicos en las etapas aguda y evolutiva (SPECT gatillado), 40  
Bibliografía, 40

## Abreviaturas

<b>ACV</b>	Accidente cerebrovascular
<b>AIT</b>	Ataque isquémico transitorio
<b>ARA II</b>	Antagonistas del receptor de angiotensina II
<b>ARI</b>	Arteria responsable del infarto
<b>ATC</b>	Angioplastia transluminal coronaria
<b>ATCp</b>	Angioplastia transluminal coronaria primaria
<b>CRM</b>	Cirugía de revascularización miocárdica
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>ECM</b>	Evento cardiovascular mayor
<b>EMV</b>	Enfermedad de múltiples vasos
<b>FDG</b>	Fluorodesoxiglucosa
<b>FEy</b>	Fracción de eyección
<b>GIK</b>	Glucosa-insulina-potasio
<b>HNF</b>	Heparina no fraccionada
<b>IAM</b>	Infarto agudo de miocardio
<b>IAMCEST</b>	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
<b>IECA</b>	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
<b>no-ARI</b>	Arterias no responsables del infarto
<b>PCM</b>	Primer contacto médico
<b>PET</b>	Tomografía por emisión de positrones
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>r-PA</b>	Reteplase
<b>SCA</b>	Síndrome coronario agudo
<b>SK</b>	Estreptoquinasa
<b>SC</b>	<i>Stent</i> convencional
<b>SLF</b>	<i>Stent</i> liberador de fármaco
<b>SPECT</b>	Tomografía computarizada por emisión de fotón único
<b>TAM</b>	Trombectomía aspirativa manual
<b>TNK</b>	Tenecteplase
<b>TP</b>	Trombólisis prehospitalaria
<b>t-PA</b>	Activador tisular del plasminógeno

## INTRODUCCIÓN

El reconocimiento precoz del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) evita muertes por arritmias y permite adoptar estrategias de reperfusión miocárdica que mejoran la sobrevida.

Múltiples barreras se oponen a un tratamiento adecuado de esta patología: la demora en la consulta de los pacientes, no efectuar o interpretar correctamente el electrocardiograma (ECG), el entrenamiento de los médicos de emergencia para adoptar las medidas de reperfusión adecuadas, el acceso a la medicación y la ausencia de redes coordinadas que faciliten la derivación rápida a centros con complejidad suficiente para una estrategia diagnóstica y terapéutica apropiada. Si se demora más de 2 horas, el mejor tratamiento puede ya no aportar el beneficio esperado.

Esta guía constituye una herramienta diseñada, escrita y supervisada para establecer un consenso sobre qué nivel de recomendación y evidencia de las conductas diagnósticas y terapéuticas deben utilizarse de acuerdo con las evidencias científicas, el análisis pormenorizado de la bibliografía existente, la experiencia personal en el manejo de la patología y un análisis de las condiciones en que en nuestro país pueden aplicarse. Dadas las características epidémicas de la patología, se hará hincapié, a la par de las evidencias científicas sobre los beneficios de estrategias farmacológicas y de intervencionismo cardiovascular, en los aspectos organizativos del sistema de salud que condicionan con los mismos recursos aparentes grandes diferencias en los resultados.

Ninguna guía constituye más que un apoyo a la decisión diagnóstico-terapéutica que queda en manos de médicos individuales e instituciones, pero esta en particular propone la necesidad de un análisis diagnóstico institucional de resultados dependiendo del contexto de atención y la detección de eventuales barreras que son diferentes en medios rurales y urbanos, por coberturas, en regiones con o sin sistemas de ambulancias de emergencia domiciliarias.

En el análisis pueden surgir estrategias óptimas que pueden no estar a disposición del sistema particular de atención en que se encuentre el profesional lector. Se espera que los profesionales sean agentes de cambio y, colaborando con las autoridades sanitarias de los diferentes subsistemas de los servicios de salud, contribuyan a mejorar la calidad de atención y así la mejor sobrevida y menor morbilidad. Se hará hincapié en lo que pueda considerarse un estándar mínimo por debajo del cual la atención no debe considerarse ética, a diferencia de estándares elevados cuya contribución poblacional es pequeña.

## Nomenclatura

### *Clase de recomendación*

Es una estimación del tamaño del efecto del tratamiento, en la que se considera el riesgo/beneficio así como la evidencia y/o acuerdo de que un procedimiento dado es o no efectivo y/o peligroso. Se clasifica en:

- **Clase I:** Existe evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.
- **Clase II:** Existe evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad o eficacia del procedimiento/tratamiento.
  - **Clase IIa:** El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.
  - **Clase IIb:** La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.
- **Clase III:** Existe evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil o efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial. Se desaconseja su uso.

### *Nivel de evidencia*

Es una estimación de la certidumbre y precisión del efecto del tratamiento. El peso del nivel de evidencia se clasifica en:

- **Nivel A:** Datos procedentes de ensayos clínicos múltiples aleatorizados o de metaanálisis.
- **Nivel B:** Datos procedentes de un ensayo clínico único aleatorizado o de estudios no aleatorizados.
- **Nivel C:** Consenso de opinión de expertos o de pequeños estudios.

## Organización y propósito

El documento fue elaborado por un Comité de Redacción compuesto por 14 miembros y revisado por un Comité Asesor de 5 miembros de la Sociedad Argentina de Cardiología distribuidos en todo el país y el exterior. Del mismo modo, el documento revisado está aprobado por el Área de Consensos de la Sociedad Argentina de Cardiología y su presentación acordada con el Comité Científico del Congreso SAC. La publicación fue aprobada por el Área de Consensos y el Comité Editor de la *Revista Argentina de Cardiología*.

El IAMCEST es causa de hospitalización con amenaza de vida en una cantidad muy importante de pacientes, muchos de los cuales serán vistos por médicos generalistas y emergentólogos antes de ser evaluados por médicos cardiólogos. Estas guías están destinadas al uso práctico de todos los profesionales médicos y para instituciones de diferentes niveles de complejidad, así como para las autoridades sanitarias que deciden abordar esta patología.

### Definición de área de interés del Consenso

En los últimos años se ha acordado utilizar como definición genérica para todos los cuadros agudos de origen isquémico el término síndrome coronario agudo (SCA) con la subdivisión inicial de acuerdo con la presencia o ausencia de elevación del segmento ST. La presencia de elevación del ST constituye un criterio siempre útil y operativo, dado que permite establecer con solo un trazado electrocardiográfico la selección para una serie de estrategias validadas como la reperfusión que han tenido un gran impacto en reducción de la mortalidad. Un paciente que se presenta con angina de pecho prolongada ( $\geq 20$  minutos), con elevación del segmento ST ( $\geq 1$  mm) en dos o más derivaciones contiguas o bien un nuevo bloqueo completo de rama izquierda (etapa hiperaguda) debe ser considerado para tratamiento de reperfusión, y asimismo deben activarse todos los tratamientos coadyuvantes que en este contexto se han evaluado en estudios controlados de grandes dimensiones. El mecanismo fisiopatológico del IAMCEST es en forma constante una oclusión trombótica aguda de una arteria coronaria. La clasificación del infarto resultante será establecida *a posteriori* con la elevación de biomarcadores o imágenes que evidencien la zona necrótica y nuevamente el ECG nos permitirá reclasificar el infarto en tipo Q y no-Q (etapa evolutiva).

### Epidemiología

En nuestro país no disponemos de datos que nos permitan saber cuántos infartos agudos de miocardio (IAM) se internan anualmente. La última aproximación y solo de carácter deductivo estimó 42.025 en el año 2005, con una incidencia de 10,8 por 10.000 habitantes de todas las edades y de 24,5 por 10.000 habitantes en mayores de 35 años. (1) En la actualidad se está llevando a cabo, en una tarea conjunta entre la Sociedad Argentina de Cardiología, la Federación Argentina de Cardiología y el Ministerio de Salud de la Nación, el Registro Nacional Permanente de Enfermedades Cardiovasculares para el Monitoreo de Políticas Públicas comenzando por el Estudio del Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del ST (ARGEN-IAM-ST) que se orienta a estimar el número de infartos y las características globales de su atención.

Contamos con reportes de encuestas o relevamientos de redes institucionales habitualmente con actividad académica y por lo tanto con sesgos que impiden proyectar estos datos a toda la comunidad. Una de las series informó que de 9.022 pacientes con SCA en 54 centros de la Argentina, el IAMCEST representó el 40% de todos los SCA, (2) la edad promedio de presentación se encuentra en alrededor de los 60 años y en el 64% se aplicó una estrategia de reperfusión. Así, el 36% no recibió tratamiento de reperfusión, en su mayor proporción por haber perdido la ventana de tiempo apropiada por demoras en la consulta o en el sistema de salud. La mortalidad de esta serie fue del 6%, en consonancia con otros registros actuales, pero puede alcanzar el 45% en los pacientes con compromiso hemodinámico expresado por un Killip y Kimball D. (3) En otro registro de hospitales públicos de la ciudad de Buenos Aires se observa que se cumplen los tiempos ideales de puerta-aguja y puerta-balón en un tercio de los pacientes tratados con drogas fibrinolíticas y solo en un 15% de los intervenidos con angioplastia transluminal coronaria (ATC) primaria (ATCp). (4)

### ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA DE ATENCIÓN PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA Y TRATAMIENTO OPORTUNO DEL INFARTO CON ST ELEVADO

#### Logística de atención prehospitalaria

##### Tiempos de retraso al tratamiento

La demora en la administración del tratamiento de reperfusión es un problema fundamental en el manejo del IAMCEST, ya que el mayor beneficio de este tratamiento se obtiene en las primeras 2-3 horas desde el inicio de los síntomas. (5, 6)

El tiempo total de isquemia que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta la administración de tratamiento de reperfusión es el factor más importante. A su vez, la ATCp tiene mayor impacto sobre la morbimortalidad que los trombolíticos intravenosos, pero esta ventaja se pierde cuando su aplicación se demora más de 60 a 120 minutos, tiempos estos que dependen de la gravedad del caso y las horas de evolución.

El objetivo de este primer análisis es proponer medidas para proporcionar un tratamiento óptimo a la vez de minimizar la demora en administrarlo y de esa manera mejorar los resultados clínicos.

Existen diversos componentes en el retraso de la atención en el IAMCEST:

- **Retraso del paciente:** Es el retraso entre el *inicio de los síntomas* y el *primer contacto médico* (PCM). Para minimizar este retraso, el paciente debe reconocer los síntomas del infarto y saber cómo llamar al servicio de urgencias. El sistema de emergencias debe facilitar esta comunicación, lo que se ha logrado en muchas regiones del mundo con un número telefónico único, el "código infarto".
- **Retraso entre el PCM y el diagnóstico:** Se trata del tiempo entre el PCM y el *primer ECG*. Es un índice de calidad asistencial y se debe trabajar para que sea menor de 10 minutos. Esto requiere la disponibilidad de electrocardiógrafos en las ambulancias y un sistema de admisión en las áreas de emergencias con facilidades para la detección y rápida atención de las sospechas de infarto.

- **Retraso entre el PCM y el tratamiento de reperfusión:** Este retraso refleja la eficiencia del sistema asistencial, es un indicador de calidad y un predictor de resultados clínicos. (7) Si el tratamiento de reperfusión es la ATCp, el objetivo debe ser un retraso (desde el PCM hasta la introducción de la cuerda en la arteria responsable) menor de 90 minutos (e idealmente en casos de riesgo alto con infarto anterior extenso que se presentan precozmente dentro de las primeras 2 horas debe ser menor de 60 minutos). (8, 9) Si el tratamiento de reperfusión es la fibrinólisis farmacológica, el objetivo debe ser reducir este retraso (desde el PCM hasta el comienzo de la infusión) a menos de 30 minutos.
- En los hospitales con capacidad para realizar ATCp, el objetivo debe ser un tiempo puerta-balón menor de 60 minutos entre la llegada del paciente al hospital y la ATCp.  
Véase más adelante la Figura 1.

### *Sistema médico de urgencias*

El sistema de emergencias en la Argentina está muy fragmentado y no comparte códigos comunes relacionados con el motivo de consulta o el nivel de prioridad de atención de acuerdo con la sintomatología. En diferentes experiencias en ensayos clínicos y comunitarias se han evaluado medidas que modifican y agilizan el sistema de emergencias: campañas de difusión de la relevancia de la consulta precoz, acompañadas de un número único (código infarto), entrenamiento de los sistemas de traslado para la trombólisis prehospitalaria cuando la demora por distancias es importante, estructuración de la derivación orientada precozmente a las instituciones con capacidad de respuesta adecuada las 24 horas. Estas medidas han redundado en una mejora notable de las tasas de reperfusión y la morbimortalidad. (10, 11)

Como medidas prácticas, en primera instancia es recomendable disponer de un sistema médico de urgencias con un número telefónico fácil de recordar, idealmente único para todo el país, así como personal técnico entrenado para orientar las consultas telefónicas con algoritmos preestablecidos y validados. (5)

El servicio de urgencias debe contar con personal entrenado en el manejo de los pacientes con IAMCEST y un protocolo escrito y compartido.

Los servicios de ambulancias reducen el retraso y son la forma preferida de atención sanitaria inicial, pero en nuestro país su atomización y mala distribución llevan a que un porcentaje importante de los pacientes se presenten directamente en el servicio de urgencias.

El servicio de ambulancias desempeña un papel crítico en el manejo del IAM y debe considerarse no solo una forma de transporte, sino también el lugar donde en muchas regiones se produce el diagnóstico inicial, la selección de la secuencia estratégica y así la eficacia del tratamiento.

Se ha demostrado que con un diagnóstico prehospitalario adecuado, la selección y el tratamiento de urgencias inicial se asocian con un mayor uso de las terapias de reperfusión, reducción de los retrasos y mejora en los resultados clínicos. (7, 12)

Todo el personal de las ambulancias debe estar entrenado para reconocer los síntomas de un IAM, administrar oxígeno, aliviar el dolor y proporcionar soporte vital básico.

Todas las ambulancias de urgencias deben estar equipadas con sistemas de monitorización de ECG, desfibriladores y por lo menos una de las personas de la ambulancia debe estar entrenada en técnicas avanzadas de soporte vital. El personal de la ambulancia debe ser capaz de registrar un ECG con fines diagnósticos e interpretarlo o transmitirlo para que pueda revisarlo personal con experiencia en la unidad coronaria o en otro sitio.

El registro, la interpretación y, en ocasiones, la teletransmisión de un ECG antes del ingreso hospitalario puede acelerar en gran medida el manejo hospitalario y aumentar la probabilidad de realizar una terapia de reperfusión a tiempo. (13)

### *Redes de atención*

Desde una mirada comunitaria, el tratamiento óptimo del IAMCEST debería basarse en la utilización de redes entre hospitales con varios niveles de complejidad conectados por un servicio eficiente de ambulancias. El objetivo de estas redes es proporcionar una atención médica óptima y reducir los retrasos con la finalidad de mejorar los resultados clínicos.

Las características principales son:

- Poseen áreas geográficas de responsabilidad definidas.
- Cada región debe elaborar un algoritmo ajustado a las condiciones locales, que incluyen la cultura de la consulta a sistemas de emergencias a domicilio o institucionales, la disponibilidad de recursos humanos y técnicos entrenados, servicios de cuidados intensivos y de hemodinamia de 24 horas con acceso a ATCp.
- Utilizar protocolos compartidos, basados en la estratificación del riesgo y el transporte por personal médico o paramédico entrenado en ambulancias adecuadamente equipadas u otros sistemas de traslado para casos de alta complejidad.

- Realizar la selección prehospitalaria para su destino o derivación a las instituciones adecuadas, optando por trombólisis o angioplastia con dependencia de que el acceso a la revascularización invasiva se pueda realizar dentro de los límites de tiempo recomendados.
- A su llegada al hospital de destino, el paciente debe ser trasladado inmediatamente al laboratorio de hemodinamia sin pasar por el servicio de urgencias o la unidad coronaria en instituciones con disponibilidad de angioplastia de 24 horas.
- Los pacientes que se presenten en un hospital sin capacidad para realizar angioplastia y en los que el algoritmo indique la preferencia de trombólisis en el sitio antes de otras medidas, deben atendidos en un área adecuadamente monitorizada y con el personal apropiado y recibir trombolíticos con la mayor premura posible.
- Tanto para la fase prehospitalaria como en las áreas de emergencia sin disponibilidad de hemodinamia de 24 horas se debe disponer de agentes trombolíticos. Muchos sistemas de atención en el mundo y en nuestra región han tendido en los últimos años al uso de trombolíticos en bolo, como es el caso del tenecteplase (TNK) por la ventaja de no requerir una infusión y la ausencia de hipotensión y reacciones alérgicas como pueden verse con estreptoquinasa (SK).
- Si el diagnóstico de IAMCEST no se ha realizado en la ambulancia (p. ej., por carencia de electrocardiograma) y esta llega a un hospital sin capacidad para realizar angioplastia, sería ideal que el móvil permanezca y si se confirma el diagnóstico y el sistema de atención lo disponga, continuar el traslado hacia un hospital con capacidad para realizar angioplastia.

Este tipo de redes reduce los retrasos en el tratamiento y aumenta la proporción de pacientes que reciben tratamiento de reperfusión. (14-16)

Cada red debe cuantificar y comparar a intervalos regulares la calidad de la asistencia, el tiempo que se tarda en recibirla, los resultados clínicos del paciente, y se deben tomar medidas adecuadas para mejorar estos parámetros.

Las estrategias para aumentar la proporción de pacientes que reciben una reperfusión efectiva y reducir los retrasos a la ATCp pueden variar según la región o el país. Con el objeto de abordar el tema del acceso a la ATCp y la utilización efectiva y la creación de nuevas redes en el tratamiento del IAMCEST en Europa, la Sociedad Europea de Cardiología junto con la Asociación Europea de Intervenciones Cardiovasculares Percutáneas (EAPCI) y el EuroPCR han unido sus fuerzas en la Iniciativa Stent for Life para mejorar el acceso a una ATCp a tiempo y efectiva a través de la implementación de programas específicos, hechos a la medida de cada sistema sanitario e intentando aprender a partir de las estrategias más exitosas. (17)

El 27 de febrero de 2015, la Sociedad Argentina de Cardiología se ha afiliado a la Iniciativa Stent for Life, de manera conjunta con la Federación Argentina de Cardiología y el Colegio de Cardioangiólogos Intervencionistas, con el objetivo de mejorar la atención de los pacientes con IAMCEST. Inicialmente se realizará un análisis de la situación del IAMCEST en la Argentina, recolectando datos relevantes para el análisis. Luego se elegirán regiones con necesidades incumplidas para colaborar en la identificación de las barreras existentes para lograr un tratamiento de reperfusión de calidad y, finalmente, se desarrollará un plan estratégico adecuado a cada región basado en las guías clínicas.

Experiencias piloto locales como la red del Hospital El Cruce en la región VI de la provincia de Buenos Aires han permitido con la elaboración de un algoritmo común un sistema de teleelectrocardiografía mejorar los tiempos de acceso e incrementar la tasa de reperfusión del 60,7% al 78%. (7) Otra experiencia efectuada por el Ministerio de Salud de la Nación con medidas educativas en seis hospitales públicos también informó una reducción de los tiempos de acceso a la terapia de reperfusión. (18)

Se está evaluando actualmente un proyecto piloto de teleelectrocardiografía en red en seis regiones del país con algoritmos adecuados para el tratamiento en forma regional, en la zona sur del Gran Buenos Aires, Tucumán, Bahía Blanca, Santiago del Estero, Mendoza y Chaco.

**Tabla 1.** Recomendación para la terapéutica de reperfusión

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– La terapéutica de reperfusión está indicada en todos los pacientes con elevación persistente del segmento ST o BCRI presumiblemente nuevo con < 12 horas de inicio de los síntomas.	I	A

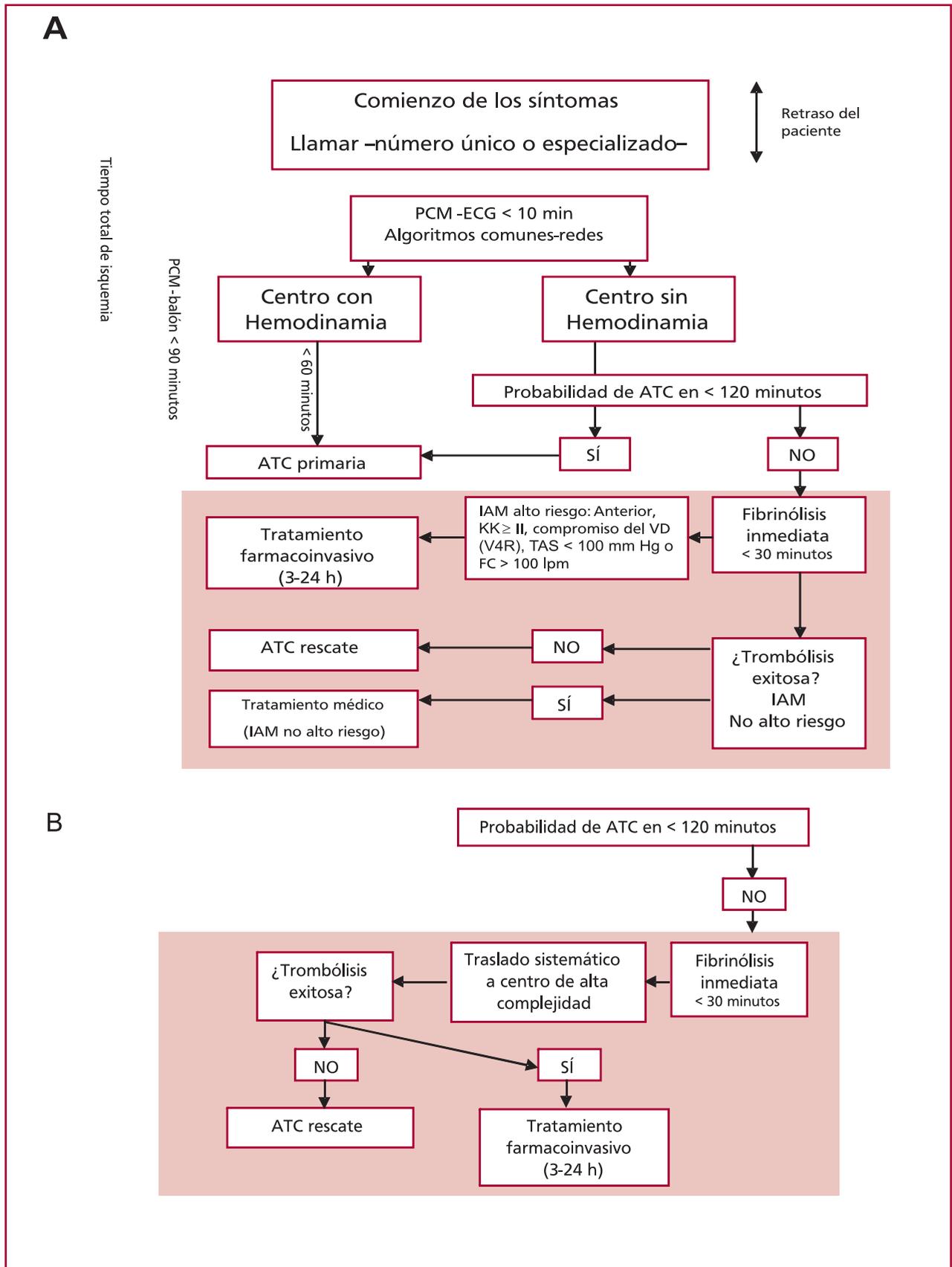
BCRI: Bloqueo completo de rama izquierda.

**Tabla 2.** Recomendaciones para la evaluación inicial, tratamiento prehospitalario y derivación orientados a redes de atención

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Sistema facilitado de consulta telefónica ante la presencia de dolor precordial con algoritmos de derivación.	I	B
– El personal de la ambulancia debe estar entrenado y equipado para identificar un IAMCEST (usando registros electrocardiográficos y teleelectrocardiografía según sea necesario) y para administrar el tratamiento inicial, incluida la trombólisis cuando sea necesaria.	I	B
– Se recomienda que el tratamiento prehospitalario de pacientes con IAMCEST se base en un programa regional de atención sanitaria diseñado para administrar tratamiento de reperfusión oportuna y eficazmente y ofrecer la ATCp cuando esté disponible al mayor número de pacientes posible.	I	B
– Se recomienda que cada región cuente con centros con ATCp que ofrezcan este servicio las 24 horas, garantizando que la ATCp se realice lo antes posible y no más de 60 minutos desde la llegada del paciente al hospital	I	B
– Todos los hospitales y servicios de urgencias que participen en la atención de pacientes con IAMCEST deben registrar y monitorizar el tiempo de retraso y trabajar para alcanzar y mantener los siguientes objetivos de calidad: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde el primer contacto médico al primer ECG ≤ 10 minutos.</li> <li>• Desde el primer contacto médico al tratamiento de reperfusión:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>o Para fibrinólisis ≤ 30 minutos.</li> <li>o Para la ATCp ≤ 90 minutos (≤ 60 minutos si el paciente se presenta en los primeros 120 minutos desde el inicio de los síntomas o directamente a un centro con capacidad para realizar ATCp).</li> </ul> </li> </ul>	I	B
– Se recomienda que todos los servicios de urgencias, unidades coronarias y servicios de hemodinamia dispongan de un protocolo escrito actualizado para el manejo de pacientes con IAMCEST que, de ser posible, sea compartido por la red de atención médica de una zona geográfica.	I	C
– Los servicios de urgencias y cuidados intensivos de hospitales sin capacidad de ATCp y en los que el algoritmo indique la preferencia para trombólisis farmacológica deben contar con personal entrenado en su uso, facilidades para consulta a distancia con especialistas, agentes farmacológicos como la SK, el t-PA o el TNK para uso en bolo.	I	C
– Los pacientes que se presentan en un hospital sin capacidad de ATCp y que esperan el traslado a un centro ATCp o de rescate deben ser atendidos en un área adecuadamente monitorizada.	I	C
– En los pacientes que son trasladados a un centro con capacidad de ATCp y estando el laboratorio de hemodinamia disponible para recibirlo debe evitarse pasar por el servicio de urgencias y transferirlos directamente.	I	B

IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. ATCp: Angioplastia transluminal coronaria primaria. ECG: Electrocardiograma. SK: Estreptoquinasa. t-PA: Activador tisular del plasminógeno. TNK: Tenecteplase.

En la Figura 1 resumimos dos esquemas de estrategias de reperfusión, que comparten un camino inicial de acuerdo con el tipo de centro asistencial (con o sin capacidad de realizar ATCp) y tiempos a cumplir. Este algoritmo contempla dos opciones: A, que asume una selección de conductas posttrombólisis de acuerdo con la respuesta clínica y la estratificación de riesgo del infarto y B, que deriva en forma sistemática a todos los pacientes a centros de alta complejidad en forma similar a lo recomendado por las guías europeas y norteamericana. Ambas son solo guías iniciales y deben ser replanteadas para cada región o sistema de cobertura tratando de optimizar la calidad y los tiempos de atención que en todos los casos deberían ser registrados prospectivamente.



