

Guías clínicas para el manejo del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST

Grupo de Trabajo de la Sociedad Mexicana de Cardiología y Asociación Nacional de Cardiólogos de México

Miembros:

Armando García-Castillo, Carlos Jerjes Sánchez-Díaz, Carlos Martínez Sánchez, Guillermo Llamas Esperón, Ernesto Cardona, Rodolfo Barragán, Felipe González-Camid, Guillermo Sahagún, Alfonso J. Treviño

La lista completa de participantes se encuentra en el apéndice del documento

Palabras clave: Infarto agudo del miocardio. Cardiopatía isquémica. Síndrome coronario agudo. Terapia farmacológica.

Key words: Acute myocardial infarction. Ischaemic heart disease. Acute coronary syndroms. Drug therapy.

Glosario de abreviaturas

AC= Angiografía coronaria

ACTP= Angioplastia coronaria transluminal percutánea

AI= Angina inestable

ARN= Angiografía radionuclear

AAS= Ácido acetilsalicílico

AVISA= Años de vida saludable

BM= Biomarcadores

BRIHH= Bloqueo de la rama izquierda del haz de His

CK-MB= Creatin-quinasa ligada al miocardio (myocardial-bound)

CPK= Creatin-fosfo-quinasa

2D= Bidimensional

DHL= Deshidrogenasa láctica

ECG= Electrocardiograma(s); electrocardiográfico(s)

FC= Frecuencia cardíaca

FE= Fracción de expulsión

GP= Glicoproteínico(s)

GRACE= Global Registry of Acute Coronary Events

HBPM= Heparina de bajo peso molecular

IAM= Infarto agudo del miocardio

ICP= Intervención coronaria percutánea

IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IGPIIb/IIIa= Inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa

IMEST= Infarto del miocardio con elevación del ST

IMNEST= Infarto del miocardio sin elevación del ST

IMN= Imagen de medicina nuclear

MC= Marcador(es) cardíaco(s)

MMP= Matriz metalo-proteinasa(s)

MN= Moneda nacional

OMS= Organización Mundial de la Salud

PAI-1 y 2= Inhibidores de la activación del plasminógeno

RMN= Resonancia magnético nuclear

SCA= Síndromes coronarios agudos

TA= Tensión arterial

TAS= Tensión arterial sistólica

TC= Troponinas cardíacas

TF= Factor tisular (tissue factor)

TF= Terapia fibrinolítica

t-PA= Activador tisular del plasminógeno (tissue PA)

u-PA= Uroquinasa (urine PA)

Correspondencia: Armando García-Castillo. Hidalgo 2525 Pte int 508, Col Obispado, Monterrey NL 64060.
E-mail: armandogc1@prodigy.net.mx

I. Introducción

El infarto agudo del miocardio representa la causa número uno de muerte a nivel mundial, nuestro país no es la excepción, estimándose 500,000 decesos en los Estados Unidos y alrededor de 80,000 en nuestro país por dicha causa. Por ello la Sociedad Mexicana de Cardiología consideró imperativo la realización de las primeras guías sobre los lineamientos actuales para el diagnóstico y tratamiento del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (IMEST), con el objeto de proveer una herramienta práctica y útil para su implementación en la práctica clínica diaria de todos aquellos médicos relacionados con la atención de tales pacientes; el documento ha sido elaborado bajo una cuidadosa selección de expertos en el campo de la cardiología clínica, no invasiva, intervencionista, todos ellos en conjunto con cirujanos cardiovasculares e intensivistas.

Las recomendaciones a continuación vertidas están basadas tanto en la evidencia científica acumulada, como en la experiencia consensada de los involucrados. Por ello y acorde a la nomenclatura mundialmente aceptada, se han estipulado los siguientes niveles de indicación y de evidencia:

Tabla I. Presentación clínica del infarto agudo del miocardio.

a) Formas de presentación clínica del IAM

Características del cuadro clínico inicial (de mayor a menor frecuencia)

- Dolor precordial opresivo
- Opresión o molestia retroesternal
- Molestia referida como ardor retroesternal
- Molestia epigástrica
- Disnea de inicio súbito
- Síncope
- Debilidad intensa o síncope
- Edema agudo pulmonar sin una clara explicación

Tabla II. Diferentes aspectos en la redefinición del infarto agudo del miocardio.

Patología:	Muerte celular miocárdica
Clínica:	Síntomas isquémicos
Bioquímica:	BM de muerte celular en estudios de sangre
ECG:	Evidencia de isquemia miocárdica (cambios del segmento ST) Evidencia de tejido con pérdida de actividad eléctrica (ondas Q)
Alteraciones funcionales:	Reducción o pérdida de perfusión tisular. Anormalidades en la contractilidad parietal del corazón

ECG: Electrocardiograma

Niveles de indicación

Clase I: existe evidencia y/o acuerdo general de que el tratamiento dado es benéfico, útil y efectivo.

Clase II: existe conflicto en evidencia y/o una divergencia de opinión respecto a la utilidad/eficacia del tratamiento.

Ia: el peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.

Ib: la utilidad/eficacia del tratamiento está menos sustentada por la evidencia/opinión.

Clase III: existe evidencia y/o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser peligroso.

Niveles de evidencia

Nivel A: existe evidencia científica de al menos dos estudios clínicos aleatorizados.

Nivel B: existe evidencia científica de un estudio clínico aleatorizado, o de meta-análisis, o de varios estudios clínicos no aleatorizados.

Nivel C: existe opinión de consenso de los expertos en base a estudios y experiencia clínica.

A). Concepto, definición y clasificación

El infarto agudo (IAM) se caracteriza por dolor torácico (típico o atípico) sugestivo de isquemia o equivalente isquémico, (síncope, taquicardia ventricular, edema agudo pulmonar, etcétera) en reposo o ejercicio, mayor de 20 minutos, asociado a disnea y actividad simpático-adrenérgica (Tabla I). En más del 85% el principal mecanismo fisiopatogénico es la ruptura de una placa asociada a inflamación, trombosis aguda, (aterotrombosis) vasoconstricción y microembolización. La disminución abrupta del flujo coronario condicionará micro o macronecrosis si no se activa la lisis endógena o se establece un abordaje de reperfusión terapéutico efectivo.

El IAM se define en relación a características clínicas, electrocardiográficas (ECG), bioquímicas y patológicas (Tabla II). La Organización Mundial de la Salud sobre la base de estudios de prevalencia, definió el IAM mediante la presencia de por lo menos dos de los siguientes criterios: 1) dolor torácico sugestivo de isquemia típico o atípico, 2) elevación de marcadores de macro necrosis, 3) cambios ECG característicos con presencia de ondas Q patológicas.¹ Por la reciente aparición de biomarcadores (BM) de daño celular agudo, técnicas de imagen y nuevas evidencias sobre la fisiopatogenia del infarto sin elevación del ST surgió la necesidad de buscar una nueva definición actual que permita estandarizar estudios epidemiológicos² y clínicos.³

El principal criterio para establecer el diagnóstico es demostrar necrosis de las células miocárdicas con síntomas isquémicos, elevación de BM y cambios ECG. Las principales características de esta nueva definición o redefinición incluyen:³

1. *Patología.* Después de una obstrucción del 100% del flujo coronario por 15 minutos se inicia la necrosis celular,⁴ caracterizada por coagulación o contracción por bandas de necrosis con apoptosis la cual se establece a las 4 ó 6 horas, dependiendo de la presencia de circulación colateral, oclusión coronaria intermitente, miocardio preacondicionado y sensibilidad de miocitos. Estos hallazgos asociados a infiltración de leucocitos definen un infarto *agudo o en evolución* (6 horas a 7 días). La presencia de monocitos y fibroblastos, sin leucocitos polimorfonucleares establece un infarto *reciente o en cicatrización* (7 a 28 días). La presencia de tejido fibroso sin infiltración celular identifica un infarto *antiguo o cicatrizado* (> 28 días).³⁻⁶ Por su tamaño se clasifican en microscópicos (necrosis focal), pequeños (< 10%), medianos (10 a 30%) y masivos (> 30%). De acuerdo a su localización en anterior, inferior, lateral, posterior o septal.

2. *Bioquímica.* La necrosis miocárdica se manifiesta por proteínas liberadas en la circulación como: troponinas cardíacas (TC) T, I y C, mioglobina, creatina-fosfoquinasa (CK), su componente ligado al miocardio (CK-MB) e isoformas, deshidrogenasa láctica (DHL) y sus isoenzimas. La troponina T e I tiene la mayor sensibilidad y especificidad y su principal uso es estratificar el riesgo en síndromes coronarios agudos (SCA) sin elevación del ST.⁷⁻¹⁰ Otra alternativa con me-

nor especificidad, pero con extenso uso clínico es la CK-MB cuya principal fortaleza es tener una curva de rápido descenso, por lo que es una importante alternativa en casos de reinfarcto, a diferencia de la troponina cuyos niveles se mantienen elevados hasta por 21 días^{3,10,11} (Tabla III).

3. *Electrocardiografía.* En el infarto agudo tiene alta sensibilidad para demostrar isquemia y necrosis a través de cambios en el ST-T y presencia de ondas Q patológicas. Cuando estas alteraciones quedan enmascaradas o no se presentan, el diagnóstico depende BM de respuesta temprana y tardía.³ Un análisis apropiado identifica la localización y la extensión del miocardio en riesgo y diferentes estadios de su evolución.¹² El bloqueo de rama derecha no impide establecer el diagnóstico de infarto a diferencia de la rama izquierda del haz de His (BARIHH) el cual puede ocultar los cambios del segmento ST y onda T. En presencia de este trastorno de conducción una onda Q en V5 y V6 asociado o no a pérdida del voltaje del QRS en V4, V5 y V6 sugieren un infarto septal. La presencia de RS en V4, V5 y V6 como expresión de la derivación intracavitaria del ventrículo izquierdo podría sugerir una lesión transmural anterior. Sin embargo, en presencia de este trastorno de conducción, estos hallazgos no permiten establecer la diferencia entre un evento agudo o una necrosis. Recientemente Topol y Van de Werf establecen que la presencia de un desnivel negativo del ST de V1 a V4 en presencia de BARIHH debe considerarse como la expresión de un infarto anterior.^{12a,12b,13}

Electrocardiográficamente la evolución de un infarto con elevación del ST se divide en cuatro fases: 1) hiperagudo, 2) agudo, 3) subagudo y 4) crónico. La primera fase es la manifestación más temprana y se puede observar una onda T alta acuminada que posteriormente se convertirá en una elevación del ST. La depresión del ST como expresión de cambios recíprocos (desnivel horizontal o negativo del ST opuesto a la elevación del ST) indica un infarto más extenso o ruptura múltiple.^{13,43}

4. *Alteraciones funcionales.* Diversas técnicas de imagen pueden evaluar anomalías de la perfusión miocárdica como angiografía radio-nuclear, tomografía computada por emisión de fotón único, SPECT y resonancia magnética nuclear. Mediante otras técnicas se puede evaluar la contractilidad y función ventricular (ecocardiografía, SPECT y RMN). En la evaluación inicial la ecocardiografía bidimensional ofrece

Tabla III. Biomarcadores de necrosis miocárdica.

- 1) Nivel máximo de troponina T o I por encima de los valores de referencia, cuando menos en una ocasión durante las primeras 24 horas después del evento clínico
- 2) Nivel máximo de CK-MB por arriba de los valores de referencia en dos muestras sucesivas, o nivel máximo ≥ 2.0 veces el valor de referencia en una muestra durante las primeras horas del evento clínico. Los niveles de CK-MB deben producir una curva de ascenso y descenso, ya que la elevación persistente no es característica de IAM
- 3) Si no se dispone de los biomarcadores anteriores, la elevación de CK total o de su fracción B más de dos veces el valor de referencia pueden ser útiles, pero estos últimos se consideran menos satisfactorios que la CK-MB

información valiosa en relación a la extensión de las alteraciones de la movilidad, identifica complicaciones mecánicas, isquemia a distancia, permite conocer la fracción de expulsión y descarta patologías que se comportan como un infarto.^{14,15}

B). Historia natural y epidemiología

Su historia natural y verdadera mortalidad es difícil de establecer por la heterogeneidad de definiciones y métodos para establecer el diagnóstico, así como por la alta mortalidad prehospitolaria e incidencia de infartos sin expresión clínica. En estudios comunitarios¹⁶ la mortalidad estimada a 30 días es del 30 al 50% y la mitad se observa en las primeras dos horas.¹⁷ Esto no se ha modificado en las últimas décadas, en contraste con la reducción de la hospitalaria lograda gracias a las unidades coronarias, terapia de reperfusión farmacológica y mecánica y nuevos antitrombóticos.^{18,19}

Epidemiología de la cardiopatía isquémica en México

La cardiopatía isquémica por aterotrombosis coronaria es la forma más frecuente de enfermedad cardiovascular después de los 30 años de edad, y es la principal causa de mortalidad en mundo y en México.²⁰ Datos epidemiológicos de México establecen a la cardiopatía isquémica como primera causa de mortalidad en mayores de sesenta años, segunda causa en la población en general, en el año 2003 fue responsable de 50,000 defunciones y contribuyó aproximadamente al 10% de todas las causas de mortalidad.⁴⁵ Su incremento en los últimos años es el resultado de un estado inflamatorio endotelial crónico inducido por incremento en la ingesta de macronutrientes, obesidad, tabaquismo y tensión psicológica como posibles principales generadores de aterotrombosis. México tiene una de las tasas más altas en diabetes mellitus y junto con la cardiopatía isquémica constituyen las dos primeras causas de mortalidad.²⁰ La mayor incidencia de mortalidad por enfermedad coronaria se observa en grupos con alta productividad y en adultos mayores, con un claro predominio del sexo masculino. Después de los 75 años se observa una incidencia similar para ambos sexos.²⁰ El impacto económico en nuestro país en el año de 1997 fue de aproximadamente de siete mil millones de pesos,²⁰ además del desequilibrio familiar que genera el fallecimiento o la incapacidad del principal proveedor.

Los SCA con o sin elevación del ST y la muerte súbita en el mundo y en nuestro país son los responsables de la alta mortalidad.

Incidencia, demografía y factores de riesgo de los SCA en México

A través de los datos generados por los registros nacionales RENASICA I²¹ y II⁴⁵ que incluyeron 12,351 pacientes, hoy tenemos una perspectiva moderna del comportamiento de los SCA en la fase aguda y hospitalaria.

RENASICA I

Este registro que incluyó 4,353 pacientes con SCA con o sin elevación del ST enfatiza las prácticas actuales y los abordajes terapéuticos en la transición de los siglos veinte y veintiuno. El SCA sin elevación de ST fue la causa más común de admisión hospitalaria y se demostró inaccesibilidad para obtener determinaciones de troponinas. La mayor incidencia fue en el sexo masculino con una prevalencia de diabetes, HAS, tabaquismo e hipercolesterolemia mayor del 50%. En esta forma de SCA fueron indicadores de riesgo edad > 65 años, depresión del ST, macronecrosis y angiográficamente una enfermedad coronaria extensa. La presencia de dolor isquémico típico, disnea y diaforesis tuvieron una relación estrecha con macronecrosis y el diagnóstico final de infarto con elevación del ST. A pesar de que el 90% de los hospitales tenían capacidad para realizar reperfusión farmacológica y/o mecánica, menos de la mitad de los pacientes recibieron este beneficio. En el 70% de los pacientes se empleó un tratamiento antitrombótico y antiplaquetario estándar y en una menor proporción heparina de bajo peso molecular y antagonistas de los receptores de superficie plaquetaria IIb/IIIa. La información proporcionada por el RENASICA I podría ayudar a las autoridades de salud mexicanas para una mejor utilización de los recursos de salud en el tratamiento de los SCA.^{21,45}

RENASICA II

A diferencia de lo observado en el RENASICA I (35% vs 65%) y en otros registros previos, el IMEST fue la causa más frecuente de hospitalización (56%), seguida de angina inestable (AI) e infarto sin elevación del ST. Esto podría atribuirse a las facilidades para reperfusión mecánica y la asociación con otras comorbilidades (diabetes). Estos resultados establecen al IMEST

como la principal causa de admisión hospitalaria y ponen de relieve el impacto que tiene sobre los recursos del Sistema de Salud Nacional.

Ambos grupos tuvieron una media de estancia hospitalaria de 8.1 días cercana a lo observado en registros Europeos, pero diferente a los registros Norteamericanos (4.3 días). Aunque la mayoría de los datos demográficos fueron muy similares a otras poblaciones con SCA, en el RENASICA I y II se observó la mayor incidencia de diabetes reportada (50 y 42%) previamente en cualquier otro registro. En el RENASICA II y a nivel mundial, la diabetes sola o asociada con otros estados de inflamación y disfunción endotelial crónica (pacientes de edad avanzada, tabaquismo, hipertensión, lípidos anormales) podría explicar la alta incidencia de IMEST. En la angina inestable (AI) y/o infarto sin elevación del ST (IMNEST), la diabetes tuvo una relación estrecha con mortalidad hospitalaria. En este registro al no evaluar el estado metabólico es lógico considerar que la diabetes y estados de intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina podrían estar subevaluados. Además, no se estableció el porcentaje de obesidad.

El espectro clínico observado demostró como características clínicas importantes en el momento de la presentación, dolor isquémico típico y anomalías del segmento ST y de la onda T. Un perfil clínico similar se ha descrito en otros modelos de riesgo y confirma los resultados del RENASICA I. La demostración de macro o micronecrosis establece el diagnóstico final, pero no es necesaria para iniciar una estrategia de reperfusión y/o el tratamiento antitrombótico a la medida del paciente.⁴⁵

Aunque se identificó una tendencia ascendente en el uso de tratamientos antitrombóticos y antiisquémicos estándar en relación al RENASICA I, el uso de nitratos, bloqueadores beta, heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular fue marcadamente más bajo de lo esperado. El alto uso de inhibidores de la ECA (54%) podría atribuirse a su empleo por otras comorbilidades. En el IMEST el uso de ácido acetilsalicílico, nitratos, inhibidores de la ECA y heparina no fraccionada fue más bajo de lo esperado. En ambos grupos se observó un uso reducido de antagonistas de los receptores de superficie plaquetaria IIb/IIIa (16%) y de estatinas (13%).

La proporción de terapia fibrinolítica (TF) disminuyó del RENASICA I (50%) al RENASICA

II, (37%) posiblemente por las facilidades en los centros para realizar intervención coronaria. Sin embargo, las causas de esto deben analizarse detalladamente, ya que una proporción significativa de pacientes ingresaron en ventana para obtener los beneficios de la reperfusión farmacológica. En el IMNEST, el uso de TF (4%) fue similar a lo reportado por otros registros. Aunque en este grupo la TF fue un factor pronóstico importante de mortalidad hospitalaria, un porcentaje alto de los pacientes tuvo inestabilidad clínica, anomalías del sistema de la conducción, macronecrosis y disfunción ventricular izquierda. Posiblemente la TF se usó como terapéutica de rescate en centros sin posibilidades para realizar reperfusión mecánica. No se observaron complicaciones hemorrágicas mayores. Aunque el porcentaje de intervención coronaria percutánea fue bajo, (15%) estos resultados coinciden con reportes previos. Considerando la proporción significativa de pacientes con IMEST que no recibieron ninguna estrategia de reperfusión, se requieren nuevas direcciones del Sistema de Salud que permitan mejorar la calidad de la atención médica en este grupo.⁴⁵

En el IMEST los porcentajes de mortalidad fueron más altos de lo esperado y mayor a lo reportado previamente. Sin embargo, esto no es un hallazgo inesperado ya que una proporción importante de pacientes no tuvieron ninguna facilidad de reperfusión. La disfunción ventricular izquierda fue el evento adverso más importante y el factor pronóstico más poderoso de mortalidad, esto podría relacionarse con la baja incidencia de estrategias de reperfusión y con tiempos más prolongados de isquemia. La experiencia de los centros y el tratamiento antitrombótico intensivo temprano (24 horas) podrían explicar la baja incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores y arritmias ventriculares.⁴⁵

II. Fisiopatología

Los SCA por aterotrombosis^{22,23} previamente considerados como la expresión final de una enfermedad por depósito de colesterol, hoy el acúmulo de la evidencia actual exige entender a la aterogénesis como una compleja interacción de factores de riesgo, células de la pared arterial, elementos hemostáticos y mensajes moleculares. Estudios experimentales y clínicos establecen a la inflamación como un componente fundamental no sólo en todos los estadios vasculares de la

aterosclerosis sino que también participa en las complicaciones locales, miocárdicas y sistémicas de este proceso fibroproliferativo.⁴⁶

A) Formación de la lesión y placa

Cuando el endotelio de la pared arterial se enfrenta a factores de riesgo proinflamatorios y vasoconstrictores como dislipidemia, hormonas, hipertensión, productos de glucooxidación asociados a hiperglucemia o citocinas proinflamatorias derivadas del exceso de tejido adiposo, aumenta la expresión de las moléculas de adhesión lo que promueve adhesión leucocitaria. La trasmigración de estos leucocitos depende en gran parte de la expresión de citocinas reguladas a través de señales asociadas a los históricos factores de riesgo para aterosclerosis. Una vez que los leucocitos se adhieren a la pared, (fagocitos mononucleares y linfocitos T) envían un mensaje a las células del endotelio y del músculo liso de la pared arterial. Los mensajes mayores que se intercambian entre los diferentes tipos de células involucradas en la aterogénesis dependen de mediadores de inflamación e inmunidad, incluyendo moléculas pequeñas como mediadores lipídicos, prostanoides y otros derivados del ácido araquidónico (leucotrienos). Otros autacoides como histamina, clásicamente regulan el tono vascular e incrementan la permeabilidad vascular. Recientemente la atención se ha enfocado sobre proteínas mediadoras de inflamación e inmunidad, incluyendo citocinas y componentes del complemento.

Hace una década las citocinas virtualmente eran desconocidas para el cardiólogo, hoy son piedra angular en esta especialidad. Como consecuencia mayor del proceso inflamatorio subyacente al ateroma inicial, las células del músculo liso migran de la media a la íntima. Estas células proliferan y elaboran una rica y completa matriz extracelular. En concierto con las células endoteliales y monocitos, secretan una matriz de metaloproteinasas en respuesta a varias señales oxidativas, hemodinámicas, inflamatorias y autoinmunes. Esta matriz, en balance con sus inhibidores tisulares endógenos, modula numerosas funciones de las células vasculares, incluyendo activación, proliferación, migración y muerte celular, así como, la formación de nuevos vasos, remodelación geométrica, reparación o destrucción de la matriz extracelular de las arterias y del miocardio. Ciertos constituyentes de esta matriz como los proteoglicanos ligados a lipoproteínas, pro-

longan su residencia en la íntima y produce mayor susceptibilidad y modificación oxidativa. La respuesta inflamatoria se sostiene y propaga a través de productos modificados de lipoproteínas como fosfolípidos oxidativos y productos avanzados de glucosilación oxidativa. Conforme la lesión avanza se presenta la calcificación por mecanismos similares a los relacionados con la osteogénesis. Además de la proliferación y muerte celular (incluyendo apoptosis) que comúnmente ocurre en lesiones ateroscleróticas establecidas, la muerte de macrófagos puede llevar a depósitos extracelulares de factor tisular. Los lípidos extracelulares acumulados en la íntima pueden coalescer y forman el clásico corazón necrótico-lipídico de la placa.⁴⁶

La forma incipiente, reversible de lesión coronaria aparece tempranamente en la vida, y evoluciona en el adulto a una placa de ateroma madura que es la causante de cardiopatía isquémica.²⁴

B) Remodelación arterial. Un componente crítico de la aterosclerosis

En la práctica clínica, pocos aspectos de la biología relacionada con aterogénesis han tenido el impacto del concepto actual de la remodelación arterial. El conocimiento de que el grado de estenosis es el mecanismo más importante de la enfermedad arterial coronaria ha dominado por décadas su patofisiología. Nuestra visión se ha limitado al grado de estenosis como expresión de una enfermedad local o segmentaria. Ahora se reconoce que la lesión aterosclerótica crece más hacia el exterior la luz del vaso que hacia el interior. Así que puede existir una sustancial placa de aterosclerosis sin estenosis. Estudios de ultrasonido intravascular confirman en vivo resultados de estudios de necropsia: la estenosis representa "la punta del iceberg". Para el momento que la lesión progresa a una estenosis crítica la aterosclerosis de la íntima usualmente ha crecido en forma difusa y amplia. En Norteamérica estudios con ultrasonido demuestran en adolescentes y adultos jóvenes la prevalencia de este tipo de lesiones. El reconocimiento de la ubicuidad de estas lesiones ateroscleróticas que no limitan el flujo tiene importantes implicaciones para el entendimiento de los SCA.⁴⁶

C) Placa vulnerable

La sociedad de corazón americana²⁵ la define como lesiones en *fase 2, tipo Va* de contenido rico en

lípidos y cubierta fibroendotelial delgada. Este tipo, generalmente no es obstructiva y (estenosis < 50%) tiene un núcleo lipídico blando en forma semilunar con abundantes células espumosas, macrófagos y linfocitos T activados. Cuando se rompe y se observa agregación plaquetaria y trombosis se convierte en *fase 3, tipo VI*, que constituye la “placa inestable”, sustrato patológico de los SCA.²⁵

D) Ruptura

Es un fenómeno frecuente, sin embargo es probable que una buena parte cursen sin expresión clínica.²⁴ Se acompaña de trombosis mural y de hemorragia dentro de la placa que puede condicionar una oclusión total o subtotal.²⁶ Además de la erosión superficial y la fisura profunda,²⁶ se han identificado otros mecanismos como hemorragia intraplaca y erosión de un nódulo calcificado.^{23a} La ruptura ocurre con mayor frecuencia en la porción delgada denominada “hombros” o “cuernos”,^{27,28} en donde la colágena está disminuida y la inflamación tiene importante acción a través de enzimas proteolíticas que disuelven la matriz.²⁹ En la ruptura también participan otros factores biológicos, mecánicos y hemodinámicos.²⁴

E) Trombosis

Se observa en más del 80% de los SCA²⁸ por ruptura profunda y es el mecanismo más importante en infarto con elevación del ST.²⁴ El 20% restante se debe a otros mecanismos previamente mencionados³⁰ (Fig. 1).

La trombosis se inicia con actividad plaquetaria seguida de formación fibrina y termina con la activación de la fibrinólisis endógena, con fenómenos dinámicos de retrombosis y lisis espontánea.²⁴ La agregación plaquetaria mediante el enlace del fibrinógeno con los receptores GPIIb/IIIa, determinan la activación de la cascada de la coagulación con mayor generación de trombina a través de la vía intrínseca. La trombina se adhiere a las plaquetas y actúa sobre el fibrinógeno del trombo plaquetario (trombo blanco) formando una malla de fibrina que se enlaza al plasminógeno y eritrocitos, formando un trombo rojo mural adherido a la pared del vaso. La vasoconstricción local mediada por tromboxano A₂ y endotelinas contribuye a disminuir el lumen vascular y determina, conjuntamente con el trombo mural, la oclusión total o subtotal del vaso coronario.³³

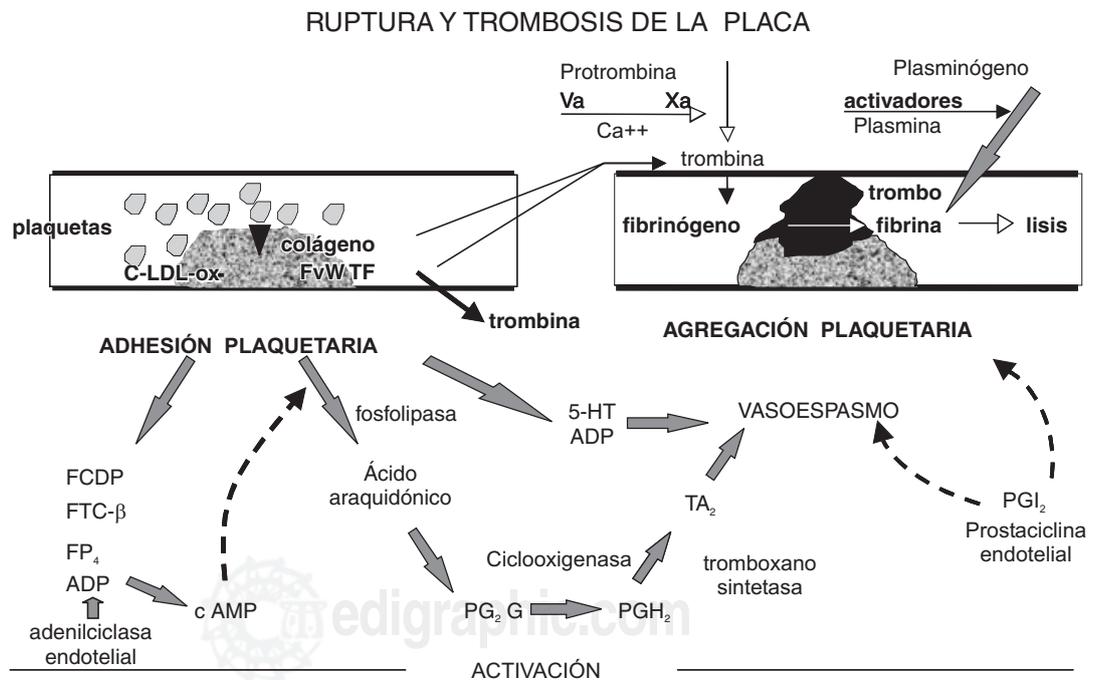


Fig. 1. Ruptura y trombosis de la placa de ateroma inestable. Adhesión, activación y agregación plaquetaria. Vasoespasmo. Activación de la cascada de la coagulación. Formación del trombo de fibrina. Activación de la plasmina. Fibrinólisis.

F) Agregación plaquetaria

El equilibrio entre el endotelio y las plaquetas se pierde con ruptura y exposición de componentes trombogénicos como LDL-ox, factor tisular y moléculas macro-adhesivas como el factor Von Willebrand y el colágeno subendotelial, con lo que se promueve la adhesión plaquetaria a través de receptores glucoproteínicos de superficie como GPIIb y GPIIIa, estableciendo una red de plaquetas en el sitio de la lesión endotelial.³¹ Las plaquetas se activan a través de un número importante de agonistas como difosfato de adenosina, tromboxano A₂ y serotonina secretados por los gránulos plaquetarios, epinefrina circulante y trombina.³² Como resultado de esta activación se inicia el proceso de agregación plaquetaria mediado por las GPIIb/IIIa, estructuras receptoras de enlace con el fibrinógeno circulante y el factor de Von Willebrand, con lo que se constituye la vía final de agregación plaquetaria y formación del trombo.³³

G) Fibrinólisis y retrombosis

Las cadenas de fibrina-plasminógeno activan el sistema fibrinolítico al liberar activadores tisulares como t-PA y u-PA (uroquinasa) que transforman el plasminógeno unido a la fibrina en plasmina, iniciando la degradación de fibrina y lisis del coágulo. La plasmina tiene efecto sobre el fibrinógeno, fibronectina y trombospondina e impide la adhesión de las plaquetas del endotelio dañado.³⁴ Esta lisis endógena mediada por la vía intrínseca se complementa con el sistema extrínseco mediado por el factor XII. La reperfusión por lisis mejora la perfusión del miocardio en riesgo y las microembolias de fibrina y plaquetas forman parte en la génesis de arritmias cardíacas, síndrome de reperfusión, fenómeno de no-reflujo y muerte súbita.³⁵

III. Diagnóstico inicial y estratificación temprana de riesgo

Un servicio de Urgencias tiene como principal objetivo identificar pacientes en quienes una intervención temprana puede modificar favorablemente la evolución en la fase aguda (*Tabla IV y Fig. 2*).

A) Presentación clínica

Sospecha de infarto: dolor torácico en reposo o ejercicio, típico de isquemia o atípico ≥ 20 minutos de duración.³⁶ El dolor típico es retroesternal opresivo e irradia al hombro y brazo izquier-

do. El atípico se puede observar en epigastrio, espalda, etcétera. La intensidad es variable, desde muy intenso hasta una molestia leve. En adultos mayores puede ser reemplazado por equivalentes de isquemia como, disnea, fatiga, lipotimia o síncope. La activación del sistema simpático (sudoración, palidez, náusea y vómito) es un elemento clínico muy importante.²⁰

Antecedentes de enfermedad coronaria y factores de riesgo históricos son fundamentales en el proceso de diagnóstico y estratificación. Aunque no existen signos físicos característicos, manifestaciones de disfunción ventricular (tercer ruido ventricular izquierdo, hipotensión, estertores, hipertensión venocapilar, fracción de expulsión $< 40\%$) sugieren un área de miocardio en riesgo extensa y confieren un riesgo alto³⁶ (*Tabla I*).

B) Electrocardiograma

Debe obtenerse en forma inmediata y requiere de un análisis cuidadoso, incluyendo aVR en donde un desnivel positivo del ST sugiere una enfermedad proximal crítica. Rara vez es normal^{37,38} y a través del análisis del ST y onda T es posible establecer un diagnóstico y elegir un tratamiento de reperfusión o sólo tratamiento estándar antitrombótico. Si existen dudas razonables se sugiere tomarlo en forma seriada. El registro de V₇ y V₈ es útil para identificar isquemia posterior. Un monitor identifica arritmias potencialmente fatales.³⁶

C) Biomarcadores

Aunque son muy importantes en el diagnóstico, estratificación y tratamiento de los SCA el registro nacional RENASICA II demostró que su aplicación es muy limitada.⁴⁵ No obstante, en el momento actual se cuenta con marcadores de necrosis, disfunción ventricular e inflamación. En un futuro, la información obtenida a través de biomarcadores de inestabilidad de placa e isquemia permitirá identificar pacientes de riesgo alto en estadios muy tempranos de la enfermedad coronaria aguda y antes de que se establezca la necrosis y/o disfunción ventricular.

Marcadores de necrosis miocárdica

Troponina

La Sociedad Americana y Europea de cardiología recomiendan analizar los marcadores de necrosis sobre un apropiado contexto clínico sobre la base de que es posible obtener niveles elevados de tro-

ponina sérica en muchas condiciones clínicas como insuficiencia cardíaca, hipotensión asociada a arritmias, enfermos en estado crítico, miocarditis, pericarditis, tromboembolia pulmonar, hipertensión arterial pulmonar crónica grave, traumatismo cardíaco, estados avanzados de insuficiencia renal, etcétera.^{46a} Su principal valor

es la alta sensibilidad para identificar infartos pequeños, se eleva entre 4 a 10 horas después del inicio de los síntomas, con elevación máxima a las 12 ó 48 horas y puede persistir hasta por 21 días. No tiene utilidad en el diagnóstico de reinfarto. Se recomiendan tres determinaciones, una basal en urgencias, a las 6 y 12 horas. Cualquier valor elevado de troponina se relaciona con mayor riesgo para eventos adversos cardiovasculares. No hay ninguna evidencia que demuestre que un umbral bajo de troponinas tenga menor riesgo y mejor pronóstico, por lo que cualquier cifra anormal deberá ser considerada. No obstante el importante avance que ha significado la inclusión de estos biomarcadores en el diagnóstico y estratificación del infarto, aun en la “era de las troponinas” el diagnóstico sigue siendo clínico.^{46a}

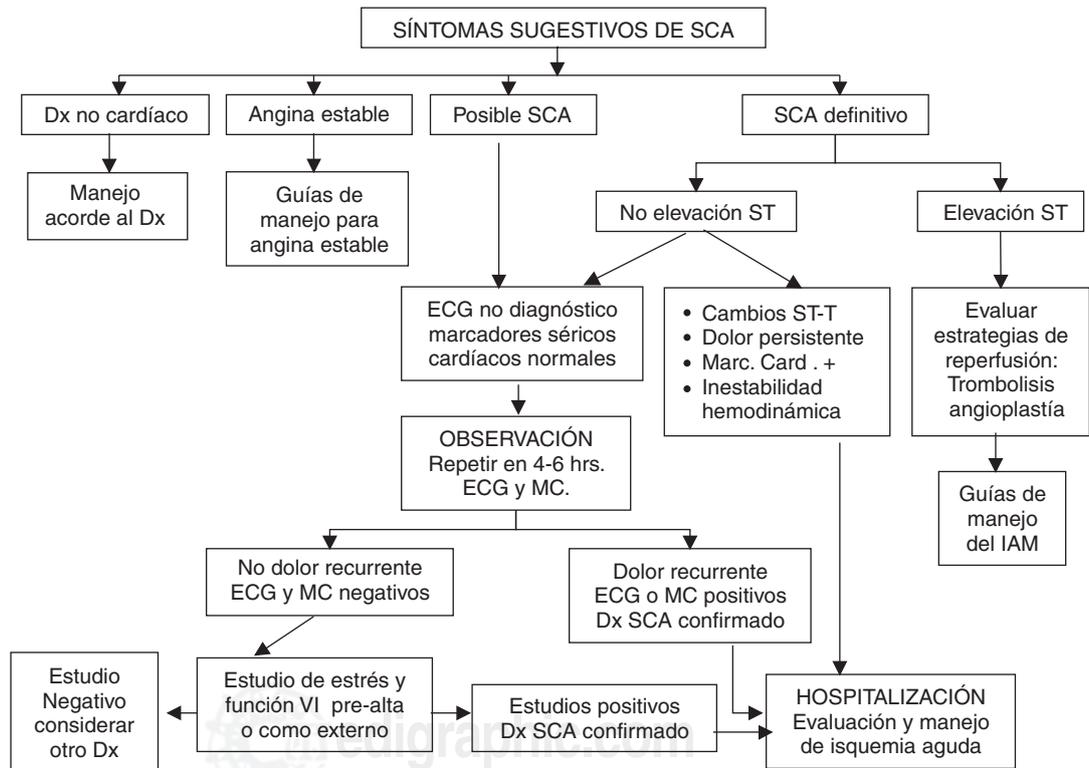
Tabla IV. Resumen de criterios para el diagnóstico de infarto agudo del miocardio.

- Cuadro clínico de dolor torácico, angina o equivalentes
- Elevación del segmento ST o bloqueo de rama izquierda nuevo (o presumiblemente nuevo) ECG seriados en casos equívocos
- Elevación sérica de biomarcadores: CK-MB o troponinas I o T
No esperar resultados para iniciar terapia de reperfusión
- Ecocardiografía 2D es útil para descartar el diagnóstico de IAM
Adaptado de: The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology.³⁶

ECG: Electrocardiograma

Mioglobina

Es el biomarcador más rápido (1 a 2 horas) para demostrar lesión celular aguda, su elevación máxima se observa entre las 6 y 12 horas des-



Abreviaturas: Dx (diagnóstico); ECG (electrocardiograma); IAM (infarto agudo del miocardio); MC (marcadores cardíacos); SCA (síndrome coronario agudo); ST-T (segmento ST y onda T); VI (ventrículo izquierdo).

Fig. 2. Algoritmo para el diagnóstico de los SCA.

pués del inicio de los síntomas y regresa a la normalidad en las siguientes 24 horas. Por su baja especificidad se requieren determinaciones de troponina simultáneas para confirmar daño miocárdico y eliminar falsos positivos. Se recomienda una determinación basal en urgencias y a las 4, 8 y 12 horas.^{46a}

Marcadores de inflamación

En la fisiopatogenia de los SCA existe suficiente evidencia que apoya la participación de la inflamación local y sistémica. El más estudiado ha sido la proteína C reactiva por su relación con inflamación, enfermedad coronaria y evolución. Se ha demostrado un valor predictivo independiente y agregado cuando se asocia con troponinas. Aún más, parece tener importante valor pronóstico en ausencia de micro y macro-necrosis. Los leucocitos parecen ser otro marcador que refleja inflamación. Una cuenta leucocitaria $\geq 10,000$ se ha asociado con mayor incidencia de eventos cardiovasculares adversos y mortalidad. En la estratificación de riesgo de los SCA por su accesibilidad y bajo costo representan una alternativa muy atractiva. Sin embargo, se requiere mayor evidencia para determinar si con estos marcadores es posible ofrecer una terapéutica específica.^{46a}

Marcadores de disfunción ventricular

Incluyen péptido natriurético auricular (PNA) y el natriurético tipo-B, (PNB) ambos dentro de un contexto clínico pueden evaluar la función

Tabla V. Utilidad de la ecocardiografía.

Utilidad de la ecocardiografía 2D en pacientes con sospecha de SCA o IAM

1. Descartar diagnóstico de IAM (Contractilidad segmentaria normal)
2. Confirmar o descartar otras causas de dolor torácico (Pericarditis, derrame pericárdico, disección aórtica, TEP)
3. Anormalidades de la contracción segmentaria (isquemia miocárdica o infarto previo) (valorar extensión de daño miocárdico y miocardio en riesgo)
4. Evaluación de la función cardíaca (fracción de expulsión, disfunción diastólica y/o sistólica del ventrículo izquierdo)
5. Detección y evaluación de complicaciones mecánicas (ruptura cardíaca, de septum interventricular, de músculo papilar o cuerda tendinosa, insuficiencia mitral aguda)

SCA: Síndrome coronario agudo; IAM: Infarto agudo del miocardio; TEP: Tromboembolia pulmonar

cardíaca. El primero es secretado por los cardiomiocitos auriculares y el segundo por ambos ventrículos. Los mecanismos exactos a través de los cuales se regula su producción y secreción son desconocidos, aunque el estiramiento e incremento en la tensión de la pared podrían tener una participación importante. Sus concentraciones plasmáticas se pueden elevar por: **a)** exceso de volumen como en insuficiencia renal, aldosteronismo primario e insuficiencia cardíaca congestiva, **b)** estimulación en su producción como se ha demostrado en hipertrofia ventricular por sobrecarga de presión, enfermedad tiroidea, exceso de glucocorticoides e hipoxia. Aunque su principal indicación es demostrar la presencia de disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo y ha demostrado ser un importante marcador de riesgo en tromboembolia pulmonar, evidencias recientes sugieren que podría tener utilidad en la estratificación de SCA.

Esto emerge de datos obtenidos de pacientes con SCA con y sin elevación del ST, con o sin evidencia de micronecrosis y con o sin datos de disfunción ventricular. Sin embargo, se requieren mayores datos para conocer su verdadera interpretación clínica en el escenario de la enfermedad coronaria inestable.

D) Ecocardiografía

En urgencias es de gran valor para evaluar pacientes con sospecha de SCA.¹⁴ Las anomalías de la contracción segmentaria ocurren inmediatamente después de la oclusión coronaria, mucho antes que se presenten cambios electrocardiográficos y dolor.³⁹ Sin embargo, los trastornos de movilidad global o segmentario no son específicos (*Tabla V*). Esta técnica permite identificar o descartar otras causas de dolor torácico, como disección aórtica aguda, pericarditis, taponamiento y tromboembolia pulmonar submasiva o masiva.^{14, 15}

E) Estratificación de riesgo

Este proceso incluye identificar: factores de riesgo que modifican el pronóstico de mortalidad temprana y aquellos pacientes que pudieran obtener un beneficio mediante una estrategia de reperfusión inmediata farmacológica o mecánica.

Aunque existen varios modelos de puntaje para estratificar el riesgo de mortalidad, las variables que históricamente tienen mayor consistencia son: edad > 65 años, historia de infarto, insuficiencia cardíaca previa, diabe-

tes y manifestaciones de disfunción ventricular.^{40,41} El índice de riesgo TIMI para mortalidad a 30 días en pacientes con infarto y elevación del ST⁴¹ se basa en 9 variables clínicas que pueden evaluarse fácilmente en el momento del ingreso (*Tablas VI, VII y VIII*). No obstante que parece ser un importante predictor de mortalidad a 30 días, al igual que otros índices de puntaje, deriva de un subestudio y no ha sido revalidado en nuestro medio.

F) Otras técnicas de diagnóstico

Estudios de imagen radionuclear (IRN) y resonancia magnética nuclear (RMN) son técnicas

utilizadas con menor frecuencia para el diagnóstico de infarto.

1. Imagen radionuclear. Es de gran utilidad para la evaluar SCA sin elevación del ST y para detectar isquemia residual y de miocardio en riesgo posterior a un infarto. Estos estudios se realizan en reposo y después del estrés provocado por fármacos (adenosina, dipiridamol, dobutamina) o del ejercicio, utilizando talio²⁰¹, tecnecio^{m99} (sestamibi) o ambos con la técnica de SPECT. El estudio de IRN proporciona además información sobre el volumen y FE del ventrículo izquierdo, contractilidad segmentaria, la extensión del miocardio dañado y del miocardio en riesgo. La confirmación de necrosis miocárdica durante la fase aguda del infarto puede realizarse mediante gammagrafía con pirofosfato de tecnecio (“lesión caliente”, detectable 24 horas después del infarto), o mediante gammagrafía de redistribución con talio²⁰¹ (“lesión fría”). No se utilizan para el diagnóstico temprano de un infarto.⁴⁷

2. Resonancia magnética nuclear.^{49,50} Es útil para estudiar la función cardíaca y la perfusión miocárdica usando gadolinio como material de contraste; permite detectar isquemia residual y miocardio viable al revelar anomalías del grosor y contractilidad parietal segmentaria, en pruebas de estrés farmacológico (dobutamina) o con el ejercicio; determina la presencia de defectos de perfusión como criterio de necrosis miocárdica; y mediante técnicas especiales como la angio-resonancia coronaria permite caracterizar la morfología de las arterias coronarias epicárdicas, así como el estudio de la placa ateromatosa. No tiene indicación en el manejo agudo de un infarto. Su utilidad principal es en la evaluación y estratificación del paciente post-infarto, o en pacientes con isquemia estable crónica.

G) Algoritmo de abordaje diagnóstico del paciente con IMEST

Durante el abordaje inicial por parte del clínico, tendrá que tener en cuenta las posibilidades de dolor no cardíaco, isquemia estable o de un SCA. En caso de un SCA debe establecerse si tiene o no elevación del ST. En el caso de un SCA con elevación del ST de acuerdo a los recursos disponibles debe intentarse una estrategia de repercusión farmacológica o mecánica. En la *Figura 2* se puede observar una ruta crítica que podría utilizarse en pacientes con sospecha de un SCA.

Tabla VI. Riesgo de muerte hospitalaria y a 30 días en el IMEST.

Índice de riesgo	Grupo de riesgo	Riesgo de muerte		
		24h	H	30 días
≤ 12.5	1	0.2	0.6	0.8
> 12.5 - 17.5	2	0.4	1.5	1.9
> 17.5 - 22.5	3	1.0	3.1	3.3
> 22.5 - 30	4	2.4	6.5	7.3
> 30	5	6.9	15.8	17.4

1) Calcular el índice
2) Asignar grupo de riesgo
3) Mortalidad estimada (datos del estudio InTIME II)

IMEST: Infarto agudo del miocardio con elevación del ST;
H: Hospitalaria.