**Fig. 1.** Algoritmo para estrategias de reperfusión. **A.** Derivación posttrombólisis de acuerdo con respuesta clínica y extensión del infarto. **B.** Derivación sistemática posttrombólisis. PCM: Primer contacto médico. ECG: Electrocardiograma. ATC: Angioplastia transluminal coronaria. IAM: Infarto agudo de miocardio. KK: Killip y Kimball. VD: Ventrículo derecho. TAS: Tensión arterial sistólica. FC: Frecuencia cardíaca.

## ANGIOPLASTIA CORONARIA

### Angioplastia primaria

Numerosos estudios aleatorizados compararon ATCp con trombolíticos en pacientes con IAMCEST, demostrando restitución del flujo coronario anterógrado con angioplastia en alrededor del 88% al 95% de los casos. (19, 20)

En un metaanálisis, Keeley y colaboradores (21) incluyeron 23 estudios aleatorizados prospectivos con un total de 7.739 pacientes que compararon el tratamiento con ATCp (n = 3.872) y el trombolítico (n = 3.867). Hubo ocho estudios que compararon la angioplastia con la SK (n = 1.837) y 15 estudios con drogas fibrinoespecíficas (n = 5.902). La mayoría de los pacientes (n = 2.939) recibieron activador tisular del plasminógeno (t-PA) en su régimen acelerado. El tiempo de evolución fue heterogéneo: ≤ 6 horas (9 estudios), ≤ 12 horas (13 estudios) y hasta 36 horas (1 estudio: SHOCK). Salvo este último, los pacientes fueron incluidos sin insuficiencia cardíaca. Se utilizaron *stents* en 12 de los ensayos (n = 5.114).

Los resultados principales a las 4-6 semanas de seguimiento fueron la reducción de la mortalidad RR 0,70 (0,58-0,85) con una diferencia absoluta de 2 muertes cada 100 pacientes tratados con ATCp respecto de trombolisis. En los ensayos de grandes dimensiones como el GUSTO IIb, (22) la reducción fue de solo 1 muerte cada 100 pacientes tratados, probablemente un mejor reflejo del efecto global que puede esperarse, dado que la diferencia fue algo más exagerada en los estudios de pequeñas dimensiones en los que puede sospecharse sesgo de publicación. En el análisis restringido excluyendo el estudio SHOCK y tomando en consideración solo los 10 estudios de comparación precoz se observó que la tasa combinada de muerte y reinfarto no mortal fue también menor en los pacientes tratados con angioplastia que en los tratados con trombolíticos (7,2% vs. 11,9%; OR 0,58; IC 95% 0,44-0,76). La ATCp se asoció con una reducción del 68% (IC 95% 28-84) en la incidencia total de accidente cerebrovascular (ACV) (0,7% vs. 2%; p < 0,001) y de ACV hemorrágico (0,1% vs. 1,1%; p < 0,001). Los resultados beneficiosos a los 30 días se mantuvieron a los 6 y 12 meses de seguimiento.

Este beneficio en términos de muerte o reinfarto fue más acentuado cuando el trombolítico utilizado fue la SK [RR 0,30 (0,17-0,53)] que con t-PA acelerado [RR 0,70 (IC 0,51-0,97)]. La conclusión que la comunidad adoptó de estos estudios es la ventaja de la ATCp siempre que las condiciones de tratamiento remedien la obtenida en estos ensayos: tiempos cortos, operadores con experiencia, centros de alta complejidad. (23)

El problema de las demoras hasta la aplicación de la reperfusión por ATCp, el tiempo sistema o puerta-balón, es el mayor cuello de botella para la adopción comunitaria universal de la estrategia de ATCp. En el mundo real ha sido muy difícil lograr tiempos promedio menores de 60 o 90 minutos. En un metaanálisis en el que se analizaron los tiempos de demora a la angioplastia se observó que aunque en los estudios controlados el beneficio se mantenía más allá de los 120 minutos de demora en el tiempo puerta-balón, los beneficios eran mucho mayores cuanto este era breve, en particular menor de 35 minutos. (24) Un análisis considerado clásico mostró en el registro norteamericano de infarto que si la angioplastia primaria se demoraba más de 114 minutos la mortalidad resultaba menor con trombolíticos. La ventaja para la angioplastia se acentuaba cuanto más se reducía el tiempo puerta-balón. (9)

En estas dos publicaciones se efectuaron múltiples análisis de subgrupos para observar si la relación demora puerta-balón respecto de trombolíticos variaba de acuerdo con las condiciones clínicas. El beneficio de la ATCp se mantuvo más allá de demoras de 120 minutos en infartos extensos, con insuficiencia cardíaca y más aún con *shock*, en pacientes añosos y en los que se presentan tardíos, más allá de las 3 horas de comienzo de los síntomas. Por el contrario, en infartos menos extensos, precoces y no complicados, el beneficio de la angioplastia respecto de los trombolíticos probablemente se pierda con una diferencia de 60 minutos. Estos conceptos son derivados de análisis de subgrupos e inferencias poblacionales, pero constituyen una guía para la elaboración de estrategias comunitarias.

### Angioplastia con stents

Los estudios iniciales con pacientes altamente seleccionados han evidenciado que la técnica con implante de *stent* es segura y efectiva, y que deriva en una incidencia menor de reinfarto y revascularización del vaso tratado. (25-27) El estudio CADILLAC incorporó 2.665 pacientes con IAMCEST, los cuales fueron tratados de acuerdo con un diseño factorial 2 × 2 para evaluar el efecto del uso de *stents* (Multilink®) y abciximab sobre un punto final combinado a los 6 meses (muerte, re-IAM, ACV incapacitante y revascularización del vaso tratado). Los resultados mostraron una reducción significativa en el punto final en los pacientes tratados con *stent* (ATCp: 19,3%, ATCp + abciximab: 15,2%, *stent* 10,9%, *stent* + abciximab 10,8%; p = 0,0001).

Un metaanálisis incluyó 13 ensayos aleatorizados que compararon angioplastia con balón *versus* el uso de *stents*. En forma global no se observó reducción de la mortalidad aguda (2,9% vs. 3%) ni al año (5,1% vs. 5,2%), pero sí disminuyó la necesidad de nuevas revascularizaciones a los 30 días (3,1% vs. 5,1%) y a los 6-12 meses (11,3% vs. 18,4%), ambas p < 0,0001. Aplicando la metodología de la metarregresión observaron que el beneficio del uso de *stent* era mayor cuando el paciente tenía mayor riesgo, sugiriendo incluso reducción de la mortalidad. (28)

Otro metaanálisis comparó las ventajas relativas del uso de *stents* farmacológicos respecto de *stents* convencionales (SC) para la ATCp. (29) Incluyó 6.298 pacientes aleatorizados a *stents* liberadores de fármacos (SLF) (paclitaxel o sirolimus) en comparación con SC. Se observó una reducción significativa de la necesidad de una nueva revascularización, 12,75% con SLF *vs.* 20,1% con SC [HR 0,57 (0,50-0,66)], pero ausencia de impacto sobre la mortalidad o el reinfarto. Sin embargo, el uso de *stents* farmacológicos se asoció con una incidencia mayor de trombosis tardía del *stent* y reinfarto, quizá atribuible a los riesgos tardíos de la falta de adherencia a los antiplaquetarios.

Los beneficios de la ATCp como alternativa al tratamiento fibrinolítico para el IAMCEST ya no se cuestionan. La colocación de un *stent* durante el procedimiento disminuye la necesidad de nuevas revascularizaciones y parece mejorar los resultados en pacientes de riesgo alto. Los *stents* farmacológicos aportan menor necesidad de revascularización adicional, pero conllevan el riesgo de trombosis tardía y reinfarto, por lo que deben usarse con cuidado en pacientes con riesgo o dificultades para el cumplimiento de los esquemas de doble antiagregación plaquetaria. (30, 31)

Es importante mencionar que la mayor parte de esta evidencia surge del uso de las primeras generaciones de *stents* farmacológicos. Recientemente se han publicado dos estudios a gran escala de SLF de segunda generación *versus* SC. El estudio COMFORTABLE AMI aleatorizó 1.161 pacientes con IAMCEST intervenidos con SC *vs.* SLF, liberador de biolimus y polímero biodegradable (BioMatrix®), evidenciando una reducción significativa de su punto final primario (muerte, reinfarto o revascularización del vaso tratado) al año (HR 0,49, IC 95% 0,30-0,80;  $p = 0,004$ ), con una marcada tendencia a la disminución de la trombosis del *stent* con el uso de SLF (0,9% *vs.* 2,1%; HR 0,42; IC 95% 0,15-1,19;  $p = 0,10$ ). (32) El estudio aleatorizado y multicéntrico EXAMINATION comparó el uso de SC *versus* SLF liberador de everolimus (XienceV®) en 1.498 pacientes con IAMCEST (33) con resultados similares en el seguimiento a 2 años. Se han realizado recientemente diversos metaanálisis que compararon la eficacia y la seguridad de los SLF de segunda generación (everolimus, biolimus y zotarolimus) por sobre los SC y SLF de primera generación, evidenciando por sobre estos últimos una disminución significativa del reinfarto, revascularización del vaso tratado y de la trombosis alejada del *stent*. (34-37)

**Tabla 3.** Recomendaciones para angioplastia primaria

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda la ATCp como tratamiento de reperusión de elección, antes que la fibrinólisis, en todo IAMCEST de menos de 12 horas desde el inicio de los síntomas, siempre que se realice dentro de tiempos adecuados, en centros con capacidad logística y personal experimentado.	I	A
– Se recomienda la ATCp en pacientes con IAMCEST de más de 12 horas de evolución desde el inicio de los síntomas, con evidencia de isquemia persistente (dolor y elevación del ST/BRI), arritmia ventricular o con signos de isquemia intermitente y/o recurrente, siempre que se realice en centros con capacidad logística y personal experimentado.	I	C
– Se recomienda la ATCp en pacientes con IAMCEST y contraindicación de trombolíticos, y con menos de 12 horas desde el inicio de los síntomas sin importar los tiempos hasta el procedimiento.	I	C
– Se recomienda la ATCp en pacientes en <i>shock</i> cardiogénico o insuficiencia cardíaca grave secundarios al IAMCEST, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y de los tiempos hasta el procedimiento.	I	B

ATCp: Angioplastia transluminal coronaria primaria. IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. BRI: Bloqueo de rama izquierda.

## FIBRINOLÍTICOS

### Elección del fibrinolítico

Las drogas fibrinolíticas actualmente disponibles se dividen en dos grupos: fibrinoespecíficas y no fibrinoespecíficas. Entre estas últimas, la SK es la más utilizada universalmente, en dosis fija de 1.500.000 U por vía intravenosa infundida en una hora.

Dentro de las fibrinoespecíficas, caracterizadas por su alta afinidad por la fibrina y baja afinidad por el fibrinógeno, se destacan el t-PA, el reteplase (r-PA) y el TNK-t-PA.

El t-PA se usa en bolo de 15 mg seguido de una infusión de 0,75 mg/kg (hasta 50 mg) en 30 minutos y de 0,50 mg/kg (hasta 35 mg) en 60 minutos. En el estudio GUSTO-1 resultó superior a la SK para reducir la mortalidad,

con un beneficio de una vida salvada por cada 100 pacientes tratados. Los subgrupos más beneficiados fueron los menores de 75 años, los infartos de cara anterior y aquellos con menos de 4 horas de evolución. Debe destacarse que en pacientes añosos el t-PA se asocia con un exceso de hemorragias cerebrales en comparación con la SK. (38) La diferencia de costo y el riesgo de hemorragias cerebrales han sido un motivo para la persistencia de la SK como trombolítico de elección.

El r-PA se administra en dos bolos de 10 MU cada uno separados por un intervalo de 30 minutos. En el estudio GUSTO III se comparó con el t-PA sin que se encontrara superioridad de ninguno sobre el otro. (39)

El TNK se indica en un único bolo en 5 segundos, con una variación de la dosis de 30 a 50 mg según el peso del paciente. En el estudio ASSENT-2 se demostró su equivalencia con el t-PA para reducir la mortalidad, pero el TNK produjo menor cantidad de hemorragias no cerebrales. (40) Este agente ha crecido en su uso mundialmente por la facilidad de su aplicación, apto para el tratamiento prehospitalario y para unidades de baja complejidad por la simpleza de su administración. En los últimos años, varios países latinoamericanos han incluido el TNK en su vademécum, lo que aún no se ha concretado en nuestro país. Creemos que sería relevante para la comunidad contar con trombolíticos de este perfil para uso intravenoso en la medida en que los sistemas de atención del infarto se organicen con algoritmos estratificados que incluyan la atención prehospitalaria y la trombólisis en centros de baja complejidad cuando no se acceda en forma rápida a ATCp.

### Recomendaciones

- En caso de que se encuentren disponibles, se recomienda el empleo de drogas fibrinoespecíficas por sobre la SK en los infartos extensos o de menos de 4 horas de evolución. Se aconseja su empleo a mitad de dosis en sujetos mayores de 75 años. Se debe disponer de trombolíticos para administración en bolo en unidades de traslado y centros de baja complejidad.

**Tabla 4.** Recomendaciones para el uso de fibrinolíticos

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– IAMCEST o BCRI presumiblemente nuevo de menos de 12 horas de evolución, sin contraindicaciones, cuando se estime un tiempo a la angioplastia de más de 120 minutos.	I	A
– En los pacientes que se presentan precozmente (< 2 horas después del inicio de los síntomas) con un infarto extenso y riesgo de hemorragia bajo se debe considerar la fibrinólisis cuando el tiempo desde el primer contacto hasta el inflado del balón sea > 90 minutos.	IIa	B
– IAMCEST extenso entre 12 y 24 horas del inicio de los síntomas con dolor persistente y elevación del segmento ST.	IIa	B
– IAMCEST con más de 12 horas de evolución, sin persistencia de dolor ni supradesnivel del ST/BCRI.	III	A
– IAMCEST con supradesnivel del ST/BCRI y contraindicaciones absolutas para fibrinolíticos.	III	C
– Sospecha de IAM que nivela el supradesnivel del ST al momento previo del inicio de la infusión del trombolítico.	III	C

IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. BCRI: Bloqueo completo de rama izquierda. IAM: Infarto agudo de miocardio.

### Contraindicaciones para tratamiento fibrinolítico

Existen contraindicaciones absolutas y relativas, que se resumen en la Tabla 5.

Las más importantes están relacionadas con la principal complicación con estas drogas, la hemorragia cerebral. Cuando los riesgos de sangrado en otras localizaciones son elevados, es preferible evitar los fibrinolíticos y proceder a una ATCp. En caso de contraindicaciones relativas se deberán evaluar en cada caso los beneficios frente a los riesgos de la terapia.

**Tabla 5.** Contraindicaciones del tratamiento fibrinolítico en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

<b>Contraindicaciones absolutas</b>
Antecedentes de ACV hemorrágico
Antecedentes de ACV de cualquier tipo en los últimos 6 meses
Neoplasia intracraneana o malformaciones vasculares conocidas
Hemorragia digestiva en el último mes
Traumatismo mayor, cirugía o daño craneal en las últimas 3 semanas
Sospecha de disección aórtica
Diátesis hemorrágica o cualquier trastorno de la coagulación conocido
Punciones no compresibles en las últimas 24 horas (biopsia hepática, punción lumbar, entre otras)
<b>Contraindicaciones relativas</b>
AIT en los últimos 6 meses
Terapia anticoagulante oral
Embarazo o dentro de la semana posparto
Hipertensión arterial refractaria (TA sistólica > 180 mm Hg y/o diastólica > 110 mm Hg)
Enfermedad avanzada del hígado
Endocarditis infecciosa
Úlcera péptica activa
RCP prolongada o traumática
En el caso de estreptoquinasa: exposición previa entre 5 días y 1 año o alergia conocida a ella

ACV: Accidente cerebrovascular. AIT: Ataque isquémico transitorio. TA: Tensión arterial. RCP: Reanimación cardiopulmonar.

### **Trombólisis prehospitalaria**

La trombólisis prehospitalaria (TP) en el IAM en comparación con la trombólisis al llegar al centro de internación ha sido objeto de estudio en ensayos de pequeñas dimensiones. En el año 2000, el metaanálisis de Morrison y colaboradores, que combinó los resultados de los seis mejores trabajos publicados ( $n = 6.434$ ), informó una reducción de la mortalidad hospitalaria del 17% (IC 95% 0,70-0,98) a favor de la TP respecto de la realizada en el hospital. El tiempo al tratamiento fue de una hora menor para el grupo que recibió trombólisis prehospitalaria, lo que explicaría el beneficio observado. (41)

### **Trombólisis prehospitalaria en comparación con angioplastia primaria**

Un estudio aleatorizado llevado a cabo en Francia comparó la TP con la ATCp, concluyendo que sus resultados son similares tanto en lo referente a mortalidad como a reinfarto o ACV a los 30 días. Nuevamente, la diferencia en el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento (60 minutos) fue significativamente menor en el grupo con TP. (42) En los pacientes sometidos a TP en las 2 primeras horas del inicio de los síntomas se observó una fuerte tendencia a menor mortalidad en relación con la angioplastia (2,2% vs. 5,7%). (43)

Los resultados del registro nacional francés demostraron la superioridad de la TP sobre otras formas de reperusión al año de seguimiento. En el análisis multivariado, la TP se asoció con un 50% de reducción del riesgo de muerte. En los pacientes tratados con TP que llegaron al hospital en menos de 3,5 horas, la mortalidad hospitalaria fue del 0% y la sobrevida al año fue del 99%. (44)

Estos datos, tomados en conjunto y aun considerando los posibles sesgos de inclusión en favor de la TP (pacientes más jóvenes, menor comorbilidad, entre otros), constituyen un fuerte aval a favor de la implementación de una política de TP. Sin embargo, para poder llevarla a cabo resulta imprescindible contar con equipos de profesionales capacitados y entrenados para reconocer y tratar un IAMCEST que estén presentes junto al paciente o que puedan acceder a los datos clínicos y electrocardiográficos a distancia mediante los modernos sistemas de comunicación (p. ej., transmisión transtelefónica del ECG).

El registro FAST-MI mostró excelentes resultados para los pacientes tratados con trombolíticos prehospitalarios, con una sobrevida al año del 94%, casi idéntica a la observada en los pacientes sometidos a ATCp. No obstante, dado que los pacientes trombolizados fueron tratados posteriormente con intervenciones coronarias percutáneas en una proporción elevada, no es posible dilucidar qué porcentaje del beneficio debería adscribirse a la TP *per se*. (45)

En cuanto a qué tipo de fibrinolítico indicar, no existen estudios comparativos que ayuden a responder esta pregunta. Las experiencias conocidas han empleado básicamente drogas fibrinoespecíficas, fundamentalmente aquellas que pueden aplicarse en bolo (r-PA, TNK) por la facilidad de administración en el ámbito prehospitalario.

### Trombólisis en el sitio de derivación comparado con traslado para angioplastia primaria

Se efectuaron varios estudios aleatorizados con un diseño similar para comparar la administración de trombolíticos intravenosos en el primer centro de atención que carecía de disponibilidad de ATCp con la derivación para angioplastia a centros de alta complejidad. Tanto el estudio PRAGUE-2 en la República Checa, (46) el DANAMI-2 en Dinamarca (30) y el CAPTIM en Francia fueron criticados por la alta selección de pacientes que realizaron, que en alguno (DANAMI) llegó a la exclusión del 60% de los pacientes inicialmente considerados. En ningún caso se pudo demostrar una reducción de la mortalidad con el traslado, ni aun agrupando los estudios. Sí se observó en general una disminución significativa del reinfarcto y del ACV con la estrategia del traslado. Un dato de gran importancia es el tiempo puerta-balón que tuvieron estos estudios, entendido como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el inicio de la angioplastia coronaria. Este fue de 90 minutos en el DANAMI-2, de 97 minutos en el PRAGUE-2 y de 82 minutos en el CAPTIM. En general se acepta que a partir de los 90 minutos de retraso las diferencias a favor de la estrategia intervencionista tienden a desaparecer. El Registro Nacional de Infarto de los Estados Unidos demostró que, entre 4.278 pacientes transferidos para ATCp en ese país, el tiempo puerta-balón promedio fue de 180 minutos y que solo el 4% de los pacientes fue tratado en menos de 90 minutos. (47) En el mundo real es complejo cumplir con los tiempos ideales menores de 60-90 minutos, como luego discutiremos en detalle.

También se observó que el beneficio del traslado dependía del tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas. Cuando este era menor de 3 horas no existía ventaja para la angioplastia, pero cuando el tiempo de evolución era mayor de 3 horas la tendencia a mayor beneficio con el traslado era clara.

**Tabla 6.** Recomendaciones para trombólisis prehospitalaria o en centros de baja complejidad sin acceso a angioplastia primaria

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– IAMCEST de riesgo alto que requiere tratamiento de reperfusión sin posibilidad de realización de ATCp en menos de 120 minutos en pacientes con riesgo hemorrágico bajo.	I	B
– IAMCEST de riesgo bajo o intermedio que requiere tratamiento de reperfusión sin posibilidad de realización de ATCp en menos de 90 minutos en pacientes con riesgo hemorrágico bajo.	I	B
– Empleo de trombolíticos fibrinoespecíficos, preferentemente en bolo (r-PA, TNK).	I	B
– IAMCEST que requiere tratamiento de reperfusión sin características de riesgo alto a menos de 90 minutos de un centro con angioplastia.	IIb	B

IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. ATCp: Angioplastia transluminal coronaria primaria. r-PA: Reteplase. TNK: Tenecteplase.

### Angioplastia de rescate

La reperfusión con drogas fibrinolíticas continúa siendo un recurso terapéutico adecuado para los centros que no disponen de sala de hemodinamia, con ventajas respecto del traslado si las demoras serán superiores a 120 minutos, como hemos comentado en el tema anterior. (48) La eficacia de la fibrinólisis disminuye con el tiempo de evolución y con el tipo de fármaco utilizado, consiguiendo éxito en un 40-60% de los casos. La persistencia de dolor y ausencia de caída del segmento ST sugieren ausencia de reperfusión o fibrinólisis fallida y una alternativa que puede aplicarse es la denominada angioplastia de rescate. En este sentido, la evaluación de parámetros clínicos sencillos en la cabecera del paciente puede predecir en forma independiente la evolución intrahospitalaria, (49) de manera que en las guías de 2008 del ACC/AHA ya se ha incorporado como recomendación de Clase IIa (nivel de evidencia B) la realización de cinecoronariografía con angioplastia de rescate en los pacientes que no muestran reducción de la elevación del ST > 50% respecto del basal a los 90 minutos de la trombólisis y presentan infartos extensos (anteriores o inferiores con compromiso del ventrículo derecho o infradesnivel especular del ST en derivaciones precordiales derechas). (50)

El estudio REACT, realizado y publicado en 2005 por Gershlick y colaboradores, aleatorizó 427 pacientes con fibrinólisis fallida a tres estrategias: refibrinólisis, tratamiento conservador y angioplastia de rescate. En sus resultados se evidenció un aumento significativo de la supervivencia a los 6 meses en los pacientes a los que se les había realizado una angioplastia de rescate (84,6% vs. 70,1% conservador vs. 68,7% refibrinólisis; p = 0,004). (51)

Los ensayos clínicos que evaluaron la estrategia de rescate han incluido pocos pacientes. Los metaanálisis han reportado ocho ensayos con un total de 1.177 pacientes. En conjunto se observó una reducción marcada pero no significativa de la mortalidad [RR 0,69 (IC 95% 0,46-1,05)], reducción de la insuficiencia cardíaca [RR 0,73 (0,54-1)] y del reinfarcto [RR 0,58 (IC 95% 0,35-0,97)]. La desventaja observada fue incremento de la incidencia, de ACV [RR 4,98 (IC 1,1-22,5)], aunque con una incidencia muy baja, y de sangrados menores. La estrategia alternativa de segunda dosis de trombolíticos no mejoró la mortalidad ni el reinfarcto. Aunque los resultados no son impactantes, los beneficios de la angioplastia de rescate se han considerado suficientes como para adoptar sistemáticamente esta conducta en ausencia de signos de reperfusión. (52, 53)

**Tabla 7.** Recomendación para angioplastia de rescate

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se debe considerar realizar angioplastia de rescate en pacientes con fibrinólisis fallida o reoclusión aguda posfibrinolíticos.	I	B

### Angioplastia facilitada

Dado el éxito de la ATCp en el tratamiento del IAM, y ante la dificultad en el mundo real de lograr un tiempo puerta-balón óptimo (menos de 90 minutos), se propuso como estrategia alternativa la administración de drogas trombolíticas en dosis reducidas o inhibidores de la glicoproteína (GP) I Ib/IIIa precediendo al traslado para angioplastia. Se esperaba encontrar una tasa mayor de vaso permeable inicial sumando los beneficios de la fibrinólisis a la angioplastia, y especulativamente mejoría del flujo microvascular, con menores complicaciones y mortalidad. Stone y colaboradores (54) demostraron que el vaso permeable con flujo TIMI 3 previo a la ATC era un predictor independiente de menor mortalidad. También se correlacionó con una tasa menor de reinfarcto y de insuficiencia cardíaca.

Los estudios de angioplastia facilitada publicados hasta el año 2006, que se llevaron a cabo con diferentes drogas y esquemas terapéuticos, fueron incluidos en un metaanálisis publicado por Keeley y colaboradores. (55)

En este metaanálisis se observó una incidencia mayor de flujo TIMI 3 pre-ATC en el grupo angioplastia facilitada (37% vs. 15%), sin diferencias pos-ATC.

Sin embargo, este buen resultado fisiopatológico no se tradujo en un beneficio clínico. Por el contrario, los datos de mortalidad a los 42 días fueron desfavorables para la angioplastia facilitada. Y los peores resultados se dieron con el empleo de trombolíticos. La mortalidad fue similar con anti I Ib/IIIa [RR 1,03 (0,5-2,2);  $p = ns$ ], pero mayor con trombolíticos, 6% vs. 4% control [RR 1,43 (1,01-2,02);  $p < 0,04$ ]. En forma conjunta en 4.504 pacientes, la mortalidad fue mayor con la estrategia facilitada, 5% vs. 3% [RR 1,38 (IC 95% 1,01-1,87);  $p = 0,04$ ].

La incidencia de reinfarcto no mortal también fue mayor con angioplastia facilitada (3% vs. 2%; OR 1,7, IC 95% 1,2-2,5;  $p = 0,006$ ), como también la necesidad de revascularización de urgencia (4% vs. 1%; OR 2,4, IC 95% 1,2-4,6;  $p = 0,01$ ). Los resultados desfavorables se concentraron en el grupo tratado con trombolíticos, sin diferencias con el empleo de inhibidores de la GP I Ib/IIIa o la combinación.