Adaptado de: Morrow DA, Antman EM, Giugliano RP et al. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy. *Lancet* 2001; 358: 1571-75.

Tabla VII. Factores implicados en el índice de riesgo TIMI para mortalidad a 30 días en el IMEST.

Datos clínicos	Puntos
• Edad de 65-74/≥ 75 años	2/3
• Tensión arterial sistólica < 100 mm Hg	3
• Frecuencia cardíaca > 100/min	2
• Killip/Kimball II-IV	2
• Historia de diabetes, hipertensión arterial o angina	1
• Bloqueo de la rama izquierda	1
• Elevación anterior del ST	1
• Tiempo de inicio de tratamiento > 4 horas	1
• Peso < 67 Kg (comorbilidad)	1

Índice de riesgo TIMI (0 -14 puntos)

Modificada de Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 2031-37.

Tabla VIII. Índice de riesgo TIMI para mortalidad a 30 días en el IMEST.

Puntuación	Mortalidad a 30 días (%)
0	0.8
1	1.6
2	2.2
3	4.4
4	7.3
5	12.4
6	16.1
7	23.4
8	26.8
> 8	35.9

Índice de riesgo TIMI (0-14 puntos)

Modificada de Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 2031-37.

IV. Manejo inicial del paciente

Independientemente de que se pueda realizar o no una estrategia de reperfusión y aunque la evidencia no es la mejor, a continuación se analizan acciones terapéuticas aceptadas universalmente que permiten ofrecer una mejor atención a los pacientes con SCA y elevación del ST.

Oxígeno

La forma de administración depende del estado clínico del paciente. En enfermos en KK I-II y saturación > 95% se recomienda utilizar oxígeno a través de narinas con un flujo máximo de 3 L por minuto, por la falta de evidencia y el costo se recomienda utilizarlo únicamente durante las primeras seis horas. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica se debe administrar con precaución, además su uso excesivo puede inducir vasoconstricción sistémica. Aunque no es posible determinar si esta terapéutica reduce miocardio en riesgo y mejora la morbimortalidad, estudios experimentales y clínicos de la década de los años setenta sugieren que podría limitar la isquemia y disminuir el ST.^{50a-50c} El mayor beneficio se obtiene en presencia de alteraciones de la ventilación-perfusión por edema pulmonar intersticial y/o alveolar como expresión de hipertensión veno-capilar y disfunción del ventrículo izquierdo. En pacientes con edema en fase alveolar y dependiendo del trabajo respiratorio, fatiga de músculos respiratorios y/o hipoxemia (saturación < 90%) se puede utilizar ventilación mecánica invasiva o no invasiva.^{54a-58a} Su principal beneficio es romper

los mecanismos de insuficiencia respiratoria y eliminar los efectos deletéreos sobre miocardio y vasculatura pulmonar y sistémica. La distribución regional de la perfusión pulmonar de un infarto no complicado es anormal, por hipoperfusión de las bases, una mayor perfusión en los vértices, lo que con una distribución regional de la ventilación normal, establece una relación V/Q casi constante desde el vértice hasta la base del pulmón. Esta distribución anormal de la perfusión se atribuye a un posible incremento imperceptible del líquido pulmonar intersticial, con discreta ingurgitación del tejido intersticial perivascular, peribronquial y tal vez de la pared alveolar, secundaria a disfunción diastólica transitoria y silente del ventrículo izquierdo, la perfusión retorna a la normalidad alrededor de las siguientes tres semanas.^{54a-58a}

Morfina y derivados

El principal síntoma en la mayoría de los pacientes con infarto y elevación del ST es el dolor torácico. Considerando que la intensidad depende de una sensibilidad individual y que estos medicamentos pueden inducir como efecto adverso directo o por sinergismo (nitratos, estrep-toquinasa, bloqueadores beta, etcétera) un estado de hipotensión arterial sistémica, es necesario realizar una evaluación cuidadosa para elegir la mejor estrategia a la medida del paciente. El raciocinio para tratar un dolor intenso se basa en la hiperactividad simpática que se genera en la fase temprana de la oclusión y la posibilidad de que las catecolaminas participen en la fisura de la placa, propagación del trombo y en establecer un menor umbral para fibrilación ventricular.^{51a} Utilizar la disminución de la intensidad del dolor como criterio de reperfusión farmacológica evita que algunos pacientes reciban tratamiento. Esto debe evitarse si el dolor es muy intenso e interfiere en la evolución. En muchos casos el control se hace a través de la combinación de oxígeno, morfina, nitratos y bloqueadores beta. No obstante que la morfina es el analgésico de elección, se pueden utilizar otros derivados como nalbufina y buprenorfina. La dosis estándar de morfina es 2 a 4 mg IV con incremento de 2 a 8 mg cada 5 a 15 minutos, (nivel de evidencia C) sin embargo, ésta debe ajustarse en relación a edad, peso y cifras de tensión arterial. Su principal efecto es reducir la frecuencia cardíaca y en forma secundaria la demanda de oxígeno. Sus principales efectos colaterales son hipotensión

y depresión del centro respiratorio, este efecto se revierte con naloxona 0.1 a 0.2 mg por vía endovenosa.^{52a}

Nitratos

En el escenario de un infarto tienen dos efectos importantes, por una parte reducen pre y postcarga a través de vasodilatación arterial y venosa, mejoran el flujo coronario mediante relajación de las arterias epicárdicas y dilatación de la circulación colateral con lo que se obtiene una mejor proporción de flujo epicárdico y subendocárdico. Por otra, como donadores indirectos del óxido nítrico pueden atenuar la disfunción endotelial en los segmentos adyacentes a la ruptura de la placa y en otras áreas de la circulación coronaria¹³ lo que disminuiría la vasoconstricción.^{59a} La nitroglicerina y todos sus derivados han demostrado efectos benéficos en enfermedades vasculares caracterizadas por disfunción endotelial y deficiencia de óxido nítrico. Sin embargo, en la fase aguda la evidencia actual establece un beneficio clínico modesto, requiriéndose tratar 1,000 pacientes para evitar 3 ó 4 fallecimientos.^{53a} La nitroglicerina o el dinitrato de isosorbide tiene indicación en presencia de disfunción ventricular. No se recomiendan con tensión arterial sistólica < 90 mm Hg, bradicardia o taquicardia. En presencia de un infarto con extensión al ventrículo derecho con datos clínicos y/o ecocardiográficos de disfunción ventricular importante pueden inducir hipotensión grave ya que este ventrículo requiere una precarga adecuada para mantener el gasto. Al igual que en otras guías^{52a} no se recomiendan con la utilización de inhibidores de la fosfodiesterasa por disfunción eréctil. Se puede generar un sinergismo que podría establecer un estado de hipotensión mediado por la liberación del óxido nítrico y el incremento del monofosfato de guanosina cíclico. El principal riesgo se observa en las siguientes 24 horas posteriores a su administración (48 horas para tadalafin). La nitroglicerina (0.4 mg) y el dinitrato de isosorbide (5 mg) se utilizan comúnmente por vía sublingual. En la fase aguda la absorción por esta vía tiene limitaciones ya que la salivación se encuentra alterada por la actividad simpática, aumento de la frecuencia respiratoria, etcétera. Un bolo endovenoso de dinitrato de isosorbide es más efectivo (1 mg) y seguro que esta vía. Una infusión permite al clínico titular la dosis de acuerdo a la tensión arterial y frecuencia cardíaca del paciente.

Ácido acetilsalicílico

Una característica fundamental de la aterosclerosis coronaria, es la tendencia a la formación de trombos con obstrucción coronaria e isquemia secundaria. En el infarto con elevación del ST el principal objetivo terapéutico debe ser inducir e inhibir con efectividad y rapidez, fibrinólisis, actividad plaquetaria y producción de trombina.

El ácido acetilsalicílico (AAS) inhibe indirectamente la activación plaquetaria al inactivar en forma irreversible la enzima ciclooxigenasa y detener producción de tromboxano A2 y agregación plaquetaria.^{60a,61a} Estudios de fase III demostraron que el AAS solo o combinado con estreptoquinasa disminuye mortalidad y reinfarto no fatal en 1%, sin incrementar el riesgo de complicaciones hemorrágicas. En pacientes con enfermedad vascular reduce eventos adversos como infarto, accidente cerebral y muerte cardiovascular. Meta-análisis recientes sugieren que independientemente del fibrinolítico utilizado y del éxito o fracaso terapéutico, el AAS disminuyó isquemia recurrente (56%), reoclusión angiográfica (39%), reinfarto (25%), accidente vascular cerebral (25%) y muerte cardiovascular (15%).⁶² Este antiadhesivo plaquetario por su bajo costo, fácil administración, mínimos efectos secundarios y el beneficio demostrado como prevención secundaria durante la fase aguda y en el seguimiento, puede considerarse como el medicamento más importante y completo en el tratamiento del infarto con elevación del ST.

Limitaciones. A pesar de su efectividad como prevención primaria,^{63a} secundaria,^{64a} y en el infarto agudo,^{60a} en un grupo imposible de identificar clínicamente, existe fracaso terapéutico expresado por eventos isquémicos recurrentes. Esto puede atribuirse a los siguientes factores: a) débil inhibición plaquetaria; b) no evita la adhesión plaquetaria inicial en el daño endotelial, c) no impide que el fibrinógeno se adhiera a su receptor, d) no evita la inhibición de la síntesis de prostaciclina; f) por su baja actividad plaquetaria, las catecolaminas pueden atenuar su efecto; g) no inhibe agregación plaquetaria en áreas de alta fricción y estenosis (lesiones críticas); h) falta de respuesta (recurrencia 30 a 40%) y resistencia (a 7 días, 10% sin ningún efecto); i) cualquier dosis puede causar gastritis o hemorragia; y j) posible interacción adversa con otros medicamentos, como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Bloqueadores beta

Se deben administrar inmediatamente por vía oral u endovenosa en todo paciente con infarto agudo y sin contraindicaciones, independiente de la estrategia de reperfusión considerada. En estudios controlados han demostrado disminuir la incidencia de infarto agudo.^{65a} Su principal efecto consiste en modular la hiperactividad simpática inducida por la disfunción parasimpática lo que permite retomar la variabilidad de la frecuencia cardíaca, principal mecanismo que disminuye el umbral para arritmias ventriculares graves.^{66a} Por su efecto sobre el nodo AV disminuyen el consumo de oxígeno, lo que en lesiones críticas limita la extensión y disminuye isquemia recurrente y mortalidad.^{67a} La utilidad por vía endovenosa ha sido claramente demostrada y deben utilizarse en todo paciente sin contraindicaciones como bradicardia, bloqueo AV, hipotensión, edema pulmonar (por disfunción sistólica), e historia de broncoespasmo.^{68a} En la práctica el paciente ideal para recibir tratamiento combinado con nitratos y bloqueadores beta por vía endovenosa tiene una edad < 60 años, manifestaciones de hiperactividad simpática manifestadas por taquicardia y cifras de TA en límites superiores o con hipertensión arterial sistémica leve, sin ninguna patología crónica preexistente, con adecuada superficie corporal y con una FE normal. En presencia de taquicardia y antes de iniciarlos se debe descartar hipovolemia o fases iniciales de disfunción ventricular sistólica. Pueden utilizarse en cualquier forma de disfunción diastólica. Desafortunadamente este grupo de pacientes no es frecuente y la gran mayoría tienen dentro de su sustrato clínico una o más contraindicaciones para su empleo.

Heparina no fraccionada

Mucopolisacárido con actividad anticoagulante por interacción con el inhibidor endógeno de la trombina y antitrombina III. Induce cambios estructurales en la antitrombina III, acelerando 1,000 veces su unión con la trombina. La heparina también actúa como una ligadura que acerca a la trombina con la antitrombina III.^{69a} El complejo heparina-antitrombina III puede inhibir también la actividad de los factores Xa, XIIa, XIa y IXa, aunque el más susceptible para la inhibición, el factor Xa, es 10 veces menos susceptible que la trombina.^{69a} En el momento actual existe suficiente evidencia del efecto benéfico de la heparina en SCA sin necrosis al

disminuir la incidencia de infarto.^{70a-72a} Cuando se comparó heparina más AAS *versus* AAS solo, se observó una disminución de eventos isquémicos como muerte, infarto o isquemia recurrente en un 19 y 28% respectivamente ($p = 0.09$).^{73a} Estos datos apoyan el hecho de que la combinación heparina-AAS ofrece beneficios y su empleo se encuentra justificado en pacientes con cualquier SCA. La variación del efecto anticoagulante se ha atribuido a la heterogenicidad de las moléculas, al efecto inhibitorio de los factores circulantes del plasma y a las proteínas liberadas por la actividad plaquetaria.^{69a} Para tener un efecto anticoagulante adecuado se sugiere vigilar el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) a las 6, 12, y 24 horas y posteriormente cada 24 horas mediante titulaciones realizadas con un nomograma estándar. El TTPa se debe revisar a las 4-6 horas cada vez que se ajuste la dosis. El uso de un nomograma estándar minimiza la variabilidad al ajustar las dosis y ha demostrado mejorar el rango de un TTPa determinado. Aunque no se han comparado dosis estándar *versus* dosis reducida, se recomienda iniciar con un bolo de 4,000 U seguido de una infusión de 1,000 U/hora tratando de alcanzar un TTPa entre 50 y 70 segundos en relación al testigo.

Heparina de bajo peso molecular

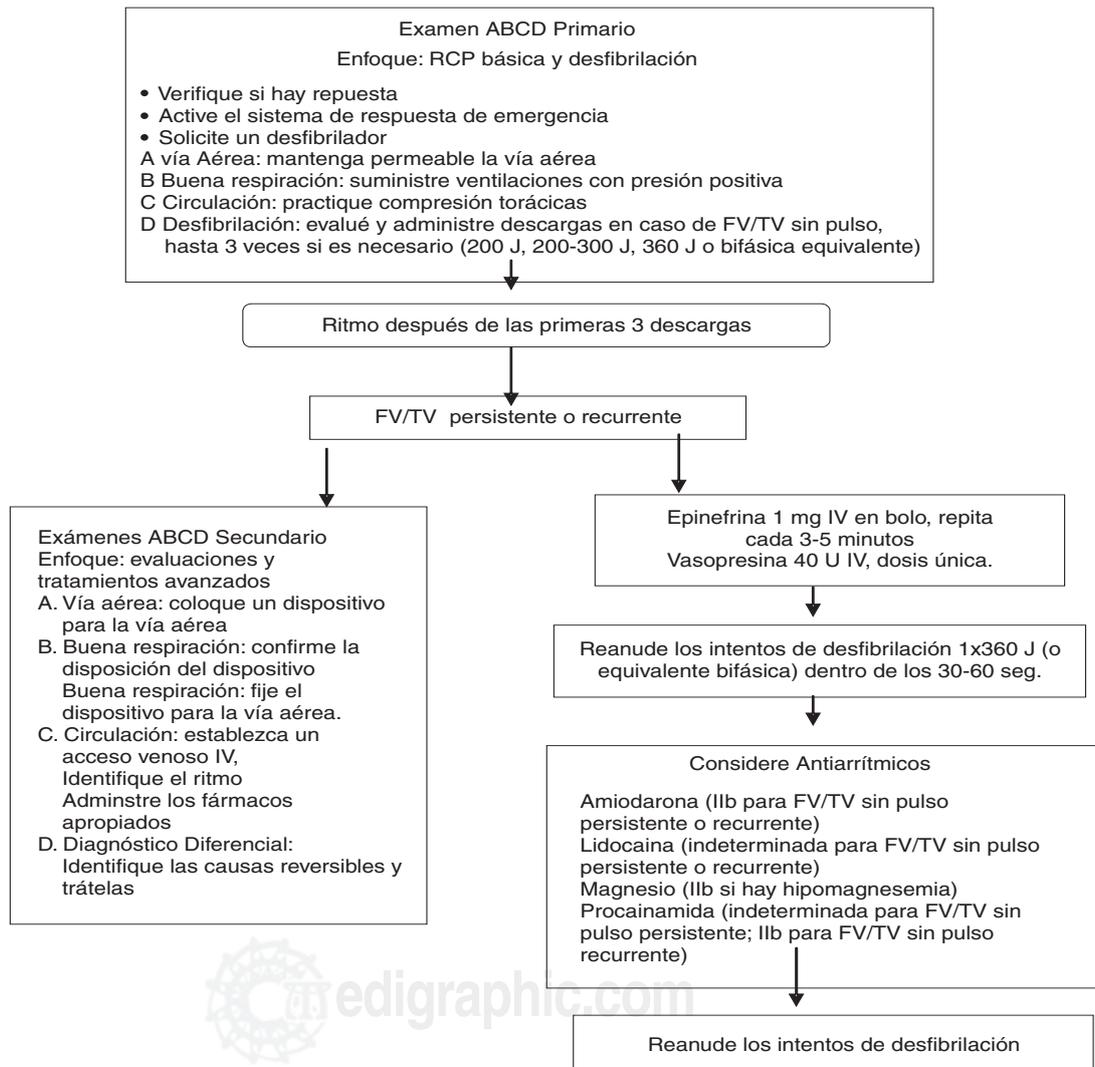
Se obtiene a través de la depolimerización de la heparina estándar no fraccionada.^{74a,75a} Las principales ventajas sobre la heparina convencional son: a) inhibir tanto la actividad de la trombina como la del factor Xa, con lo que se disminuye la generación de trombina.⁸² b) inducir una mayor liberación del inhibidor de la vía del factor tisular y c) no es neutralizada por el factor plaquetario 4. Desde el punto de vista de seguridad, la heparina de bajo peso molecular no incrementa la permeabilidad capilar,^{74a,75a} y la posibilidad de inducir trombocitopenia es menor.^{76a} Finalmente su alta biodisponibilidad permite administrarla por vía subcutánea y utilizarla por períodos prolongado con lo que podría obtenerse una estabilización sostenida de la placa inestable. Por otra parte han probado innegablemente su beneficio en la profilaxis de la trombosis venosa profunda y tienen un índice menor de complicaciones hemorrágicas.^{76a} En pacientes con cualquier variedad de SCA, el empleo de heparinas de bajo peso molecular más aspirina han reducido significativamente la mortalidad cuando se han comparado con aspirina sola.^{77a}

A continuación hacemos un resumen de las direcciones terapéuticas iniciales en pacientes que no recibieron ninguna estrategia de reperfusión por contraindicación, o llegar fuera de ventana terapéutica o no contar con recursos.

A) Medidas generales

1. Reposo absoluto las primeras 12 a 24 horas de acuerdo a su evolución clínica, en semi-fowler y sin vendaje de miembros inferiores, con registro continuo de ECG para detectar arritmias.⁵¹ Nivel de evidencia C.
2. Dieta: ayuno las primeras 6 horas que se debe mantener si existe inestabilidad clínica y/o hemodinámica

3. Oxígeno y saturación arterial: en todos los pacientes durante las primeras 6 ó 12 horas; (Clase IIa) > 12 horas si la saturación es < 90% secundaria a inestabilidad clínica⁵² (clase I). Nivel de evidencia C.
4. Si el dolor es intenso la morfina es el analgésico de primera elección, también se pueden utilizar derivados (nalbupina, buprenorfina).⁵³ Si ninguno es accesible se puede utilizar cualquier analgésico disponible. Nivel de evidencia C. Además de disminuir el dolor disminuye la respuesta de catecolaminas. No se recomienda en pacientes con tensión arterial sistólica < 90 mm Hg a menos que la hipotensión se atribuya a la intensidad del dolor.



FV: Fibrilación ventricular; TV: Taquicardia Ventricular

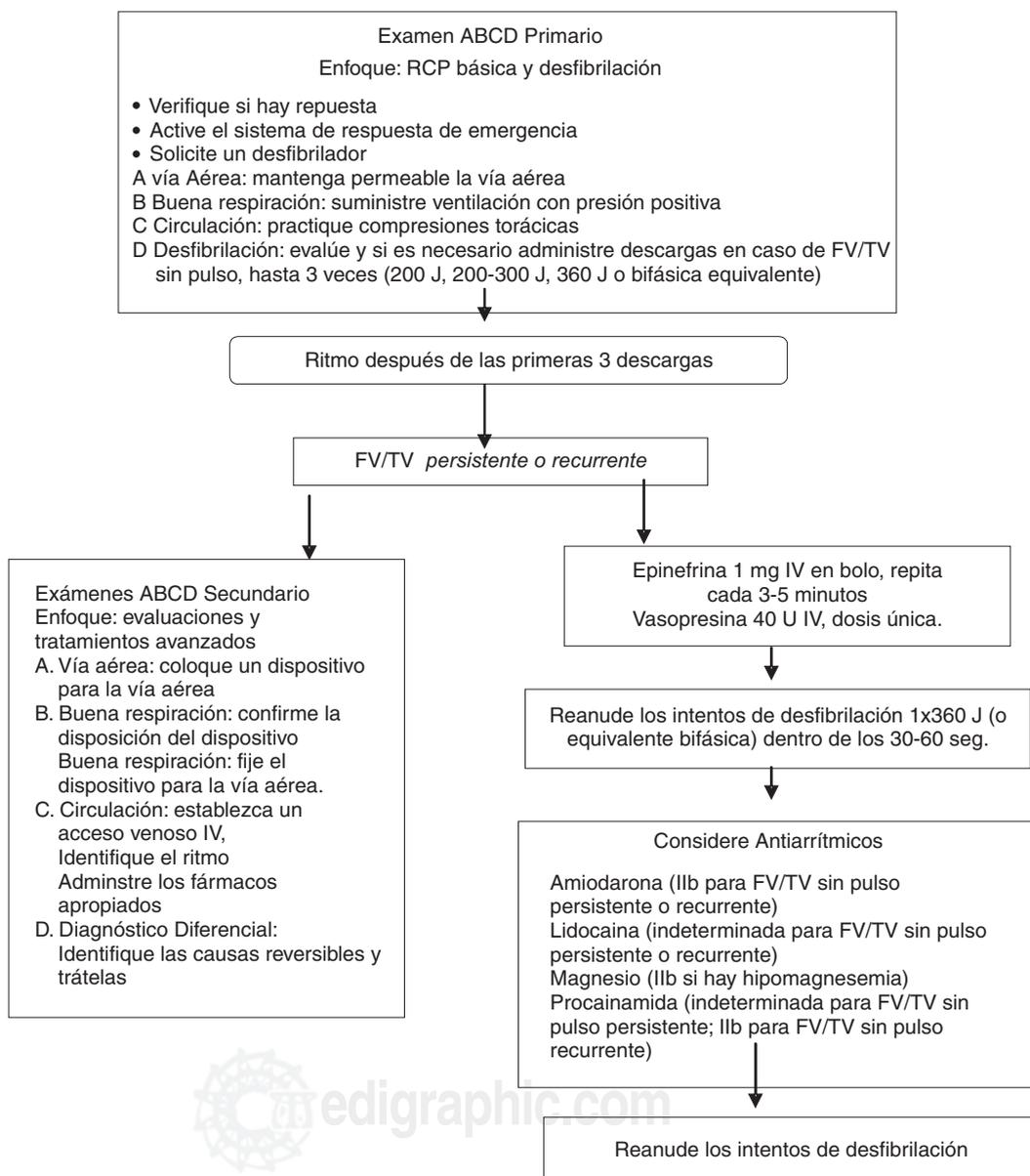
Fig. 3. Algoritmo de manejo del paro cardíaco.

Nitratos: se pueden utilizar en fase aguda por vía endovenosa para manejo de síntomas, hipertensión arterial sistémica y congestión pulmonar, aunque el impacto sobre la mortalidad es bajo (disminución de 5%). Nivel de evidencia A.⁵⁴⁻⁵⁶ No se recomienda su uso continuo después de 24 hrs a menos que exista isquemia recurrente o congestión pulmonar. Se recomienda su uso en:
 Dolor isquémico persistente, hipertensión venocapilar pulmonar, infarto anterior exten-

so en primeras 24 h, hipertensión arterial sistémica no controlada. Clase I.

Nitratos SL o transdérmica. Clase II
 Pacientes con TAS < 90 mm Hg, bradicardia < 50 por minuto y extensión al ventrículo derecho. Clase III.

1. Ansiolíticos: usar en todos los pacientes ya que disminuye el consumo de O₂, la frecuencia cardíaca y presión arterial. No se recomienda cuando la saturación es baja.⁵⁷ Clase IIb.



FV: Fibrilación ventricular; TV: Taquicardia Ventricular

Fig. 4. Algoritmo de manejo de la TV y FV.

Resumen del manejo

1. En urgencias
 - a. Monitorización cardíaca continua
 - b. Acceso venoso
2. Manejo del paro cardíaco nos guiamos por el ACLS y se define como el cese de la actividad mecánica del corazón, confirmado por la ausencia de conciencia (*Fig. 3*).
3. Una taquicardia ventricular y/o fibrilación ventricular es una complicación relativamente frecuente en Urgencias, el manejo detallado se describe en la *Figura 4*.
4. Finalmente la asistolia, otra complicación frecuente en presencia de enfermedad coronaria muy avanzada puede observarse durante la fase aguda de un infarto, el manejo se resume en la *Figura 5*.

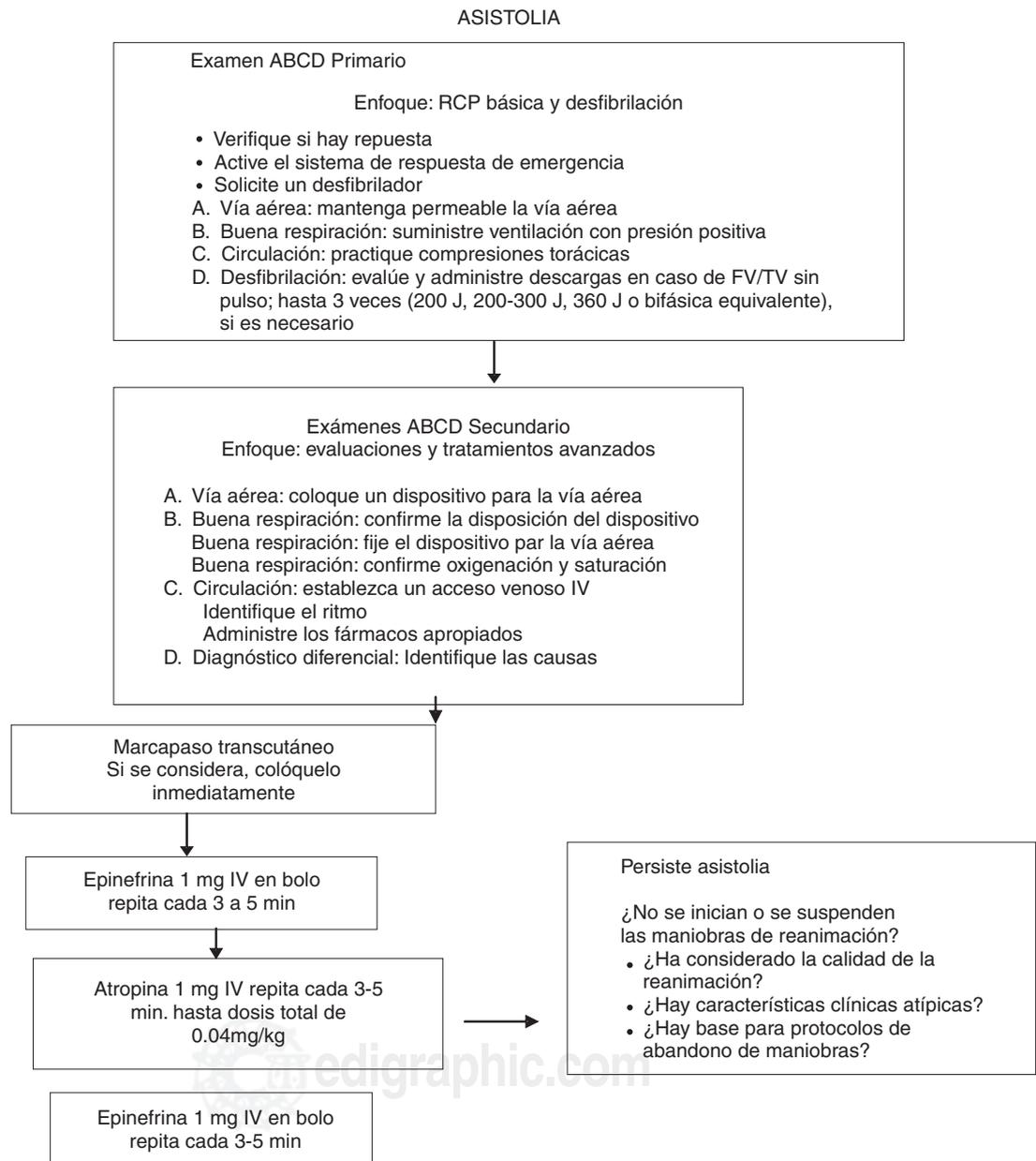


Fig. 5. Algoritmo de manejo de la asistolia.

B) Terapia farmacológica en paciente NO reperfundido

1. ASA: antiagregante plaquetario que debe administrarse de inmediato al ingreso en dosis de 325 mg masticada (recomendación Clase I), posteriormente 100 mg/día. Bloquea la vía de la ciclooxigenasa I de las plaquetas, inhibe el tromboxano A₂, disminuye adhesividad plaquetaria. Reduce mortalidad (1 vida salvada por 40 tratados en la fase aguda) y el reinfarto, (1 reinfarto no fatal por 100 pacientes tratados). Nivel de evidencia A.^{58,59}
2. Tienopiridinas (ticlopidina, trifusal y clopidogrel).
Su mecanismo de acción es por el bloqueo del receptor del ADP, son medicamentos de segunda elección cuando existe contraindicación a aspirina.
 - a. Clopidogrel a una dosis inicial de 300 mg VO seguida de 75 mg día. Clase I, nivel de evidencia B.
 - b. Ticlopidina dosis de 250 mg c/12 hs. Clase IIa, nivel de evidencia B.
 - c. Trifusal dosis 300 mg c/8 hs. Clase IIb, nivel de evidencia B.
3. Bloqueadores beta Clase IA si no hay contraindicación (antecedentes de asma, bradiarritmias, FC de 50 latidos o menos, hipotensión arterial sistémica, insuficiencia cardíaca congestiva) iniciar en las primeras horas del infarto. El estudio ISIS 1 demostró que en las primeras 24 hs reduce mortalidad (29%). Se recomienda iniciar a dosis bajas.⁶⁰⁻⁶²
Metoprolol: dosis IV de 1 mg/min hasta 5 mg en bolo hasta alcanzar 15 mg, seguida de la vía oral a dosis de 100 a 200 mg c/24hs.

Atenolol: 5 mg IV, pudiendo repetirse en 5 a 10 min. Dosis oral de 50 a 100 mg/día.

Carvedilol: Iniciar con una dosis de 3.125 mg/día, incrementándola cada tercer día hasta 12.5 a 25 mg/día.

4. Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina: su uso en las primeras 24 hs a dosis bajas, en pacientes hemodinámicamente estables con fracción de expulsión baja e insuficiencia cardíaca congestiva, han demostrado reducción en la mortalidad. Su principal mecanismo es disminuir la remodelación ventricular posterior al infarto del miocardio.⁶³ Clase IA. También protege la función renal en pacientes con diabetes mellitus.
5. Anticoagulantes
 - d. Heparina no fraccionada (HNF) y de bajo peso molecular (HBPM) (Enoxaparina) Clase I. Nivel de evidencia A.
HNF: dosis 5,000 UI en bolo seguida de infusión continua a 1,000 unidades hora, manteniendo TTPa entre 55 y 80 segundos.
HBPM: dosis de 1 mg/kg/c/12 hs, ajustar dosis en caso de insuficiencia renal a 1 mg/kg/c/24 hs, > 75 años 0.5 a 0.75 mg/kg/c 12 hs, obesidad mórbida dosis máxima 100 mg/kg/c 12 hs.
 - e. Hirudina es un inhibidor directo de la trombina, se recomienda en caso de intolerancia a la heparina y trombocitopenia inducida por heparina Clase IA.
 - f. Warfarina se debe iniciar en ciertas condiciones clínicas como:
FE < 40% asociado a insuficiencia cardíaca postinfarto, infarto anterior extenso con trombo en ventrículo izquierdo, fibrilación auricular persistente y refractaria a cardioversión eléctrica o farmacológica, INR 2-3. Evidencia A.^{64,65}
6. Inhibidores de GPIIb/IIIa. Son otro grupo de antiplaquetarios, se usan junto con ASA y heparina. Indicado en pacientes con dolor isquémico recurrente candidatos a intervención coronaria percutánea, Clase IIa. Nivel de evidencia A.^{66,67}
7. Estatinas: Clase I. Nivel de evidencia A.
La mayoría podría recibir estatinas a dosis altas en las primeras 48 hs, aunque su mejor efecto se ve después de la fase hospitalaria. Evidencias recientes demuestran que el beneficio va más allá de reducir los lípidos ya que a través de su mecanismo pleiotrópico puede mejorar la disfunción endotelial ex-

Tabla IX. Regímenes fibrinolíticos en infarto con elevación del ST.

Estreptoquinasa 1,500,000 UI en 60 ó 30 minutos
Alteplasa 100 mg en 90 minutos: bolo de 15 mg seguido de infusión de 0.75 mg/kg/30 minutos (no mayor de 50 mg). Al finalizar, 0.5 mg/kg/60 minutos (máximo 35 mg). La dosis total no debe exceder 100 mg
Alteplasa 100 mg en 60 minutos: bolo de 10 ó 20 mg en 5 minutos seguido de infusión de 90 u 80 mg en 55 minutos.
Tenecteplasa bolo único en 5 ó 10 segundos
30 mg en < 60 kg
35 mg si el peso corporal se encuentra entre 60 kg y < 70 kg
40 mg entre 70 kg < 80 kg
45 mg si se encuentra entre 80 kg pero < 90 kg
50 mg en > 90

presada por menor índice de trombosis, mejor fibrinólisis endógena y menor agregación plaquetaria.^{68,69,540,541}

8. Glucosa-insulina-potasio (GIK): Clase III. Nivel de evidencia B.

La modulación metabólica parece que se puede lograr durante las primeras 24 horas del infarto del miocardio con la infusión de glucosa e insulina (GIK), algunos estudios con muestras reducidas sugieren menor mortalidad, ICC, y arritmias ventriculares mortales.⁷⁰ Sin embargo, evidencias recientes emanadas del estudio CREATE^{70a} no reprodujeron estos resultados.

V. Terapia fibrinolítica

A) Estrategias de reperfusión

En la fase temprana de un infarto del miocardio con elevación del ST (IMEST) tienen como prin-

Tabla X. Mecanismos de fracaso terapéutico con terapia fibrinolítica.

Genética

- Polimorfismos y diferencias genéticas aún no determinadas

Factores hemostáticos

- Generación de trombina sistémica y actividad plaquetaria en el sitio del daño vascular
- Adhesión y agregación plaquetario y cambios estructurales en receptores IIb/IIIa
- Serotonina
- Tromboxano A2
- Actividad plaquetaria secundaria a TF por incremento del tromboxano A2 y del factor activador plaquetario
- Lipoproteínas

Factores procoagulantes

- Exposición de la trombina ligada al trombo con mayor producción de trombina y fibrina
- Inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1
- Fibrinógeno
- Concentración de la masa del activador tisular del plasminógeno
- Factor XII
- Complejo trombina – antitrombina III
- Kalicreína
- Plasmina
- Dímero D

Factores físicos

- Presión arterial proximal al trombo oclusivo
- Tamaño del trombo
- Lisis incompleta del trombo
- Fenómeno de compresión en trombo mural con mala difusión del fibrinolítico
- Tensión de la pared del miocardio
- Lesiones complejas
- Estenosis residual crítica
- Hemorragia en la subíntima

Modificado de: de Belder MA referencia 55; TF: Terapia fibrinolítica

cipal objetivo restituir y mantener la perfusión tisular.⁷¹ Después de un evento agudo, el pronóstico a corto y largo plazo depende de la *rapidez y calidad* de reperfusión⁷² en la macro y microcirculación para limitar la extensión y conservar función ventricular. La presencia de flujo TIMI III con mala perfusión tisular establece la necesidad de reconsiderar la “hipótesis de la arteria abierta” y extenderla a un concepto más moderno y funcional, la “hipótesis de la vasculatura abierta”, caracterizada por un flujo dependiente de tiempo, temprano y completo en la circulación epicárdica y completo y sostenido en la microcirculación. Lo primero puede alcanzarse con intervención coronaria percutánea (ICP) y lo segundo a través de terapia fibrinolítica (TF).^{71,73}

La calidad de reperfusión obtenida con la ICP y la rapidez de la TF, establecen a ambos procedimientos como importantes opciones terapéuticas⁷³ e impide establecer alguna superioridad entre uno y otro procedimiento. La consistencia de la ICP para restaurar permeabilidad y reducir mortalidad deriva de estudios de difícil evaluación por muestras reducidas, heterogeneidad en el diseño, sesgos en la selección de pacientes y tratamiento adjunto heterogéneo.⁷⁴ El beneficio de la TF sobre mortalidad y función ventricular deriva de datos obtenidos principalmente en < 75 años, prácticamente sin disfunción ventricular y sin enfermedades crónicas avanzadas.

En la era moderna del tratamiento del IMEST la mejor estrategia de reperfusión dependerá del área de miocardio en riesgo, tiempo de isquemia, accesibilidad, experiencia, cultura hospitalaria y tecnología disponible. Independientemente del nivel de atención (A o B) de los SCA⁴ cada institución debe establecer estrategias para iniciar TF en los primeros 30 minutos de su ingreso a urgencias o realizar ICP (primera inflación o malla endovascular directa) dentro de los primeros 90 minutos (ideal 60 minutos)⁷⁵ de su ingreso al hospital.

Terapia fibrinolítica

Por la accesibilidad y significativa reducción en mortalidad y eventos adversos demostrada en cientos de miles de pacientes, la TF debe considerarse como el tratamiento estándar del infarto agudo. Se requirió una década de investigación⁷⁶ para entender la fisiopatogenia, aceptar que la oclusión por un trombo es la causa directa del infarto⁷⁷ y que al

restaurar la permeabilidad de la arteria responsable es posible rescatar miocardio en riesgo.⁷⁸ No obstante esta evidencia y los avances obtenidos, sólo un grupo reducido es considerado (< 30%) para reperfusión farmacológica. En nuestro medio contamos con agentes no fibrino-específicos como la estreptoquinasa y fibrino-específicos como alteplasa y tenecteplasa (Tabla IX)

A través de niveles de evidencia ponemos a consideración recomendaciones contextualizadas a nuestro medio para identificar pacientes que pudieran obtener el mayor beneficio con el menor riesgo de complicaciones hemorrágicas.

B) Selección del paciente para terapia fibrinolítica

Indicación absoluta

Nivel de evidencia I A

- Dolor torácico sugestivo de isquemia > 20 minutos
- Elevación persistente del segmento ST
 - ≥ 0.01 mV en dos o más derivaciones bipolares
 - ≥ 0.02 mV en dos derivaciones precordiales subyacentes
- Killip y Kimbal I y II
- Bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH)
 - < 6 horas de inicio de los síntomas
 - Sin contraindicación absoluta

La TF debe iniciarse en un tiempo < 30 minutos⁹ de su ingreso a urgencias a menos que sea posible realizar ICP por personal experimentado en un lapso óptimo.⁷⁵ En más de 300,000 pacientes⁸⁰⁻¹⁰⁵ la TF asociada a heparina no fraccionada y ácido acetilsalicílico (AAS) ha demostrado en la fase aguda y a 30 días reducir mortalidad y eventos adversos. Estos resultados se han sostenido con fibrinolíticos de 1^a, 2^a y 3^a generación,^{80,86,91,94,99,101,102} con regímenes estándar, acelerados o bolos^{59,80,86,91,94,99,101,102} y con diferentes tratamientos adjuntos.^{59,80,102-105} Estudios de seguimiento y meta-análisis sugieren que el beneficio de la fase aguda podría extenderse más allá de la hospitalización.⁹⁵⁻⁹⁷

El beneficio máximo se obtiene entre las 0 a 2.5 horas del inicio de los síntomas y se expresa por 34 sobrevivientes/1,000 tratados/hora con tratamiento temprano.¹⁰⁶ El grupo que recibe TF en las primeras 2 horas obtiene el mayor beneficio en términos de eventos adversos y mortalidad en comparación con > 2 horas (20% versus 44%, p = 0.001). Estos resultados demuestran que la relación entre el retardo en el tratamiento y reducción absoluta de mortalidad, se describe mejor por una ecuación de regresión no-lineal que por una lineal y establece bases suficientes para entender el concepto de la “hora dorada”. En presencia de BRIHH también se observó una significativa reducción de la mortalidad absoluta (30/1,000) dentro de las primeras 6 horas del inicio de los síntomas.¹⁰⁷ Esto implica establecer programas en los servicios de urgencias con personal médico y paramédico para iniciar reperfusión farmacológica en < 30 minutos de su ingreso (Tabla X).

C) Subgrupos especiales

En la *Tabla XI* se resumen los diferentes niveles de indicación y evidencia de los subgrupos especiales en los cuales se utiliza la terapia fibrinolítica.

1. Terapia fibrinolítica tardía: (> 6 horas de inicio de los síntomas)

Nivel de evidencia IIb B

Después de 4 horas de isquemia sostenida se establece necrosis y daño miocárdico irreversible, no obstante, la TF tardía a través de algunos mecanismos podría disminuir mortalidad cardiovascular en IMEST sin disfunción ventricular.^{97,106} Esta evidencia se desprende de tres estudios multicéntricos realizados a principio de la

Tabla XI. Indicaciones de la terapia fibrinolítica.

	Clase I	Ila	IIb	III	Evidencia
Indicación absoluta					
Dolor sugestivo de isquemia > 20 min elevación persistente del ST, KK I-II, BRIHH y < 6 horas del inicio de los síntomas y sin contraindicaciones absolutas	X				A
Variantes					
Tardía		X			B
Prehospitalaria	X				B
Rescate y refibrinólisis	X				B
Terapia fibrinolítica facilitada			X		A
Subgrupos especiales					
Choque cardiogénico			X		B
Mayores de 75 años		X			B
Descontrol hipertensivo			X		B
Revascularización coronaria previa			X		B
Infarto previo			X		A
Diabetes mellitus	X				A
Infarto sin elevación del ST			X		B
Reanimación cardiopulmonar			X		B

KK: Killips y Kimbal; BRIHH: Bloqueo de rama izquierda del haz de His

década de los años noventa.^{95,96,108} En el estudio EMERAS⁹⁵ en términos de mortalidad no se observó ningún beneficio en los que recibieron TF tardía. En el LATE⁹⁶ los que recibieron TF entre 6 y 12 horas del inicio de los síntomas tuvieron mejor sobrevida a 35 días (8.9% vs 12%, $p = 0.02$). Este beneficio estuvo directamente relacionado con mayor porcentaje de hemorrágica cerebral, sin embargo, a 6 meses no se observó ninguna diferencia en sobrevida y eventos adversos. En el estudio TAMI-6 los que recibieron TF (6 y 24 horas) tuvieron mayor recanalización de la arteria responsable del infarto (65% vs 27%) y a 6 meses se observó menor remodelación ventricular.¹⁰⁸ El beneficio de la TF dentro de las primeras 12 horas también parece extenderse al grupo con BRIHH por una sobrevida aproximada de 20/1,000 pacientes.⁹⁷

En nuestro medio sólo un estudio demostró resultados similares, sin embargo, algunas limitaciones como muestra reducida, ausencia de angiografía coronaria y la inclusión de infartos no extensos, impidió establecer si el beneficio se podía atribuir a la TF tardía o a otros mecanismos como recanalización por lisis endógena, enfermedad coronaria no-crítica, etcétera.¹⁰⁹ Todos estos datos sugieren que la TF > 12 horas no ofrece ningún beneficio y aunque no existe suficiente evidencia para extender esta terapéutica entre 6 y 12 horas, algún grupo se podría beneficiar a través de mecanismos que atenúan la isquemia (miocardio preacondicionado o circulación colateral). Al no existir una forma objetiva para estratificar este grupo, es muy difícil identificar pacientes que pudieran beneficiarse y no conocemos el riesgo/beneficio que implica este proceso.¹⁰⁶

2. Terapia fibrinolítica prehospitalaria

Nivel de evidencia IB

Estudios multicéntricos han demostrado factibilidad, seguridad y significativa reducción en el tiempo (2 horas en domicilio y 1 hora en unidades médicas) de inicio. En relación con la TF convencional, la prehospitalaria demostró en un meta-análisis disminución temprana de la mortalidad (17%) y 18 vidas salvadas por 1,000 pacientes tratados.¹¹²⁻¹¹⁴ Esta proporción entre la duración de los síntomas y la evolución clínica derivan de estudios que han analizado el retraso en el tratamiento y su relación con el tamaño del infarto.¹¹⁵ Al evaluar el área de miocardio en riesgo mediante el ST en un primer infarto (< 6 horas) y comparar el tamaño final con medicina

nuclear, se demostró que por cada 30 minutos de retraso existe un incremento del 1% en el área del infarto. Después de 4 horas no hubo diferencia en la extensión del infarto entre los que recibieron o no TF.¹¹⁶

3. Choque cardiogénico

Nivel de evidencia IIb B

Es indicación absoluta para ICP ya que la TF no ha demostrado efectividad.^{121,122} En el estudio GISSI-I⁸¹ los que recibieron estreptoquinasa tuvieron un porcentaje alto de mortalidad y no se observó diferencia con el grupo control (70.1% versus 69.9%). En el estudio FTT⁹⁷ a 35 días, los que recibieron TF con tensión arterial (TA) diastólica < 100 mm Hg y frecuencia cardíaca > 100/minutos, tuvieron menor mortalidad que el control (54% versus 61%). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El HERO es el único estudio contemporáneo que incluyó disfunción ventricular grave,¹⁰⁴ pero por el porcentaje reducido de pacientes (KK III 5% y KK IV 3%) no es posible establecer ninguna dirección terapéutica objetiva.

Aunque los datos son limitados, en este grupo parece existir algún beneficio con agentes no-fibrino específicos. En los estudios GISSI-2²³ y GUSTO-I⁹⁴ se observó menor mortalidad en los que recibieron estreptoquinasa en relación a alteplasa. Aunque la explicación no es clara, algunos datos experimentales sugieren que los fibrino específicos requieren de perfusión coronaria normal para lograr la disolución del trombo, mientras que los agentes no-fibrino específicos al establecer un estado lítico sistémico pueden inducir lisis del trombo aun en presencia de hipotensión. Otra explicación podría ser la baja viscosidad de la sangre generada por la estreptoquinasa al consumir fibrinógeno en forma masiva.