La angioplastia facilitada con trombolíticos tuvo una incidencia elevada de ACV total (1,4% vs. 0,2%;  $p = 0,0001$ ) a expensas del tipo hemorrágico (1% vs. 0,1%;  $p = 0,0007$ ), mientras que el tratamiento combinado tuvo la mayor incidencia de hemorragia mayor (12% vs. 5%;  $p = 0,006$ ).

Posteriormente a este metaanálisis se conoció el estudio FINESSE. (56) Debía incorporar 3.000 pacientes con IAM extensos, con < 6 horas de evolución y un tiempo estimado de llegada al laboratorio de cateterismo de entre 1 y 4 horas. El estudio se detuvo por baja inclusión y dificultades financieras habiendo enrolado 2.452 pacientes (el 82% de lo previsto), sin tendencias clínicas beneficiosas y un incremento de la incidencia de sangrado con la combinación abciximab-trombolíticos.

Sobre la base de los ensayos clínicos y el metaanálisis no existe hoy indicación para la estrategia facilitada, es decir, la administración de trombolíticos en dosis baja o inhibidores I Ib/IIIa como puente a la ATCp. Veremos en el segmento siguiente otra estrategia denominada farmacoinvasiva que ha explorado una secuencia diferente de tratamiento con mejores resultados.

**Tabla 8.** Recomendación para angioplastia facilitada

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se desaconseja la estrategia de ATC facilitada.	III	A

ATC: Angioplastia transluminal coronaria.

### Estrategia farmacoinvasiva

En forma general denominaremos estrategia farmacoinvasiva a la utilización inmediata o precoz de la ATC en forma sistemática luego de la fibrinólisis, (57) dentro de las primeras 24 horas. La aplicación luego de las 24 horas la llamaremos diferida. (58)

Si bien la ATCp es el tratamiento de reperfusión de elección, no todos los pacientes tienen acceso a ella, fundamentalmente por no poder realizarse dentro de los tiempos sugeridos. Por esta razón, los trombolíticos son el tratamiento de reperfusión de elección en muchas regiones de nuestro país.

Una estrategia farmacoinvasiva, definida como trombólisis seguida de inmediata angioplastia de rescate o de angioplastia sistemática no inmediata (entre las 3 y las 24 horas), es una estrategia más sencilla y fácil de aplicar.

Esto resulta particularmente útil en regiones alejadas de centros con hemodinamia y combina los efectos beneficiosos de la reperfusión farmacológica temprana con la resolución de la estenosis residual mediante la realización de una ATC temprana.

Los beneficios potenciales de la angioplastia sistemática inmediata o precoz posttrombólisis incluyen la prevención del reinfarcto y la isquemia recurrente y la reducción del tamaño del infarcto en los pacientes que no responden a la fibrinólisis. Los riesgos incluyen el sangrado, las complicaciones vasculares y las arritmias o paro cardíaco durante el traslado en ambulancia.

### **Metaanálisis de estudios de estrategia farmacoinvasiva comparada con la estrategia guiada por la evolución clínica**

En los pacientes tratados inicialmente con trombolíticos, la ausencia de signos clínicos de reperfusión orienta al intento de efectuar la denominada angioplastia de rescate, que hemos discutido previamente.

El papel del traslado inmediato posttrombólisis para realizar ATC en forma sistemática se ha explorado en estudios controlados y revisado en el metaanálisis de Cantor y colaboradores, que incluyó investigaciones hasta el año 2013.

De Souza y colaboradores (59) realizaron un metaanálisis actualizado que incluyó los estudios aleatorizados y controlados más recientes que compararon la estrategia farmacoinvasiva de rutina con el tratamiento guiado por la recurrencia isquémica. El punto final primario analizado fue la combinación de mortalidad global, reinfarcto e isquemia a los 30 días, además de un análisis de seguridad para registrar principalmente las hemorragias mayores.

El metaanálisis incluyó ocho estudios: PRAGUE, SIAM, GRACIA-I, CAPITAL-AMI, CARESS-in AMI, WEST, TRANSFER-AMI y NORDISTEMI, con un total de 3.195 pacientes analizados. Una de las diferencias más importantes fue el tiempo síntomas-admisión, que varió entre 20 minutos y 12 horas en los diferentes estudios incluidos. Asimismo, el tiempo entre la trombólisis y la angioplastia fue en general precoz (mediana entre 1,6 y 4,9 horas) excepto en el GRACIA-I (16,7 horas). El punto final primario se redujo significativamente en la estrategia invasiva de rutina (7,3% vs. 13,5%; OR 0,47, IC 95% 0,34-0,65;  $p < 0,0001$ ) a expensas fundamentalmente de la disminución del reinfarcto (OR 0,62, IC 95% 0,42-0,90;  $p < 0,05$ ) y la isquemia recurrente (OR 0,21, IC 95% 0,10-0,47;  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en la mortalidad a los 30 días (OR 0,87, IC 95% 0,60-1,24;  $p = 0,96$ ) ni en el riesgo de sangrado mayor (OR 0,96, IC 95% 0,65-1,44;  $p = 0,86$ ).

El análisis gráfico del *funnel plot* para el punto final primario mostró una distribución simétrica de los estudios, indicando que no hubo sesgo de publicación significativo [confirmado por prueba de Egger negativa ( $p = 0,28$ )]. Por otro lado, por análisis de metarregresión no se encontró una asociación significativa entre la evolución del punto final primario y las variables de tiempo a la angioplastia (0,17) y año de publicación (0,31). En este sentido, es importante destacar que en todos, excepto uno de los estudios, la ATC fue precoz respecto de la trombólisis (mediana entre 1,6 y 4,9 horas), por lo cual los resultados podrían no ser aplicables a una intervención más tardía, cercana a las 24 horas.

En cuanto al seguimiento, en los tres estudios que evaluaron los resultados a 6 meses (SIAM, CAPITAL y TRANSFER-AMI) se observó una reducción del punto final combinado (10,6% vs. 16,7%; OR 0,33, IC 95% 0,20-0,53;  $p < 0,0001$ ), también a expensas de la disminución del reinfarcto (OR 0,56, IC 95% 0,35-0,89;  $p < 0,05$ ) y nuevamente sin diferencias en la mortalidad (OR 0,73, IC 95% 0,46-1,15;  $p = 0,18$ ).

En síntesis, la conclusión del metaanálisis es que cuando la ATCp no es una opción posible para los pacientes con IAMCEST, este estudio fundamenta el uso de rutina de la ATC dentro de las 24 horas de la trombólisis, demostrando una reducción de la combinación de eventos a los 30 días debida principalmente a la disminución de la isquemia y del reinfarcto. Se han planteado objeciones a esta estrategia por la falta de impacto sobre la mortalidad y la ausencia de estudios de grandes dimensiones en tal sentido, aspectos críticos para efectuar una recomendación poblacional en un consenso. Estos resultados pueden resultar condicionados a las características del sistema de atención y por ese motivo se proponen diferentes algoritmos posibles como guía luego de la trombólisis.

### **Estrategia farmacoinvasiva versus angioplastia primaria: estudio STREAM**

Más recientemente, en 2013, se publicaron los resultados del estudio STREAM, (25) que comparó una estrategia farmacoinvasiva (trombólisis precoz seguida de angiografía y ATC dentro de las 24 horas) con la ATCp en 1.892 pacientes muy precoces ( $< 3$  horas del comienzo de los síntomas) que no pudieran acceder a la ATCp dentro de los 60 minutos del contacto médico. (9)

El punto final primario de eficacia fue la combinación de muerte, *shock*, insuficiencia cardíaca congestiva y reinfarcto a los 30 días. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos (estrategia farmacoinvasiva 12,4% vs. ATCp 14,3%; RR 0,86, IC 95% 0,68-1,09;  $p = 0,21$ ) en la incidencia del punto final primario, con un incremento de la hemorragia intracerebral en el grupo trombólisis (1,0% vs. 0,2%;  $p = 0,04$ ) durante la primera fase del estudio, que desapareció al reducir la dosis de TNK (0,5% vs. 0,3%;  $p = 0,45$ ).

Estos resultados fueron confirmados en el seguimiento a un año publicado en 2014 (60) y son similares a los de un metaanálisis reciente de 4.220 pacientes. (61) En este metaanálisis incluyeron siete estudios que compararon

la estrategia farmacoinvasiva con la ATCp, sin diferencias significativas en la incidencia combinada de muerte, reinfarto o ACV a los 30 días [OR 1,03 (IC 95% 0,8-1,33)]. Tampoco se observaron diferencias en la mortalidad [OR 0,94 (IC 95% 0,69-1,29)] y reinfarto [OR 1,38 (IC 0,88-2,18)] a los 30 días y tampoco a los 6-12 meses. La incidencia de ACV fue mayor [OR 2,25 (IC 1,14-4,46)] en el grupo de estrategia farmacoinvasiva, atribuible al efecto de los trombolíticos. Estos estudios en conjunto y el metaanálisis tienen un escaso poder para demostrar diferencias en mortalidad, y tampoco tuvieron un diseño adecuado para el cálculo de no inferioridad de la estrategia farmacoinvasiva, pero se han tomado como guía no para preferir esta estrategia respecto de la ATCp cuando está disponible, sino como alternativa cuando no puede alcanzarse en tiempos adecuados.

### Conclusiones sobre estrategia farmacoinvasiva

Este es uno de los contextos más complejos cuando la toma de la decisión pretende una planificación comunitaria. En forma individual, si el paciente ha sido tratado con trombolíticos en una institución de baja complejidad y puede trasladarse precozmente a un centro de alta complejidad, esta sería la recomendación sencillamente por la mayor disponibilidad de recursos.

Desde una mirada comunitaria, el problema adopta otra dimensión. Establecer esta propuesta implica una organización particular del sistema de tratamiento en red del infarto, escalonando instituciones de baja y alta complejidad, con un sistema intercomunicado y con disponibilidad de traslados rápidos y bien equipados.

Este es el desafío en el que hemos insistido en secciones anteriores, invitando a los profesionales a diagnosticar las circunstancias particulares en que se atiende el infarto con ST elevado en su contexto, los motivos de demora, las principales barreras de la atención, la disponibilidad de centros de hemodinamia con angioplastia disponible de 24 horas, los mecanismos de traslado, la cobertura.

La Iniciativa Stent for Life que se ha comentado, sumada a proyectos individuales como el desarrollado por la Salud Pública en Tucumán, diferentes centros guiados por el Ministerio de Salud de la Nación y la experiencia de la zona sur de la red del Hospital El Cruce, son intentos para normatizar y colaborar en resolver los problemas en forma comunitaria. Los algoritmos de tratamiento deben ser ajustados a cada zona y sector comunitario, optimizando los recursos y reclamando para la superación de los obstáculos.

**Tabla 9.** Recomendaciones para la estrategia farmacoinvasiva

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Es razonable considerar el traslado a un centro con disponibilidad de ATC en pacientes de riesgo alto* que reciben fibrinolíticos como tratamiento de reperfusión inicial.	I	B
– La misma recomendación anterior para pacientes sin criterios de riesgo alto.	Ila	C

\* Riesgo alto: definido por uno o más de los siguientes: 1) elevación extensa del ST ( $\geq 4$  derivaciones con supra-ST o la combinación con infra-ST especular en el IAM inferior); 2) bloqueo de rama izquierda presuntamente nuevo; 3) infarto previo, Killip  $\geq 2$ , fracción de eyección  $\leq 35\%$  o compromiso del ventrículo derecho en IAM inferior; 4) hipotensión con tensión arterial sistólica  $< 100$  mm Hg; 5) taquicardia sinusal mayor de 100/min no atribuible a hiperdinamia. ATC: Angioplastia transluminal coronaria.

### Revascularización del vaso responsable versus revascularización completa (en el momento - en etapas)

El 40-50% de los pacientes con IAMCEST presentan de manera asociada enfermedad de múltiples vasos (EMV) significativa. (62-64) Las últimas guías americanas y europeas realizadas sobre intervención primaria percutánea en el contexto de un IAMCEST recomiendan tratar solo la arteria responsable del infarto (ARI), con excepción de aquellos pacientes que se presentan en *shock* cardiogénico y que poseen múltiples estenosis críticas ( $\geq 90\%$ ), lesiones altamente inestables (signos angiográficos de probables trombos o disección) o cuando había signos de isquemia persistente en la lesión supuestamente responsable tras la ATCp. (5, 65) Es importante destacar que estas recomendaciones fueron realizadas sobre la base de registros y estudios pequeños no aleatorizados. Recientemente se han publicado dos ensayos clínicos aleatorizados en los cuales se evalúan dos estrategias de intervención en los pacientes que se presentan con IAMCEST y EMV: tratamiento solo de la ARI versus ARI seguida de la revascularización completa de las arterias no responsables del infarto (no-ARI) en el momento o antes del alta. Investigadores del estudio PRAMI aleatorizaron 465 pacientes del Reino Unido (5 centros) a recibir ATCp de la ARI solamente versus revascularización completa de las lesiones no-ARI (lesiones  $\geq 50\%$  de estenosis por estimación visual), evidenciándose a los casi 2 años de seguimiento una reducción significativa del punto final combinado de muerte, infarto no mortal o angina refractaria (9% vs. 23%; OR 0,35, IC 95% 0,21-0,58;  $p < 0,001$ ). Es importante destacar que esta reducción fue a expensas del IAM no mortal y de la angina refractaria, con una tendencia a la disminución de la mortalidad cardíaca. Para el tratamiento intervencionista se implantaron SLF en el 71% de los casos y se utilizaron inhibidores de la GP IIb/IIIa o bivalirudina en el 79%.

(66) En el recientemente publicado estudio CvLPRIT, Gershlick y colaboradores aleatorizaron 296 pacientes a las mismas estrategias de intervención, pero con la diferencia de que las lesiones de la no-ARI debían tener una estenosis > 70% y se utilizaron, de preferencia, los nuevos antiagregantes plaquetarios orales (ticagrelor o prasugrel), SLF e inhibidores de la GP IIb/IIIa en la mayoría de los casos. Los resultados evidenciaron también una disminución significativa del punto final primario compuesto (muerte, IAM recurrente, insuficiencia cardíaca y revascularización por isquemia) a los 12 meses de seguimiento (10% vs. 21,2%; HR 0,45, IC 95% 0,24-0,84; p = 0,009). (67)

Estos estudios son pequeños y si bien no constituyen un fundamento para la indicación sistemática de esta estrategia de revascularización, que deberá evaluarse en ensayos de grandes dimensiones a nivel comunitario, sugieren sí un cambio conceptual en el sentido de la no contraindicación de este procedimiento cuando puede desarrollarse en condiciones óptimas. En la actualidad se encuentran en fase de reclutamiento dos nuevos ensayos clínicos aleatorizados de grandes dimensiones (COMPLETE Trial y PRIMULTI-DANAMI 3 Trial), que van a aportar mayor evidencia para poder definir con mayor claridad este tipo de estrategia percutánea. (68, 69)

En cuanto al momento de realizar la ATC del resto de las lesiones, no existe evidencia suficiente como para recomendar una estrategia por sobre otra (es decir, en el momento de la ATCp vs. en etapas antes del alta). Sin embargo, algunos estudios de revisión sugieren realizar la intervención de las lesiones no-ARI en etapas antes del alta del paciente. (70, 71)

**Tabla 10.** Recomendaciones para revascularización del vaso no responsable del infarto

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– En shock cardiogénico secundario a IAMCEST con isquemia persistente pos-ATC de la lesión considerada como causal se recomienda realizar ATC en lesiones críticas de vasos no responsables del infarto.	I	B
– Se debe considerar realizar ATC en lesiones no causales del infarto en pacientes estables, siempre que sean graves (> 70% por estimación visual o ≤ 0,80 por RFF), realizada de preferencia, antes del alta (en etapas) o en el mismo momento, luego de tratar exitosamente la arteria culpable y utilizando, preferentemente, SLF e inhibidores de la GP IIb/IIIa durante el procedimiento.	Ila	B

IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. ATC: Angioplastia transluminal coronaria. RFF: Reserva fraccional de flujo. SLF: Stent liberador de fármacos. GP: Glicoproteína.

### Intervenciones en etapa subaguda/tardía

La indicación de angiografía coronaria tardía o en etapa subaguda en pacientes que cursaron con un IAMCEST se discute en pacientes con acceso tardío al centro de tratamiento, aplicación inicial de fibrinólisis en pacientes de riesgo elevado, evidencia de isquemia recurrente (angina pos-IAM o re-IAM), desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva, shock o complicaciones mecánicas del IAM. Se ha sugerido el beneficio de intervenir aun tardíamente a aquellos pacientes que por alguna razón arribaron tarde o la fibrinólisis fue inefectiva (hipótesis de la arteria abierta), donde se beneficiarían la remodelación ventricular, la estabilidad eléctrica y la formación de circulación colateral adicional. Sin embargo, numerosos estudios y metaanálisis no evidenciaron beneficios clínicos al intervenir y realizar la apertura de la ARI cuando esta se realiza más allá de las 24 horas de evolución. (72-74)

En los pacientes que no han recibido un estudio invasivo en las primeras 24 horas parece justificada una estrategia escalonada de estratificación del riesgo.

El estudio DANAMI (75) exploró en pacientes con isquemia inducible antes del alta la aplicación de estrategias invasivas o conservadoras. No observaron diferencias en la mortalidad (invasiva 3,6% vs. conservadora 4,4%), pero sí una marcada reducción en la incidencia de infarto (5,6% vs. 10,5%; p = 0,0038) y menor reingreso por angina inestable (17,9% vs. 29,5%).

No se han efectuado estudios de grandes dimensiones en este contexto, pero es una conducta habitual indicar estudios invasivos cuando se demuestra isquemia inducible significativa en la estratificación prealta o posalta precoz.

### Shock cardiogénico

Los pacientes con IAMCEST que se presentan o evolucionan con shock cardiogénico deben ser trasladados e intervenidos de manera precoz y completa, sin importar los tiempos de demora hasta la ATC. (76-78) No obstante, en pacientes con EMV y shock cardiogénico no se deben implantar de rutina stents en las no-ARI que no tengan estenosis crítica. (79)

## Aspectos técnicos y procedimientos durante la angioplastia

### Vía de acceso

Debido a que las técnicas intervencionistas requieren un sitio de acceso vascular a través de una punción arterial, las potenciales complicaciones que se presentan se relacionan frecuentemente con dicho lugar de acceso, sobre todo ante la necesidad de utilizar antitrombóticos y antiplaquetarios potentes, siendo las complicaciones hemorrágicas mucho más frecuentes cuando la angioplastia se realiza en el contexto de un IAMCEST. Se ha observado que el acceso radial reduce la incidencia de episodios hemorrágicos relacionados con la intervención. Es así que en el estudio multicéntrico RIVAL, la utilización del acceso radial por sobre el femoral redujo la mortalidad en el subgrupo de pacientes con IAMCEST. (80, 81) Hallazgos similares se observaron en el estudio RIFLE STEACS. (82)

En el recientemente publicado estudio multicéntrico MATRIX, que aleatorizó 8.404 pacientes a utilizar la vía radial (*vs.* femoral), se evidenció en los pacientes intervenidos por este acceso una reducción significativa de los eventos cardiovasculares mayores (ECM), eventos netos clínicos adversos [definido como ECM o hemorragia mayor no relacionada con cirugía de revascularización miocárdica (CRM)] y mortalidad por todas las causas (1,6% *vs.* 2,2%; RR 0,72, IC 95% 0,53-0,99;  $p = 0,045$ ), (83, 84) resultados que son avalados por diversos metaanálisis que confirman una amplia superioridad, en términos de eficacia y seguridad, del acceso radial por sobre el femoral en el IAMCEST. (85-87)

No obstante, existe una clara interrelación entre el beneficio clínico ya mencionado de la vía radial y la experiencia del operador y del centro en la utilización de este acceso para realizar intervenciones coronarias. (88) Es por esto que para utilizar de preferencia el acceso radial en el contexto de un IAMCEST la Sociedad Americana de Angiografía e Intervenciones Cardiovasculares (SCAI) recomienda que se hayan realizado previamente más de 100 ATC electivas por acceso radial con una tasa de conversión a femoral menor del 4%, (89) mientras que la Asociación Europea de Intervenciones Percutáneas Cardiovasculares (EAPCI) sugiere realizar un entrenamiento escalonado para el manejo del acceso radial, siendo el último nivel (Nivel 3) el recomendado para realizar ATC (> 400 procedimientos diagnósticos/terapéuticos previos). (90)

### Dispositivos de aspiración manual del trombo

La aspiración manual de trombo [trombectomía aspirativa manual (TAM)] durante la intervención percutánea como paso previo a realizar una ATCp pareciera ser una medida razonable y práctica desde la estrategia mecánica de reperfusión. Estudios de intervención con TAM han evidenciado resultados favorables en cuanto a la perfusión, tanto epicárdica como miocárdica, a través de la mejoría de la resolución del ST, del flujo coronario TIMI y del *blush* miocárdico final. Es de destacar que, asimismo, estudios iniciales demostraron dentro de sus puntos finales secundarios un incremento significativo en la supervivencia a los 30 días y al año de seguimiento. (91-93)

Sin embargo, en el recientemente publicado estudio aleatorizado y multicéntrico TOTAL, que evaluó 10.732 pacientes intervenidos con ATCp a realizar de rutina TAM o no (previa a la angioplastia), los resultados evidenciados fueron negativos en términos de eficacia, evaluados a través de un punto final compuesto de muerte, IAM recurrente, *shock* cardiogénico o insuficiencia cardíaca en clase funcional IV a los 180 días (6,9% *vs.* 7%; HR 0,99, IC 95% 0,85-1,15;  $p = 0,86$ ), y en cuanto a la seguridad, se evidenció un incremento significativo de ACV en los intervenidos con TAM (1,0% *vs.* 0,5%; HR 2,08, IC 95% 1,29-3,35;  $p = 0,002$ ). Estos resultados fueron similares a los del estudio TASTE y a los del metaanálisis de reciente publicación realizado por Spitzer y colaboradores, con la salvedad de que no se registraron más eventos cerebrovasculares en ambos estudios. (94, 95) Toda esta nueva y fuerte evidencia nos limita a desaconsejar el uso de rutina de la TAM y solamente recomendarlo para aquellos casos seleccionados en los que luego de realizar la predilatación o implantar el *stent* se objetiva una importante carga trombótica asociada con la disminución del flujo epicárdico (TIMI 0-I).

### Anticoagulación durante la angioplastia

En cuanto a la anticoagulación a realizar durante la ATCp, la enoxaparina administrada por vía intravenosa en bolo (0,5-0,75 mg/kg) ha demostrado que es más eficaz y segura que la heparina no fraccionada (HNF). En el estudio ATOLL, que aleatorizó 910 pacientes intervenidos con ATCp a ambas estrategias farmacológicas, se evidenció una reducción significativa del punto combinado secundario de muerte, angina recurrente o revascularización urgente en el grupo tratado con enoxaparina intravenosa. (96) Resultados similares de eficacia mostró un metaanálisis que comparó ambas terapéuticas, asociándose además con una disminución en la tasa de sangrado mayor. (97, 98)

En pacientes de riesgo isquémico alto (infarto anterior, lesiones con alta carga trombótica, fenómeno de *no-reflow*, tratamiento en el momento de múltiples lesiones o durante la utilización de SLF) se recomienda utilizar durante el procedimiento (no previo a él) inhibidores de la GP IIb/IIIa, de preferencia abciximab en bolo por vía intracoronaria por sobre la intravenosa. (99-101)

Se debe considerar el uso de bivalirudina por sobre la heparina sola o asociada con inhibidores de la GP IIb/IIIa en los pacientes que se presentan con un riesgo elevado de sangrado por sus características clínicas o que hayan presentado previamente trombocitopenia inducida por heparina. (102-104)

### Prevención del fenómeno de no-reflow

Los eventos relacionados con la reperfusión también pueden incrementar la morbilidad. La lesión por reperfusión, especialmente el fenómeno de *no-reflow*, se observa cuando hay una perfusión epicárdica adecuada (TIMI III) pero sin su correlación miocárdica, en otras palabras, ausencia de perfusión medida mediante el *TIMI myocardial perfusion grade* (TMP), denominado comúnmente *blush* miocárdico. La fisiopatología de esta entidad es multifactorial y en muchos casos se resuelve con terapia farmacológica adyuvante, previo a descartar causas secundarias (p. ej., disección coronaria, embolia aérea, etc.). Las causas relacionadas con el *no-reflow* comprenden aquellas circunstancias que comprometen la microcirculación, como lesión endotelial, inflamación y edema local, vasoespasmó concomitante y microembolización distal. Cuando este fenómeno se presenta, se asocia con disminución de la supervivencia e incremento de la morbilidad periprocedimiento. Se han propuesto diversas estrategias a través de consensos publicados por las sociedades americanas y europeas de intervencionismo para prevenir y/o tratar el *no-reflow*; es así que se recomienda, inicialmente, evaluar y corregir el nivel de anticoagulación (medición del tiempo de coagulación activado) asociado con el uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa, de preferencia abciximab por vía intracoronaria, y luego administrar a través del catéter guía vasodilatadores coronarios, como adenosina, nitroglicerina, nitroprusiato, verapamilo o adrenalina. (105-108)

El uso de balón de contrapulsación durante la ATCp solo debe considerarse, eventualmente, para mejorar el perfil hemodinámico durante la intervención en los pacientes de riesgo clínico alto, como *shock* cardiogénico o lesión del tronco de la coronaria izquierda no protegido asociado con mala función ventricular. (109-111)

**Tabla 11.** Recomendaciones sobre abordaje, tipos de *stent* y medicación coadyuvante en la angioplastia primaria

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda realizar anticoagulación intravenosa durante la ATCp.	I	C
– Se debe considerar el abordaje radial por sobre el femoral siempre que se realice con operadores y centros entrenados.	IIa	A
– Se debe considerar el uso de <i>stents</i> liberadores de fármacos por sobre los <i>stents</i> convencionales en ATC con riesgo alto de reestenosis* siempre que se estime una buena adherencia a la doble antiagregación plaquetaria prolongada, no reciba anticoagulantes orales, posea un riesgo hemorrágico bajo y no tenga cirugías mayores programadas dentro del año.	IIa	B
– Se debe considerar el uso de enoxaparina intravenosa.	IIa	B
– En caso de utilizar heparina no fraccionada se debe considerar realizar la medición del TCA para evaluar el rango terapéutico de anticoagulación.	IIa	C
– Se debe considerar el uso de bivalirudina en pacientes con riesgo alto de sangrado o trombocitopenia inducida por heparina conocida.	IIa	B
– Se debe considerar el uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa, de preferencia abciximab, en pacientes seleccionados.†	IIa	A
– En caso de utilizar abciximab, se debe considerar utilizar el bolo por vía intracoronaria por sobre el intravenoso.	IIa	B
– Se debe considerar la administración intracoronaria de vasodilatadores‡ para tratamiento del <i>no-reflow</i> .	IIa	B
– Se debe considerar el uso del balón de contrapulsación en pacientes de riesgo alto.§	IIb	B
– No se recomienda el uso de rutina de inhibidores de la GP IIb/IIIa administrados antes de realizar el cateterismo.	III	B
– No se recomienda el uso de fondaparinux.	III	B
– No se recomienda utilizar de rutina la tromboaspiración mecánica.	III	A
– No se recomienda utilizar de rutina los dispositivos de protección distal.	III	B

\* Se recomienda en el tronco de la coronaria izquierda, vasos pequeños (< 3 mm), lesiones largas (> 20 mm), reestenosis *intrastent*, bifurcaciones, múltiples vasos/lesiones, puentes venosos.