En conclusión, pacientes con alta sospecha de choque cardiogénico deben llevarse a ICP si el procedimiento se realiza por un grupo con experiencia y sin retardo. En caso contrario y aunque la evidencia no es fuerte, se debe iniciar TF si se encuentra dentro de las primeras 6 horas del inicio de los síntomas y sin contraindicaciones absolutas.

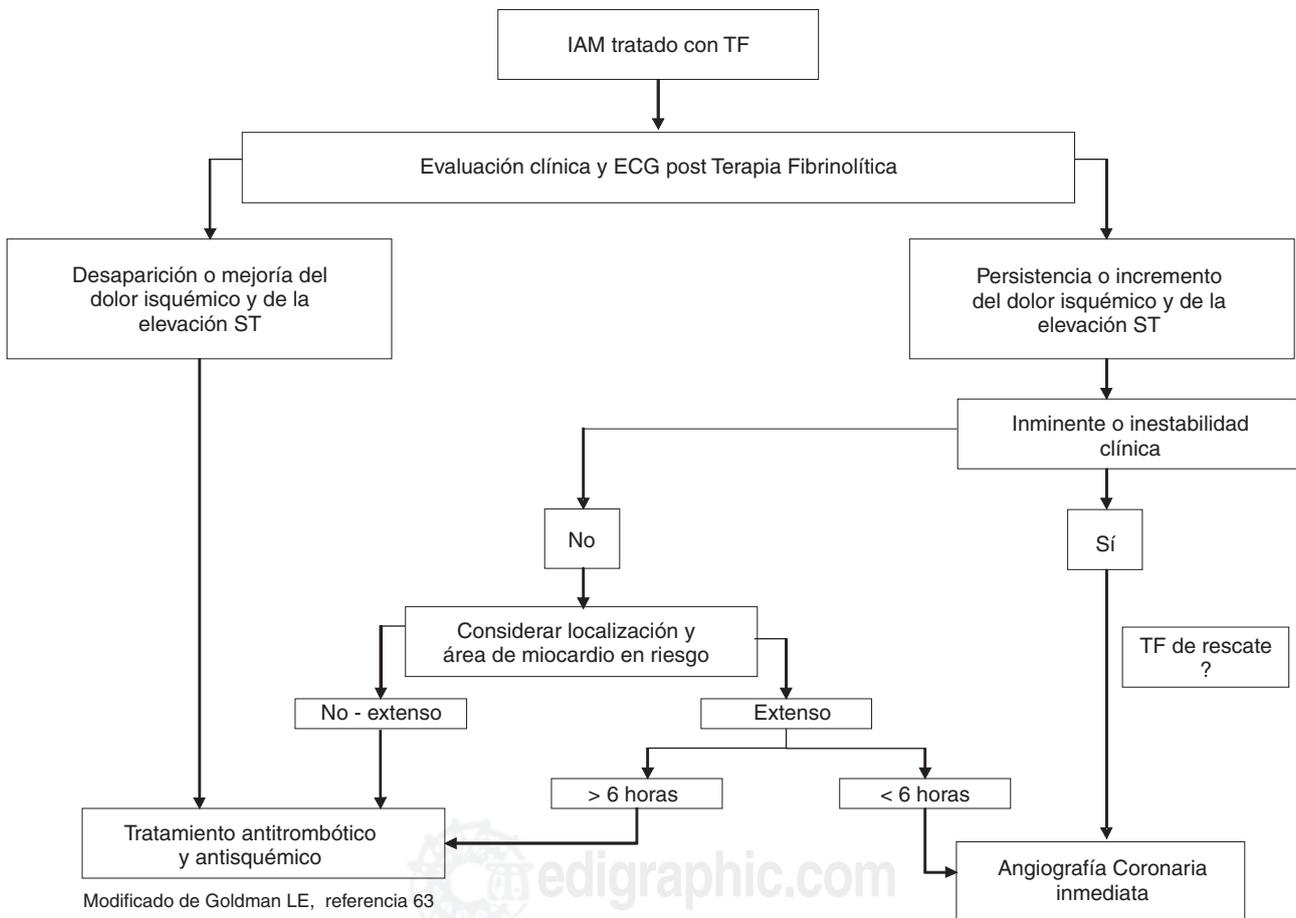
4. Terapia fibrinolítica de rescate y refibrinólisis

Nivel de evidencia IB

Aunque estos términos no se han definido adecuadamente en la literatura,¹²³⁻¹²⁹ la TF de rescate se aplica cuando se utiliza un segundo régimen fibrinolítico por persistencia del dolor y de

la elevación del ST. El término refibrinólisis podría utilizarse cuando después de un primer procedimiento con éxito, por nuevo episodio de dolor y elevación del ST se vuelve a utilizar el mismo u otro régimen fibrinolítico.¹³⁰ Aunque algunos autores consideran un segundo régimen fibrinolítico como opción a la falla de la TF,^{123,129} si existe fracaso terapéutico la alternativa lógica es una ICP de rescate. En la *Figura 6* se observan algunas direcciones para estratificar al paciente después del empleo de TF. En este escenario dos aspectos son fundamentales: 1) reconocer el fracaso terapéutico y 2) la elección del manejo apropiado.^{123,129,131} Para esto es fundamental analizar el comportamiento del dolor y del ST, si hay signos de reperfusión se debe iniciar un tratamiento antitrombótico y antiisquémico efectivo. Si hay persistencia o incre-

mento del dolor o del ST asociado a datos de inestabilidad clínica (disfunción ventricular) o se considera que la inestabilidad es inminente (TA normal, perfusión sistémica normal o compensada, hipoquinesia global del ventrículo izquierdo y fracción de expulsión < 40%),¹³² debe considerarse una angiografía urgente. Si no hay accesibilidad a un laboratorio de hemodinamia, podría considerarse la posibilidad de utilizar TF de rescate. En caso de estabilidad clínica debe evaluarse la localización, el área de miocardio en riesgo y el tiempo de isquemia (*Fig. 6*). El beneficio de un segundo régimen fibrinolítico podría limitarse por el riesgo de una hemorragia mayor y confinarse a aquéllos en los que no se logra un estado lítico ideal (fibrinógeno > 1 g/L).¹²³ En nuestro medio, pacientes con infarto, inestabilidad clínica e inaccesibilidad para ICP



IAM: Infarto Agudo del Miocardio; TF: Terapia Fibrinolítica; ECG: Electrocardiograma.

Fig. 6. Algoritmo de manejo del paciente trombolizado.

fueron llevados a una segunda dosis de estrep-toquinasa por isquemia persistente o reoclusión temprana con lo que se limitó el tiempo de isquemia y la extensión del infarto.¹²⁴

Una revisión sistematizada de la literatura para conocer el nivel de evidencia de la TF de rescate o refibrinólisis identificó 195 pacientes (MEDLINE 1980–2003) en 13 estudios con criterios de ingreso previamente definidos. Sólo cuatro tuvieron un poder aleatorio bajo y el resto fueron series y reportes de casos. Alteplasa asociado a tratamiento adjunto convencional fue el segundo régimen fibrinolítico más utilizado. Se indicó en jóvenes (edad 57.33) y no hay datos con heparinas de bajo peso molecular, (HBPM) inhibidores de los receptores de glucoproteínas IIb/IIIa (IGIIb/IIIa) y fibrinolíticos de tercera generación. El porcentaje de hemorragia intracraneal fue del 0.5% con mortalidad hospitalaria del 5.6% y cardiovascular del 7%.¹³² Aunque la TF de rescate y la refibrinólisis han sido consideradas alternativa terapéutica^{123,129} y la incidencia de hemorragia intracraneal es baja, el nivel de evidencia se limita a reporte de casos y estudios con bajo poder estadístico, esto implica que podría aceptarse su uso en jóvenes con bajo riesgo para complicaciones hemorrágicas, inestabilidad clínica e inaccesibilidad a ICP. Desconocemos la seguridad en términos de hemorragia mayor con ICP, antitrombóticos modernos y fibrinolíticos de tercera generación.

5. Mayores de 75 años

Nivel de evidencia IIa B

Desde el inicio de la reperfusión farmacológica los grandes estudios multicéntricos históricamente han excluido > 75 años de edad, por la relación directa con TF y hemorragia vascular cerebral.^{71,109,133} A pesar de la alta mortalidad demostrada con tratamiento convencional un grupo muy reducido recibe TF. En el estudio ISIS-2 la reperfusión farmacológica en > 80 años disminuyó la mortalidad de un 37% a un 20%, lo que representó una supervivencia de aproximadamente 17 pacientes > 75 años/100 pacientes.⁵⁹ En nuestro medio, también se observó menor índice de mortalidad, reinfarto, ruptura cardíaca, isquemia postinfarto o muerte súbita.¹⁰⁹ En estos pacientes es importante identificar un perfil clínico que facilite la decisión: a) superficie corporal óptima, b) estado biopsíquico satisfactorio, c) entorno socioeconómico apropiado y d) sin contraindicaciones absolutas. Además, el

estudio FTT establece que “claramente, que la sola edad no debe considerarse como contraindicación para TF”.⁹⁷ Sin embargo, en > 75 años (especialmente sexo femenino) existe mayor incidencia de enfermedad vascular cerebral hemorrágica en relación a grupos de menor edad. En el estudio GUSTO V se observó mayor incidencia de eventos adversos al asociar abciximab, heparina no fraccionada y media dosis de tenecteplasa.¹³⁴

En > 75 años la TF se debe utilizar después de una cuidadosa selección para identificar el riesgo entre una hemorragia intracraneal y mayor mortalidad con tratamiento convencional. El régimen fibrinolítico recomendado es la estreptoquinasa en infusión y dosis convencionales debido a menor incidencia de enfermedad hemorrágica vascular cerebral.¹⁰⁹

6. Descontrol hipertensivo

Nivel de evidencia IIb B

Historia de hipertensión y descontrol hipertensivo (diastólico o sistólico) son variables estrechamente relacionadas con complicaciones hemorrágicas, especialmente en el sistema nervioso central. En el estudio GUSTO I una TA ≥ 180 mm Hg sin respuesta a tratamiento fue considerado como contraindicación relativa y la decisión para ingresar al estudio quedó a discreción del investigador. Los resultados sugieren que en IMEST y descontrol hipertensivo sistólico el riesgo de mortalidad es similar al de pacientes con TA normal. El riesgo de hemorragia intracraneal incrementó en forma proporcional con TA sistólica elevada y con cifras ≥ 175 mm Hg la incidencia fue doble (1.71%) de lo observado con TA normal. Además, la historia de hipertensión identifica un grupo de alto riesgo por edad, sexo femenino, mayor incidencia de diabetes, disfunción ventricular y mala evolución. (muerte y hemorragia mayor).⁹⁴

El riesgo de hemorragia intracraneal con alteplasa se ha relacionado con hipertensión sistólica, edad y dosificación por kilogramo de peso corporal.¹³⁵ En nuestro medio, la presencia de hipertensión sistólica sin control al ingreso (175.83 ± 9.96) también fue un indicador de riesgo para hemorrágica vascular cerebral y mortalidad.¹³⁶ En este grupo el empleo de metoprolol por vía endovenosa u oral parece ofrecer un efecto protector al disminuir la intensidad de la onda del pulso sobre la pared arterial de los vasos cerebrales y obtener mejor control de la TA.⁸⁹ Aun-

que esto no ha sido bien determinado, tiempos de tromboplastina parcial activa por arriba del rango terapéutico pudieran contribuir en forma importante a la incidencia de hemorragia cerebral, aun en ausencia de hipertensión y enfermedad cerebrovascular previa.¹³⁸ Pocos estudios han analizado los niveles tromboplastina parcial post-TF, dosis de heparina, y la interacción del tratamiento antitrombótico adjunto, por lo que en la génesis de la hemorragia intracraneal, aunque su participación no se encuentra bien determinada, debe ser fuertemente considerada. En nuestro medio, > 75 años con IMEST y urgencia hipertensiva (TA sistólica 181 ± 20.9 y/o diastólica 117.5 ± 10.4) al controlar la TA recibieron el régimen estándar de estreptoquinasa. En ningún caso se observó hemorragia intracraneal y el único aspecto relevante fue un retardo en la administración de la TF en relación con su ingreso (41.25 ± 19 minutos).^{109,139} En el momento actual, el antecedente de hipertensión sistólica en presencia o no de un descontrol hipertensivo constituye un marcador clínico de alto riesgo para enfermedad hemorrágica cerebrovascular y no depende únicamente de la elevación súbita de la TA, ya que puede existir enfermedad cerebrovascular difusa o regional con mayor remodelación vascular secundaria a hipertensión y edad.^{138,139} Aunque desconocemos si al ingreso, el tratamiento agudo del descontrol hipertensivo reduce el riesgo de hemorragia intracraneal, los fibrinolíticos de primera generación podrían ser una alternativa.

7. Terapia fibrinolítica facilitada

Nivel de evidencia IIb A

Recientemente se ha considerado la posibilidad de romper los límites de la reperfusión farmacológica¹⁴⁰ al intentar inhibir en forma directa la vía final de la actividad plaquetaria a través de los IGPIIb/IIIa para disminuir retrombosis, índice de reoclusión y mejorar el porcentaje de flujo TIMI III.¹⁴¹ Por otra parte, la mitad de la dosis de un régimen fibrinolítico estándar podría disminuir la incidencia de complicaciones hemorrágicas.¹³⁹ Los IGPIIb/IIIa podrían facilitar la fibrinólisis y mejorar la perfusión tisular a través de los siguientes mecanismos: a) al bloquear aproximadamente el 80% de los receptores de superficie plaquetaria, se evita la agregación plaquetaria y se reduce el tamaño del trombo (fundamental para la generación de trombina); b) inhiben la liberación de gránulos plaquetarios

densos y alfa, disminuyendo la concentración de los inhibidores del activador tisular del plasminógeno tipo 1 y plasmático alfa 2; c) debilitan la estructura del trombo al bloquear la unión del factor XIII con las plaquetas y disminuyen los enlaces cruzados de las bandas de fibrina y del inhibidor plasmático alfa 2 con la fibrina; y d) al reducir el crecimiento e incrementar la porosidad del trombo, atenúan la retracción de la porción plaquetaria, facilitando la penetración del fibrinolítico.¹³⁹

Todos los estudios de fase II que han analizado la utilidad de combinar un fibrinolítico (dosis completa o reducida) con un IGPIIb/IIIa, han demostrado angiográficamente mejor permeabilidad y mejor perfusión subendocárdica. (resolución más rápida del ST). Sin embargo, la incidencia alta de complicaciones hemorrágicas y trombocitopenia disminuyó el impacto de estos resultados.¹⁴¹⁻¹⁴⁷

A diferencia de lo observado en fase II, las investigaciones clínicas de fase III que evaluaron el sinergismo entre reteplasa¹³⁴ o tenecteplasa¹⁰³ con un IGPIIb/IIIa, muestran inconsistencias en sus resultados. El GUSTO V¹³⁴ analizó la mortalidad a 30 días entre el régimen estándar de reteplasa *versus* la mitad de la dosis del fibrinolítico más dosis estándar de abxicimab. Todos recibieron AAS con una dosis de heparina no fraccionada ajustada al peso (bolo 60 U/kg máximo 4,000 U, infusión de 12u/kg máximo 1,000 U/hora con TTPa de 50 a 70 segundos) La mortalidad en ambos grupos (5.9% *vs* 5.6%, $p = \text{NS}$) sugirió no-inferioridad de la combinación de reteplasa más abxicimab en comparación con reteplasa sola. Al igual que en los estudios de fase II, la incidencia de complicaciones hemorrágicas, incluyendo hemorragia no-intracraneal moderada o grave, fue mayor para reteplasa más abxicimab que para el régimen de reteplasa estándar (24.6% *vs* 13.7%, $p < 0.001$). Esta tendencia fue similar para trombocitopenia (2.9% *vs* 0.7%, $p < 0.001$) y transfusiones (5.7% *vs* 4.0%, $p < 0.001$). Además, se realizó intervención coronaria percutánea y cirugía de revascularización dentro de las primeras 6 horas ó 7 días en el 40.3% del grupo reteplasa más abxicimab y en el 34.1% del grupo reteplasa.⁷¹

El estudio ASSENT-3 se diseñó para probar el sinergismo entre tenecteplasa (dosis ajustada al peso corporal) y tres antitrombóticos con mecanismos únicos y específicos sobre componentes del trombo y su relación con mortalidad a 30

días. Todos recibieron AAS y los tres grupos de tratamiento incluyeron dosis completa de tenecteplasa con enoxaparina o heparina no fraccionada (dosis baja) y la mitad de la dosis del fibrinolítico con dosis estándar de abxicimab. A 30 días la mortalidad con tenecteplasa más enoxaparina fue de 5.4%, –la mortalidad más baja observada en la historia de la TF– para tenecteplasa y heparina no fraccionada de 6% y para la mitad del fibrinolítico con abxicimab 7% ($p = \text{NS}$). La incidencia de hemorragia no-cerebrales ($p = 0.0002$), transfusiones ($p = 0.001$) y trombocitopenia ($p = 0.0001$) fue mayor para la TF facilitada en relación al régimen estándar del fibrinolítico y heparina no fraccionada. Esta tendencia fue similar en > 75 años diabéticos en donde se observó un incremento tres veces mayor para complicaciones hemorrágicas. Es importante enfatizar que en todos los grupos existió en la fase hospitalaria un alto porcentaje de ICP o revascularización quirúrgica (enoxaparina 32.5%, abxicimab 32.1% y heparina no fraccionada 35.3%). El grupo tenecteplasa y heparina no fraccionada tuvo el mayor porcentaje de angioplastia urgente (14.4%, $p < 0.0001$).⁷¹

Con toda la evidencia anterior es posible identificar que en pacientes con infarto el debate continúa en relación a establecer si un régimen fibrinolítico combinado con IGPIIb/IIIa ofrece un beneficio adicional a la reperfusión miocárdica óptima. En México los únicos datos disponibles emanan del estudio SASTRE el cual analizó en 144 pacientes con un primer infarto dentro de las primeras 6 horas del inicio de los síntomas, la efectividad sobre la reperfusión epicárdica entre alteplasa en dosis reducida (50 mg) más tirofiban *versus* intervención coronaria y este IGPIIb/IIIa. La dosis de tirofiban utilizada fue de un bolo de 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}/30$ min seguido de una infusión de 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ minuto. Un grupo control recibió dosis completa de alteplasa (100 mg en una hora) y todos fueron llevados a angiografía coronaria a los 90 minutos. El objetivo primario fue un flujo TIMI III a los 90 minutos, el secundario, analizar perfusión miocárdica y el compuesto, eventos adversos a 30 días (mortalidad, reinfarcto, isquemia refractaria, AVC, insuficiencia cardíaca, revascularización y edema pulmonar). En los dos grupos que incluyeron tirofiban se observó el mejor flujo TIMI III, para alteplasa más IGPIIb/IIIa fue de 64% en comparación a un 42% para alteplasa sola. En la ICP más tirofiban el TIMI fue de 92% *versus* 81%

cuando solo realizó la reperfusión mecánica. La mayor incidencia de eventos adversos combinados fue para las dos estrategias de reperfusión estándar. La mejor evolución se observó cuando se obtuvo perfusión epicárdica y subendocárdica. La incidencia de complicaciones hemorrágicas fue similar para ambos grupos (2.8%).

Todo lo anterior sugiere que la TF facilitada sobre la macro y microcirculación disminuye eventos adversos, (isquemia recurrente o reinfarcto) sin mejorar mortalidad. Esto se logró a expensas de un alto índice de procedimientos de revascularización coronaria, complicaciones hemorrágicas y trombocitopenia. Paradójicamente la combinación entre IGPIIb/IIIa y revascularización coronaria percutánea a 30 días disminuyó isquemia recurrente y mortalidad. Lo que apoya que la mayor efectividad de estos inhibidores se logra durante un estadio de grave disfunción endotelial y trombosis aguda (alta actividad plaquetaria) generado por la revascularización mecánica. La inconsistencia de los IGPIIb/IIIa en estudios de fase III en IMEST y en SCA de alto riesgo sin elevación del ST⁶⁷ podría atribuirse a baja inhibición plaquetaria en ausencia de revascularización temprana y posibles mecanismos paradójicos protrombóticos y proinflamatorios inducidos por CD40L, activación endotelial y plaquetaria y agregación de leucocitos y plaquetas.⁷¹

8. Revascularización coronaria previa

Nivel de evidencia IIB B

En el momento actual no existe evidencia que demuestre que el antecedente de una revascularización coronaria sea un criterio de exclusión. Por otra parte, este grupo no ha sido incluido en estudios multicéntricos por la dificultad que existe para identificar electrocardiográficamente la arteria relacionada con el infarto. En el 80% el mecanismo del infarto en el injerto aorto-coronario es una obstrucción crítica y en el 20% restante el fenómeno de aterotrombosis se localiza en una arteria coronaria nativa.¹⁴⁸ En el estudio GUSTO-I⁹⁴ este antecedente fue variable clínica independiente de mortalidad a 30 días y se asoció con enfermedad extensa y disfunción ventricular. La percepción de una menor respuesta a la TF se ha atribuido a trombos grandes en la derivación aorto-coronaria lo que podría explicar que los mejores resultados se podrían obtener con fibrinolíticos potentes como alteplasa.⁹⁴ Aunque con la TF se ha demostrado éxito y baja incidencia de com-

plicaciones, la evidencia es limitada,^{109,149,150} por lo que no es posible establecer su efectividad. Sin embargo, esto no excluye que se utilice durante un IMEST en el intento de preservar viabilidad miocárdica, sostener función ventricular y disminuir la mortalidad.¹⁰⁹

9. Infarto previo

Nivel de evidencia IIb A

La mayoría de los estudios multicéntricos internacionales han excluido a este grupo, por lo que la evidencia es limitada. No obstante, un nuevo IMEST puede ser expresión de viabilidad miocárdica residual, representa una nueva área de miocardio en riesgo y mayor detrimento de una fracción de expulsión posiblemente ya deteriorada. En el estudio GISSI⁸⁰ al comparar pacientes con infarto previo con o sin TF, no se logró disminuir la mortalidad (16.9% vs 16.5%, $p = \text{NS}$). En el estudio ISAM,⁸² el grupo con infarto previo y nuevo infarto anterior que recibió TF, tuvo mayor mortalidad en el seguimiento que en el grupo control (52.8% vs 31%, $p < 0.03$).⁸² Sin embargo, en pacientes con similares características en los estudios ISIS-2⁵⁹ y holandés^{151,152} la TF disminuyó significativamente la mortalidad. Esto sugiere que en este grupo de alto riesgo para choque cardiogénico y ruptura cardíaca, la TF puede disminuir mortalidad. Esta terapéutica debe contemplarse en este grupo cuando no exista accesibilidad a una estrategia de reperfusión mecánica.¹⁰⁹

10. Diabetes mellitus

Nivel de evidencia IA

A pesar de que la diabetes es una variable independiente de mortalidad, en este grupo la TF se encuentra subutilizada por la percepción de mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas y porque la sistematización del dolor es difícil. En el estudio FTT⁹⁷ el índice de hemorragias mayores incluyendo intracraneal fue ligeramente mayor y en el GISSI-2 no existió diferencia alguna entre diabéticos y no diabéticos.⁹² En relación con su efectividad, aunque la reducción proporcional y absoluta de la mortalidad fue discretamente menor no existió diferencia significativa.⁹⁷ Por otra parte, el subestudio angiográfico del GUSTO I demostró que la TF es igualmente eficaz para restaurar la permeabilidad de la arteria culpable en pacientes con y sin diabetes.¹⁵³ Aun después de ajustar variables clínicas y angiográficas y a pesar de la TF, la diabe-

tes se sostiene como una variable independiente de mortalidad alta temprana. En las zonas libres de infarto un mayor porcentaje de reoclusión y de isquemia a distancia parecen contribuir a una mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca y mortalidad.¹⁵³ En conclusión, los pacientes diabéticos con IMEST son tan buenos candidatos para TF como los no diabéticos. No hay evidencia que demuestre que el riesgo de hemorragia sea mayor en este grupo, sin embargo, a pesar de una efectiva reperfusión farmacológica este grupo tiene mal pronóstico.