† Infarto anterior, alta carga trombótica, fenómeno de *no-reflow*, tratamiento de múltiples lesiones, utilización de *stents* liberadores de fármacos.

‡ Adenosina, nitroprusiato de sodio o verapamilo.

§ *Shock* cardiogénico, lesión del tronco de la coronaria izquierda no protegido, fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 35% con territorio isquémico grande amenazado.

ATCp: Angioplastia transluminal coronaria primaria. TCA: Tiempo de coagulación activado. GP: Glicoproteína

## TERAPÉUTICA ANTIAGREGANTE PLAQUETARIA

### Aspirina

En el estudio ISIS-2, el empleo de una dosis de 162 mg/día de aspirina demostró una reducción significativa de la mortalidad (23%) en pacientes con IAM de hasta 24 horas de evolución. (112) Asimismo, disminuyó la incidencia de reinfarto y ACV isquémico. En el metaanálisis Antiplatelet Trialists Collaboration (113) se resumieron los resultados de 15 estudios con aspirina en la fase aguda del infarto, confirmando que el tratamiento con aspirina durante 1 mes evitó 13 reinfartos no mortales ( $p < 0,0001$ ), 23 muertes de causa vascular ( $p < 0,0001$ ) y 2 ACV no mortales ( $p = 0,02$ ) por cada 1.000 pacientes tratados, respectivamente. Las hemorragias graves no se incrementaron (0,3% vs. 0,21%). No se ha evaluado en estudios de grandes dimensiones la vía intravenosa sobre eventos clínicos, pero en el estudio RAPT (114) una dosis de 250 mg de aspirina intravenosa logró inhibir la producción de tromboxano A2 en sangre.

El objetivo primario del uso de la aspirina fue prevenir el reinfarto, evento en el cual se consideraba de importancia la agregación plaquetaria. Sin embargo, el hallazgo sorprendente de la reducción muy precoz de la mortalidad permitió jerarquizar el rol de la agregación durante la fase aguda y luego de la trombólisis. En base a estos hallazgos y a la excelente relación costo-beneficio que presenta esta droga, su indicación en el contexto del IAM se ha hecho universal y se emplea de rutina en todos los pacientes con la sola excepción de aquellos escasos casos de alergia documentada a la aspirina.

### *Dosis altas versus bajas de aspirina ante la indicación de angioplastia en el infarto*

El estudio CURRENT-OASIS 7 (115) comparó en forma aleatorizada y factorial ( $2 \times 2$ ) en 25.086 pacientes dos dosis de clopidogrel de carga y mantenimiento y dos dosis diferentes de aspirina en pacientes con intención de realizar una angioplastia coronaria dentro de los 3 días de la aleatorización. Todos los pacientes recibieron aspirina  $\geq 300$  mg de carga el primer día, y a partir del segundo día se aleatorizaron a dosis altas (300-325 mg/día) o dosis bajas (75-100 mg/día). No hubo diferencias significativas entre ambas dosis de aspirina con respecto al punto final primario combinado de muerte cardiovascular, IAM o ACV (4,2% vs. 4,4%; HR 0,97, IC 95% 0,86-1,09;  $p = 0,61$ ). En los pacientes que ingresaron con elevación del ST (29% del total) tampoco se demostró reducción del evento primario con dosis elevadas de aspirina (4,7% vs. 5,2%). La incidencia de hemorragias mayores fue similar (2,3% en cada grupo), pero se observó un incremento de hemorragias menores con las dosis elevadas (5% vs. 4,4%;  $p = 0,04$ ); las hemorragias gastrointestinales mayores, aunque de baja incidencia global, se duplicaron (0,4% vs. 0,2%;  $p = 0,04$ ).

*Sobre la base de las evidencias de los estudios previos y la contribución del OASIS, la recomendación de aspirina es universal en el infarto con ST elevado desde el ingreso en dosis de 160 mg y un mantenimiento de 80-100 mg por día.*

### Clopidogrel

En el estudio CLARITY-TIMI 28, (116) 3.491 pacientes con IAM y elevación del ST con menos de 12 horas de evolución que recibieron tratamiento de reperfusión con fibrinolíticos fueron asignados a recibir clopidogrel (300 mg y 75 mg por día) o placebo durante 8 días o hasta el alta hospitalaria.

El punto final primario combinado (arteria responsable ocluida evaluada por flujo TIMI 0-1, o reinfarto o muerte antes de la angiografía realizada del 2.º al 8.º día) evaluado a los 30 días se redujo significativamente en el grupo clopidogrel respecto del placebo (15% vs. 21,7%; OR 0,64, IC 95% 0,53-0,76;  $p < 0,0001$ ). Además, el clopidogrel disminuyó significativamente la incidencia del punto final combinado de isquemia recurrente, reinfarto o muerte cardiovascular (14,1% vs. 11,6%; HR 0,80;  $p = 0,03$ ), a expensas de una reducción significativa del reinfarto (HR 0,69;  $p = 0,02$ ). No se registró aumento significativo de la hemorragia mayor ni de la hemorragia intracerebral en el grupo clopidogrel con respecto a placebo.

El estudio COMMIT/CCS-2, (117) desarrollado íntegramente en China, es un ensayo clínico de grandes dimensiones que incluyó pacientes con IAM con elevación del segmento ST o bloqueo de rama izquierda con menos de 24 horas de evolución, aleatorizados a clopidogrel o placebo. El 49,7% recibió trombolíticos, en su mayoría uroquinasa. Se incluyeron 22.960 pacientes en el grupo clopidogrel (75 mg/día sin carga durante la estadía hospitalaria o hasta alcanzar 4 semanas, promedio 15 días) y 22.891 pacientes en el grupo placebo. Ambos grupos recibieron aspirina. El punto final primario, mortalidad intrahospitalaria, fue favorable al clopidogrel: redujo la mortalidad total en 6 pacientes por cada 1.000 tratados (7,5 vs. 8,1%; OR 0,93;  $p = 0,03$ ), y el reinfarto en un 14% (2,1% vs. 2,4%;  $p = 0,02$ ), como también la incidencia del punto final combinado de muerte, reinfarto o ACV (9,2% vs. 10,1%; OR 0,91, IC 95% 0,86-0,97;  $p = 0,002$ ), siendo la diferencia significativa ya en las primeras 24 horas. No hubo diferencias en la incidencia de ACV (0,9% vs. 1,1%) ni en hemorragias mayores (0,58% vs. 0,55%).

De los subgrupos analizados, el beneficio no se modificó según el género o grupo etario, pero sí se observó una tendencia a mayor beneficio con la mayor precocidad de internación y con el uso de trombolíticos.

No hay datos disponibles provenientes de estudios clínicos aleatorizados acerca del tratamiento a largo plazo con clopidogrel en pacientes con IAMCEST. Extrapolando de la experiencia en pacientes con angina inestable e infarto sin supradesnivel ST, así como de aquellos que reciben tratamiento con angioplastia con *stents*, la administración prolongada de clopidogrel, por ejemplo por un año, podría ser de utilidad en ausencia de riesgo de hemorragias y monitorizando esta eventualidad. La asociación de aspirina-clopidogrel en el estudio ACTIVE de fibrilación auricular en dosis habituales ha demostrado una incidencia anual de hemorragias mayores del 2%, similar o superior a la anticoagulación oral con warfarina. (118)

### **Dosis de clopidogrel**

En el estudio CURRENT-OASIS 7, (115) el clopidogrel en doble dosis de carga y mantenimiento (600 mg de carga, 150 mg/día durante la primera semana y 75 mg/día hasta el día 30) *versus* el tratamiento estándar (300 mg de carga, 75 mg/día de mantenimiento) no demostró ventajas en reducción del punto final combinado a los 30 días (4,2% *vs.* 4,4%; HR 0,94, IC 95% 0,83-1,06;  $p = 0,30$ ). Tampoco se observó beneficio en el subgrupo de pacientes con IAMCEST. El sangrado mayor aumentó con el uso de doble dosis de clopidogrel (2,5% *vs.* 2,0%; HR 1,24, IC 95% 1,05-1,46;  $p = 0,01$ ). El análisis de subgrupos demuestra beneficio de la doble dosis en los pacientes tratados con angioplastia (17.263 sujetos, 69% del total), también con una incidencia menor de trombosis del *stent* (1,6% *vs.* 2,3%; HR 0,68, IC 95% 0,55-0,85;  $p < 0,001$ ). Dado que la prueba de heterogeneidad en este subgrupo no alcanzó significación estadística de acuerdo con lo preespecificado por protocolo, este hallazgo debe ser considerado generador de hipótesis, y no puede excluirse el azar. A pesar de que globalmente el CURRENT-OASIS 7 (115) demuestra que duplicar la dosis de clopidogrel incrementa el riesgo de hemorragias y no se contrabalancea con una mejor evolución clínica, varios estudios farmacocinéticos y ensayos clínicos de menor tamaño [ALBION, (119) ARMYDA-2, (120) ISAR-CHOICE, (121) OPTIMUS, (122) ARMYDA-6 MI, (123) entre otros], el subgrupo de pacientes sometidos a angioplastia del CURRENT y un metaanálisis (124) sugieren que la dosis de carga de 600 mg es la más apropiada para pacientes con IAMCEST tratados con ATCp.

*Como recomendación se aconseja en pacientes que serán tratados con ATCp el uso de 600 mg y en los pacientes que recibirán trombolíticos o no recibirán tratamiento de reperusión 75 mg (no existe evidencia en estos pacientes de 300 mg, pero no puede descartarse la eventual utilidad de esta dosis de comienzo). El tratamiento debe prolongarse como mínimo por un mes frente a stents metálicos, seis a 12 meses con stents farmacológicos y 1 mes en pacientes no tratados con angioplastia. En todos los casos el tratamiento puede prolongarse al primer año cuando no existe riesgo hemorrágico por analogía con los estudios de SCA sin ST elevado.*

### **Prasugrel**

El estudio TRITON-TIMI 38 (125) incluyó 13.608 pacientes con SCA de moderado y alto riesgo clínico, 26% de IAMCEST y 74% de SCA sin elevación del ST, aleatorizados en forma doble ciego a recibir clopidogrel (300 mg de carga y 75 mg/día de mantenimiento) o prasugrel (60 mg de carga y 10 mg/día de mantenimiento) con un tiempo promedio de seguimiento de 14,5 meses. Los pacientes fueron aleatorizados luego de conocerse la anatomía coronaria y haberse tomado la decisión de realizar angioplastia. El punto final primario analizado fue muerte de causa cardiovascular, infarto no mortal o ACV no mortal, observándose una reducción significativa a favor del prasugrel (9,9% *vs.* 12,1%; HR 0,80, IC 95% 0,73-0,90;  $p < 0,001$ ) a expensas de menor infarto no mortal (7,3% *vs.* 9,5%; HR 0,76, IC 95% 0,67-0,85;  $p < 0,001$ ), sin diferencias significativas en la tasa de muerte cardiovascular o de ACV. Es de destacar que para la población total el beneficio clínico se observó ya desde el tercer día y persistió a lo largo de todo el seguimiento. Asimismo, se detectó una incidencia menor de trombosis del *stent* con prasugrel (1,1% *vs.* 2,4%; HR 0,48, IC 95% 0,36-0,64;  $p < 0,001$ ). Los pacientes tratados con prasugrel tuvieron un incremento de hemorragias mayores TIMI (2,4% *vs.* 1,8%;  $p = 0,03$ ) y de hemorragias mortales (0,4% *vs.* 0,1%;  $p < 0,002$ ). Al considerar un punto final de beneficio clínico neto (muerte total, IAM no mortal, ACV no mortal y hemorragia mayor TIMI), el prasugrel también mostró superioridad (12,2% *vs.* 13,9%; HR 0,87, IC 95% 0,80-0,95;  $p = 0,004$ ), excepto en tres subgrupos: los pacientes mayores de 75 años y los pacientes de bajo peso corporal (< 60 kg), sin beneficio clínico neto, y los pacientes con antecedentes de ACV o de ataque isquémico transitorio (AIT), con un HR de 1,54 para prasugrel (IC 95% 1,02-2,32;  $p = 0,04$ ;  $p$  de interacción 0,006), los cuales tenían perjuicio clínico neto en vez de beneficio. Debido a este análisis, el prasugrel se encuentra *contraindicado* en pacientes con antecedentes de ACV o AIT. En ancianos y sujetos de bajo peso, al no haberse constatado beneficio clínico neto, es necesaria una cuidadosa evaluación caso por caso del balance riesgo-beneficio del prasugrel; en ambos casos puede considerarse utilizar una dosis menor de mantenimiento de prasugrel, de 5 mg/día, en base a estudios de farmacocinética. No hay evidencia de la eficacia y seguridad del uso del prasugrel en pacientes con IAM trombolizados, dado que el empleo de trombolíticos era criterio de exclusión en TRITON.

En el subgrupo de pacientes con IAM y elevación del ST también el prasugrel reduce el punto final primario (6,5% *vs.* 9,5%; HR 0,68, IC 95% 0,54-0,87;  $p = 0,0017$ ).

Los pacientes que deben someterse a CRM deben suspender la droga 7 días antes de la intervención para evitar un riesgo excesivo de sangrado, siempre que sea posible.

*El prasugrel debe considerarse superior al clopidogrel en dosis de 300 mg para los pacientes con angioplastia en la fase aguda del infarto con elevación del segmento ST con pequeñas ventajas comparativas. No se ha efectuado una comparación entre dosis de carga de 600 mg de clopidogrel, que es la recomendada actualmente, y el prasugrel.*

### Ticagrelor

El ticagrelor es un antiagregante no tienopiridínico, a diferencia del clopidogrel y el prasugrel, que inhibe en forma reversible el receptor P2Y<sub>12</sub> de la plaqueta, y que además inhibe la recaptación celular de adenosina, aumentando la adenosina plasmática. Al igual que el prasugrel, es más rápido y potente que el clopidogrel.

El estudio PLATO (126) aleatorizó 18.624 pacientes con SCA (37,5% con elevación del ST) a recibir ticagrelor (180 mg de carga seguido por 90 mg cada 12 horas) *versus* clopidogrel, demostrando una reducción con ticagrelor del punto final primario de muerte cardiovascular, IAM y ACV (9,8% *vs.* 11,7%; HR 0,84, IC 95% 0,77-0,92; *p* < 0,001) a expensas de menor incidencia de IAM y muerte cardiovascular (4,0% *vs.* 5,1%; IC 95% 0,69-0,91; *p* < 0,001). A diferencia de TRITON, en donde todos los pacientes estaban dirigidos a angioplastia, en PLATO se incluyeron pacientes con tratamiento médico, quirúrgico y por angioplastia; el 72% de los pacientes tuvieron una intervención invasiva planificada. El 37,5% de la población estuvo representada por IAMCEST. La reducción del punto final en la población sometida a angioplastia fue similar a la población general, también a expensas de menor infarto y mortalidad (cardiovascular y total). (127) Se observó reducción de la trombosis del *stent* con ticagrelor (1,3% *vs.* 1,9%; HR 0,67, IC 95% 0,50-0,91; *p* = 0,0091). Con respecto a la seguridad, aunque la hemorragia mayor total fue similar entre ambas drogas (punto final primario), hubo un incremento en los sangrados mayores no relacionados con cirugía (4,5% *vs.* 3,8%; HR 1,19, IC 95% 1,02-1,38; *p* = 0,03), sin diferencia en sangrados mortales (0,3% en ambos grupos). Otros efectos adversos que fueron más frecuentes con ticagrelor fueron la disnea y la bradicardia. Al igual que en TRITON, en PLATO era criterio de exclusión el uso de trombolíticos.

No hay estudios que comparen la eficacia entre prasugrel y ticagrelor con puntos finales clínicos.

*El ticagrelor debe considerarse una alternativa al clopidogrel para los pacientes con infarto con elevación del ST que son tratados con ATCp o requieren una intervención coronaria durante el curso de la internación.*

**Tabla 12.** Recomendaciones de tratamiento antiagregante en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

	Clopidogrel		Prasugrel		Ticagrelor	
Farmacología	Prodroga - Unión irreversible P2Y <sub>12</sub>		Prodroga (más rápido y potente que el clopidogrel) - Unión irreversible P2Y <sub>12</sub>		Droga activa - Unión reversible P2Y <sub>12</sub> - Aumento de adenosina plasmática	
Agregación plaquetaria	Retraso de varias horas antes del efecto máximo		Rápido efecto (30' luego de la carga)		Rápido efecto (30' luego de la carga)	
	Trombolítico	Invasivo	Trombolítico	Invasivo	Trombolítico	Invasivo
Carga	300 mg	600 mg	NA	60 mg	NA	180 mg
Mantenimiento	75 mg	75 mg	-	10 mg 5 mg (≥ 75 años o < 60 kg) no demostrado. Contraindicado con historia ACV/AIT	-	90 mg c/12 h (aspirina 81 a 100 mg)
Duración	Internación o 4 semanas ¿12 meses?	12 meses		12 meses		12 meses
Respuesta	Variable genéticamente o interacción con drogas. Inhibidor de la bomba de protones		Más estable que el clopidogrel		Menos interferencia del genotipo y medicaciones concomitantes	
Pruebas de función plaquetaria	Su utilidad no se ha establecido pero podría seleccionar pacientes con mayor riesgo trombótico		Su utilidad no se ha establecido pero probablemente sea de menor utilidad que con clopidogrel		Su utilidad no se ha establecido pero probablemente no sea necesario	

(continúa)

(continuación)

**Tabla 12.** Recomendaciones de tratamiento antiagregante en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Pruebas de identificación de genotipo	Identifica pacientes con menor (alelos CYP2C19*2,*3) o mayor (alelo CYP2C17) metabolismo activo. El rol clínico no se ha establecido en forma rigurosa	No establecido y quizás no necesario dada la menor variabilidad de respuesta	No establecido y quizás no necesario dada la menor variabilidad de respuesta
Hemorragias	En dosis estándar menos hemorragias que prasugrel o ticagrelor. Mayor dosis > hemorragias	Mayor incidencia de hemorragias	Mayor riesgo de hemorragias no asociadas con cirugía de revascularización miocárdica
Suspensión previo a cirugía	5 días después de la última dosis	7 días después de la última dosis	5 días después de la última dosis

ACV: Accidente cerebrovascular. AIT: Ataque isquémico transitorio.

### Tratamiento con doble antiagregación a largo plazo

La recomendación del uso de doble terapia antiagregante en el infarto durante 12 meses se basa en la duración promedio de los principales estudios de antiagregación en SCA [CURE, (128) TRITON, (125) PLATO (127)]. Ya hemos comentado que no existen evidencias duras para el uso de la doble terapia en pacientes tratados sin angioplastia más allá del primer mes, aunque en la práctica las guías se han orientado a prolongarlo por su similitud clínica y fisiopatológica con los pacientes de otros SCA como el CURE.

Más recientemente, dos ensayos clínicos exploraron la utilidad de prolongar esta terapia más allá del primer año, ya sea en pacientes que reciben angioplastia con *stent* por cualquier causa [estudio DAPT, (129)] o en pacientes con antecedente de infarto [estudio PEGASUS, (130)].

El estudio DAPT, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, incluyó 9.961 pacientes (25% con IAM) tratados con angioplastia con distintos *stents* farmacológicos. Luego de un año de doble antiagregación con clopidogrel o prasugrel, los pacientes que no tuvieron eventos isquémicos o hemorrágicos fueron aleatorizados a continuar con doble antiagregación por 18 meses más (total: 30 meses de DAPT) o a aspirina más placebo (grupo DAPT 12 meses). Se agregó un período de seguimiento adicional entre los 30 y los 33 meses, luego de terminar el tratamiento con tienopiridinas o placebo. La incidencia combinada de eventos cardiovasculares se redujo un 30% con el uso prolongado de DAPT (4,3% vs. 5,9%; HR 0,71, IC 95% 0,59-0,85;  $p < 0,001$ ) y la trombosis del *stent* un 70% (0,4% vs. 1,4%; HR 0,29, IC 95% 0,17-0,48;  $p < 0,001$ ). La incidencia de infarto se redujo a la mitad (2,1% vs. 4,1%; HR 0,47;  $p < 0,001$ ) y es de destacar que la mitad de esos infartos no estuvieron relacionados con el *stent* implantado. Sin embargo, la mortalidad total se incrementó en el grupo tratado con tienopiridinas (2,0% vs. 1,5%; HR 1,36, IC 95% 1,00-1,85;  $p = 0,05$ ), sin diferencias en la muerte de causa cardiovascular, de alrededor de 1% en cada grupo, pero con un aumento de las muertes no cardiovasculares (1,0% vs. 0,5%; HR 2,23, IC 95% 1,32-3,78;  $p < 0,002$ ). La mayor parte de la diferencia de muertes no cardiovasculares estuvo relacionada con cáncer (31 vs. 14 muertes;  $p = 0,02$ ). Un análisis *post hoc* mostró que se habían incluido más pacientes con cáncer en el grupo tratamiento; sin estos pacientes, la diferencia de mortalidad hubiese sido estadísticamente no significativa. La incidencia de sangrado GUSTO moderado a grave fue mayor en el grupo con tienopiridinas (2,5% vs. 1,6%;  $p = 0,001$ ).

Se verificó un aumento de infartos y de trombosis del *stent* al finalizar la terapia con tienopiridinas, tanto a los 12 como a los 30 meses, más evidente en pacientes con *stents* Taxus (paclitaxel) de primera generación.

Es también de destacar que de 22.866 pacientes sometidos a angioplastia se excluyó el 23% por eventos cardiovasculares y/o hemorragias; este sesgo de selección determinó una población más tolerante al tratamiento.

Pese a que la mayor mortalidad en el grupo de tratamiento a 30 meses pueda deberse a la desigual distribución de pacientes con cáncer o al azar, la distinta dirección del efecto (en contra) en relación con el efecto sobre infartos y trombosis del *stent* (a favor) le quitan consistencia a los resultados. Aun así, es posible que en aquellos pacientes que toleran bien la doble antiagregación y cuyo riesgo potencial de que se ocluya el *stent* pueda comprometer la vida del paciente podría justificar su uso hasta completar 2,5 o más años de tratamiento. Los pacientes con *stents* farmacológicos de primera generación podrían tener un particular beneficio con esta terapia más prolongada.

PEGASUS-TIMI 54, estudio multicéntrico, aleatorizado, prospectivo, controlado con placebo, doble ciego, enroló 21.162 pacientes con IAM de entre 1 y 3 años de evolución y un factor de riesgo adicional (edad  $\geq 65$

años, diabetes, EMV, un segundo infarto previo o insuficiencia renal no terminal), aleatorizados en forma 1:1:1 a recibir ticagrelor 90 mg c/12 horas, ticagrelor 60 mg c/12 horas o placebo. Se excluyeron pacientes con hemorragias recientes, antecedentes de ACV o necesidad de anticoagulación. El seguimiento promedio fue de casi 3 años (33 meses); todos los pacientes recibieron aspirina en dosis bajas. Un poco más de la mitad (53,6%) eran infartos con elevación del ST; el 83% se habían realizado una angioplastia y el 59,4% tenían compromiso de múltiples vasos. Los pacientes tratados con ticagrelor mostraron una disminución del punto final primario de muerte cardiovascular, IAM o ACV a los 3 años en un 16% (7,85%, 7,77% y 9,0% con 90 mg, 60 mg y placebo, respectivamente;  $p < 0,001$  ambas dosis *vs.* placebo). Se observó una disminución de infartos con ambas dosis de ticagrelor (HR 0,83;  $p = 0,005$ ), disminución de ACV con 60 mg (HR 0,75;  $p = 0,03$ ) y una tendencia a menor mortalidad cardiovascular con 60 mg de ticagrelor (HR 0,83;  $p = 0,07$ ).

La incidencia de hemorragia mayor TIMI fue del 2,60%, 2,30% y 1,06% con 90 mg, 60 mg y placebo, respectivamente ( $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en la incidencia de sangrado mortal, o de sangrado intracraneal (alrededor del 0,5% en los tres grupos). Alrededor del 30% de los pacientes tratados con ticagrelor suspendieron precozmente la medicación por efectos adversos en comparación con el 21,4% del grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Uno de cada cinco pacientes presentó disnea, que fue causa de suspensión en el 6,5% y 4,5% de los pacientes tratados con 90 mg y 60 mg de ticagrelor, respectivamente.

La incidencia de eventos combinados a los 3 años fue del 9% con placebo, con una reducción del 15% con el tratamiento, con similar resultado en todos los componentes del punto final primario, mostrando consistencia del efecto.

PEGASUS confirma que la doble antiagregación a largo plazo es efectiva en reducción de los eventos isquémicos cardiovasculares, pero la magnitud del beneficio, como era de esperar por el tipo de población tratada, es mucho menor que en el estudio PLATO. En PLATO, la reducción del riesgo absoluta del punto final primario es del 1,9% a un año, con un número necesario a tratar de 54, mientras que en PEGASUS esas cifras anualizadas muestran una reducción del riesgo absoluta del 0,4% y un número necesario a tratar de 250. Por otro lado, las hemorragias mayores aumentaron en más o menos igual magnitud que el beneficio observado, un incremento absoluto del 1,2% a los 3 años, equivalente al 0,4% anual, pero sin una incidencia mayor de hemorragias mortales o intracraneales. La dosis que claramente mostró mejor equilibrio entre eficacia y seguridad fue la de 60 mg cada 12 horas de ticagrelor. En resumen, se previenen 40 eventos isquémicos por cada 10.000 pacientes tratados por año con 60 mg de ticagrelor (0,4 eventos por cada 100 sujetos), al costo de 31 sangrados mayores más, no mortales ni intracraneales. Por lo tanto, es importante una selección cuidadosa de los pacientes que se beneficiarán con una duración más prolongada de DAPT, en base a su perfil de riesgo isquémico y hemorrágico. El beneficio clínico neto del ticagrelor en pacientes con IAM de más de un año de antigüedad puede haber estado subestimado en PEGASUS comparado con aquellos pacientes que han sido tratados por los primeros 12 meses y que no han experimentado eventos de sangrado ni disnea en ese período, los cuales es menos probable que los presenten en relación con los sujetos que están iniciando el tratamiento. Una proporción importante de esos pacientes probablemente sean candidatos a continuar con ticagrelor a más largo plazo (3 años), siendo la opción más atractiva el cambio a la dosis de 60 mg cada 12 horas.

### **Análisis global de las evidencias acerca del uso de doble antiagregación a largo plazo en el infarto agudo de miocardio**

Recientemente se han publicado varios metaanálisis que estudian el efecto del tratamiento antiagregante a largo plazo en diversos contextos clínicos. (131-135) Uno de ellos reunió 15 estudios con 69.644 pacientes, incluyendo el reciente estudio DAPT. No se observaron diferencias de mortalidad total ni cardiovascular, tanto en el análisis global como en un subanálisis limitado a los 8 ensayos que incluyeron pacientes con enfermedad coronaria. Estas publicaciones muestran, en general, que el uso prolongado de doble antiagregación tiende a reducir la trombosis del *stent* a costa de mayor sangrado, con un efecto neutro sobre la mortalidad. Estos metaanálisis, sin embargo, tienen serias limitaciones, por la heterogeneidad de los ensayos y las poblaciones incluidas (enfermedad cerebrovascular, fibrilación auricular, prevención cardiovascular secundaria, ATC, etc.). Aun entre los estudios que incorporaron pacientes con enfermedad coronaria o posangioplastia, solo una minoría de los sujetos eran pacientes con infarto reciente o que habían sido sometidos a angioplastia por IAM, en los cuales el riesgo cardiovascular es mucho mayor que el de los pacientes con enfermedad coronaria estable. El estudio DAPT incluye pacientes posangioplastia con *stent* farmacológico, en donde solo el 25% son IAM. PEGASUS, en cambio, incluye a todos los pacientes que hayan padecido un IAM entre 1 y 3 años atrás.

Los dos estudios demuestran que el uso prolongado de doble antiagregación disminuye la incidencia de trombosis del *stent* y de IAM, y aumenta la incidencia de hemorragias. Ninguno modifica en forma estadísticamente significativa la mortalidad cardiovascular.

El delicado equilibrio entre los beneficios y los riesgos del tratamiento con la doble antiagregación a largo plazo implican que no deba indicarse en forma indiscriminada a todo paciente con infarto.

**Tabla 13.** Recomendaciones para el uso de antiagregantes

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
<b>Aspirina</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Utilizar dosis de carga de 162-200 mg VO tan pronto sea posible (80-150 mg intravenoso en aquellos pacientes con deglución imposibilitada o en estado de inconsciencia) y continuar con 100 mg/día de mantenimiento en forma indefinida.</li> </ul>	I	A
<b>Clopidogrel</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reemplazando a la aspirina en pacientes alérgicos a ella.</li> </ul>	I	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>En pacientes tratados con ATCp con <i>stent</i>: carga 600 mg y continuar con 75 mg/día de mantenimiento. Continuar tratamiento por 1 año.</li> </ul>	I	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>En pacientes tratados con trombolíticos y menores de 75 años: dosis de carga 300 mg y continuar con 75 mg/día hasta el alta o durante 4 semanas.</li> </ul>	I	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>En pacientes mayores de 75 años o que no hayan recibido tratamiento de reperfusión ídem anterior sin dosis de carga.</li> </ul>	I	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Discontinuar la administración por un mínimo de 5 días, antes de realizar cirugía de revascularización miocárdica, siempre que sea posible.</li> </ul>	I	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>En pacientes con IAMCEST tratados con ATCp y sin riesgo aumentado de sangrado, prasugrel y ticagrelor son preferibles a clopidogrel.</li> </ul>	Ila	B
<b>Prasugrel</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>En ATCp, dosis de carga de 60 mg y mantenimiento de 10 mg/día; deberá continuar por un año.</li> </ul>	I	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Discontinuar la administración por 7 días antes de realizar cirugía de revascularización miocárdica, siempre que sea posible.</li> </ul>	I	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>En pacientes que pesan menos de 60 kg y/o mayores de 75 años utilizar 5 mg/día de dosis de mantenimiento.</li> </ul>	Iib	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Está contraindicado en pacientes con antecedente de ACV o AIT.</li> </ul>	III	B
<b>Ticagrelor</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>En ATCp, dosis de carga de 180 mg y continuar con 90 mg cada 12 horas; continuar con ticagrelor por un año.</li> </ul>	I	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Discontinuar la administración por 5 días antes de realizar cirugía de revascularización miocárdica, siempre que sea posible.</li> </ul>	I	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>No debe asociarse con una dosis mayor de 100 mg de aspirina.</li> </ul>	I	B
<b>Uso prolongado</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Doble antiagregación con aspirina más ticagrelor 60 mg cada 12 horas luego de los 12 meses y hasta por 3 años en pacientes con IAMCEST seleccionados en base al análisis de riesgo-beneficio.</li> </ul>	Iib	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Doble antiagregación con aspirina más ticagrelor 60 mg c/12 horas, clopidogrel 75 mg/día o prasugrel 10 mg/día, luego de los 12 meses y hasta por 3 años, en pacientes con IAMCEST seleccionados en base al análisis de riesgo-beneficio y tratados con angioplastia con <i>stent</i> farmacológico.</li> </ul>	Iib	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Prasugrel y ticagrelor están contraindicados en pacientes con necesidad de anticoagulación oral crónica.</li> </ul>	III	B

VO: Vía oral. ATCp: Angioplastia transluminal coronaria primaria. IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. ACV: Accidente cerebrovascular. AIT: Ataque isquémico transitorio.

### ANTIGLICOPROTEÍNAS Iib/IIIa

Este grupo de drogas se caracteriza por bloquear los receptores plaquetarios de membrana Iib/IIIa, que son los responsables de la agregación plaquetaria vinculando a las plaquetas entre sí a través del fibrinógeno. Al constituir la “vía final común” de la agregación plaquetaria, estos fármacos son, al menos en teoría, los antiagregantes más potentes conocidos hasta el presente.

La experiencia con las antiglicoproteínas es mucho más importante en el contexto de los SCA sin elevación del segmento ST que en aquellos que cursan con elevación del segmento ST. Los resultados de estudios asociados con trombolíticos en dosis reducidas de ambas drogas fueron comentados en el análisis de las estrategias farmacoinvasivas.

### **Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en la era de la doble antiagregación oral**

Diversos ensayos realizados antes del uso de rutina de la doble antiagregación plaquetaria, que utilizaban principalmente abciximab, habían documentado beneficios clínicos de los inhibidores de la GP IIb/IIIa como tratamiento adyuvante a la ATCp realizada con HNF. (136) El estudio FINESSE, previamente citado, (56) no ha encontrado que el uso de rutina de abciximab antes de la ATCp produzca beneficios clínicos, sino más bien un aumento del riesgo hemorrágico. En el estudio ON-TIME 2 (137) se ha encontrado una mejoría en los marcadores subrogados de reperfusión asociada con el tratamiento de tirofiban iniciado durante la fase prehospitalaria, antes de la ATCp, y que se continuó hasta las 18 horas luego del procedimiento. A su vez se observó una reducción del punto secundario combinado de muerte por reinfarto, revascularización urgente y tratamiento antitrombótico de rescate. Finalmente, en el ensayo clínico HORIZONS-AMI (138) no hubo un claro beneficio a partir del uso combinado de un inhibidor de la GP IIb/IIIa + HNF, en comparación con la bivalirudina (con una fracción considerable de pacientes que recibieron HNF antes de la aleatorización), y en el estudio *Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-3* no se encontró evidencia de una reducción en el tamaño de infarto a partir del tratamiento con abciximab en pacientes sometidos a ATCp y tratados con 600 mg de clopidogrel. (139) Por lo tanto, no hay una respuesta definitiva sobre el papel actual del uso de rutina de los inhibidores de la GP IIb/IIIa en la ATCp en la era de la doble antiagregación plaquetaria potente, especialmente cuando se usa prasugrel o ticagrelor, y sigue siendo dudoso el valor de iniciar el tratamiento antes del ingreso a la sala de hemodinamia.

Parece razonable restringir el empleo de inhibidores de la GP IIb/IIIa como tratamiento de rescate en caso de evidencia angiográfica de trombo, flujo lento o *no-reflow*.

### **Administración intracoronaria de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa**

La administración intracoronaria de los inhibidores de la GP IIb/IIIa en lugar de intravenosa se ha probado en varios estudios clínicos y se ha asociado con algunos beneficios. (140) El estudio INFUSE-AM (141) aleatorizó a 452 pacientes que se sometían a una ATC con bivalirudina a recibir una administración local de abciximab frente a no recibir abciximab. El abciximab intracoronario redujo el tamaño del infarto a los 30 días, evaluado por imagen de resonancia magnética nuclear (RMN), pero no mejoró las anomalías de la motilidad parietal, la resolución del segmento ST, el TIMI pos-ATC o la perfusión miocárdica. El estudio clínico AIDA (Abciximab Intracoronary vs. intravenously Drug Application 4), que reclutó 2.065 pacientes, no encontró beneficio clínico en esta vía de administración, en cuanto a la variable combinada de muerte, reinfarto e insuficiencia cardíaca, y se observó una reducción de insuficiencia cardíaca en el límite de la significación estadística. (99) Por lo tanto, la infusión intravenosa parece ser la vía más adecuada para la administración de los inhibidores de la GP IIb/IIIa, aunque en determinados casos sería aceptable la infusión intracoronaria.

### **Recomendaciones**

Véase Tabla 11 (Recomendaciones sobre abordaje, tipos de *stent* y medicación coadyuvante en la angioplastia primaria).

## **TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE**

### **Heparina**

#### **Asociación de heparinas al tratamiento trombolítico**

#### **Heparina no fraccionada con estreptoquinasa**

La administración de heparina como coadyuvante a las drogas fibrinolíticas tiene como objetivo principal inhibir la actividad trombínica secundaria a la lisis del trombo, habiendo demostrado que mejora la tasa de permeabilidad coronaria comparada con el placebo en estudios angiográficos efectuados 48-120 minutos luego del tratamiento de reperfusión. (142, 143) Estos estudios, de pequeñas dimensiones, fueron efectuados en su mayoría con t-PA. Los estudios de grandes dimensiones que evaluaron la HNF pero por vía subcutánea cada 12 horas en dosis fijas fueron incluidos en un metaanálisis (GISSI 2 e ISIS-3: 62.067 pacientes). La administración de HNF *versus* placebo no redujo la mortalidad ni el reinfarto al mes, con un incremento significativo de la hemorragia grave. (144) La administración de HNF subcutánea (ISIS 3 > 4 horas y GISSI 3 > 12 horas) podría ser la causa principal de su falta de eficacia al no lograr un nivel de anticoagulación adecuado. Asimismo, en el estudio GUSTO-1, la comparación de la administración de HNF intravenosa *versus* subcutánea juntamente con la SK tampoco demostró reducción en la mortalidad y sí un aumento del reinfarto sin diferencias en la hemorragia mayor.

En un subanálisis del estudio CLARITY, (145) la enoxaparina comparada con la HNF demostró que mejora la permeabilidad coronaria a las 72 horas, especialmente asociada con drogas fibrinoespecíficas, observándose una incidencia mayor de TIMI 3, mejor TIMI de perfusión miocárdica y menor frecuencia de trombo residual.

### Heparinas de bajo peso molecular con estreptoquinasa

El estudio AMI-SK (n = 496) comparó el empleo de enoxaparina *versus* placebo, observándose un aumento en el TIMI 3 angiográfico (7 días) y resolución del ST a los 90 minutos de la infusión. (146) Un metaanálisis de pequeñas dimensiones (n = 1.376) demostró que, en comparación con el placebo, el uso de dalteparina o enoxaparina asociadas con SK redujo la incidencia de reinfarto hospitalario sin diferencias en la mortalidad y un aumento significativo de hemorragia mayor. No hay estudios clínicos de grandes dimensiones que puedan confirmar la utilidad clínica de la enoxaparina asociada con la SK ni incluso cuál sería su ventaja en asociarla al clopidogrel (hoy de uso sistemático), por lo cual creemos que en este escenario clínico su empleo es discutible y limitado a aquellos pacientes con síndrome clínico de reperfusión positivo, riesgo clínico alto de mortalidad (infartos extensos) y riesgo bajo de hemorragia. Más adelante discutiremos los estudios con reviparina y sus implicaciones.

### Heparina con drogas fibrinoespecíficas

La heparina intravenosa en dosis de anticoagulación efectiva es de uso de rutina cuando se utilizan drogas fibrinoespecíficas en el tratamiento del infarto con ST elevado debido a la observación clínica de una tasa mayor de reoclusión precoz y no se ha evaluado en ese contexto en ensayos de grandes dimensiones. Se han efectuado comparaciones con otras heparinas, que discutiremos en detalle.

### Heparinas de bajo peso molecular con agentes fibrinoespecíficos

En el estudio ASSENT-3 (147) se halló que en pacientes con IAM < 6 horas tratados con TNK, la asociación de enoxaparina fue superior a la HNF en reducción del evento combinado muerte al mes y reinfarto o isquemia refractaria intrahospitalaria, sin diferencias en la incidencia de hemorragia. Es de destacar que en el estudio ASSENT-3 Plus (148) se observó que el bolo intravenoso de 30 mg de enoxaparina previo a la administración de la dosis subcutánea produjo un aumento en la frecuencia de hemorragia intracerebral en mayores de 75 años, por lo cual se sugiere no administrar el bolo en esta población.

El estudio EXTRACT-TIMI 25 (149) demostró que la enoxaparina fue superior a la HNF asociada con drogas trombolíticas (80% fibrinoespecíficas y 20% SK) en más de 20.000 pacientes con IAM < 6 horas de evolución, reduciendo la incidencia de muerte/infarto al mes [9,9% *vs.* 12%; RR 0,83, IC 95% (0,77-0,90); p < 0,001], con incremento de la hemorragia mayor, pero sin afectar su beneficio neto clínico. Si bien asociada con SK la enoxaparina demostró un beneficio absoluto en reducción del evento primario del 1,6%, esta diferencia no fue significativa.

La enoxaparina (bolo único de 0,5 mg/kg) se comparó con la HNF (bolo inicial de 70-100 UI/kg o 50-70 UI/kg si se administraban concomitantemente inhibidores de la GP IIb/IIIa y luego bolos adicionales con el objetivo de lograr un tiempo de coagulación activado de 300 seg) en el contexto de la ATCp en el estudio ATOLL (96) en 910 pacientes con IAM < 12 horas, con seguimiento al mes. No hubo diferencias en el evento combinado primario (muerte, IAM, fracaso del procedimiento o hemorragia mayor): enoxaparina 28% *vs.* HNF 34% (RR 0,83, IC 0,7-1,01; p = 0,06).

La reviparina, una heparina de bajo peso molecular con una potencia anti Xa-IIa (3:1) similar a la enoxaparina, se comparó con placebo en más de 15.000 pacientes con IAM < 12 horas de evolución (73% tratados con SK, 6% con ATCp y el resto no reperfundidos), demostrando una reducción de la mortalidad (9,8% *vs.* 11,3%; HR 0,87, IC 95% (0,79-0,96); p = 0,005) y del reinfarto (2% *vs.* 2,6%; HR 0,77, IC 95% (0,62-0,95); p = 0,01) al mes. (150) Es de destacar que su efectividad se observó tanto en la población de pacientes trombolizados como en aquellos que no recibieron tratamiento de reperfusión. Si bien la reviparina tiene un perfil farmacológico similar a la enoxaparina, estos resultados no pueden extrapolarse, ya que no puede descartarse un “efecto de clase”. Asimismo, esta droga no se comercializa en nuestro país, por lo cual su categorización es solo teórica.

### Fondaparinux

En el estudio OASIS-6 (151) se comparó la HNF/placebo con el fondaparinux (un pentasacárido sintético que unido a la antitrombina-3 inhibe selectivamente el factor Xa administrado en forma subcutánea una vez al día por 8 días) y se observó en más de 12.000 pacientes con IAM < 12 horas una reducción de la frecuencia de reinfarto/muerte al mes (11,2 *vs.* 9,7%; HR 0,86, IC 95% (0,77-0,96); p = 0,008), sin diferencias en la hemorragia mayor. Este estudio tiene limitaciones, ya que incluye una población sometida a tratamientos de reperfusión heterogéneos y aleatorizados de acuerdo con el criterio del médico tratante (sesgo de selección) según la necesidad de usar o no HNF. De esta manera, pueden analizarse dos grupos: 1. Placebo *versus* fondaparinux: (78% trombolizados, en su mayoría con SK, no reperfundidos 22% y ATCp 0,2%), observándose una incidencia menor de muerte/reinfarto al mes (14% *vs.* 11,2%; HR 0,79, IC 95% 0,7-0,9; p < 0,01) y 2. HNF *versus* fondaparinux: 16% trombolizados (con drogas fibrinoespecíficas), 53% con ATCp y 31% no reperfundidos), con similar incidencia del evento primario al

mes (8,7% vs. 8,3%; HR 0,96, IC 95% 0,8-1,1;  $p = 0,1$ ). El mayor beneficio se obtuvo en el grupo 1 asociado con la administración de SK, mientras que en el grupo 2 su beneficio se concentró en los no reperfundidos. (152) Es de destacar que los resultados en la ATCp (la mayoría en el grupo 2) no mostraron diferencias en eventos clínicos con la HNF, pero sí una frecuencia mayor de trombosis en el catéter guía y más complicaciones vasculares (oclusión brusca del vaso, nueva trombosis coronaria y disección, entre otras).

### **Bivalirudina**

El estudio HERO-2 (153) incluyó más de 17.000 pacientes con IAM < 6 horas tratados con SK y aleatorizados a bivalirudina o HNF por 48 horas; no se observaron diferencias en la mortalidad al mes, pero sí mayor incidencia de hemorragia. Este estudio descartó la utilidad de la bivalirudina en pacientes que no son derivados a cinecoronariografía e intervención precoz.

El estudio HORIZONS (102) aleatorizó a 3.600 pacientes con IAM < 12 horas sometidos a ATCp al empleo de bivalirudina (inhibidores glicoproteicos IIB/IIIa fueron usados en el 7% de este grupo como *bail out* durante la angioplastia) o HNF asociada con inhibidores de la GP IIB/IIIa en forma sistemática (abciximab o eptifibatide), demostrando con la bivalirudina una reducción significativa de la incidencia de hemorragia mayor (no relacionada con CRM): 8,3% vs. 4,9% ( $p < 0,001$ ) y trombocitopenia, así como una disminución del evento combinado (hemorragia mayor, muerte, reinfarto, revascularización del vaso responsable por isquemia y ACV): 12,1% vs. 9,2% ( $p = 0,005$ ) a expensas de menor hemorragia mayor al mes de seguimiento. Pueden mencionarse algunas limitaciones, entre ellas, que el estudio fue abierto, 3.000 pacientes fueron además aleatorizados a recibir en forma 3:1 SLF (paclitaxel) *versus* SC, el bolo de heparina fue recibido por el 66% de los pacientes antes del procedimiento en aquellos tratados con bivalirudina y el empleo sistemático de inhibidores de la GP IIB/IIIa en el grupo HNF, lo cual no ha demostrado beneficio.

### **Bivalirudina en comparación con inhibidores de la glicoproteína IIB/IIIa**

El ensayo clínico HORIZONS-AMI ha comparado el uso de rutina de bivalirudina con la combinación de HNF + inhibidor de la GP IIB/IIIa, (138) informando un beneficio en el punto final principal combinado a expensas de una reducción marcada en las hemorragias, con una tendencia a incremento inicial en la trombosis *intra-stent*, que desapareció después de 30 días. Este estudio describió una reducción en la mortalidad de cualquier causa y mortalidad cardiovascular a los 30 días, que se mantuvo hasta los 3 años. (154) Otro estudio con diseño similar, EUROMAX, (155) comparó ambos esquemas con la particularidad de que en ambos grupos se utilizaron adicionalmente previo a la angioplastia las dosis elevadas actuales de doble antiagregación. Los resultados fueron favorables a la bivalirudina, con clara reducción de las hemorragias, aunque sin impacto sobre la mortalidad o la incidencia de reinfarto. También en este caso se observó incremento de la incidencia de trombosis del *stent*.

Se efectuó un metaanálisis combinando ambos ensayos. (104) El análisis conjunto mostró una tendencia a menor mortalidad pero lejana a la significación estadística [RR 0,78 (0,54-1,12)], reducción límite en el borde de la significación para mortalidad cardiovascular [RR 0,70 (0,50-0,97)], sin efectos sobre la incidencia de infarto, con incremento de la incidencia de trombosis aguda del *stent* en ambos estudios aun incluyendo doble antiagregación [RR 5,48 (2,3-13)] y reducción de los sangrados mayores [RR 0,61 (0,45-0,92)].

### **Bivalirudina versus heparina no fraccionada en pacientes con angioplastia primaria**

El estudio HEAT-PPCI (156) fue un estudio abierto, efectuado en un único centro, aleatorizado, que incluyó 1.812 pacientes con IAMCEST (mediana de inicio de los síntomas 2,8 horas) que fueron sometidos a ATCp y que aleatorizó a los pacientes a recibir HNF o bivalirudina (con uso eventual por *bail out* de inhibidores de la GP IIB/IIIa en ambos grupos). En el 99% de los casos se empleó antiagregación dual oral, el acceso fue radial en el 80% de los casos y el uso de inhibidores de la GP IIB/IIIa fue del 15% en ambos grupos. El punto final combinado primario (muerte total, ACV, reinfarto y nueva revascularización) a los 28 días de seguimiento fue mayor en el grupo bivalirudina (8,7% vs. 5,7%; RR 1,52 IC 95% 1,1-2,13;  $p = 0,01$ ) a expensas de mayor reinfarto (2,7% vs. 0,9%; RR 3, IC 95% 1,36-6,6;  $p = 0,004$ ), relacionado mayoritariamente con trombosis aguda < 24 horas del *stent*. La incidencia de hemorragia mayor fue similar. Este estudio cuestiona claramente la utilidad del uso sistemático de bivalirudina en pacientes derivados a ATCp.

### **Heparinas en no reperfundidos**

Es escasa la evidencia acerca de su indicación en pacientes no sometidos a tratamiento de reperfusión. El estudio TETAMI (157) aleatorizó 1.226 pacientes a recibir HNF, enoxaparina o su combinación con tirofiban, sin demostrar beneficio en el evento combinado muerte, reinfarto o angina recurrente al mes. Por el contrario, en el estudio CREATE, con el empleo de reviparina se observó beneficio en ambos grupos de reperfundidos o no sometidos a tratamiento trombolítico ( $n = 3.500$ ) (HR 0,79, IC 95% 0,65-0,95). En el estudio OASIS-6, el empleo de fondaparinux mostró beneficios en la reducción de muerte/reinfarto en la población total que no recibió tratamiento de reperfusión [12,2% vs. 15,1%; HR 0,80 (IC 95% 0,65-0,98)]; su impacto fue mayor al compararlo con HNF

[HR 0,74 (0,57-0,97)] que en aquellos en los que se comparó con placebo [HR 0,88 (0,65-1,19)]. El estudio no fue diseñado para evaluar a este subgrupo y en el que la conducta de anticoagular fue a discreción del investigador, por lo cual un sesgo de selección al analizar los resultados puede ser evidente. Es de destacar que estos estudios fueron realizados previamente al conocimiento del efecto del clopidogrel (estudio COMMIT), hoy ampliamente utilizado. En el estudio CREATE, el empleo de clopidogrel fue del 55%, mientras que en el OASIS-6 fue del 30%, por lo cual la utilidad del tratamiento anticoagulante en esta población es incierto y potencialmente inseguro en virtud de un potencial mayor riesgo hemorrágico.

## ANTICOAGULACIÓN EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

### Warfarina

Como es bien conocido, la activación plaquetaria y de la coagulación persiste luego de un evento coronario y es determinante de eventos isquémicos recurrentes luego de la fase hospitalaria. En un metaanálisis que incluyó 7.836 pacientes, el agregado de warfarina al tratamiento convencional con aspirina en el IAM demostró reducción al año de la incidencia de infarto, ACV isquémico y necesidad de revascularización, a expensas de un incremento en la incidencia de hemorragia mayor, sin diferencias en la mortalidad. (158)

En pacientes con riesgo alto de eventos tromboembólicos (trombo ventricular, fibrilación auricular, prótesis valvular, enfermedad tromboembólica venosa, síndrome antifosfolipídico), el empleo de doble agregación plaquetaria más warfarina parece razonable, sugiriéndose en estos pacientes la colocación de un SC en la angioplastia dada la posibilidad de emplear inhibidores del difosfato de adenosina (ADP) por 3-6 meses, debido al mayor riesgo de hemorragia en estos casos.

El estudio WOEST (159) evaluó 573 pacientes con fibrilación auricular que recibieron una angioplastia y fueron aleatorizados a un triple tratamiento con warfarina, clopidogrel y aspirina, o un doble tratamiento con warfarina y clopidogrel. Se observó una reducción de la incidencia de sangrado al excluir la aspirina [HR 0,36 (IC 95% 0,26-0,50)], sin diferencia en la incidencia de trombosis del *stent* ni de eventos embólicos. A pesar de que se trata de un estudio de dimensiones pequeñas y fuera del contexto de un infarto reciente, la doble asociación de clopidogrel/aspirina puede ser una alternativa a la triple asociación luego de un infarto en pacientes que requieren anticoagulación oral.

### Nuevos anticoagulantes orales

En los últimos años se han desarrollado nuevas drogas anticoagulantes orales denominadas anticoagulantes directos, con resultados satisfactorios en la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y la fibrilación auricular. Se han investigado adicionalmente en los SCA.

El estudio ESTEEM (160) incluyó 1.883 pacientes con SCA con y sin elevación del ST, a los que aleatorizó a recibir ximegalatrán (antitrombínico directo oral) *versus* placebo, junto con tratamiento convencional con aspirina, demostrando una reducción del evento combinado de mortalidad total, IAM no mortal e isquemia recurrente a los 6 meses de evolución (16,3% *vs.* 12,7%; HR 0,76, IC 95% 0,6-0,98;  $p = 0,036$ ) a expensas de una tasa más elevada de hemorragia mayor (1,8% *vs.* 0,9%; HR 1,97, IC 95% 0,80-4,84) y una incidencia elevada de insuficiencia hepática manifestada por aumento de la transaminasa glutámico pirúvica (TGP) (7% *vs.* 1%), que determinó la suspensión de la droga.

Más recientemente se conocieron estudios que exploraron los nuevos anticoagulantes orales como el apixabán, el dabigatrán y el rivaroxabán.

El apixabán (estudio APPRAISE-II) (161) debió suspenderse prematuramente por un aumento significativo de hemorragia mayor incluyendo mayor hemorragia mortal e intracerebral, sin cambios en la prevención de muerte CV o eventos isquémicos recurrentes.