11. Infarto sin elevación del ST

Nivel de evidencia IIb B

Aunque los resultados del estudio TIMI-III¹⁵⁴ sugieren que una dosis reducida de alteplasa incrementó la mortalidad en pacientes con SCA sin elevación del ST, no se consideraron variables que pudieran sobre o subvaluar resultados y no se estableció un grupo de riesgo que pudiera beneficiarse (disfunción ventricular, fracaso terapéutico, etcétera).¹⁵⁵ Al comparar mortalidad a un año entre el grupo que recibió alteplasa o placebo, no existió diferencia estadísticamente significativa.¹⁵⁶

Un subanálisis del estudio LATE¹⁵⁷ sugiere que la TF en infarto sin elevación del ST establece un mejor pronóstico que los que reciben tratamiento convencional. Al comparar SCA con y sin elevación del ST se demostró en éstos menor mortalidad a 35 ($p = 0.001$) y 360 días ($p = 0.001$). También se observó en el grupo con alteplasa menor índice de reinfarcto ($p = 0.0009$) y mortalidad cardiovascular ($p = 0.008$). A un año, el porcentaje de reinfarcto ($p = 0.002$) y mortalidad ($p = 0.004$) también fue menor en el grupo sin elevación del ST y TF. En la fase aguda y a un año de seguimiento no se observó en ningún grupo diferencia estadísticamente significativa en relación al tiempo desde el inicio de los síntomas, iniciación del tratamiento, niveles máximos de CPK y procedimientos de revascularización coronaria. Los pacientes con infarto sin elevación del ST en comparación con IMEST tuvieron mayor edad, isquemia recurrente, infartos previos e inestabilidad hemodinámica. Los resultados sugieren que en infarto sin elevación del ST llevados a alteplasa tienen mejor pronóstico a 35 días y a un año.

Sobre la base de la evidencia demostrada por el estudio TIMI-III¹⁵⁴, los datos a favor o en contra para utilizar TF en infarto sin elevación del ST

se encuentran limitados por el tamaño de la muestra, (error tipo II) la falta de un diagnóstico preciso, carácter retrospectivo de los estudios y ausencia de una definición apropiada de riesgo alto.^{154,155} Además, por la falta de marcadores biológicos de micronecrosis durante la fase aguda no fue posible diferenciar un SCA con isquemia prolongada de un infarto sin elevación del ST.^{15,154} La dificultad se incrementa por la ausencia de criterios electrocardiográficos estandarizados y objetivos de diagnóstico y de reperfusión en este SCA.¹⁵⁴ La evidencia sugiere que la TF no incrementa la incidencia de reinfarcto ni mortalidad por causa cardiovascular o no cardiovascular, por lo que su empleo podría considerarse en pacientes con perfil de riesgo alto: a) isquemia aguda de reposo > 20 minutos, b) desnivel negativo del ST, c) área extensa de miocardio en riesgo (ECG o ecocardiograma), d) signos de inestabilidad clínica (disfunción del ventrículo izquierdo, bajo gasto cardíaco, etcétera, e) datos ecocardiográficos de inestabilidad inminente (fracción de expulsión < 35%, hipokinnesia global del ventrículo izquierdo, con o sin datos de isquemia a distancia, f) mala respuesta a tratamiento farmacológico máximo, y g) inaccesibilidad a coronariografía de diagnóstico.¹⁵⁵

Un aspecto fundamental a considerar, es que en ninguno de los estudios previos¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ se utilizaron marcadores bioquímicos de necrosis celular, como troponina o mioglobina, por lo que no conocemos si la TF se sub o sobre utilizó, en grupos de bajo o alto riesgo. En el momento actual, y de acuerdo a las conclusiones de hace 12 años del estudio TIMI IIIB,¹⁵⁴ no se recomienda utilizar TF en este grupo de enfermos, sin embargo, por lo mencionado previamente, estos resultados deben reconsiderarse. Se requieren estudios controlados, multicéntricos con muestra estadísticamente significativa que incluyan marcadores de daño celular agudo y nuevos anti-trombóticos para conocer la seguridad y efectividad de la TF en este grupo.¹⁵⁸

12. Reanimación cardiopulmonar reciente Nivel de evidencia IIb B

No es contraindicación a menos que se prolongue (> 10 minutos) o exista trauma torácico importante.¹⁰⁹ Cuando el lapso es mayor la incidencia de fracturas de arcos costales y/o de esternón es de un 30% a un 45% respectivamente.¹⁵⁹ En pacientes con reanimación cardiopul-

monar < 10 minutos, el grado de complicaciones hemorrágicas no fue diferente a aquéllos en los que no se realizó este procedimiento.¹⁶⁰ Aunque la mortalidad es alta, la TF después de una reanimación cardiopulmonar con éxito, no ha demostrado mayor incidencia de hemotórax o hemopericardio.¹⁶¹ Cuando el procedimiento no rebasa los 25 minutos la seguridad parece ser adecuada.^{162,163} Después de un episodio de fibrilación ventricular la incidencia de hemorragia mayor es muy reducida, ya que esta arritmia por lo general se presenta bajo observación por lo que el tiempo de compresión torácica es reducido.¹⁰⁹ Sobre la base de los datos mencionados, la decisión para iniciar TF después de una reanimación cardiopulmonar no depende únicamente de la duración, sino de una evaluación clínica estricta en el intento de identificar un traumatismo torácico importante y excluir daño irreversible del sistema nervioso central.

D) El electrocardiograma en el proceso de la terapia fibrinolítica

Este método no invasivo, de bajo costo y accesible ha soportado el paso del tiempo y en el IMEST se mantiene como elemento importante para el diagnóstico, estratificación, selección de tratamiento y evaluación de la microcirculación. Un análisis cuantitativo y cualitativo del comportamiento del ST además de identificar en forma temprana y acuciosa el territorio de la arteria relacionada con el infarto, permite reconocer el área de miocardio en riesgo y tomar la decisión de una revascularización urgente (*Fig. 6*).

Además de un infarto agudo, el segmento ST puede elevarse por variantes normales, BRIHH, pericarditis, hipertrofia del ventrículo izquierdo, miocarditis, hiperkalemia, síndrome de Brugada, tromboembolia pulmonar y cardioversión. Un análisis cuidadoso asociado al juicio clínico permite diferenciar padecimientos que simulan un infarto agudo.¹⁶⁴

1. Criterios electrocardiográficos de infarto y BRIHH:

En el escenario de un IMEST un BRIHH debe considerarse como marcador de mal pronóstico por su asociación con mala fracción de expulsión, complicaciones cardiovasculares, necrosis miocárdica extensa e infarto previo. Además, sugiere oclusión proximal de la descendente anterior y un área importante de miocardio en riesgo.^{97,165} Sin embargo, a pesar de que la TF ha

demostrado mejorar la evolución en este grupo de riesgo alto, por la dificultad del diagnóstico electrocardiográfico rara vez se recibe este beneficio.⁹⁷ Los investigadores del estudio GUSTO-I identificaron los siguientes criterios electrocardiográficos que incrementan significativamente la probabilidad de infarto en presencia de BRI-HH: a) elevación del ST ≥ 1 mm en la misma dirección del complejo QRS, b) desnivel negativo del ST ≥ 1 mm en V1, V2 y V3 y c) elevación del ST ≥ 5 mm en dirección opuesta al complejo QRS.⁹⁸ En México, Sodi Pallares y colaboradores propusieron otros criterios como: a) complejo RS con onda T negativa en V5 y V6, b) onda q (complejo qRs) en V5 y V6, c) complejo qrS en V5 y V6 y d) complejo qrS con bajo voltaje en V5 y V6.¹⁶⁶

2. Sospecha de infarto con electrocardiograma normal o inespecífico:

En presencia de electrocardiograma normal o inespecífico (sobrecarga sistólica y/o hipertrofia del ventrículo izquierdo, ritmo de marcapaso, isquemia o desnivel negativo del ST), como expresión de un estadio temprano de isquemia se ha considerado la posibilidad de utilizar TF, para tratar de limitar la extensión de la necrosis. Sin embargo, en la mayoría de estos casos la decisión terapéutica se retrasa en espera de la evolución electrocardiográfica y/o de obtener un marcador bioquímico de daño celular agudo, lo que produce un mayor tiempo de isquemia del miocardio en riesgo.

Al correlacionar la elevación del ST con hallazgos angiográficos en pacientes con IMEST, se ha demostrado baja sensibilidad para demostrar infarto agudo. La elevación del ST se observó únicamente en el 48% de los pacientes con enfermedad de la circunfleja, en el 71% de los enfermos con participación de la coronaria derecha y en el 72% de aquéllos con afección de la descendente anterior. Esto sugiere que la elevación del ST puede estar ausente en un número importante de pacientes con infarto agudo, por lo que la falta de este criterio universal de inclusión excluye un número importante que pudiera beneficiarse.¹³³ La principal razón para no utilizar TF en este grupo, es la posibilidad de cometer un error diagnóstico con padecimientos que pueden simular infarto agudo como pericarditis, disección aórtica, tromboembolia pulmonar, pancreatitis, enfermedad péptica activa, etcétera. En este escenario, un ecocardiograma podría identificar en forma temprana trastornos de movilidad, además de

excluir padecimientos que simulan IMEST. Las alteraciones regionales pueden observarse durante los primeros segundos de una oclusión coronaria y anteceden a las manifestaciones electrocardiográficas y clínicas de isquemia aguda.¹³³ Este estudio no invasivo demuestra en forma objetiva la presencia de hipoquinesia segmentaria o global del ventrículo izquierdo, la fracción de expulsión, extensión del área de miocardio en riesgo, regiones con isquemia a distancia y complicaciones mecánicas. También indica en forma indirecta viabilidad pre TF por el engrosamiento normal del endocardio y post por una fracción de expulsión conservada. La principal limitación del ecocardiograma es su falta de accesibilidad en la mayor parte de los servicios de urgencias.¹³²

E) Criterios de reperfusión

Los indicadores con los que contamos actualmente para evaluar el éxito o fracaso de la TF son el comportamiento del dolor torácico, la resolución temprana del ST, arritmias postreperfusion y marcadores bioquímicos de daño celular agudo.

Dolor torácico

La reducción significativa del dolor torácico típicamente comienza dentro de los primeros 51 ± 20 minutos y coincide con otros signos de reperfusión como regresión temprana del ST.¹⁶⁸ La disminución del dolor se ha asociado con demostración angiográfica de reperfusión (TIMI 3). La recurrencia del dolor y nueva elevación del ST deben considerarse como índices de reoclusión. Se sugiere que el incremento transitorio de la intensidad podría considerarse como reperfusión inminente y expresión de daño por reperfusión.¹²⁹ El inconveniente de este criterio es que no puede aplicarse a todo IMEST ya que un número importante cursa sin dolor o con equivalentes. Este grupo tiene baja probabilidad de ser considerado para TF o ICP e incluye diabéticos, sexo femenino, > 75 años, historia de insuficiencia cardíaca o accidente cerebrovascular, ciertos grupos raciales, edema agudo pulmonar e ingesta excesiva de alcohol. Cuando no existe reperfusión, la mejoría del ST se observa después de dos horas de iniciado el tratamiento.¹⁶⁸ Para valorar el dolor como criterio de reperfusión se debe prescindir de analgésicos. Sin embargo, ciertas condiciones clínicas, no permiten esta conducta, como dolor intenso e incoercible

o cuando el paciente es considerado para ICP. Podría ser de utilidad no usar analgésicos cuando se decide TF y el dolor es tolerable con un comportamiento decreciente a partir de la infusión. Su desaparición o mejoría ($> 70\%$) en un lapso de 100 minutos desde el inicio de TF asociado a mejoría temprana del ST sugieren reperusión.¹⁶⁸

Resolución del ST

Observaciones clínicas posteriores a la era de la TF establecen la necesidad de monitorizar el comportamiento del ST y la resolución temprana como variable de alto valor predictivo.^{129,168-}

¹⁷¹ Una disminución del ST del 20 al 50% en los primeros 100 minutos correlaciona con flujo TIMI 3 y con alta sensibilidad y especificidad (88 y 80%).¹⁶⁸ En los que no existió reperusión angiográfica la regresión del ST se observó tres horas después de iniciada la TF lo que sugiere que los cambios del ST por reperusión tienen un curso más rápido en comparación a lo observado en la evolución natural. También la inestabilidad y labilidad del ST por recurrencia fue índice de reoclusión temprana y correlacionó con flujo TIMI 0, estenosis residual crítica, pobre circulación colateral, baja fracción de expulsión, y elevación máxima tardía de CK.¹⁶⁸ Observaciones recientes confirman el valor predictivo de la persistencia del ST en relación con mortalidad y disfunción ventricular izquierda.¹⁷¹ Al evaluar de esta forma la reperusión en la macro y microcirculación, es posible en cualquier nivel de atención identificar candidatos para ICP de rescate y establecer el grado de reperusión en el subendocardio (*Fig. 6*). La resolución temprana del ST es un excelente marcador de perfusión tisular y sobrevida a corto (30 días) y largo plazo (1 año).¹²⁹ Para el infarto inferior el umbral óptimo de resolución del ST es $\geq 70\%$ y para los anteriores es $\geq 50\%$. En términos de pronóstico el mayor grado de resolución se relaciona con menor mortalidad independientemente de la localización.¹⁷¹ Por la rápida acción fibrinolítica del alteplasa la resolución del ST debe esperarse en los primeros 60 a 90 minutos. Por la lenta acción fibrinolítica de la estreptoquinasa, la mejoría del ST como expresión de reperusión puede observarse entre los 90 y 180 minutos.¹⁷¹ Se debe analizar el comportamiento del ST mediante trazos cada 5 a 10 minutos en la derivación con mayor elevación.¹⁶⁸ Si en un infarto inferior disminuye $\geq 70\%$ y en un anterior $\geq 50\%$ se pue-

de considerar reperusión miocárdica. El tiempo óptimo para la toma de un electrocardiograma depende del fibrinolítico. En caso de alteplasa debe realizarse a los 60 y 90 minutos y si se utilizó estreptoquinasa el ST debe evaluarse a los 90 y 180 minutos. Se deben obtener electrocardiogramas cada 6 u 8 horas durante el primer día para evaluar reoclusión silente.¹⁷¹ En términos generales se puede considerar reperusión total si existe una disminución del ST $> 70\%$, reperusión parcial cuando esto se observa entre el 50 y 70% y no-reperusión o falla terapéutica cuando el ST mejora $< 50\%$.

Arritmias de reperusión

En el contexto de un IMEST un fenómeno de reperusión puede generar una arritmia cardíaca, pero también puede ser expresión de miocardio isquémico. Aunque no existe una definición exacta¹⁶⁸ y a diferencia de las arritmias por isquemia con instalación gradual y con menor posibilidad de generar una arritmia ventricular, las arritmias de reperusión podrían caracterizarse por presentación súbita y mayor incidencia de fibrilación ventricular.^{168,169} Algunos autores consideran que ocurre segundos después de que se restaura el flujo coronario, cuestionan su génesis y consideran que su incidencia es baja.¹⁷⁰ Estas arritmias podrían incluir ritmo idioventricular acelerado, taquicardia ventricular no sostenida, bradicardia y extrasístoles ventriculares frecuentes de uno o varios focos.¹²⁹ La incidencia del ritmo idioventricular acelerado y de las extrasístoles ventriculares es aproximadamente del 60 al 80%. El ritmo idioventricular acelerado parece ser el fenómeno eléctrico más frecuente, sin embargo, su inespecificidad emerge por falta de correlación con otras variables como elevación máxima de CPK, cambios en el ST y características angiográficas.^{168,169} Aunque las arritmias ventriculares aparecen en forma temprana tiene un límite de tiempo heterogéneo (inicial, 30 minutos, de 50 a 80 minutos, 3.5 a 5.6 horas) en relación al inicio de la TF. En infarto inferior una bradiarritmia asociada a hipotensión, pueden ser un marcador de reperusión. Sin embargo, en este escenario otras condiciones inherentes podrían explicar esta alteración como isquemia, reoclusión, reflejo de Bezold-Jarish, extensión al ventrículo derecho, hipersensibilidad por el uso de estreptoquinasa o complicación mecánica.^{168,169} Además durante un IMEST, además de la reperusión, se pueden generar arritmias por otros mecanismos como isquemia, alteraciones del

tono autonómico, inestabilidad hemodinámica y disfunción ventricular.¹⁷² Un fenómeno eléctrico aislado difícilmente puede atribuirse a reperfusión, por lo que es necesario analizar estos eventos en forma dinámica y relacionarlos con la resolución temprana o normalización del ST. La presentación debe esperarse en las primeras 4 horas de iniciada la TF, sobre la base de que en este lapso este tratamiento tiene un efecto “antiarrítmico” al reducir extensión, mejorar flujo colateral, producir rápida movilización de productos tóxicos y por consiguiente menor incidencia de arritmias por isquemia. Si en algún momento existiera algún índice de reoclusión (elevación transitoria, persistente, recurrente o sin expresión clínica del ST) o no existiera la resolución requerida del ST, es difícil sostener que se trata de una arritmia por reperfusión.^{168,169}

Marcadores bioquímicos de daño celular agudo
Para establecer reperfusión o fracaso de la TF a través de marcadores bioquímicos de daño celular (macro y micronecrosis) se han considerado alternativas que incluyen CK-MB, isoenzimas, troponina cardíaca (T e I) y mioglobina. Todas han demostrado alta sensibilidad y especificidad y cualquiera a los 60 ó 90 minutos posteriores a la TF incrementa significativamente su valor en comparación al basal. Este hallazgo se ha correlacionado con flujo TIMI 3 en angiografías realizadas a los 90 minutos.¹²⁹ No obstante la utilidad de estos hallazgos, ninguna de estas pruebas ha encontrado un lugar en la práctica clínica. Esto podría atribuirse al tiempo tan largo que se requiere para tener disponibles los resultados y a que en la primera hora todos los marcadores pueden ser negativos. El pico máximo de la actividad de la CK total dentro de las primeras 12 horas de iniciada la TF se ha considerado como signo de reperfusión, pero esto se observa tan tardíamente que es difícil establecerlo como expresión de éxito o fracaso.¹²⁹ Aunque la determinación de micronecrosis (troponinas y mioglobina) pudiera agregar valor a la evaluación bioquímica futura de la reperfusión, su valor en este escenario no queda claro y en México, al igual que en otros países, la determinación cuantitativa se encuentra limitada a centros hospitalarios con tecnología alta.¹⁷³

Observaciones sugieren que cuando la TF tiene éxito, la elevación máxima de la CPK total se observa en las primeras horas y la CPK-MB tiene un incremento de 2.5 veces en relación al valor basal a los 90 minutos. Las isoenzimas

MB2/MB1 tuvieron un comportamiento similar a los 75 minutos y un incremento por lo menos de 3.8 veces a los 120 minutos significó reperfusión. Para la isoforma MM3 una elevación del 50% a los 120 minutos tuvo el mismo significado.¹⁶⁸ El incremento de la mioglobina a los 120 minutos (4.6 veces valor basal) se ha relacionado con reperfusión (85 a 90%). Cuando existe fracaso la elevación máxima se identifica hasta 6 horas después. Al analizar la dinámica de la troponina T en IMEST llevados a TF con evaluación angiográfica temprana (45 minutos), se observó en el grupo con TF y reperfusión en las primeras 3.5 horas, mayor flujo colateral y elevación máxima de troponina en las primeras 24 horas (55 veces mayor). En los que la TF se inició entre 3.5 y 6 horas después del inicio de los síntomas, la elevación fue intermedia. No hubo incremento de troponina en ausencia de reperfusión.⁸⁵ Una estrategia posible en nuestro medio para obtener un análisis más estricto de la curva enzimática, que nos aproxime a un índice de reperfusión más confiable sería determinar CPK y CPK-MB cada hora durante las primeras 4 horas del inicio de la TF y posteriormente cada 4 horas hasta un tiempo máximo de 24 horas. La CPK podría indicar reperfusión cuando una vez iniciada su elevación en la primera hora, se obtuviera a las 10 horas por lo menos un 30% de la curva máxima. Si la elevación de la CPK en la primera hora es menor de la cifra propuesta, es difícil considerar reperfusión. La fracción MB podría indicar reperfusión si en la primera hora se eleva por lo menos del 28% con respecto a la máxima elevación obtenida a los 90 minutos. Si se obtiene una cifra inferior es difícil admitir reperfusión.¹⁶⁸

F) Terapia fibrinolítica

En la última década aparecen como alternativas terapéuticas nuevos fibrinolíticos mutantes de alteplasa como reteplasa, lanoteplasa, tenecteplasa y estafiloquinasa recombinada. En nuestro medio contamos además del régimen estándar de estreptoquinasa con dos alternativas, alteplasa y tenecteplasa (*Tabla IX*).