El estudio RE-DEEM fue un estudio en fase II en el cual se compararon diferentes dosis de dabigatrán (50, 75 y 110 mg en dos tomas diarias durante 6 meses) con placebo, sin que se observara beneficio sobre puntos finales clínicos (muerte cardiovascular, IAM y ACV isquémico) pero sí, en cambio, un aumento significativo de la frecuencia de hemorragia mayor (5,9% *vs.* 2,2%; OR 2,85, IC 95% 1,4-5,9;  $p < 0,0001$ ). (162)

El rivaroxabán fue testeado en el estudio ATLAS ACS2-TIMI 51, (163) que incluyó 15.526 pacientes con SCA (50% IAMCEST, 25% IAM sin elevación del ST y 25% angina inestable) y aleatorizó en una relación 1:1:1 a dos regímenes de dosis, 2,5 mg y 5 mg dos veces al día, y placebo, iniciado en pacientes estables dentro de la semana del ingreso hospitalario (mediana 4,7 días) y seguidos por 13 meses (promedio). Se observó con la droga una reducción del evento combinado primario muerte cardiovascular, IAM y ACV (8,9% *vs.* 10,7%; HR 0,84, IC 95% 0,74-0,96;  $p = 0,002$ ). El beneficio se observó a expensas de reducción del IAM (fueron considerados los criterios de la definición universal) y muerte cardiovascular, en este último caso solo con dosis de 2,5 mg cada 12 horas, con similar frecuencia de ACV. Hubo una incidencia elevada de hemorragia mayor TIMI en el grupo con

droga activa (HR 3,96, IC 95% 2,46-6,38;  $p < 0,001$ ), de hemorragia intracerebral (HR 3,28, IC 95% 1,28-8,42;  $p < 0,009$ ) y similar de hemorragia mortal.

La diferencia de los resultados del rivaroxabán en relación con el apixabán es difícil de explicar. Se podría plantear la hipótesis de un “efecto de clase” del rivaroxabán o tal vez diferentes poblaciones seleccionadas en estos estudios, ya que en el ATLAS no se incluyeron pacientes con ACV o AIT que se hallaban medicados con tienopiridinas, mientras que en el APPRAISE-II representó el 10% de la población.

La droga fue aprobada en Europa, pero no por la FDA (por el momento) argumentando un seguimiento inadecuado, ya que aproximadamente el 12% de los pacientes fueron perdidos dentro del mes luego de que hubieran suspendido el tratamiento, careciendo así de datos evolutivos en un grupo que habitualmente concentra una mayor tasa de eventos alejada. Creemos prudente esperar la información final del seguimiento de estos pacientes, que se está efectuando en forma lenta, para sacar conclusiones definitivas, dada la implicación de proponer un tratamiento adicional a largo plazo en este grupo de pacientes.

**Tabla 14.** Recomendaciones de anticoagulación

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– HNF en forma intravenosa por 48 horas en pacientes con IAMCEST < 12 horas tratados con drogas fibrinoespecíficas.	I	B
– Enoxaparina en forma subcutánea hasta 8 días o el alta hospitalaria en pacientes con IAMCEST < 6 horas tratados con drogas fibrinoespecíficas.	I	A
– Reviparina desde el ingreso hasta un máximo de 7 días en IAMCEST < 12 horas tratado con SK.	I	B
– HNF o HBPM en pacientes con IAMCEST y riesgo embólico elevado (fibrilación auricular, trombo intraventricular).	I	C
– Fondaparinux en IAMCEST < 12 horas tratados con SK administrada en forma subcutánea desde el ingreso hasta un máximo de 8 días.	IIa	B
– HNF o enoxaparina en pacientes tratados con SK.	IIa	B
– Fondaparinux en pacientes tratados con drogas fibrinoespecíficas.	III	B
– Fondaparinux en pacientes sometidos a ATCp.	III	B
– Bivalirudina en pacientes con IAMCEST < 6 horas tratados con SK.	III	B
<b>Sin tratamiento de reperfusión</b>		
• Administración de HNF, HBPM o fondaparinux en pacientes no sometidos a una estrategia de reperfusión farmacológica.	IIb	B
<b>Prevención secundaria con riesgo trombótico alto</b>		
• En pacientes con riesgo alto de eventos tromboembólicos (trombo ventricular, FA con CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc > 2, prótesis valvular, enfermedad tromboembólica venosa, síndrome antifosfolipídico), el empleo de doble agregación plaquetaria (aspirina + clopidogrel) más antagonistas de la vitamina K (warfarina/acenocumarol) parece razonable, sugiriendo en estos pacientes la colocación de un <i>stent</i> convencional en la angioplastia con la intención de abreviar el uso de la DAPT a 3-6 meses.	I	C
• En pacientes con mayor riesgo de hemorragia se podría utilizar la asociación clopidogrel/warfarina evitando el uso de aspirina.	IIa	B
<b>Nuevos anticoagulantes orales</b>		
• Rivaroxabán en pacientes estables iniciado en la etapa hospitalaria y durante 1 año.	IIb	B
• Apixabán asociado con aspirina o tratamiento antiplaquetario dual en pacientes estables iniciado en la etapa hospitalaria dentro de los 7 días y durante 1 año.	III	B
• Dabigatrán dentro de los 14 días de un SCA asociado con tratamiento antiplaquetario dual y por 6 meses.	III	B

HNF: Heparina no fraccionada. IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. SK: Estreptoquinasa. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. ATCp: Angioplastia transluminal coronaria primaria. FA: Fibrilación auricular. DAPT: Doble agregación antiplaquetaria. SCA: Síndrome coronario agudo.

**Tabla 15.** Recomendaciones para el uso de betabloqueantes

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Los betabloqueantes deben ser iniciados vía oral en las primeras 24 horas del inicio del IAM de no mediar contraindicaciones.	I	B
– En pacientes con IC compensada y/o depresión de la función ventricular.	I	A
– Pacientes con contraindicaciones para su utilización en las primeras horas del IAMCEST deberán ser reconsiderados para su ulterior inicio.	I	C
– Por tiempo indefinido en IAM extenso, IAM con IC o FEVI $\leq$ 40%, en ausencia de FC $\leq$ 60 lpm, TAS $\leq$ 90 mm Hg, IC descompensada.	I	A
– En todos los pacientes luego del IAMCEST, por tiempo indefinido en todo IAM, salvo contraindicación.	Ila	B
– Es razonable la utilización intravenosa en pacientes sin contraindicaciones y que se presentan con hipertensión arterial y dolor anginoso en curso.	Ila	B
– La administración intravenosa de betabloqueantes debe evitarse en pacientes con inestabilidad hemodinámica, hipotensión o IC descompensada.	III	B

IAM: Infarto agudo de miocardio. IC: Insuficiencia cardíaca. IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. FC: Frecuencia cardíaca. lpm: Latidos por minuto. TAS: Tensión arterial sistólica

**Tabla 16.** Recomendaciones para el uso de bloqueantes cálcicos

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Verapamilo, diltiazem o bloqueantes cálcicos de liberación lenta en presencia de angina posinfarto, FC elevada (taquicardia sinusal o arritmia) y/o espasmo bronquial en ausencia de FC $\leq$ 60 lpm, TAS $\leq$ 100 mm Hg, insuficiencia cardíaca o FEVI $\leq$ 40%.	Ilb	B
– Bloqueantes cálcicos de liberación rápida (nifedipina).	III	A
– Insuficiencia cardíaca o fracción de eyección $\leq$ 40%.	III	A

FC: Frecuencia cardíaca. lpm: Latidos por minuto. TAS: Tensión arterial sistólica. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

## INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) deben administrarse en pacientes con deterioro de la fracción de eyección ( $<$  40%) o en aquellos que presentaron insuficiencia cardíaca como complicación del IAM en su fase inicial, ya que reducen la tasa de eventos mortales y no mortales. (164-166)

La evidencia es aún dispar sobre la indicación taxativa de IECA a todo paciente que sufrió un IAM o relegar esta terapéutica solo a los de riesgo elevado y disfunción ventricular. La utilización de IECA en los IAMCEST es segura y bien tolerada y se asocia con una disminución de la mortalidad a los 30 días, en especial en la primera semana, cuando son indicados en forma temprana, de no mediar contraindicaciones como hipotensión, *shock*, insuficiencia renal, estenosis bilateral de arterias renales, entre otras. (167)

### Comparación con antagonistas del receptor de angiotensina II

En general se considera razonable la indicación de antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) en pacientes con infarto e insuficiencia cardíaca con intolerancia a los IECA. Se han efectuado varios estudios de comparación directa. El estudio OPTIMAAL no ha podido demostrar ni la superioridad ni la no inferioridad del losartán (50 mg) cuando se comparó con captopril (50 mg 3 veces al día). (168) Por otro lado, el estudio VALIANT ha comparado el efecto del valsartán solo (160 mg 2 veces al día), la dosis completa de captopril (50 mg 3 veces al día) o ambos (80 mg dos veces al día y 50 mg 3 veces al día). (169) Los resultados indican que la mortalidad fue similar en los tres grupos, pero la interrupción del tratamiento fue más frecuente en los grupos que recibieron captopril. Por lo tanto, el valsartán, en las dosis usadas en el estudio, representa una alternativa a los IECA en pacientes con signos clínicos de insuficiencia cardíaca o fracción de eyección  $\leq$  40%, especialmente en los que no toleran los IECA.

**Contraindicaciones**

- Tensión arterial sistólica inferior a 100 mm Hg o indicios de *shock*.
- Insuficiencia renal con valores de creatinina superiores a 2,5 mg/dl.
- Es aconsejable postergar el tratamiento hasta superar las primeras 12 horas e intentar el inicio no más allá de las primeras 24 horas.

**Tabla 17.** Recomendaciones para indicación de IECA/ARA II

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Un IECA debe ser administrado en las primeras 24 horas luego de un IAMCEST de localización anterior, signos de ICC, diabéticos o FEy $\leq 40\%$ , excepto contraindicación.	I	A
– Alternativamente a los IECA, un ARA II (de preferencia valsartán) es aconsejable para pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular, particularmente si presentan intolerancia a los IECA.	I	B
– A todo paciente que cursó un IAMCEST, de no mediar contraindicaciones.	Ila	A
– Se desaconseja la utilización combinada de IECA/ARA II.	III	A

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva. FEy: Fracción de eyección. ARA II: Antagonistas del receptor de angiotensina II.

**ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA**

El estudio EPHEBUS (170) analizó los efectos de eplerenona, un bloqueante selectivo de la aldosterona, en dosis de 25 mg desde la primera semana del IAM, en pacientes con fracción de eyección  $< 40\%$  y signos clínicos de insuficiencia cardíaca. La eplerenona redujo el riesgo de mortalidad en un 30% (3,2% vs. 4,6%;  $p = 0,004$ ), de muerte de causa cardiovascular y/o la hospitalización por evento cardiovascular en un 13% (8,6% vs. 9,9%;  $p = 0,074$ ) y de muerte cardiovascular un 32% (3% vs. 4,4%;  $p = 0,003$ ). Los antagonistas de la aldosterona pueden constituir un tratamiento de utilidad a partir de los primeros días del IAM con disfunción ventricular (fracción de eyección  $\leq 40\%$ ) y con signos clínicos de insuficiencia cardíaca o diabetes, en pacientes con valores de creatinina  $< 2,5$  mg/dl en hombres y  $< 2,0$  mg/dl en mujeres. Su uso requiere un control de rutina de las concentraciones séricas de potasio con la precaución de suspender la medicación cuando los niveles superan 5 mEq/L.

**Tabla 18.** Recomendación para el uso de antagonistas de la aldosterona

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se deben administrar en pacientes sin contraindicaciones (hiperpotasemia o insuficiencia renal, entre otras), que ya estén recibiendo terapéutica con betabloqueantes, IECA o ARA II con fracción de eyección $\leq 40\%$ , en presencia de síntomas de insuficiencia cardíaca o diabetes.	I	B

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. ARA II: Antagonistas del receptor de angiotensina II.

**GLUCOSA-INSULINA-POTASIO**

La infusión de glucosa-insulina-potasio (GIK), la solución polarizante de Sodi Pallares, se ha propuesto como tratamiento de la coronariopatía aun antes de la creación de la unidad coronaria y la evaluación en ensayos de pequeñas dimensiones fue favorable. (171) Sin embargo, la evaluación prospectiva de la infusión GIK en el análisis conjunto de CREATE-ECLA (172) y OASIS 6 (151) no confirmó el beneficio de los ensayos pequeños. El estudio CREATE-ECLA incluyó 20.201 pacientes y OASIS 6 enroló 2.748 pacientes con IAM dentro de las 12 horas de evolución, asignados a un grupo control o a la infusión de GIK (dextrosa 25%, 50 UI de insulina corriente y 80 mEq/L de potasio) a ser administrada por vía intravenosa a un ritmo de 1,5 ml/kg por hora durante 24 horas. No hubo diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas. Estos estudios confirmaron que la glucemia de ingreso es un marcador metabólico de riesgo, dado que los pacientes con glucemia mayor de 144 mg/dl (42%) tienen más del doble de mortalidad que aquellos con glucemia menor de 126 mg/dl (5,3% vs. 1,9%). Otro aspecto interesante es que la prevalencia de hiperglucemia en el infarto es elevada; el promedio de glucemia basal fue de 162 mg/dl en ambos grupos. La diferencia en los resultados observados entre el metaanálisis de varios estudios pequeños y un gran estudio aleatorizado es un hecho no poco frecuente dado por sesgos de publicación,

limitaciones metodológicas o seguimiento inadecuado entre otros factores, que pueden ser la explicación de estos resultados paradójicos. (173)

### TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA

La prevalencia de hiperglucemia al ingreso en pacientes con IAM es muy elevada ( $\approx 40\%$ ). En el contexto del IAM se produce una liberación masiva de catecolaminas, cortisol y glucagón, que disminuyen la sensibilidad a la insulina y activan la lipólisis con incremento de ácidos grasos e interferencia de la fosforilación oxidativa mitocondrial que potencian la isquemia miocárdica. También hay evidencia de que la hiperglucemia ejerce un efecto proinflamatorio y protrombótico, mientras que la insulina tiene un efecto protector (antiinflamatorio). (174, 175) En 2008, Kosiborod y colaboradores publicaron un estudio observacional retrospectivo de grandes dimensiones con 16.871 pacientes con diagnóstico de IAM (troponina o CPK MB elevada). (176) La mortalidad se incrementó progresivamente en los subgrupos con mayor nivel de glucemia, siendo una variable pronóstica independiente. La curva de la relación de la glucemia con la mortalidad adoptó una forma de J, resultando una mortalidad mayor tanto con hipoglucemia ( $< 70$  mg/dl) como con hiperglucemia ( $> 130$  mg/dl). La hipoglucemia es riesgosa en el contexto del IAM, pero raramente es espontánea, ya que en la mayoría se debe probablemente al tratamiento insulínico. La mayor mortalidad asociada con la hiperglucemia no significa que sea esta la causa y, como veremos más adelante, los estudios controlados no han demostrado beneficio con el control estricto de la glucemia en diferentes contextos. (177)

Los estudios aleatorizados de que disponemos evaluaron diferentes contextos clínicos: pacientes diabéticos con IAM, enfermos críticos que ingresan a terapia intensiva e IAM no diabéticos.

La prevalencia de diabetes en pacientes con IAM es de alrededor del 20% y se asocia con mayor mortalidad (17%), (178) debido en parte a la carga aterosclerótica y las comorbilidades asociadas.

En base a estos hallazgos se evaluó en pacientes diabéticos con IAM la hipótesis de que el tratamiento intensivo de la glucemia con infusión de insulina reduce la mortalidad y las complicaciones. Los ensayos iniciales fueron alentadores; el estudio sueco DIGAMI (179) evaluó en forma aleatorizada y con grupo control 620 pacientes con infarto, diabéticos o con glucemia mayor de 200 mg/dl al ingreso. El brazo intensivo se trataba con insulina intravenosa (dextrosa 5% e insulina corriente 80 UI) manejado con un protocolo estricto hasta llegar a 70 mg/dl de glucemia y el otro grupo fue asignado a tratamiento convencional. Los pacientes partieron de una glucemia promedio muy elevada (280 mg/dl) y luego de 24 horas de tratamiento el grupo intensivo presentó una reducción estadísticamente significativa (170 mg/dl *vs.* 211 mg/dl), que se consolidó al alta (147 mg/dl *vs.* 162 mg/dl). La incidencia de hipoglucemias fue más elevada en el grupo asignado a tratamiento intensivo (15% *vs.* 0%;  $p < 0,0001$ ). Los pacientes tratados con infusión tuvieron una mayor sobrevida intrahospitalaria y a los 3 meses, pero solo fue estadísticamente significativa en el primer año (18,6% *vs.* 26,1%;  $p = 0,02$ ).

En 2005 se publicó el estudio DIGAMI 2 (180) con 1.253 pacientes divididos en tres grupos: infusión de insulina e insulina subcutánea, infusión de insulina y tratamiento estándar de la glucemia y de acuerdo con el centro. El seguimiento a 2 años no demostró reducción de la mortalidad entre los grupos. El estudio se suspendió por la lenta inclusión de pacientes.

En 2001, Greet van den Berghe y colaboradores (181) publicaron una investigación que representó un cambio en el tratamiento de la hiperglucemia en las terapias intensivas, dado que demostró que el tratamiento intensivo con insulina intravenosa en pacientes posquirúrgicos e independientemente de que el paciente fuera diabético o no reducía la mortalidad un 34% a los 12 meses (8% a 4,6%;  $p < 0,04$ ). El estudio fue aleatorizado y controlado en 1.548 pacientes que ingresaron con glucemias mayores de 215 mg/dl. En la rama intensiva, el objetivo fue llevar la glucemia a entre 80 y 110 mg/dl y en la rama de tratamiento convencional, a mantenerla entre 180 y 200 mg/dl. Los pacientes con tratamiento intensivo tuvieron la mitad de episodios de sepsis y falla multiorgánica durante la internación. La incidencia de hipoglucemias en el grupo intensivo fue del 5% *versus* 0,8%.

En 2006, en un nuevo estudio de van den Berghe y colaboradores (182) se evaluó en 1.200 pacientes en forma prospectiva y aleatorizada el tratamiento intensivo con insulina en pacientes que ingresan a cuidados intensivos por patologías que necesitan tratamiento médico, incluyendo solo aquellos pacientes que *a priori* se presumía que debían permanecer internados 3 o más días. El resultado promedio de las glucemias fue de  $111 \pm 29$  mg/dl *versus*  $153 \pm 31$  mg/dl entre el tratamiento intensivo y el convencional, respectivamente; 767 (64%) pacientes permanecieron internados 3 o más días en la unidad de terapia intensiva. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de tratamiento intensivo fue muy elevada (18,7% *vs.* 3,1%;  $p < 0,001$ ). La reducción de mortalidad en el grupo intensivo no fue significativa (37,3% *vs.* 40%). El análisis de subgrupos mostró que los pacientes internados menos de 3 días tenían mayor mortalidad con el tratamiento intensivo que los pacientes internados por más de ese lapso de tiempo.

En 2009, en el estudio NICE-SUGAR, (183) aleatorizado, multicéntrico en 6.104 pacientes que ingresan a terapia intensiva, el punto final primario fue evaluar mortalidad a los 90 días con tratamiento intensivo con insulina para mantener una glucemia entre 81 y 108 mg/dl o convencional para lograr una glucemia entre 180 y

144 mg/dl; el objetivo del control estricto de la glucemia se logró con el 97% de utilización de insulina *versus* el 69% con un control menos estricto de la glucemia ( $p < 0,001$ ). Los objetivos del tratamiento se lograron en cada grupo (115 *vs.* 144 mg/dl;  $p < 0,001$ ). A los 90 días, el grupo con tratamiento intensivo tuvo mayor mortalidad, una diferencia absoluta del 2,6%, 26 muertes cada 1.000 pacientes tratados (27,5% *vs.* 24,9%; OR ajustado 1,14 e IC 95% 1,01-1,29;  $p < 0,04$ ); tampoco se observó beneficio en el subgrupo ( $\approx 20\%$ ) de pacientes diabéticos (OR 1,21, IC 95% 0,95-1,55). El análisis de las causas de muerte demostró que en el grupo intensivo fue más frecuente la de origen cardiovascular, una diferencia absoluta del 5,8%, 58 muertes cada 1.000 pacientes tratados (41,6% *vs.* 35,8%;  $p < 0,02$ ). La incidencia de hipoglucemia ( $\leq 40$  mg/dl) también fue mucho mayor (6,8% *vs.* 0,5%; OR 14,7, IC 95% 9,0-25,9;  $p < 0,001$ ), pero no se reportaron efectos perjudiciales a largo plazo; sin embargo, no se puede descartar el efecto a corto plazo y la relación entre hipoglucemia y muertes cardiovasculares. Otro aspecto interesante del estudio es que, a diferencia del trabajo de van den Berghe, no había un criterio de glucemia para inclusión, pero dada la alta utilización de insulina se puede deducir que la prevalencia de hiperglucemia en pacientes críticos confirma que es un hecho muy frecuente. En la actualidad, la mayoría de las terapias han optado por mantener una glucemia en valores intermedios ( $\approx 150$  mg/dl), pero sin evidencia firme sobre su rol en la sobrevida.

### Resumen de la evidencia

Mantener un control estricto de la glucemia en pacientes diabéticos con IAM no ha demostrado un beneficio concluyente; en pacientes críticos puede ser perjudicial. No hay dudas de que la glucemia es un marcador de riesgo, pero su control estricto en el contexto del infarto y otras patologías intensivas no ha dado resultados beneficiosos concluyentes, con el agravante del riesgo de hipoglucemia que puede tener graves consecuencias cardiovasculares. Hay acuerdo en tratar de mantener una glucemia normal-alta (la mejor sobrevida en la curva glucemia-mortalidad  $\approx 140$  mg/dl) y utilizar una infusión intravenosa (100 ml de solución fisiológica + 100 UI de insulina) a razón de 0,5 a 2 ml/hora con control horario de la glucemia para evitar hipoglucemia.

### Recomendación actual de guías internacionales y reunión de expertos nacionales

La nueva actualización de recomendaciones del ACC/AHA 2013 (184) para pacientes con IAM y elevación del ST e hiperglucemia considera que en la actualidad no hay acuerdo para el control estricto de la glucemia con infusión de insulina en pacientes con IAM complicado (Clase I B, año 2004) y pasa a Clase IIa B en 2009 y permanece de esta forma en las últimas guías europeas; se recomiendan niveles de glucemia menores de 180 mg/dl evitando hipoglucemia menor de 90 mg/dl para pacientes con IAM complicado o no complicado. En forma expresa el documento no puede establecer un límite mínimo de glucemia, dado que no se conoce cuál es el mejor valor en términos de riesgo/beneficio. A su vez, las guías manifiestan que no existe un papel de la infusión GIK en los IAMCEST.

En una reunión de expertos nacionales convocados por el Consejo de Emergencias Cardiovasculares de la Sociedad Argentina de Cardiología se recomienda el tratamiento de la hiperglucemia cuando se encuentra en valores por encima de 180 mg/dl con infusión de insulina intravenosa.

**Tabla 19.** Recomendaciones para el uso de insulina

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Tratar con infusión de insulina a pacientes con glucemia igual o mayor de 180 mg/dl confirmada en dos muestras de sangre (para evitar pseudohiperglucemia). Mantener la glucemia alrededor de 140 mg/dl.	I	C
– Tratamiento con algoritmos que contemplen la infusión intravenosa de insulina. Evitar la hipoglucemia por debajo de 90 mg/dl, y en caso de producirse $\leq 40$ mg/dl tratar urgente con 10 g de glucosa intravenosa.	I	C
– Identificar pacientes con diabetes y continuar tratamiento al alta.	I	C
– Infusión de rutina de solución glucosa-insulina-potasio (GIK).	III	A

### INSUFICIENCIA CARDÍACA EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Este tema se expone en forma resumida en tablas del Consenso y se ha discutido extensamente en versiones previas.

**Tabla 20.** Recomendaciones para el uso de asistencia circulatoria mecánica

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– BCIA en pacientes con <i>shock</i> cardiogénico que no responden rápidamente al tratamiento con inotrópicos.	<b>IIa</b>	<b>B</b>
– Otros dispositivos de soporte hemodinámico pueden considerarse en pacientes con <i>shock</i> refractario.	<b>IIb</b>	<b>C</b>
– Killip y Kimball < III.	<b>III</b>	<b>C</b>

BCIA: Balón de contrapulsación intraaórtico.

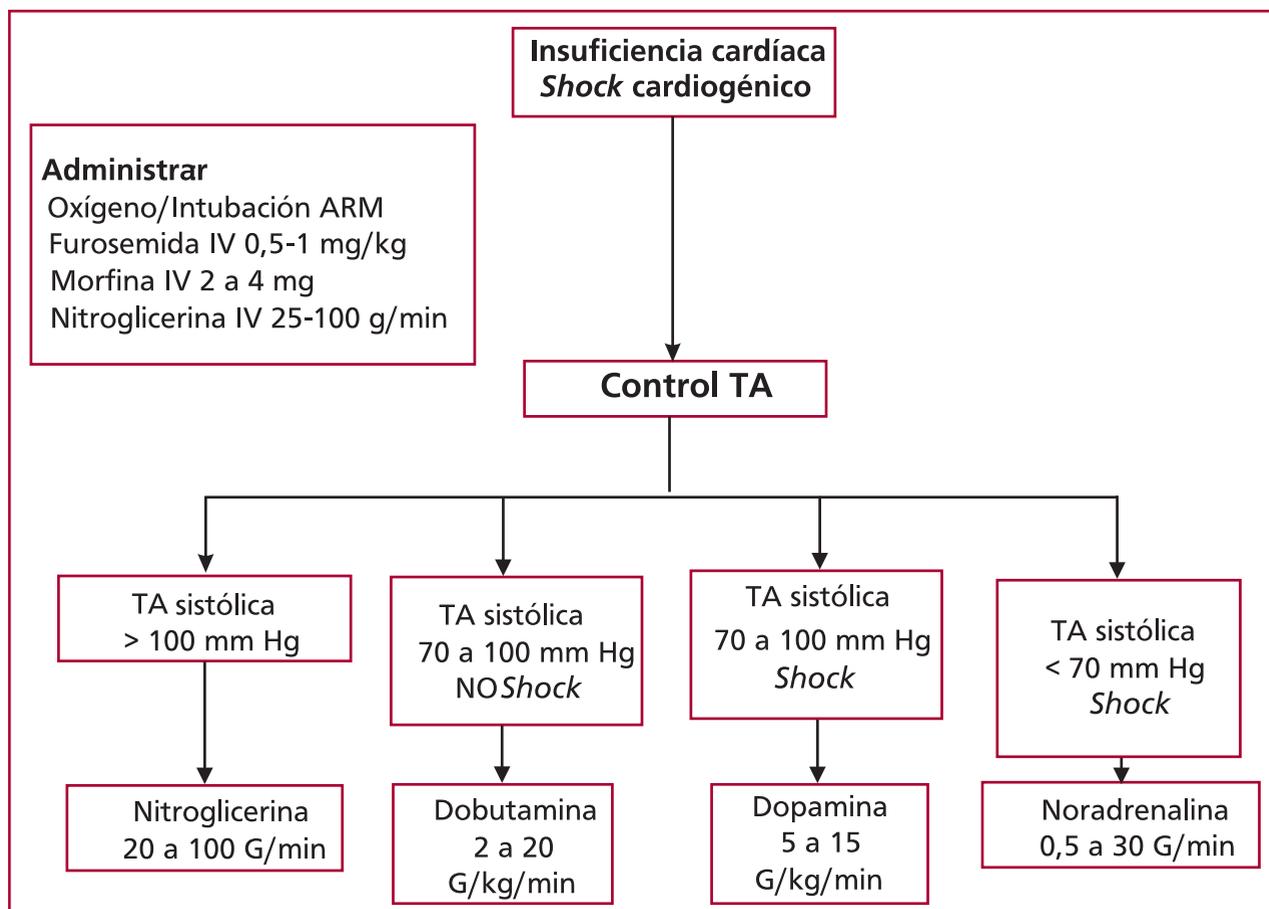
**Tabla 21.** Recomendaciones para el tratamiento de la congestión pulmonar sin hipotensión

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Oxígeno en los pacientes que presentan saturación de O <sub>2</sub> < 90%.	<b>I</b>	<b>C</b>
– Sulfato de morfina, en pacientes disneicos.	<b>I</b>	<b>C</b>
– Diuréticos (furosemida) por vía intravenosa en pacientes con signos de congestión pulmonar sintomática (disnea y/o estertores y/o ingurgitación yugular).	<b>I</b>	<b>C</b>
– Nitratos pueden ser útiles en ausencia de hipotensión.	<b>I</b>	<b>C</b>
– IECA, en pacientes estables, sin hipotensión, hipovolemia o insuficiencia renal, y continuados en forma indefinida.	<b>I</b>	<b>A</b>
– Betabloqueantes por vía oral (carvedilol). Si no hay otras indicaciones más precoces, por lo menos desde el tercer día de evolución, si no hay sobrecarga de volumen ni bradicardia. Incluye a pacientes con disfunción ventricular sintomática por insuficiencia cardíaca, o asintomática, habiendo recibido previamente IECA. Iniciar con dosis baja para titulación, y continuados en forma indefinida.	<b>I</b>	<b>B</b>
– Bloqueantes de receptores de aldosterona (eplerenona), cuando la insuficiencia cardíaca no está asociada con insuficiencia renal ni hiperpotasemia, en los pacientes con disfunción ventricular sintomática (FEy ≤ 40), o asintomática asociada con diabetes, habiendo recibido previamente IECA y betabloqueantes, y continuados en forma indefinida.	<b>I</b>	<b>B</b>
– Ante la presencia de contraindicaciones específicas a IECA podrían recibir bloqueantes de receptores tipo I de angiotensina II (valsartán).	<b>I</b>	<b>B</b>
– Nitroglicerina o nitratos, en pacientes sintomáticos o con evidencias de sobrecarga de volumen e hipertensión.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
– Hidralazina asociada con dinitrato de isosorbide en presencia de contraindicación para IECA/ARA II.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
– Betabloqueantes en insuficiencia cardíaca grave, o bajo volumen minuto o signos de sobrecarga hídrica presentes, especialmente en etapa inicial.	<b>III</b>	<b>C</b>
– Bloqueantes cálcicos.	<b>III</b>	<b>C</b>

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. FEy: Fracción de eyección. ARA II: Antagonistas del receptor de angiotensina II.

**Tabla 22.** Recomendaciones para el tratamiento de la congestión pulmonar e hipotensión arterial

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Oxígeno en los pacientes que presentan saturación de O <sub>2</sub> < 90%.	I	C
– Diuréticos (furosemida) por vía intravenosa en pacientes con signos de congestión pulmonar sintomática (disnea y/o estertores y/o ingurgitación yugular).	I	C
– Asistencia ventilatoria mecánica de acuerdo con gases en sangre.	I	C
– Ecocardiograma para evaluar función ventricular y presencia de complicaciones mecánicas.	I	C
– Inotrópicos (dopamina o dobutamina).	Ila	C
– Balón de contrapulsación, en caso de no responder la hipotensión arterial, y con precarga óptima.	Ila	B
– En pacientes con sobrecarga hídrica y con escasa respuesta a diuréticos, la ultrafiltración puede considerarse.	Ila	B
– Noradrenalina se prefiere a dopamina cuando la hipotensión es grave.	Ilb	B
– Inotrópico/vasodilatador (milrinona o levosimendan) asociado con noradrenalina.	Ilb	C
– Dispositivos de asistencia circulatoria mecánica alternativos pueden considerarse ante un <i>shock</i> cardiogénico refractario (balón de contrapulsación, en caso de no responder la hipotensión arterial, y con precarga óptima.	Ilb	C
– Betabloqueantes.	III	C
– Bloqueantes cálcicos.	III	C

**Fig. 2.** Algoritmo para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca de acuerdo con la tensión arterial (TA).

**Tabla 23.** Recomendaciones para el tratamiento del infarto agudo de miocardio de ventrículo derecho con compromiso hemodinámico

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Expansión con líquidos.	I	C
– Dopamina / dobutamina si no responde a la expansión con líquidos.	I	C
– Diuréticos intravenosos.	III	C

**COMPLICACIONES MECÁNICAS**

**Recomendaciones de cirugía cardíaca de *bypass* coronario (CRM) de urgencia o emergencia para la reparación de defectos mecánicos**

**Tabla 24.** Recomendaciones para cirugía de revascularización miocárdica y de las complicaciones mecánicas

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– CRM de urgencia es recomendable para pacientes con IAMCEST cuya anatomía no permite su tratamiento intervencionista (ATC), y presentan isquemia recurrente o refractaria, ICC grave o <i>shock</i> .	I	B
– CRM se recomienda conjuntamente, ante la necesidad de reparación de complicaciones mecánicas.	I	B
– Ante la sospecha de una complicación mecánica derivar al paciente a un centro de alta complejidad con posibilidad de cirugía de urgencia y BCIA.	I	C
– Rotura de músculo papilar con insuficiencia mitral aguda grave, independientemente del compromiso hemodinámico, rotura de la pared libre, CIV con inestabilidad hemodinámica, debe indicarse la cirugía de urgencia, previa realización de CCG.	I	B
– La utilización de BCIA es razonable en pacientes con descompensación hemodinámica previo a la realización de cirugía cardíaca.	IIa	C
– Se debe considerar la realización de CRM de urgencia, dentro de las 6 horas de inicio de síntomas en pacientes con IAMCEST que no presentan <i>shock</i> cardiogénico y no son candidatos a ATC ni fibrinólisis.	IIb	C

CRM: Cirugía de revascularización miocárdica. IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva. ATC: Angioplastia transluminal coronaria. CIV: Comunicación interventricular. CCG: Cinecoronariografía. BCIA: Balón de contrapulsación intraaórtico.

**ARRITMIAS**

**Tabla 25.** Recomendaciones para marcapasos transitorio

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Bloqueo AV de segundo (Mobitz II) o tercer grado en un IAM anterior independientemente de los síntomas.	I	C
– Bloqueo AV de segundo o tercer grado, sintomático en un IAM inferior que no responde adecuadamente a drogas cronotrópicas.	I	C
– Bradicardia sinusal sintomática que no responde rápidamente a atropina.	I	C
– Bloqueo de rama alternante.	I	C
– Bloqueo de rama agudo bifascicular en el IAM anterior.	I	C
– Bloqueo de rama derecha agudo con o sin PR prolongado en IAM anterior.	IIa	C
– Asistolia.	IIb	C
– HBAI.	III	C
– Bloqueo de segundo o tercer grado en IAM inferior asintomático, con buena tolerancia hemodinámica.	III	C
– Bloqueo AV de primer grado.	III	C
– Ritmo idioventricular acelerado.	III	C
– Bloqueo de rama preexistente al IAM.	III	C

AV: Auriculoventricular. HBAI: Hemibloqueo anterior izquierdo. IAM: Infarto agudo de miocardio.

## ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO E IMPLANTE DE CARDIODESFIBRILADOR

**Tabla 26.** Recomendaciones para estudio electrofisiológico e implante de cardiodesfibrilador

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Implante de CDI para prevención secundaria de muerte súbita, en pacientes con disfunción ventricular que presentan episodios espontáneos de TV sintomática o FV 48 horas luego del IAMCEST o inducidos en EEF y sin isquemia comprobable, re-IAM o alteraciones metabólicas.	I	A
– EEF en síncope de causa incierta luego de las 48 horas pos-IAM, y si los factores reversibles han sido descartados (isquemia, alteraciones metabólicas, entre otras).	I	C
– EEF en taquiarritmia con QRS ancho cuando existen dudas acerca del origen.	I	C
– EEF en pacientes con disfunción ventricular FEy = 30-40% y episodios de TVNS por lo menos 40 días pos-IAM, sin evidencia de isquemia, en vistas al implante de un CDI.	Ila	B
– EEF en pacientes con bloqueo de rama agudo con PR largo persistente para evaluar nivel de bloqueo.	Ila	C
– Prevención primaria con CDI en pacientes pos-IAM con FEy > 40% en ausencia de TV/FV espontáneas.	III	C
– Prevención primaria con CDI con menos de 40 días de pos-IAM	III	B

CDI: Cardiodesfibrilador implantable. TV: Taquicardia ventricular. FV: Fibrilación ventricular. IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. EEF: Estudio electrofisiológico. IAM: Infarto agudo de miocardio. FEy: Fracción de eyección. TVNS: Taquicardia ventricular no sostenida.

## MARCAPASOS DEFINITIVO

**Tabla 27.** Recomendaciones para el implante de marcapasos definitivo

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Bloqueo AV de segundo o tercer grado persistente y sintomático.	I	B
– Bloqueo AV de segundo grado Mobitz II o de tercer grado infrahisiano.	I	B
– Bloqueo de rama agudo persistente en IAM anterior con bloqueo AV de segundo o tercer grado, transitorio.	I	B
– Bloqueo de rama alternante.	I	B
– Disfunción del nódulo sinusal sintomática.	I	C
– Bloqueo AV de segundo o tercer grado suprahisiano persistente, aun en ausencia de síntomas.	Ilb	B
– Bloqueo AV transitorio, con ausencia posterior de trastornos de conducción intraventricular.	III	B
– HBAI aislado o bloqueo de rama preexistente al IAM sin otro trastorno de conducción.	III	B
– Bloqueo de rama nuevo en ausencia de bloqueo AV.	III	B
– Bloqueo AV de primer con HBAI y/o bloqueo de rama, asintomático.	III	B
– Bloqueo de segundo grado tipo Mobitz I (Wenckebach) asintomático.	III	C

AV: Auriculoventricular. IAM: Infarto agudo de miocardio. HBAI: Hemibloqueo anterior izquierdo.

## ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO Y ESTUDIOS NO INVASIVOS

La estratificación de riesgo inicial para pacientes con IAMCEST puede realizarse inmediatamente mediante puntajes clínicos, lo que guiará la conducta de acuerdo con la forma de presentación. Se han desarrollado diversos índices de evaluación del riesgo basándose en parámetros que sean fácilmente identificables en la fase aguda antes de la reperfusión. (185-187) Algunos indicadores clínicos de riesgo elevado en la fase aguda son edad avanzada, frecuencia cardíaca elevada, hipotensión, clase Killip > I, infarto anterior, infarto previo, creatinina sérica inicial elevada e historia de insuficiencia cardíaca. Las arritmias malignas, el dolor torácico persistente y la angina precoz durante una actividad física menor también se han asociado con peor resultado clínico.

Superadas las primeras 24 horas y lograda la estabilidad clínica, es importante identificar a los pacientes con riesgo elevado antes del alta hospitalaria para la selección de conductas terapéuticas. La estratificación pronós-

tica puede realizarse inicialmente de la mano de puntajes de riesgo y luego con ayuda de los métodos de imagen, evaluando en primera instancia la extensión del infarto y la función ventricular izquierda en reposo. El momento adecuado para realizar estudios de imágenes dependerá de la evolución del paciente y de la disponibilidad de los diversos métodos en cada centro, y estará condicionada por el eventual uso precoz de angiografía y la angioplastia. En los últimos años, con el incremento de realización de ATCP con implante de *stent* en la arteria responsable, la estratificación del riesgo al alta se ha tornado menos importante en muchos casos, dado que con el conocimiento de la anatomía pueden evaluarse si el tratamiento ha sido satisfactorio y la existencia de lesiones críticas en otras arterias coronarias. Las pruebas funcionales quedan limitadas a aquellos casos en los que persisten dudas sobre la presencia de isquemia residual, como por ejemplo infartos no complicados de riesgo bajo que recibieron tratamiento fibrinolítico con criterios positivos de reperfusión, o donde en la angiografía se evidencian otras lesiones significativas fuera del territorio de la arteria responsable del IAMCEST.

Las pruebas con mayor validación son la perfusión miocárdica con radioisótopos [tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET)] y la ecocardiografía de estrés. En pacientes que han tenido un infarto de miocardio previo, la detección de la isquemia residual es complicada, debido a la existencia de anomalías en la motilidad de la pared. La angiografía por tomografía computarizada es una técnica sensible para detectar lesiones, pero se trata de un estudio anatómico y con las técnicas convencionales no evalúa la presencia de isquemia, que es fundamental a la hora de tomar decisiones terapéuticas.

Si el problema principal es la arritmia, puede ser necesario realizar pruebas electrofisiológicas adicionales antes del alta y repetir la evaluación de la fracción de eyección después del alta, con el objeto de seleccionar candidatos para el implante de un cardiodesfibrilador para prevención primaria.

### Evaluación de la viabilidad miocárdica

La disfunción ventricular izquierda después de un IAM puede deberse a necrosis, atontamiento e hibernación miocárdica. El atontamiento puede recuperarse hasta un mes después del episodio isquémico agudo y si la isquemia residual es de bajo monto; caso contrario, el atontamiento repetitivo puede llevar a la hibernación y requerir revascularización para la recuperación de la función. Estos conceptos tienen una gran relevancia en pacientes con función ventricular con deterioro grave luego de un IAM cuando se considera la necesidad de revascularizar para mejorar su función (p. ej., después de una fibrinólisis efectiva).

Muchas técnicas de imagen, como la SPECT, la PET y la ecocardiografía de estrés con dobutamina, se han evaluado ampliamente para la evaluación de la viabilidad y la predicción del resultado clínico después de la revascularización miocárdica. En general, las técnicas de imagen nuclear tienen una alta sensibilidad, mientras que las técnicas que evalúan la reserva contráctil tienen algo menos de sensibilidad, pero una especificidad más alta. La imagen por RMN tiene una precisión diagnóstica elevada para evaluar la extensión transmural del tejido miocárdico cicatrizal, pero su capacidad para detectar miocardio viable y predecir la recuperación de la motilidad de la pared no es superior a la de otras técnicas de imagen. (188) Las diferencias en la realización de las diversas técnicas de imagen son pequeñas y la experiencia y la disponibilidad suelen ser los factores determinantes para su elección. Las evidencias actuales se basan fundamentalmente en estudios observacionales o metaanálisis, con la excepción de dos estudios clínicos aleatorizados, ambos relacionados con la imagen por PET. (189) Los pacientes con una proporción importante de miocardio disfuncional, pero viable, tienen una probabilidad mayor de beneficiarse con la revascularización miocárdica y pueden mostrar mejorías en la función contráctil regional y global, síntomas, tolerancia al ejercicio y pronóstico a largo plazo. (190)

**Tabla 28.** Recomendaciones para estudios por imágenes

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Ecocardiografía de urgencia o dentro de las primeras 24 horas.	I	C
– Todos los pacientes deben tener una ecocardiografía para la evaluación del tamaño del infarto y la función ventricular izquierda en reposo y fracción de eyección.	I	B
– En pacientes con enfermedad multivasa, o en aquellos en los que se considere revascularización de otros vasos, están indicadas las pruebas de estrés o de imagen para detección de isquemia y viabilidad (p. ej., SPECT miocárdica, ecocardiografía de estrés, PET o RMN).	I	C
– La angiografía por tomografía computada carece de un papel establecido en el abordaje de rutina de los pacientes con IAMCEST.	III	C

SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único. PET: Tomografía por emisión de positrones. RMN: Resonancia magnética nuclear. IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

El estudio del corazón mediante metodología de imágenes no invasiva encuentra múltiples usos en pacientes que cursan un infarto de miocardio o con sospecha de él. En esta sección se discutirá el papel diagnóstico de las imágenes específicamente en la caracterización de los IAMCEST. Las bases fisiopatológicas se sustentan en que la hipoperfusión miocárdica regional determina una cascada de acontecimientos que devienen en disfunción miocítica, muerte celular y fibrosis; por lo tanto, en determinada etapa evolutiva del IAM se torna crucial determinar la perfusión, la viabilidad, el engrosamiento y la motilidad parietal mediante diferentes modalidades de imagen que comúnmente se pueden utilizar, como la ecocardiografía Doppler, perfusión y metabolismo con radionúclidos tanto de baja como de alta energía (SPECT y PET, respectivamente), RMN y tomografía computarizada multidetector.

El gran avance tecnológico de los últimos años ha permitido la “fusión” de distintas modalidades de adquisición de imagen, como, por ejemplo, la aparición de equipos “híbridos” que combinan la tomografía computarizada multidetector con la SPECT o la PET, incluso hasta fusión de imágenes de angiorresonancia y perfusión miocárdica. Por ello consideramos de gran importancia destacar el papel que desempeña el médico “detrás de la consola”, ya que cada metodología diagnóstica debe ser manipulada por un grupo multidisciplinario de expertos (radiólogos y médicos nucleares, entre otros), sobre todo para la integración de la información, la interpretación y el informe final de los estudios; se recomienda fuertemente la incorporación de médicos cardiólogos certificados para complementar el equipo de profesionales. Por otro lado, es importante tener en cuenta el número de estudios realizados por determinado centro en un año, ya que esto es de vital importancia a la hora de realizar el informe; en los centros asistenciales académicos de alto volumen de pacientes y por lo tanto amplia trayectoria, el médico que solicita el estudio se encuentra respaldado por la experiencia clínica del operador, que en la mayoría de los casos se trata de equipos multidisciplinarios encabezados por un médico cardiólogo.

Desde el punto de vista práctico, se dividirá el IAM en tres etapas o fases para comprender en qué momento se pueden aplicar las distintas modalidades:

1. Fase aguda.
2. Fase evolutiva.
3. Prealta.

### Ecocardiograma Doppler color

El eco-Doppler color cardíaco es de utilidad para el diagnóstico de infarto de miocardio, para establecer el territorio miocárdico y la arteria comprometida, evaluar su extensión, diagnosticar la presencia de complicaciones mecánicas y también para aportar información pronóstica estratificando el riesgo evolutivo. (191-193) En la instancia aguda, la ecocardiografía puede ser de utilidad cuando los métodos tradicionales no han logrado confirmar el diagnóstico, ya que la isquemia produce alteraciones regionales de la motilidad que se hacen presentes a pocos segundos de iniciado el evento isquémico, aun antes del desarrollo de cambios electrocardiográficos o la aparición de síntomas. (194, 195) Debe tenerse presente, sin embargo, que la existencia de alteraciones regionales de la motilidad no es un hallazgo específico de infarto agudo, ya que pueden encontrarse en otros contextos clínicos, como infarto previo, CRM previa, miocarditis y miocardiopatías. Por ello debe considerarse un dato sensible pero de especificidad relativa. Las nuevas técnicas basadas en la evaluación de la deformación miocárdica (*strain*) también aportan información. Aun en infartos pequeños con fracción de eyección conservada puede detectarse una alteración de la deformación pico sistólica longitudinal y radial, aun cuando mantengan preservada la deformación circunferencial y la torsión. (196) Una deformación pico sistólica longitudinal global de -15% demostró una sensibilidad del 76% y una especificidad del 95% a nivel segmentario y una sensibilidad del 83% y una especificidad del 93% a nivel global para detectar infarto. (197) Una deformación radial menor del 16,5% tiene aceptable sensibilidad y especificidad para diferenciar el infarto transmural del no transmural. (198)

En lo que hace a la localización de infarto, las diferentes vistas ecocardiográficas permiten la evaluación de todas las paredes del ventrículo izquierdo, diferenciando los territorios arteriales y los segmentos comprometidos, pudiendo identificar cuál es la arteria comprometida e incluso la presencia de infarto del ventrículo derecho, su dilatación y sus consecuencias hemodinámicas (disfunción ventricular derecha, insuficiencia tricuspídea, aumento de las presiones de llenado derechas y apertura de foramen oval con cortocircuito de derecha a izquierda. (199-201) La extensión del compromiso miocárdico del ventrículo izquierdo puede evaluarse mediante la medición de la fracción de eyección, en tanto que el Doppler pulsado de la señal de llenado ventricular izquierda y el Doppler tisular constituyen un buen método para evaluar la presencia de presiones de fin de diástole aumentadas. (202, 203)

También es posible detectar o confirmar la presencia de complicaciones tales como:

Insuficiencia mitral: se puede determinar el mecanismo involucrado en su producción, ya sea isquémico por la presencia de alteraciones regionales de la motilidad en la pared sobre la cual se asienta el músculo papilar, funcional secundario a la dilatación ventricular con desplazamiento de los músculos papilares y/o dilatación del anillo valvular o por rotura del aparato valvular mitral. (204, 205) Frente a un infarto complicado con bajo gasto cardíaco, y cuando el eco-Doppler color cardíaco transtorácico no es definitivo, tiene indicación el eco transesofágico, que puede mejorar la precisión diagnóstica. (206)

Comunicación interventricular: se puede observar la presencia de uno o más orificios por pérdida o del tejido del *septum* interventricular ubicados en zonas con acinesia o discinesia, o más frecuentemente el Doppler color permite detectar el flujo con cortocircuito de izquierda a derecha. (207) También aquí es muy útil el eco transesofágico cuando el transtorácico no llega a ser diagnóstico.

Rotura cardíaca externa: la rotura de la pared ventricular puede provocar taponamiento cardíaco y muerte inmediata, pero también puede quedar parcialmente contenida provocando un derrame pericárdico limitado o bien un pseudoaneurisma producto de un pericardio parcialmente adherente que conforma un fondo de saco, cuya pared se refuerza por el depósito de trombos y queda comunicado con la cavidad ventricular por un cuello angosto que lo diferencia de los aneurismas. (208)

Aneurismas ventriculares: el eco-Doppler es el método para su diagnóstico y diferenciación con respecto a los pseudoaneurismas. Tienden a localizarse más frecuentemente en el ápex, pero también pueden verse en la cara inferior y lateral.

Trombos intraventriculares: son una de las complicaciones más frecuentes, y de riesgo por la posibilidad de embolia. El eco-Doppler no solo tiene alta sensibilidad y especificidad, sino que además, al reconocer características propias del trombo como protrusión en la cavidad y su movilidad y de las paredes adyacentes, permite clasificarlos en alto y bajo riesgo embólico.

Derrame pericárdico: el eco-Doppler tiene alta seguridad diagnóstica para detectar esta complicación, que en general es clínicamente silente, al igual que el trombo y la formación de aneurismas.

El eco-Doppler también es de suma utilidad en la estratificación del pronóstico luego del infarto. (209) La posibilidad de que en un solo estudio se pueda evaluar la función sistólica a través de la medición de la fracción de eyección o del índice de motilidad parietal regional, en relación inversa con la extensión del miocardio comprometido, y de la función diastólica es de suma utilidad. El estudio efectuado al momento del alta permite estimar la función ventricular sistólica luego de la recuperación del atontamiento miocárdico, así como la presencia de un patrón de llenado restrictivo caracterizado por un tiempo de desaceleración mitral acortado, una relación E/A mitral mayor de 2 y una relación E mitral/E tisular mayor de 15 son indicativos de mal pronóstico. Una deformación pico sistólica longitudinal posreperfusion inferior al -10,2% predice la presencia de miocardio no viable, en tanto que un valor inferior a -6% también sugiere mal pronóstico, (210) al igual que la presencia de insuficiencia mitral moderada, dilatación auricular, disfunción ventricular derecha o isquemia residual, para lo cual el eco estrés es de suma utilidad. (211)

### Estudios radioisotópicos

Tradicionalmente, la utilidad de los estudios radioisotópicos se encuentra limitada a las etapas tardías de evaluación del paciente, para determinar:

1. Presencia de isquemia residual en el territorio del IAM o en territorio remoto.
2. Extensión del IAM.
3. Evaluación de la función ventricular, motilidad y engrosamiento parietal.
4. Evaluación de volúmenes ventriculares.
5. Presencia de viabilidad miocárdica.

En el IAMCEST, con dificultades diagnósticas por presentaciones atípicas, un estudio de perfusión gatillado de reposo al ingreso puede aportar información adicional de defectos de perfusión en concordancia con alteraciones de la motilidad parietal y de engrosamiento sistólico que ayude en el diagnóstico, además de permitir la medición en forma confiable de la fracción de eyección y de los volúmenes ventriculares. Permite asimismo evaluar el porcentaje del miocardio en riesgo.

Múltiples trazadores permiten la determinación de regiones viables de miocardio, entre ellos,  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi,  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{18}\text{F}$ -desoxiglucosa (FDG). Estos métodos poseen la ventaja de ser los únicos disponibles para evaluación directa de viabilidad miocárdica. A su vez, los radiofármacos empleados en la SPECT son utilizados para evaluación de perfusión miocárdica y, por lo tanto, poseen la característica de revelar defectos inducibles ante el estrés farmacológico ya sea con dipiridamol o adenosina, los cuales pueden emplearse en forma segura al tercer día de estabilizado el cuadro. La sincronización de las imágenes con el ECG (gatillado) permite elevar la especificidad y la sensibilidad del método, ya que agregan información sobre motilidad, engrosamiento parietal y fracción de eyección.

Respecto de los fotones de alta energía (positrones), se puede cuantificar el flujo regional coronario mediante la adquisición dinámica en PET de estudios de reposo y apremio con  $^{13}\text{N}$ -amonio o con  $^{82}\text{Rb}$  (rubidio); esto brinda información en ml/min/g y a su vez permite calcular la reserva coronaria. Las imágenes de FDG se comparan con las de perfusión con amonio, lo que permite determinar patrones de concordancia o discordancia entre flujo y metabolismo (*match-mismatch*) y, de esta manera, identificar el porcentaje de miocardio viable (hibernación o atontamiento miocárdico).