Régimen fibrinolítico

1. Estreptoquinasa 1,500,000 UI en 60 ó 30 minutos Nivel de evidencia IA

Esta proteína bacteriana producida por el estreptococo es el prototipo de los llamados no-fibrino específico o fibrinolíticos indirectos, se une

Tabla XII. Contraindicaciones para terapia fibrinolítica.**Absolutas**

Hemorragia activa
 Hemorragia intracraneal de cualquier fecha
 Síndrome aórtico agudo
 Cirugía mayor vascular neurológica, aórtica o intramedular en las últimas 3 semanas
 Hemorragia de tubo digestivo en las últimas 4 semanas
 Hipertensión arterial grave sin control (TA diastólica > 110 mm Hg/sistólica > 180 mm Hg)

Relativas

Cirugía mayor, parto, biopsia o punción en órgano no compresible, o hemorragia digestiva en los últimos 10 días
 AVC isquémico en los últimos dos meses
 Traumatismo grave en los últimos 15 días
 Cirugía neurológica en los últimos 30 días
 Descontrol hipertensivo que responde a tratamiento
 Punción arterial o venosa reciente
 Reanimación cardiopulmonar traumática
 Trombocitopenia < 100,000/mm³
 Embarazo
 Anticoagulación oral con INR > 3.0

TA: Tensión arterial; AVC Accidente vascular cerebral

al plasminógeno y convierte al plasminógeno en plasmina. Activa tanto la plasmina circulante como la ligada al plasminógeno induciendo un estado de plasminemia sistémica con depleción secundaria del fibrinógeno, plasminógeno y factores V y VIII. Esta "lisis sistémica" crea un estado sostenido de hipocoagulabilidad que puede reducir el riesgo de retrombosis. Los pacientes que reciben estreptoquinasa pueden desarrollar anticuerpos antiestreptoquinasa alcanzando niveles máximos 10 días después de la infusión. Esto se expresa clínicamente por reacciones alérgicas que en las formas leves incluyen eritema cutáneo, escalofríos, etcétera y las graves pueden condicionar un estado de anafilaxia. La liberación de bradicina contribuye a un estado de hipotensión el cual se puede observar al inicio de la infusión o después de las primeras 750,000 UI. Cuando se presenta podría ser útil la posición de Trendelenburg, utilizar soluciones endovenosas, dobutamina en dosis alfa o algún antihistamínico. No se recomienda suspender la infusión ni el empleo de esteroides como profilaxis.¹⁷⁴ El régimen estándar de estreptoquinasa disminuyó en forma significativa mortalidad y eventos adversos,^{59,80-84,87} y por su accesibilidad es el más utilizado a nivel mundial.¹⁷⁵ La baja incidencia de complicaciones hemorrágicas lo convierte en el fibrinolítico de elección en grupos de riesgo alto.^{71,133} Considerando que no exis-

te el fibrinolítico ni el régimen ideal, se ha buscado un equilibrio entre rápida reperfusión, sobrevida y complicaciones hemorrágicas. Al acelerar la infusión de alteplasa a 90 minutos el estudio GUSTO-I, demostró que una reperfusión rápida y temprana se relaciona directamente con una mejor evolución y que, en términos de sobrevida, este régimen fue superior al de estreptoquinasa, pero incrementando la incidencia de complicaciones hemorrágicas.⁹⁴ Previamente, los estudios GISSI-2 e ISIS-3 no demostraron ninguna diferencia en términos de mortalidad entre ambos regímenes.^{65,71,92}

En nuestro medio al acelerar el régimen estándar de estreptoquinasa a 20 minutos se demostró mejor fracción de expulsión (p 0.001) en comparación con los que recibieron la infusión estándar, sin ninguna diferencia en mortalidad. El perfil clínico de seguridad para evitar un estado de hipotensión con esta infusión incluye: edad < 60 años, peso > 70 kg, TA diastólica entre 80 y 100 mm Hg y no haber recibido vasodilatadores, diuréticos ni analgésicos por vía endovenosa. Este perfil limita el empleo de este régimen a un número reducido de pacientes.^{71,176}

2. Alteplasa 100 mg en 90 ó 60 minutos**Nivel de evidencia IA**

Es una molécula dominante de cadena única del rt-PA, clonada y producida por tecnología recombinante del DNA. Deriva de una proteasa serina natural fisiológicamente idéntica al activador del plasminógeno endógeno humano y en su estado natural se produce en el endotelio vascular. Es el prototipo de los llamados fibrino específicos o fibrinolíticos directos. Los inhibidores del activador del plasminógeno inhiben su efecto en humanos y no es antigénica por lo que reacciones alérgicas y anafilaxia son poco frecuentes. Su administración rara vez se suspende por hipotensión secundaria y en presencia de cifras de TA en límites inferiores por causa no cardiogénica (vasodilatadores, hipovolemia, etcétera) es posible iniciar la infusión. Por su mayor especificidad sobre la fibrina induce reperfusión coronaria más temprana con depleción moderada del fibrinógeno, pero la incidencia de hemorragia intracraneal es mayor.^{92,94} Otra ventaja teórica sobre los no-fibrino específicos es una mayor lisis de la fibrina ligada al trombo.¹⁷⁵ La infusión acelerada de Neuhaus en 90 minutos⁸² cobró popularidad en relación al régimen aprobado por la FDA al salvar 10 de cada

1,000 infartos y prevenir 1 de cada 7 fallecimientos.⁹⁴ El estudio GUSTO-I⁹⁴ demostró que un régimen moderno y acelerado de alteplasa es superior a la infusión lenta y antigua de estreptoquinasa por una perfusión temprana, rápida y sostenida de la arteria relacionada con el infarto. Este régimen disminuyó la mortalidad en un 1% en norteamericanos < 60 años, con infarto anterior, en Killip y Kimbal I y dentro de las primeras 4 horas del inicio de los síntomas.¹³³ El mayor porcentaje de revascularización urgente se realizó en este grupo (9.5% versus 8.5%) lo que pudo incidir en la mortalidad y explicar la inconsistencia observada sobre este mismo objetivo en el resto de los países participantes.^{133,178-181} No obstante, el GUSTO-I probó que una infusión acelerada es mejor que una infusión estándar y que acelerar la infusión de otros regímenes podría ser una estrategia alterna de reperfusión. También estableció que posiblemente aún no se ha dicho la última palabra en relación a cuál es el mejor régimen fibrinolítico.¹³³ Un estudio alemán angiográfico de fase II demostró que con una infusión de alteplasa en 60 minutos es posible obtener flujo TIMI III mayor del 80%.¹⁸² Previamente un estudio cooperativo realizado en nuestro medio con este mismo régimen demostró reperfusión en el 80%, complicaciones hemorrágicas en un 8% y a 30 días una supervivencia del 95%.¹⁸³ Estos resultados permiten establecer a este régimen como la alternativa lógica en México. Ambos estudios establecieron la seguridad y efectividad del régimen de alteplasa en 60 minutos y simplificaron la infusión de 90 minutos (*Tabla IX*).

3. Tenecteplasa bolo único de 5 a 10 segundos en dosis por kilogramo de peso

Nivel de evidencia I A

Es similar a la forma nativa del rt-PA y difiere por tres sustituciones en la cadena del aminoácido. Una treonina es reemplazada por aspargina, la cual se agrega a un sitio glucosilado en la posición 103. Una aspargina es sustituida por glutamina modificando un sitio glucosilado en la posición 117 y finalmente se reemplazan cuatro aminoácidos en la proteasa dominante (lisina, histidina, arginina y arginina) por cuatro residuos de alanina. En comparación con alteplasa, estas mutaciones en modelos animales aumentan la vida media, incrementan la especificidad a la fibrina y confiere mayor resistencia a la inhibición inducida por el inhibidor del activador

del plasminógeno - 1. En humanos tiene una depuración plasmática más lenta que alteplasa, por lo que su vida media tiene un rango de 11 a 20 minutos en relación con 3 a 5 minutos de alteplasa. Tenecteplasa es más fibrino específico que alteplasa, el cual en este aspecto es mejor que estreptoquinasa o reteplasa. Los niveles del plasminógeno y fibrinógeno sistémico caen del 5 al 15% en las primeras 6 horas después de 30 a 50 mg en relación al 40 ó 50% después de una dosis de alteplasa. El consumo de alfa-2 antiplasmina y del inhibidor de plasmina, así como el incremento del complejo antiplasmina - alfa - 2 plasmina es cuatro o cinco veces mayor con alteplasa que con tenecteplasa. La efectividad de este fibrinolítico de tercera generación en un bolo único de 5 a 10 segundos se explica por mayor fibrino especificidad y porque no induce el fenómeno de "secuestro del plasminógeno".¹⁷⁵ El estudio ASSENT-2¹⁰¹ demostró mejor flujo TIMI III con tenecteplasa en comparación con alteplasa y el ASSENT-3 estableció un sinergismo benéfico entre tenecteplasa y enoxaparina, al establecer la mortalidad más baja (5.4%) observada en un estudio de infarto agudo y TF.¹⁰³ El grupo que recibió heparina no fraccionada tuvo el menor porcentaje de complicaciones hemorrágicas y en todos existió un alto porcentaje (> 30%) de angioplastia o revascularización. El grupo tenecteplasa y heparina no fraccionada tuvo el mayor porcentaje de angioplastia urgente (14.4%, $p < 0.0001$).^{1,35}

4. Mecanismos de resistencia y retrombosis

La TF asociada al AAS puede considerarse como el avance más importante en el tratamiento del IMEST. Durante la fase aguda, esta combinación demostró preservar función ventricular y disminuir mortalidad.⁷¹ Sin embargo, como cualquier otra forma de tratamiento cardiovascular la TF tiene limitaciones. En la fase aguda se ha observado el fenómeno de resistencia, alto porcentaje de reoclusión (5 a 30%) y baja incidencia de flujo TIMI III (30 a 50%).⁷¹ Los dos principales mecanismos que pueden limitar la efectividad de la TF son la generación de trombina sistémica (enzima clave de la cascada de la coagulación) y la actividad plaquetaria en el sitio del daño vascular.⁷¹ No obstante, otros mecanismos deben ser considerados (*Tabla X*).⁷¹

5. Efectos procoagulantes

La TF no solamente activa el sistema fibrinolítico, también induce un estado de hipercoagula-

bilidad¹⁸⁴ a través de varios mecanismos (*Tabla XIII*).⁷¹ Esto tiene particular importancia en pacientes con infarto en quienes el fenómeno de reoclusión se mantiene como un reto. Marcadores de hipercoagulabilidad incluyen el inhibidor y la concentración de la masa del activador tisular del plasminógeno 1, fibrinógeno, factor XII, complejo trombina – antitrombina III, kaliceína, plasmina y dímero D. Al comparar estreptoquinasa, alteplasa y tratamiento convencional se demostró que el primero ejerce el mayor efecto procoagulante por un incremento relativo en la activación de trombina, (aumento del complejo trombina – antitrombina III) mayor y prolongada actividad de la kaliceína, niveles más altos de dímero D y una mayor reducción en el fibrinógeno con elevación persistente después de 48 horas.¹⁸⁴

En la trombosis coronaria aguda se activa la fase de contacto de la coagulación, la vía intrínseca de la coagulación, el sistema fibrinolítico intrínseco y plaquetas. El trombo coronario es rico en plaquetas y después de la TF se activan adhesión, actividad y agregabilidad plaquetaria. En este escenario a través de citometría de flujo se ha demostrado con reteplasa mayor agregación plaquetaria en comparación con alteplasa y mayor incremento de los receptores de expresión plaquetaria y moléculas – 1 de adhesión celular endotelial.¹⁸⁴

6. Interacciones farmacológicas

Se han reportado pocas interacciones lo cual puede atribuirse a una vida media relativamente corta y a la falta de desintegración metabólica enzimática. Aunque evidencia reciente sugiere que los nitratos pueden incrementar la depuración de alteplasa, disminuir la probabilidad de reperfusión y aumentar riesgo de reoclusión, esto no ha sido confirmado. El empleo concomitante de medicamentos que modifican la hemostasis como heparina no fraccionada, HBPM, IGPIIb/IIIa o cualquier otro anticoagulante o antiplaquetario, disminuyen la retrombosis pero incrementan exponencialmente la incidencia de complicaciones hemorrágicas, principalmente al combinarlos por el sinergismo inherente.¹⁸⁵

7. Contraindicaciones para terapia fibrinolítica

La hemorragia es el evento adverso más importante y frecuente en todos los estudios publicados. La hemorragia intracraneana, -la complicación más seria y temida- se observa principalmente en > 75 años con cualquier régimen fibrinolítico en porcentajes que no superan el 1%. La estreptoquinasa, aunque tiene una mayor respuesta antigénica, posee el menor índice de hemorragia intracraneana en comparación con fibrinolíticos fibrino específicos. Considerando que una complicación hemorrágica puede poner en peligro la vida, o inclusive ser mortal, es importante identificar contraindicaciones absolutas y relativas, las cuales aplican para cualquier régimen fibrinolítico (*Tabla XII*). Deben ser consideradas como contraindicaciones absolutas cirugías vasculares neurológicas, en aorta o médula espinal, por el territorio comprometido y lo complejo del acceso quirúrgico. En otras cirugías mayores se han considerado 10 días como una ventana prudente, sin embargo, siempre debe evaluarse el riesgo beneficio y qué tan accesible es el sitio

Tabla XIII. Heparina y terapia fibrinolítica.

	Clase I	Ila	Ilb	III	Evidencia
Heparina no fraccionada					
Alteplasa					
Dosis estándar					
Bolo 5,000 u/infusión 1,000 u/h	X				A
TTPa (no > 70 segundos)					
Dosis ajustada al peso					
Bolo 60 U/kg máximo 4,000	X				A
Infusión 12 U/kg máximo 1,000 u/h					
TTPa (50 a 70 segundos)					
Estreptoquinasa					
Dosis estándar					
Bolo 5,000 u/infusión 1,000 u/h		X			B
TTPa (no > 70 segundos)					
Dosis ajustada al peso					
Bolo 60 U/kg máximo 4,000		X			B
Infusión 12 U/kg máximo 1,000 u/h					
TTPa (50 a 70 segundos)					
Tenecteplasa					
Dosis ajustada al peso					
Bolo 60 U/kg máximo 4,000	X				A
Infusión 12 U/Kg. máximo 1000 u/h					
TTPa (50 a 70 segundos)					
Heparina de bajo peso molecular					
Tenecteplasa					
Dosis por kilogramo de peso					
Enoxaparina bolo de 30 mg seguido de 1 mg/kg c/12 horas/7 días	X				A
Estreptoquinasa					
Dosis por kilogramo de peso					
Enoxaparina bolo de 30 mg seguido de 1 mg/kg c/12 horas/7 días	X				A
Alteplasa					
Dosis por kilogramo de peso					
Enoxaparina bolo de 30 mg seguido de 1 mg/kg c/12 horas/7 días			X		C

TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado

quirúrgico para el control de la posible hemorragia. Las contraindicaciones relativas, a pesar de ser el resultado innegable de recomendaciones históricas sin ningún apoyo científico, sólo han contribuido en parte a la subutilización de la TF.^{133,186}

Al evaluar el impacto de la TF sobre mortalidad y hemorragia intracraneal en dos grupos en los que se consideró que fue sobre o subutilizada, se observó que la TF se utilizó en el 13% de aquellos que no reunían criterios o que tenían alguna contraindicación (sobreutilización). La reperfusión farmacológica se utilizó en el 14% del grupo sin contraindicaciones (subutilización). En los dos grupos la TF se asoció con menor mortalidad, aun en pacientes con enfermedad vascular cerebral previa. No se observó incremento en el riesgo relativo de hemorragia intracraneal hospitalaria (RR 50.327, 95% IC: 0.031 a 1.810, p NS).¹⁸⁷

En la década de los años noventa existe suficiente evidencia que demuestra el beneficio de la TF por lo que sus indicaciones se han ampliado y en los últimos años un número mayor recibe esta estrategia de reperfusión. Sin embargo, todavía se sostiene un número importante de contraindicaciones, (*Tabla XIV*) considerando la accesibilidad cada vez mayor de ICP en pacientes de alto riesgo para complicaciones hemorrágicas, es poco probable por el riesgo inherente de complicaciones hemorrágicas que en el futuro alguna de estas contraindicaciones desaparezca.

8. Tratamiento de complicaciones hemorrágicas

Se debe neutralizar la plasmina y reponer los sustratos del plasminógeno hemostáticamente activos, como fibrinógeno, factor V, factor VIII y plaquetas. Para neutralizar la plasmina se debe infundir inhibidores naturales como plasma fres-

co congelado. Al proveer inhibidores de la plasmina y del plasma, se reponen proteínas hemostáticamente activas que son degradadas por la plasmina, como fibrinógeno, factor V y factor VIII. Se recomienda iniciar con 4 unidades de plasma fresco congelado y titular la dosis subsiguiente para mantener niveles de fibrinógeno por lo menos en 100 mg%. Es importante establecer que la TF no es la única responsable de esta complicación y generalmente se requiere un daño reciente en la pared del vaso. Únicamente cuando existe la percepción de que el riesgo de la hemorragia supera al beneficio de la TF se deben minimizar sus efectos.¹⁸⁸

G) Tratamiento adjunto

Existe suficiente evidencia obtenida a través de grandes estudios multicéntricos, bien diseñados, aleatorios, con cientos de miles de pacientes, que demuestran que el éxito real de la TF no depende únicamente de lograr reperfusión de la arteria responsable del infarto, sino de una estrategia combinada que permita rescatar el mayor porcentaje de miocardio en riesgo, evitar fenómenos de retrombosis, modular la disfunción endotelial y reducir la disfunción parasimpática y la remodelación del ventrículo izquierdo.^{59,65,76,80-96,99-105}

1. Tiempo como tratamiento adjunto

Nivel de evidencia I C

Cuando la TF se realiza dentro de los primeros 60 a 90 minutos se puede lograr una disminución de la mortalidad hasta de un 50% y por cada hora más temprana que se inicie, es posible disminuir la mortalidad total hasta en un 2%, lo que podría traducir 20 pacientes salvados por cada 1,000 enfermos. Esta evidencia y otras sugieren la necesidad de reconocer el tiempo como tratamiento adjunto e implementar estrategias

Tabla XIV. Nomograma de heparina.

TTPa	Bolo heparina	Suspender infusión	mL/hora	Nuevo TTPa
< 40	3,000	No	Aumentar 2 mL	12 horas
40-49	0	No	Aumentar 1 mL	6 horas
50-70	0	No	0	24 horas
71-85	0	No	disminuir 1 mL	12-24 horas
86-100	0	30 minutos	Disminuir 2 mL	6 horas
101-150	0	60 minutos	Disminuir 3 mL	6 horas
> 150	0	60 minutos	Disminuir 6 mL	6 horas

Heparina 12,000 unidades en 240 mL iniciar a razón de 20 mL por hora; TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado

en los servicios de urgencias para establecer el diagnóstico, estratificar el área de miocardio en riesgo y decidir el empleo de TF en un tiempo menor de 30 minutos después de su ingreso.^{79,106,133,189}

2. *Ácido acetilsalicílico*

Nivel de evidencia I A

La TF asociada AAS₂ puede considerarse como el avance más importante en el tratamiento del infarto con elevación del ST-T. Durante la fase aguda, esta combinación demostró preservar función ventricular y disminuir mortalidad. Cuando se comparó con placebo, el sinergismo entre AAS y heparina no fraccionada disminuyó la mortalidad en un 23%. Cuando a esta estrategia se agregó estreptoquinasa, la mortalidad se redujo en 42%.^{59,71} El impacto de la TF que incluye un antiadhesivo plaquetario, antitrombínico indirecto y un fibrinolítico fue similar para infartos anteriores e inferiores.^{71,97} A partir del estudio ISIS-2⁵⁹ la dosis de carga de 300 mg o 150 mg seguido de 62 a 162 mg cada 24 horas se ha utilizado como tratamiento adjunto en más de 300,000 pacientes llevados a TF.^{59,65,85-96,98-105}

El AAS inhibe indirectamente la activación plaquetaria al inactivar en forma irreversible la enzima ciclooxigenasa y detener producción de tromboxano A₂ y agregación plaquetaria. Estudios de fase III demostraron que el AAS sólo o combinado con estreptoquinasa disminuye mortalidad y reinfarto no fatal en 1%, sin incrementar el riesgo de complicaciones hemorrágicas. En pacientes con enfermedad vascular reduce eventos adversos como infarto, accidente cerebral y muerte cardiovascular. Meta-análisis recientes sugieren que independientemente del fibrinolítico utilizado y del éxito o fracaso terapéutico, el AAS disminuyó isquemia recurrente (56%), reoclusión angiografía (39%), reinfarto (25%), accidente vascular cerebral (25%) y muerte cardiovascular (15%). Este antiadhesivo plaquetario por su bajo costo, fácil administración, mínimos efectos secundarios y el beneficio demostrado como prevención secundaria durante la fase aguda y en el seguimiento, puede considerarse como el medicamento más importante y completo en el tratamiento del IMEST. Sin embargo, a pesar de su efectividad como prevención primaria,¹⁹⁰ secundaria,¹⁹¹ y en el infarto agudo,⁵⁹ en un grupo imposible de identificar clínicamente, existe fracaso terapéutico expresado por eventos isquémicos recurrentes. Esto

puede atribuirse a los siguientes factores: a) débil inhibición plaquetaria; b) no evita la adhesión plaquetaria inicial en la lesión endotelial, c) no impide que el fibrinógeno se adhiera a su receptor, d) no evita la inhibición de la síntesis de prostaciclina; f) por su baja actividad plaquetaria, las catecolaminas pueden atenuar su efecto; g) no inhibe agregación plaquetaria en áreas de alta fricción y estenosis (lesiones críticas); h) falta de respuesta (recurrencia 30 a 40%) y resistencia (a 7 días, el 10% puede no tener ningún efecto); i) cualquier dosis puede causar gastritis o hemorragia; y j) posible interacción adversa con otros medicamentos, como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.⁷¹

3. *Clopidogrel*

Nivel de evidencia IB

Las tienopiridinas son un grupo de antiadhesivos plaquetarios que inhiben la función plaquetaria al interferir con la activación inducida por el difosfato de adenosina.¹⁹² La combinación de AAS y ticlopidina ha demostrado disminuir el porcentaje de retrombosis posterior a la colocación de una malla endovascular coronaria. La principal limitación de la ticlopidina bajo estas condiciones, es el tiempo tan prolongado que requiere para alcanzar su máxima actividad (7 días).¹⁹³ El clopidogrel es una nueva tienopiridina con mejor perfil farmacológico y menos efectos adversos.^{194,195} Su mecanismo de acción consiste en bloquear la activación plaquetaria a través del difosfato de adenosina, al inhibir en forma selectiva e irreversible la unión de este agonista con su receptor plaquetario, afectando la activación dependiente del difosfato de adenosina al nivel de los IGPIIb/IIIa, principales receptores del fibrinógeno en la superficie plaquetaria. Dos horas después de administrar 75 mg por vía oral, se metaboliza en el hígado dando lugar a una inhibición selectiva de la agregación plaquetaria mediada por el difosfato de adenosina.^{196,197} Su principal ventaja farmacocinética consiste en alcanzar el 80% de su máxima actividad noventa minutos después de administrar una dosis oral de 300 mg y este efecto es posible extenderlo como una efectiva prevención secundaria.⁷¹

La evidencia experimental,¹⁹⁸ y clínica,¹⁹⁹ sugiere que al combinar la dosis de carga de AAS (325 mg) y clopidogrel el sinergismo mediado por un antagonismo simultáneo sobre el tromboxano A₂ y el difosfato de adenosina establece un importante efecto antitrombótico sostenido por im-

portante disminución de la actividad plaquetaria y de la fibrina.⁷¹ Esto sugiere que la dosis de carga de estos antiadhesivos plaquetarios, podría atenuar los mecanismos de retrombosis y mejorar la perfusión en pacientes llevados a TF. Como ventaja adicional, esta asociación podría mejorar los resultados de una ICP temprana²⁰⁰ y ofrecer una prevención secundaria más efectiva.¹⁹² Los resultados del estudio multicéntrico CLARITY^{200a} sugieren que el empleo de la dosis de carga de 300 mg ofrece una mejor perfusión coronaria en comparación al sólo uso de AAS. Los resultados de este estudio aunque no ofrecen ninguna evidencia de seguridad en > 75 años, raza latina e infusión de alteplasa en 60 minutos, sí demuestran que la incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores en la fase aguda y a 30 días fue aceptable. No existe una clara explicación para establecer porqué los enfermos que recibieron estreptoquinasa y heparina no fraccionada tuvieron el mayor efecto benéfico (reducción en % RM 44 y 42 respectivamente) y queda como una interrogante sin contestar si una dosis de carga de clopidogrel mayor podría tener implicaciones favorables o desfavorables en la evolución de estos pacientes. Aunque no fue un estudio de mortalidad, en la fase hospitalaria en ambos grupos se observó una incidencia de mortalidad muy baja (2.6% y 2.2%). A 30 días se observó un mayor beneficio en el grupo que recibió clopidogrel (14.1% vs 11.6%, RM 0.80, IC 95%, 0.65 a 0.97, p = 0.03) en términos de mortalidad. La evidencia de este estudio sugiere que este antiadhesivo plaquetario en IMEST mejora la perfusión epicárdica y reduce la incidencia de isquemia recurrente.