**Tabla 29.** Recomendaciones para realizar estudios radioisotópicos en las etapas aguda y evolutiva (SPECT gatillado)

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
<b>En la etapa aguda</b>		
– SPECT de reposo, para evaluar la extensión y la localización del infarto cuando las anomalías del ECG dificulten la interpretación.	I	B
– Para determinar FSVI, motilidad parietal y volúmenes ventriculares.	I	B
<b>En la etapa evolutiva</b>		
– Para evaluar extensión y localización de isquemia miocárdica con ejercicio o apremio farmacológico (adenosina o dipiridamol) al tercer día de estabilizado el cuadro en pacientes que presenten enfermedad multivaso y se considere revascularización.	I	A
– Evaluar la presencia de viabilidad miocárdica.	Ila	B
– Para determinar FSVI, motilidad parietal y volúmenes ventriculares.	Ila	B
– En paciente con inestabilidad eléctrica, hemodinámica o signos de isquemia espontánea para determinar FSVI, motilidad parietal y volúmenes ventriculares.	III	C

SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único. ECG: Electrocardiograma. FSVI: Función sistólica del ventrículo izquierdo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ferrante D, Tajer C. ¿Cuántos infartos hay en la Argentina? *Rev Argent Cardiol* 2007;75:161-2.
- Mariani JA, Antonietti L, Tajer CD, De Abreu M, Charask A, Silberstein M y cols. Diferencias de género en el tratamiento de síndromes coronarios agudos: resultados del registro Epi-Cardio. *Rev Argent Cardiol* 2013;81:307-15.
- Gagliardi JA, De Abreu M, Mariani JA, Silberstein MA, de Sagastizábal DN, Salzberg S y cols. Motivos de ingreso, procedimientos, evolución y terapéuticas al alta de 54.000 pacientes ingresados a unidades de cuidados intensivos cardiovasculares en la Argentina. Seis años del Registro Epi-Cardio. *Rev Argent Cardiol* 2012;80:446-54.
- Piombo AC, Rolandi F, Maurice MF, Salzberg S, Strumminger M, Zylbersztejn H y cols. Registro de calidad de atención del infarto agudo de miocardio en los hospitales públicos de la ciudad de Buenos Aires. *Rev Argent Cardiol* 2011;79:132-8.
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
- Gershlick AH, Banning AP, Myat A, Verheugt FW, Gersh BJ. Reperfusion therapy for STEMI: is there still a role for thrombolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention? *Lancet* 2013;382:624-32.
- Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Trautner S, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;304:763-71.
- Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al. Impact of time to treatment on mortality after pre-hospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108:2851-6.
- Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019-25.
- Bradley EH, Herrin J, Wang Y, Barton BA, Webster TR, Mattera JA, et al. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2308-20.
- Gibson CM, Pride YB, Frederick PD, Pollack CV Jr, Canto JG, Tiefenbrunn AJ, et al. Trends in reperfusion strategies, door-to-needle and door-to-balloon times, and in-hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction enrolled in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J* 2008;156:1035-44.
- Huber K, De Caterina R, Kristensen SD, Verheugt FW, Montalescot G, Maestro LB, et al. Pre-hospital reperfusion therapy: a strategy to improve therapeutic outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:2063-74.
- Silverstein A, De Abreu M, Mariani J, Kyle D, González G, Sarmiento R y cols. Programa en red para la reperusión del infarto con telemedicina. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:187-93.
- Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, et al. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006;113:2398-405.
- Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, Chavez IJ, Graham KJ, Henry CR, et al. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:721-8.
- Le May MR, So DY, Dionne R, Glover CA, Froeschel MP, Wells GA, et al. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:231-40.
- Widimsky P, Fajadet J, Danchin N, Wijns W. "Stent 4 Life" targeting PCI at all who will benefit the most. A joint project between EAPCI, Euro-PCR, EUCOMED and the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *EuroIntervention* 2009;4:555-7.
- Ferrante D, Spolidoro J, Caruso O, Budassi N, Onetto L, Blanco I y cols. Mejora en la reperusión del infarto de miocardio en Argentina. *Rev Argent Salud Pública* 2013;4:31-8.
- Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspirger MR, Gersh BJ. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:685-91.
- Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje J, et al. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:680-84.

21. Keeley EC, Boura AJ, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
22. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIB) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:1621-8.
23. Michels KB, Yusuf S. Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? A quantitative overview (meta-analysis) of the randomized clinical trials. *Circulation* 1995;91:476-85.
24. Boersma E Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779-88.
25. Stone G, Grines C, Cox D, Garcia E, Tchong J, Griffin J, et al; Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957-66.
26. Yusuf S, Pogue J. Primary angioplasty compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *JAMA* 1997;278:2110-1.
27. Maillard L, Hamon M, Khalife K, Steg PG, Beygui F, Guermontprez JL, et al. A comparison of systematic stenting and conventional balloon angioplasty during primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *STENTIM-2 investigators. J Am Coll Cardiol* 2000;35:1729-36.
28. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Biondi-Zoccai G, Kastrati A. Coronary stenting versus balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-regression analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2008;126:37-44.
29. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbaek H, Schaliq M, Thuesen L, et al. for the Drug-Eluting Stent in Primary Angioplasty (DES-ERT) Cooperation Drug-Eluting vs Bare-Metal Stents in Primary Angioplasty. A Pooled Patient-Level Meta-analysis of Randomized Trials. *Arch Intern Med* 2012;172:611-21.
30. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-42.
31. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a metaanalysis. *Circulation* 2003;108:1809-14.
32. Räber L, Kelbæk H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tüller D, et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: The COMFORTABLE AMI Randomized Trial. *JAMA* 2012;308:777-87.
33. Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, Iniguez A, Serruys PW, Hernández-Antolín R, et al. The EXAMINATION trial (Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction): 2-year results from a multicenter randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:64-71.
34. Bangalore S, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Feit F. Outcomes with various drug-eluting or bare metal stents in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: a mixed treatment comparison analysis of trial level data from 34 068 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:378-90.
35. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Kirtane AJ, Stone GW, Valgimigli M, et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:496-504.
36. Sabate M, Raber L, Heg D, Brugaletta S, Windecker S, Cequier A, et al. Comparison of Newer- Generation Drug-Eluting With Bare-Metal Stents in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Pooled Analysis of the EXAMINATION (clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial InfArc-TION) and COMFORTABLE-AMI (Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction) Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:55-63.
37. Wang L, Wang H, Dong P, Li Z, Wang Y, Duan N, et al. Long-term outcomes of drug-eluting versus bare-metal stent for ST-elevation myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol* 2014;102:529-38.
38. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
39. A Comparison of Reteplase with Alteplase for Acute Myocardial Infarction The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators *N Engl J Med* 1997;337:1118-23.
40. Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;354:716-22.
41. Morrison L, Verbeek P, Mc Donald A, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000;283:2686-92.
42. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomized study. *Lancet* 2002;360:825-9.
43. Steg P, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty. Data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108:2851-6.
44. Danchin N, Blanchard D, Steg P, et al. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation* 2004;110:1909-15.
45. Danchin N, Coste P, Ferrières J, Steg PG, Cottin Y, Blanchard D, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction. Data from the French Registry on Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008;118:268-76.
46. Widimsky P, Budesinsky T, Vorác D, Groch L, Zelízko M, Aschermann M, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94-104.
47. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM, et al. and for the NRM I Investigators. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRM I)-3/4 analysis. *Circulation* 2005;111:761-7.
48. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:311-22.

49. Pomés Iparraguirre H, Conti C, Grancelli H, Ohman EM, Calandrelli M, Volman S, et al. Prognostic value of clinical markers of reperfusion in patients with acute myocardial infarction treated by thrombolytic therapy. *Am Heart J* 1997;134:631-8.
50. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;E51:210-47.
51. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353:2758-68.
52. Wijeyundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:422-30.
53. Patel TN, Bavry AA, Kumbhani DJ, Ellis SG. A meta-analysis of randomized trials of rescue percutaneous coronary intervention after failed fibrinolysis. *Am J Cardiol* 2006;97:1685-90.
54. Stone GW, Cox D, Garcia E, Brodie BR, Morice MC, Griffin J, et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation* 2001;104:636-41.
55. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367:579-88.
56. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. Facilitated PCI in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. FINESSE Investigators. *N Engl J Med* 2008;358:2205-17.
57. Cantor WJ, Brunet F, Ziegler CP, Kiss A, Morison LJ. Immediate angioplasty after thrombolysis: a systematic review. *CMAJ* 2005;173:1473-81.
58. Cantor WJ. Rationale and lexicon of primary angioplasty. En: Tchong JE, editor. Primary angioplasty in acute myocardial infarction. Totawa NJ: Humana Press; 2002. p. 1-7.
59. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Gath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty vs ischemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2011;32:972-82.
60. Sinnaeve PR, Armstrong PW, Gershlick AH, et al. ST-segment elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: strategic reperfusion early after myocardial infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up. *Circulation* 2014;130:1139-45.
61. Pu J, Hang Zhao L, Carvalho AC. Efficacy and safety of pharmaco-invasive reperfusion strategy versus primary angioplasty in ST-elevation myocardial infarction: systematic review with meta-analysis of 4220 patients enrolled in randomized controlled trials and cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(10\_S). doi: 10.1016/S0735-1097(15)60205-4. ACC Meeting, Poster 1210-088, march 15, 2015.
62. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, et al. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:1709-16.
63. Stone SG, Serrao GW, Mehran R, Tomey MI, Witzembichler B, Guagliumi G, et al. Incidence, predictors, and implications of reinfarction after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment-elevation myocardial infarction: the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:543-51.
64. Brener SJ, Moliterno DJ, Aylward PE, van't Hof AW, Ruqyylo W, O'Neill WW, et al; APEX-AMI Investigators. Reperfusion after primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction: predictors of success and relationship to clinical outcomes in the APEX-AMI angiographic study. *Eur Heart J* 2008;29:1127-35.
65. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78-140.
66. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, et al; PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369:1115-23.
67. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:963-72.
68. Primary PCI in Patients With ST-elevation Myocardial Infarction and Multi-vessel Disease: Treatment of Culprit Lesion Only or Complete Revascularization (PRIMULTI). ClinicalTrials.gov identifier: NCT01960933
69. Complete vs Culprit only Revascularization to Treat Multi-vessel Disease After Primary PCI for STEMI (COMPLETE). ClinicalTrials.gov identifier: NCT01740479
70. Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR Jr, van Valkenhoef G, Hillege HL, van der Horst IC, et al. Culprit vessel only versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:692-703.
71. Bainey KR, Mehta SR, Lai T, Welsh RC. Complete vs culprit-only revascularization for patients with multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2014;167:1-14.e2.
72. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395-407.
73. Mariani J, Cohen Arazi H, Tajer C. Efectos de la reperfusión tardía en el infarto sobre la morbimortalidad y la función ventricular izquierda: metaanálisis de estudios aleatorizados. *Rev Argent Cardiol* 2008;76:11-9.
74. Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Appleton DL, Erne P, Schoenenberger AW, Lipinski MJ, et al. Survival and cardiac remodeling benefits in patients undergoing late percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:956-64.
75. Madsen JK1, Grande P, Saunamäki K, Thayssen P, Kassis E, Eriksen U, et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997;96:748-55.
76. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al; for the SHOCK Investigators. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341:625-34.

77. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, Every N, Sichrovsky T, Hochman JS, et al. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA* 2005;294:448-54.
78. Jeger RV, Urban P, Harkness SM, Tseng CH, Stauffer JC, Lejemtel TH, et al. Early revascularization is beneficial across all ages and a wide spectrum of cardiogenic shock severity: A pooled analysis of trials. *Acute Card Care* 2011;13:14-20.
79. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, Nikolsky E, Assali A, Claessen BE, et al. Prognostic impact of staged vs. "one-time" multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with RevascularIZAtion and stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:704-11.
80. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P, et al. Radial vs. femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409-20.
81. Mehta SR, Jolly SS, Cairns J, Niemela K, Rao SV, Cheema AN, et al. RIVAL Investigators. Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2490-9.
82. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2481-9.
83. Valgimigli M. MATRIX investigators. Design and rationale for the Minimizing Adverse haemorrhagic events by TRansradial access site and systemic Implementation of angioX program. *Am Heart J* 2014;168:838-45.
84. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, et al. MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015;385:2465-76.
85. Lee MS, Wolfe M, Stone GW. Transradial versus transfemoral percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: re-evaluation of the current body of evidence. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1149-52.
86. Joyal D, Bertrand OF, Rinfret S, Shimony A, Eisenberg MJ. Meta-analysis of ten trials on the effectiveness of the radial versus the femoral approach in primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012;109:813-8.
87. Karrowi W, Vyas A, Giacomino B, Schweizer M, Blevins A, Girotra S, et al. Radial versus femoral access for primary percutaneous interventions in ST-segment elevation myocardial infarction patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;8:814-23.
88. Jolly SS, Cairns J, Yusuf S, Niemela K, Steg PG, Worthley M, et al. RIVAL Investigators. Procedural volume and outcomes with radial or femoral access for coronary angiography and intervention. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:954-63.
89. Caputo R, Tremmel J, Rao S, Gilchrist I, Patel T, Pancholy S, et al. Transradial Arterial Access for Coronary and Peripheral Procedures: Executive Summary by the Transradial Committee of the SCAI. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;78:823-39.
90. Hamon M, Pristipino C, Di Mario C, Fajadet J, Kiemeneij F, Tubaro M, et al. Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care and Thrombosis of the European Society of Cardiology. *EuroIntervention* 2013;8:1242-51.
91. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;358:557-67.
92. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915-20.
93. Ikari Y, Sakurada M, Kozuma K, Kawano S, Katsuki T, Kimura K, et al. Upfront thrombus aspiration in primary coronary intervention for patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction: report of the VAMPIRE (VAcuum asPIration thrombus REmoval) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:424-31.
94. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, et al. TASTE Trial. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369:1587-97.
95. Spitzer E, Heg D, Stefanini GG, Stortecky S, Rutjes AW, Räber L, et al. Aspiration thrombectomy for treatment of ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of 26 randomized trials in 11 943 patients. *Rev Esp Cardiol* 2015;68:746-52.
96. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011;378:693-703.
97. Navarese EP, De Luca G, Castriota F, Kozinski M, Gurbel PA, Gibson C, et al. Low-molecular weight heparins vs. unfractionated heparin in the setting of percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011;9:1902-15.
98. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, Pollack C Jr, Cohen M, Montalescot G, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e553.
99. Thiele H, Wöhrle J, Hambrecht R, Rittger H, Birkemeyer R, Lauer B, et al. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2012;379:923-31.
100. Shimada YJ, Nakra NC, Fox JT, Kanei Y. Meta-analysis of prospective randomized controlled trials comparing intracoronary versus intravenous abciximab in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012;109:624-8.
101. De Luca G, Verdoia M, Suryapranata H. Benefits from intracoronary as compared to intravenous abciximab administration for STEMI patients undergoing primary angioplasty: a meta-analysis of 8 randomized trials. *Atherosclerosis* 2012;222:426-33.
102. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218-30.
103. Bangalore S, Toklu B, Kotwal A, Volodarskiy A, Sharma S, Kirtane AJ, et al. Anticoagulant therapy during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials in the era of stents and P2Y12 inhibitors. *BMJ* 2014;349:g6419.
104. Nairouz R, Sardar P, Amin H, Swaminathan RV, Feldman DN, Chatterjee S, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing bivalirudin versus heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing percutaneous coronary intervention and in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014;114:250-9.
105. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:281-92.
106. Klein LW, Kern MJ, Berger P, Sanborn T, Block P, Babb J, et al. Interventional Cardiology Committee of the Society of Cardiac Angiogra-

phy and Interventions. Society of cardiac angiography and interventions: suggested management of the no-reflow phenomenon in the cardiac catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:194-201.

**107.** Jaffe R, Dick A, Strauss BH. Prevention and treatment of microvascular obstruction-related myocardial injury and coronary no-reflow following percutaneous coronary intervention: a systematic approach. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:695-704.

**108.** Muller O, Windecker S, Cuisset T, Fajadet J, Mason M, Zuffi A, et al. Management of two major complications in the cardiac catheterisation laboratory: the no-reflow phenomenon and coronary perforations. *EuroIntervention* 2008;4:181-3.

**109.** Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367:1287-96.

**110.** Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;382:1638-45.

**111.** Unverzagt S, Buerke M, de Waha A, Haerting J, Pietzner D, Seyfarth M, et al. Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD007398.

**112.** Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin or both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative group. *Lancet* 1998;2:349-60.

**113.** Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.

**114.** Randomized trial of ridogrel, a combined thromboxane A2 synthase inhibitor and thromboxane A2/prostaglandin endoperoxide receptor antagonist, versus aspirin as adjunct to thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. The Ridogrel Versus Aspirin Patency Trial (RAPT). *Circulation* 1994;89:588-95.

**115.** Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, et al; The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-42.

**116.** Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.

**117.** Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45582 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.

**118.** Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al; The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.

**119.** Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al; ALBION Trial Investigators. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:931-8.

**120.** Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005;111:2099-106.

**121.** Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schömig E, Kastrati A, Schömig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 2005;112:2946-50.

**122.** Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, Yuan H, Charlton RK, Bernardo E, et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) Study. *Circulation* 2007;115:708-16.

**123.** Patti G, Bárczi G, Orlic D, Mangiacapra F, Colonna G, Pasceri V, et al. Outcome comparison of 600- and 300-mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty- Myocardial Infarction) randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1592-9.

**124.** Lotrionte M, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Abbate A, Angiolillo DJ, Valgimigli M, et al. Meta-analysis appraising high clopidogrel loading in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007;100:1199-206.

**125.** Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al; for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.

**126.** Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al; PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375:283-93.

**127.** Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes (PLATO). *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.

**128.** Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events Trial. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202-8.

**129.** Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.

**130.** Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.

**131.** Elmariah S, Mauri L, Doros G, Galper BZ, O'Neill KE, Steg PG, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;385:792-8.

**132.** Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, Della Riva D, Biondi-Zoccai G, Feres F, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2015;385:2371-82.

**133.** Giustino G, Baber U, Sartori S, Mehran R, Mastoris I, Kini AS, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1298-310.

134. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015;36:1163-70.
135. Palmerini T, Sangiorgi D, Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Feres F, Abizaid A, et al. Short- versus long-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. An individual patient data pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1092-102.
136. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb/IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2009;30:2705-13.
137. Ten Berg JM, van't Hof AW, Dill T, Heestermaans T, van Werkum JW, Mosterd A, et al. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short-and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2446-55.
138. Mehran R, Lansky AJ, Witzencbichler B, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1149-5.
139. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, Frünel S, Nekolla SG, Moshage W, et al. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 2009;119:1933-40.
140. Friedland S, Eisenberg MJ, Shimony A. Meta-analysis of randomized controlled trials of intracoronary versus intravenous administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2011;108:1244-51.
141. Stone GW, Maehara A, Witzencbichler B, Godlewski J, Parise H, Dambrink J-HE, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA* 2012;307:1817-26.
142. de Bono DP, Simoons ML, Tijssen J, Arnold AE, Betriu A, Burgersdijk C, et al. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomised double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J* 1992;67:122-8.
143. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1615-22.
144. Tajer C, Mauro V, Charask A. Evidencias en Cardiología VI. Buenos Aires: Ediciones GEDIC; 2010.
145. Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G, Dellborg M, Leiva-Pons JL, Keltai M. Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in ST elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the Clarity TIMI 28 Trial. *Circulation* 2005;112:3846-54.
146. Simoons M, Krzemińska-Pakula M, Alonso A, Goodman S, Kali A, Loos U, et al. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. The AMI-SK study. *Eur Heart J* 2002;23:1282-90.
147. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-13.
148. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:135-42.
149. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al; Extract TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1477-88.
150. Yusuf S, Mehta SR, Xie C, Ahmed RJ, Xavier D, Pais P, et al; The CREATE Trial Group Investigators. Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. *JAMA* 2005;293:427-36.
151. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al; The OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: The OASIS-6 Randomized Trial. *JAMA* 2006;295:1519-30.
152. Oldgren J, Wallentin L, Afzal R, Bassand JP, Budaj A, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction not receiving reperfusion treatment. *Eur Heart J* 2008;29:315-23.
153. White H; Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855-63.
154. Stone GW, Witzencbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor vs. bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents vs. bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:2193-204.
155. Steg PG, van't Hof A, Hamm CW, Clemmensen P, Lapostolle F, Coste P, et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med* 2013;369:2207-17.
156. Shahzad A, Kemp I, Mars C, Wilson K, Roome C, Cooper R. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:1849-58.
157. Cohen M, Gensini GF, Maritz F, Gurfinkel EP, Huber K, Timerman A. The Safety and Efficacy of Subcutaneous Enoxaparin Intravenous Unfractionated Heparin and Tirofiban Versus Placebo in the Treatment of Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Ineligible for Reperfusion (TETAMI). A Randomized Trial. *J Am Cardiol* 2003;42:1348-56.
158. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005;143:241-50.
159. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-15.
160. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, Emanuelsson H, Goodvin A, Nyström P, et al; ESTEEM Investigators. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:789-97.
161. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708.
162. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al; RE-DEEM Investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32:2781-9.
163. Mega JL, Braunwald E, Wiviott DL, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.

164. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al; the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
165. Ball SG, Hall AS, Murray GD. ACE inhibition, atherosclerosis and myocardial infarction: the AIRE Study in practice: Acute Infarction Ramipril Efficacy Study. *Eur Heart J* 1994;15 Suppl B:20-5; discussion 26-30.
166. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
167. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345:669-85.
168. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002;360:752-60.
169. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, 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* 2003;349:1893-906.
170. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
171. Yusuf S, Mehta SR, Díaz R, Paolasso E, Pais P, Xavier D, et al. CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Challenges in the conduct of large simple trials of important generic questions in resource-poor settings: The CREATE and ECLA trial program evaluating GIK (glucose, insulin and potassium) and low molecular-weight heparin in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:1068-78.
172. Mehta SR, Yusuf S, Díaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, et al; CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. The CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2339-405.
173. Doval HC, Tajer CD. Evidencias en cardiología VI. De los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas. Buenos Aires: Ediciones GEDIC; 2005.
174. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Effect of hyperglycemia and insulin in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2007;99[suppl]:12H-18H.
175. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Effect of hyperglycemia and insulin in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2007;99[suppl]:15B-26B.
176. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation* 2008;117:1018-27.
177. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al; The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
178. Mauro V, Charask A, Gitelman P, Barrero C, Tajer C e Investigadores del Consejo de Emergencias Cardiovasculares y Área de Investigación SAC 2000. Estudio comparativo de la evolución del infarto de miocardio en la Argentina. Conductas terapéuticas. *Rev Argent Cardiol* 2001;69:591-601.
179. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
180. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650-61.
181. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyininckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
182. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
183. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al; NICE-SUGAR study investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
184. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. Task Force on Practice Guidelines A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2013;127:e362-e425.
185. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102:2031-7.
186. Fox KA, Anderson FA, Dabbous OH, Steg PG, López-Sendón J, Van de Werf F, et al; GRACE investigators. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2007;93:177-82.
187. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;91:1659-68.
188. La Canna G, Rahimtoola SH, Visioli O, Giubbini R, Alfieri O, Zognio M, et al. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of non-invasive tests, singly and in combination, for diagnosis of hibernating myocardium. *Eur Heart J* 2000;21:1358-67.
189. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, et al; PARR-2 Investigators. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2002-12.
190. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151-8.
191. Sheehan FH, Doerr R, Schmidt WG, Bolson EL, Uebis R, von Essen R, et al. Early recovery of left ventricular function after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: an important determinant of survival. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:289.
192. Møller JE, Whalley GA, Dini FL, Doughty RN, Gamble GD, Klein AL, et al. Independent prognostic importance of a restrictive left ven-

- tricular filling pattern after myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Meta-Analysis Research Group in Echocardiography acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;117:2591-8.
193. Møller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2207-12.
194. Wohlgeleitner D, Cleman M, Highman HA, Fetterman RC, Duncan JS, Zaret BL, et al. Regional myocardial dysfunction during coronary angioplasty: evaluation by two dimensional echocardiography and 12 lead electrocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1245-54.
195. Sabia P, Afrookteh A, Touchstone DA, Keller MW, Esquivel L, Kaul S. Value of regional wall motion abnormality in the emergency room diagnosis of acute myocardial infarction. A prospective study using two dimensional echocardiography. *Circulation* 1991;84(3 Suppl):I85-92.
196. Takeuchi M, Nishikage T, Nakai H, Kokumai M, Otani S, Lang RM. The assessment of left ventricular twist in anterior wall myocardial infarction using two-dimensional speckle tracking. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:36-44.
197. Vartdal T, Bunvand H, Pettersen E, Smith HJ, Lyseggen E, Helle-Valle T, et al. Early prediction of infarct size by strain Doppler echocardiography after coronary reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1715-21.
198. Becker M, Hoffmann R, Kühl HP, Grawe H, Katoh M, Kramann R, et al. Analysis of myocardial deformation based on ultrasonic pixel tracking to determine transmural strain in chronic myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:2560-6.
199. Goldberger JJ, Himelman RB, Wolfe CL, Schiller NB. Right ventricular infarction: recognition and assessment of its hemodynamic significance by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:140-6.
200. Smyllie JH, Sutherland GR, Geuskens R, Dawkins K, Conway N, Roelandt JR. Doppler color flow mapping in the diagnosis of ventricular septal rupture and acute mitral regurgitation after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1449-55.
201. Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, St John Sutton M, Rouleau JL, Lamas GA, et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1450-5.
202. Hillis GS, Ujino K, Mulvagh SL, Hagen ME, Oh JK. Echocardiographic indices of increased left ventricular filling pressure and dilation after acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:450-6.
203. Edvardsen T, Skulstad H, Aakhus S, Urheim S, Ihlen H. Regional myocardial systolic function during acute myocardial ischemia assessed by strain Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:726-30.
204. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001;103:1759-64.
205. Perez de Isla L, Zamorano J, Quezada M, Almeria C, Rodrigo JL, Serra V, et al. Prognostic significance of functional mitral regurgitation after a first non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2006;27:2655-60.
206. Moursi MH, Bhatnagar SK, Vilacosta I, San Roman JA, Espinal MA, Nanda NC. Transesophageal echocardiographic assessment of papillary muscle rupture. *Circulation* 1996;94:1003-9.
207. Harpaz D, Shah P, Bezante GP, Meltzer RS. Ventricular septal rupture after myocardial infarction. Detection by transesophageal echocardiography. *Chest* 1993;103:1884-5.
208. López-Sendón J, González A, López de Sá E, Coma-Canella I, Roldán I, Domínguez F, et al. Diagnosis of subacute ventricular wall rupture after acute myocardial infarction: sensitivity and specificity of clinical, hemodynamic and echocardiographic criteria. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1145-53.
209. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 1998;280:913-20.
210. Park YH, Kang SJ, Song JK, Lee EY, Song JM, Kang DH, et al. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:262-7.
211. Buck T, Hunold P, Wentz KU, Tkalec W, Nesser HJ, Erbel R. Tomographic three-dimensional echocardiographic determination of chamber size and systolic function in patients with left ventricular aneurysm: comparison to magnetic resonance imaging, cineventriculography, and two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1997;96:4286-97.