4. Heparina no fraccionada

Hipótesis de la trombina

La fibrinólisis y la trombosis son un proceso simultáneo y dinámico, en donde diferentes factores derivados de la TF pueden amplificar el fenómeno de retrombosis. El trombo mural residual con trombina ligada a la fibrina induce mayor formación de fibrina y es un estímulo potente para la activar la agregación plaquetaria. Hasta el momento, no existe evidencia que demuestre que los antiadhesivos plaquetarios en monoterapia o combinados inhiban este mecanismo. Además, la TF genera plasmina, un procoagulante por activación de los factores V y Va, el cual acelera la formación de trombina a través del complejo protrombinasa. Por otra parte, los

dos fibrinolíticos más utilizados (estreptoquinasa y alteplasa) pueden inducir activación plaquetaria y específicamente, la estreptoquinasa genera anticuerpos anti-estreptoquinasa que estimulan la agregación plaquetaria. Para que la TF tenga éxito, se requiere que el balance entre los fenómenos dinámicos de lisis y retrombosis se incline a favor de la lisis.⁷¹

En el infarto con elevación del ST, la utilidad de la heparina no fraccionada como tratamiento adyunto a la TF para mantener permeabilidad de la arteria es controvertida.²⁰¹ Evidencia angiográfica (90 minutos) sugiere que la administración de heparina no fraccionada posterior a estreptoquinasa o alteplasa, no ofrece ningún beneficio.^{201,202} Sin embargo, otros estudios demuestran que mejora el flujo coronario.²⁰³ Las limitaciones de la heparina no fraccionada son: a) no actúa sobre la trombina ligada a la fibrina; b) el factor Xa en el complejo protrombinasa se encuentra protegido por el complejo heparina-antitrombina III; c) se neutraliza a través del factor 4 plaquetario; d) el monómero fibrina II inhibe el complejo heparina-antitrombina III; e) fenómeno de reactivación, activado al suspender la infusión y al desaparecer el efecto terapéutico. Clínicamente se expresa por incremento de eventos cardiovasculares adversos (isquemia recurrente, infarto y revascularización urgente; y f) riesgo de complicaciones hemorrágicas y g.) requiere monitorizar el TTPa (*Tabla XIV*).¹ Las ventajas son: a) bajo costo; b) efectivo antídoto; c) al suspender la infusión el efecto terapéutico se limita en poco tiempo. Durante la TF se genera trombina la cual activa plaquetas e induce vasoconstricción coronaria.²⁰⁴ La producción de trombina y la actividad plaquetaria incrementan la formación de protrombina,^{205,206} lo cual aumenta 300,000 veces la actividad de la trombina. La trombina inducida por la TF, establece un estado altamente protrombótico que condiciona fracaso terapéutico mediado por fenómenos de retrombosis y reoclusión. Hipotéticamente un inhibidor directo o indirecto de trombina podría tener mayor efectividad si se administra antes de la TF.

Heparina no fraccionada y alteplasa

Nivel de evidencia I A

Aunque la heparina no induce una lisis más rápida del trombo, cuando se utiliza con fibrinolíticos fibrino específicos parece existir mejor permeabilidad coronaria.^{207,208} Con estos fibrinolíticos se puede utilizar la dosis estándar^{65,91,94,99} o redu-

cida^{102,103} en forma concomitante y durante las siguientes 24 ó 48 horas manteniendo un TTPa terapéutico, el cual se debe monitorizar cada 3, 6, 12 y 24 horas o de acuerdo al TTPa (*Tabla XIV*). En esta tabla se observan algunas recomendaciones para el manejo de la infusión de heparina cuando se utiliza la dosis ajustada al peso.¹⁰² Aunque ningún estudio aleatorizado controlado ha demostrado la superioridad del régimen estándar o reducido en términos de reoclusión o complicaciones hemorrágicas, evidencias recientes sugieren que el monitoreo frecuente del TTPa y dosis ajustada al peso de heparina pueden disminuir el riesgo de complicaciones hemorrágicas fuera del sistema nervioso central.^{102,209} Además, un TTPa > 70 segundos parece asociarse con mayor mortalidad, recurrencia y complicaciones hemorrágicas.^{210,211} El único estudio multicéntrico que ha utilizado la dosis ajustada al peso de heparina no fraccionada ha sido el ASSENT-3 observando un

menor índice de complicaciones hemorrágicas en relación al grupo con HBPM.¹⁰³

Heparina no fraccionada y estreptoquinasa

Nivel de evidencia IIa B

Aunque angiográficamente no parece existir mejor perfusión coronaria cuando se asocia heparina no fraccionada a este fibrinolítico, no hay evidencia moderna a favor ni en contra para utilizar heparina no fraccionada con cualquier régimen de estreptoquinasa.^{71,104,209} Si consideramos la hipótesis de la trombina,¹⁰⁴ la actividad plaquetaria en el sitio del daño vascular, así como la actividad del sistema fibrinolítico y el estado protrombótico inherente al fibrinolítico, el empleo de heparina podría justificarse. El estudio HERO 2¹⁰⁴ intentó revalidar la hipótesis de la trombina al iniciar con un bolo e infusión de heparina no fraccionada o bivalirudina antes del régimen estándar de estreptoquinasa. El objetivo primario fue mortalidad a 30 días y el secundario incluyó reinfarto y complicaciones hemorrágicas. Las características basales de los dos grupos fueron similares en relación a la localización del infarto, Killip y Kimbal I y II (96% vs 96%) e inicio de los síntomas en las primeras 4 horas (70% en los dos grupos). La mortalidad en ambos no tuvo diferencia estadísticamente significativa, ($p = 0.85$) pero en el grupo bivalirudina existió reducción de eventos adversos ($p = 0.001$). Este beneficio se obtuvo a expensas de un incremento de hemorragias graves, (no intracraneal) (1% vs 0.5%, $p = 0.07$) moderadas, (1.4% vs 1.1%, ($p = 0.05$) y menores ($p < 0.0001$). Sin embargo, no hubo diferencia en relación con el número de transfusiones (1% vs 1%). El bajo índice de hemorragia intracraneal (0.4% vs 0.6%) podría estar en relación con el empleo de estreptoquinasa y la inclusión de grupos de bajo riesgo. Aunque este estudio probó que el uso de un inhibidor directo de trombina disminuye eventos cardiovasculares en infarto agudo con elevación del ST de bajo riesgo, falló en disminuir mortalidad. La falta de un grupo control con y sin heparina no fraccionada, impidió revalidar la hipótesis de la trombina. La interrogante relacionada con la utilidad de la heparina no fraccionada asociada a estreptoquinasa continúa.⁷¹

Heparina no fraccionada y tenecteplasa

Nivel de evidencia I A

En los estudios ASSENT-2³² y ASSENT-3, se demostró en términos de seguridad que el empleo

Tabla XV. Tratamiento adjunto en infarto con elevación del ST y terapia fibrinolítica.

	Clase I	Ila	Ilb	III	Evidencia
Tiempo	X				C
Antiplaquetarios					
Ácido acetilsalicílico	X				A
Clopidogrel	X				B
Nitratos					
No complicado			X		C
Anterior con disfunción ventricular	X				C
Isquemia persistente o recurrente	X				C
Hipertensión arterial sistémica	X				C
Choque, hipotensión o extensión al ventrículo derecho				X	C
Bloqueadores Beta					
No complicado			X		A
Arritmias	X				A
Isquemia persistente			X		A
Isquemia recurrente			X		A
Disfunción ventricular moderada			X		B
Choque, hipotensión o extensión al ventrículo derecho				X	C
IECA					
No complicado (primeras 24 horas)	X				A
Disfunción ventricular moderada, FE < 40%, diabetes mellitus e hipertensión	X				A
Sin disfunción ventricular y FE > 40 %		X			B
Inhibidores de los canales del calcio					
Tienopiridinas de acción rápida				X	B
No complicado con FE > 40% y arritmias				X	B
Arritmias ventriculares					
Lidocaína				X	B
Sulfato de magnesio			X		A

IECA: Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina; FE: Fracción de expulsión

de una dosis completa de tenecteplasa asociada a la dosis ajustada al peso de heparina no fraccionada tuvo menor índice de complicaciones hemorrágicas (2.2% vs 4.7%) y transfusiones (2.3% vs 4.7%).³⁵ Estos resultados apoyaron indirectamente el uso de este régimen con monitoreo temprano del TTPa. Aunque entre enoxaparina y la dosis reducida no existió diferencia en el porcentaje de hemorragia intracraneal, sí se observó menor incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores y menores para la heparina no fraccionada. A pesar de que en el grupo con enoxaparina se observó la menor incidencia de isquemia recurrente y del fácil empleo de la HBPM, aún debe revalidarse si la enoxaparina debe reemplazar a la dosis ajustada de heparina no fraccionada.¹⁰³

5. Heparina de bajo peso molecular

Como profilaxis en trombosis venosa profunda, la HBPM es una eficaz alternativa a la heparina no fraccionada y en IMEST ha disminuido el porcentaje de trombosis en el ventrículo izquierdo. En el contexto de una enfermedad coronaria inestable, dalteparina cada 12 horas con AAS, disminuyó más del 50% el riesgo de muerte o infarto cuando se comparó con AAS. En pacientes con enfermedad coronaria aguda inestable, la HBPM ha demostrado por los menos tener la misma efectividad que la heparina no fraccionada.²¹² Comparada con heparina no fraccionada, la de bajo peso molecular tiene las siguientes ventajas: a) vida media más prolongada; b) mayor y más predecible biodisponibilidad; c) no requiere laboratorio para monitorizar efectividad, ni bomba de infusión continua.⁷¹ Las potenciales desventajas son: a) en presencia de disfunción ventricular grave y bajo gasto renal la vida media se alarga; b) antídoto parcial, el sulfato de protamina sólo inactiva el 60% de los anti Xa; c) mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas; d) se desconoce el nivel óptimo de anticoagulación en > 75 años, con insuficiencia renal, obesidad co-mórbida y durante ICP.²¹³

Heparina de bajo peso molecular y tenecteplasa

Nivel de evidencia I A

El empleo de enoxaparina como tratamiento adjunto con este fibrinolítico de tercera generación deriva de los resultados del estudio ASSENT-3. El empleo de un bolo de 30 mg seguido inmediatamente por la primera dosis subcutánea de 1 mg por kilogramo de peso cada 12 ho-

ras hasta el alta hospitalaria o al 7º día sin pasar de 100 mg demostró un efecto benéfico en términos de seguridad y menores eventos adversos cardiovasculares¹⁰³ (Tabla XIII). Aunque el porcentaje de revascularización temprana fue alto, la combinación de tenecteplasa con enoxaparina disminuyó la frecuencia de isquemia recurrente. Esto podría atribuirse a una reperfusión más fina a través de las características farmacológicas de esta HBPM y a que la terapéutica antitrombótica prolongada (7 días) es mejor que una corta, (24 a 48 horas)²¹³ a expensas de un incremento en la tendencia hemorrágica. Por su fácil administración ambos medicamentos emergen como una atractiva alternativa de reperfusión farmacológica.¹⁰³

Heparina de bajo peso molecular y estreptoquinasa

Nivel de evidencia I A

Al asociar HBPM como tratamiento adjunto a estreptoquinasa, se ha observado disminución de reinfarto y angina y rápida elevación y actividad del antifactor Xa.^{71,214,215} Al utilizar dalteparina se obtiene un mejor flujo angiográfico, sin embargo, 24 a 72 horas posteriores a la suspensión, existe evidencia que sugiere reactivación de la trombosis, isquemia recurrente y reinfarto. No existió diferencia en ambos grupos en relación a revascularización o muerte. La HBPM fue bien tolerada y el evento adverso más frecuente fue equimosis en los sitios de punción.²¹⁶ El AMI-SK¹⁰⁵ estudio de fase II evaluó la combinación del régimen estándar de estreptoquinasa más enoxaparina (bolo de 30 mg y 1 mg/kg/d/3 a 8 días vs o placebo) a través del flujo TIMI 3 al 8avo día, (rango 5 a 10 días) la resolución del ST y eventos adversos, (isquemia recurrente, reinfarto y fallecimiento). La media de duración del tratamiento fue de 5 días. La resolución del segmento ST a 90 (p = 0.01) y 180 minutos (p = 0.004) fue favorable para enoxaparina. En este grupo se obtuvo un mejor flujo TIMI 3 (70%) en comparación a placebo (58%, p = 0.004). Al analizar la combinación de TIMI 2 y 3 el resultado fue similar (88% vs 72%, p = 0.001). Enoxaparina también disminuyó a 30 días eventos cardiovasculares adversos, (13% vs 21%, p = 0.03). Aunque hubo mayor tendencia para complicaciones hemorrágicas en el grupo enoxaparina, (4.8% vs 2.5%, p 0.02) no hubo diferencia estadísticamente significativa. La estreptoquinasa pudo influir en el mínimo porcentaje de hemo-

rragia intracraneana observado (0% vs 1.3%, p NS). Aunque el estudio tiene limitaciones como el tiempo tan prolongado para realizar la angiografía coronaria, esta estrategia podría ser una alternativa. Es necesario esperar estudios de fase III con una mayor muestra para establecer conclusiones finales.⁷¹

Heparina de bajo peso molecular y alteplasa

Nivel de evidencia I C

Este fibrinolítico ha demostrado históricamente con diferentes regímenes, ventanas terapéuticas y dosis de heparina ser una alternativa terapéutica efectiva en el tratamiento del IMEST^{65,85,88,89,91,92-94,96,98-102} y en la era moderna ha sido el régimen de referencia para comparar los fibrinolíticos de tercera generación.^{100,102} Estas nuevas alternativas excluyeron a este fibrinolítico del escenario clínico que permitiera establecer la seguridad y efectividad de alteplasa asociada a HBPM. Aunque no existe evidencia a favor, tampoco hay fundamentos para no utilizar HBPM con este fibrinolítico. El estudio TIMI 28 trata de identificar la seguridad y efectividad de enoxaparina con cualquier régimen fibrinolítico, por lo que los resultados ofrecerán evidencia que permita establecer el papel de enoxaparina con alteplasa.

6. Nitratos

Reducen la demanda de oxígeno y la tensión de la pared al disminuir la precarga y postcarga del ventrículo izquierdo. En forma indirecta mejoran la perfusión del área de miocardio en riesgo, al inducir la producción de óxido nítrico, mejoran la disfunción endotelial (vasoespasma), dilatan la circulación colateral (si existe) y disminuyen la presión diastólica final del ventrículo izquierdo.¹³² Pueden tener serios efectos colaterales como taquicardia y estados hiperdinámicos reflejos, que en forma secundaria disminuyen la perfusión diastólica. En presencia de una obstrucción coronaria crítica un estado de hipotensión secundario puede disminuir la presión de perfusión miocárdica.¹³² En pacientes con IMEST considerados para estreptoquinasa deben evitarse antes de iniciar el fibrinolítico ya que el efecto sinérgico puede expresarse por un estado de hipotensión grave.¹⁶⁹

En la *Tabla XI* se observan los niveles de evidencia en diferentes escenarios clínicos de un IMEST. Si no existe ninguna contraindicación como hipotensión, choque o extensión al ven-

trículo derecho en donde el riesgo supere al beneficio, estos medicamentos han demostrado en meta-análisis reducir la mortalidad.⁵⁴ Sin embargo, en el estudio GISSI-3⁵⁶ no se observó ningún beneficio en mortalidad con el uso rutinario por vía endovenosa. Cuando se utilizó un mononitrato por vía oral o molsidomina, un nuevo donador del óxido nítrico, tampoco existió ningún beneficio.^{55,217} Por lo tanto, el uso rutinario en IMEST de bajo riesgo podría no ser recomendado. Sin embargo considerando que en la fase aguda de un SCA existe la posibilidad de una ruptura de placa múltiple en el sistema coronario (30 a 40%) deben utilizarse en esta fase por el beneficio que podrían ofrecer al estimular la producción de óxido nítrico, atenuar la disfunción endotelial y reducir eventos adversos por vasoconstricción.

7. Bloqueadores beta

Su principal efecto consiste en modular la hiperactividad simpática inducida por la disfunción parasimpática para retomar la variabilidad de la frecuencia cardíaca, que en el momento actual debe considerarse como el principal mecanismo que atenúa la génesis de arritmias ventriculares graves.²²¹ Por su efecto sobre el nodo AV disminuyen el consumo de oxígeno lo que permite limitar la extensión y disminuir isquemia recurrente y mortalidad.^{24,222,223} Aunque su utilidad por vía endovenosa ha sido claramente demostrada, en nuestro medio sólo contamos con preparados por vía oral los cuales podrían ser suficientes. Deben utilizarse en la fase aguda cuando no existan contraindicaciones como bradicardia, bloqueo AV, hipotensión, edema pulmonar (por disfunción sistólica), e historia de broncoespasmo^{61,132} (*Tabla XV*).

Antes de la TF todos los estudios realizados con bloqueadores beta por vía endovenosa en IMEST, demostraron a 7 días reducción absoluta de la mortalidad (4.3% a 3.7%) o seis vidas salvadas por 1,000 pacientes tratados.²²⁵ En la era de la TF aunque dos estudios aleatorizados identificaron un menor número de eventos no fue posible establecer una conclusión final.^{226,227}

Un subestudio del GUSTO-I que evaluó el uso de atenolol y una revisión sistematizada, no apoyaron el uso rutinario de los bloqueadores beta por vía endovenosa.^{228,229} En la práctica el paciente ideal para bloqueadores beta es < 60 años, con manifestaciones de hiperactividad simpática como taquicardia y cifras de TA en

límites superiores o hipertensión leve, sin patología crónica preexistente, adecuada superficie corporal y FE lo más cercano posible a lo normal. Es importante enfatizar que en todo paciente con taquicardia antes de iniciar este tratamiento se debe descartar hipovolemia o disfunción ventricular sistólica. Pueden utilizarse en cualquier forma de disfunción diastólica. Desafortunadamente este grupo de pacientes no es frecuente y la gran mayoría tienen dentro de su sustrato clínico una o más contraindicaciones para su empleo.

8. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Deben utilizarse en la fase temprana de un IMEST cuando exista disfunción ventricular o se demuestre una fracción de expulsión anormal. Tres importantes estudios multicéntricos demostraron que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) disminuyen la mortalidad.^{55,217,230} El estudio CONSENSUS II²³¹ no pudo reproducir estos resultados al utilizar la vía endovenosa, sin embargo, una revisión sistematizada estableció que los IECA son seguros y bien tolerados. A 30 días logran disminuir (pequeña pero significativa) la mortalidad, obteniendo el mayor beneficio en la primera semana. Actualmente hay suficiente evidencia para iniciar un IECA en las primeras 24 horas si no hay contraindicaciones.²³² Sin embargo, su utilidad en grupos de bajo riesgo e infarto inferior no es clara.

9. Inhibidores de los canales lentos del calcio

Teóricamente ofrecen beneficios al disminuir la demanda de oxígeno, inducir vasodilatación y proteger miocardio en riesgo al evitar el ingreso excesivo del calcio al interior de la célula isquémica. Estos resultados teóricos promisorios experimentales no se han podido reproducir en estudios clínicos.²³³ Un meta-análisis falló en demostrar que estos inhibidores mejoran la mortalidad y sugiere que las dihidropiridinas de acción rápida tuvieron estrecha relación con taquicardia, riesgo de muerte y reinfarto.²³⁴ Con los inhibidores que actúan sobre el nodo AV se observó menor riesgo de infarto (20%), pero no mejoraron la mortalidad y cuando existió mala fracción de expulsión el riesgo de insuficiencia cardíaca fue mayor.²³⁵ Los eventos adversos se observan con mayor frecuencia con dihidropiridinas de acción rápida por hiperreactividad simpática secundaria, directamente responsable del efecto proisquémico, inotrópico negati-

vo y arritmogénico. También deben considerarse otros efectos como vasodilatación y el efecto prohemorrágico.²³⁵ Por lo anterior, en el momento actual no existe ninguna evidencia que apoye el empleo de los antagonistas del calcio en la fase aguda de un IMEST. Sin embargo en casos en donde existe una clara contraindicación para el empleo de bloqueadores beta, los inhibidores de los canales del calcio con acción sobre el nodo AV (verapamilo o diltiazem) podrían ser considerados.¹³²

10. Lidocaína

En el sustrato de un IMEST la génesis de cualquier arritmia ventricular o supraventricular dependerá principalmente del fenómeno isquémico. Para atenuar la incidencia de arritmias en la fase aguda se requiere de una rápida estrategia combinada de reperfusión, antitrombótica y antiisquemia, para que a través de diferentes mecanismos se intente proteger miocardio en riesgo atenuando la isquemia o limitando el frente de necrosis subendocárdico, que en la fase aguda son determinantes en la génesis de arritmias mortales.¹³² En IMEST durante los primeros minutos por extrasístoles ventriculares frecuentes con o sin fenómeno de R/T y el riesgo de fibrilación ventricular es frecuente el empleo de lidocaína profiláctica. Sin embargo, debe tenerse precaución con este antiarrítmico, ya que una evidencia sistematizada sugiere incremento en la mortalidad.²³⁶ Por lo tanto, para evitar una arritmia ventricular se requiere de una reperfusión rápida temprana y sostenida de la arteria relacionada con miocardio en riesgo, reservando el empleo de infusiones de lidocaína para un selecto grupo de alto riesgo con taquicardia o fibrilación ventricular recidivante y sin evidencia de isquemia recurrente o extensión del infarto.¹³²

11. Sulfato de magnesio

Estudios de meta-análisis sugirieron un efecto benéfico en la fase aguda de un IMEST,^{237,238} sin embargo, el ISIS-4⁵⁵ no apoyó estos resultados, lo que se ha atribuido a una dosis subóptima. El estudio MAGIC tampoco confirmó la utilidad de este medicamento.²³⁹

H) Recomendaciones prácticas

Aunque la selección del fibrinolítico tiene una importancia marginal en relación con la necesidad de iniciar la reperfusión farmacológica tan rápido como sea posible, deben considerarse algunos principios.

- Se recomienda alteplasa o tenecteplasa en pacientes previamente tratados con estreptoquinasa, ya que aunque pueden recibir con seguridad una nueva infusión durante los primeros 10 días, la presencia de anticuerpos puede neutralizar su efecto fibrinolítico.
- El régimen estándar de estreptoquinasa podría ser el de elección en grupos de riesgo alto para hemorragia intracraneal.
- Es preferible utilizar alteplasa o tenecteplasa en < 60 años dentro de las primeras dos horas del inicio de los síntomas, en Killip y Kimball 1 ó 2, con área extensa de miocardio en riesgo y sin accesibilidad a ICP.
- La ICP es la estrategia de reperfusión en presencia de grave disfunción ventricular, sin embargo, si no existe esta posibilidad y aunque la evidencia es limitada, el régimen estándar de estreptoquinasa podría ofrecer algún beneficio.
- En pacientes con cirugía de derivación aortocoronaria previa e IMEST, el mayor beneficio pudiera obtenerse con un fibrino específico más potente como alteplasa.
- En presencia de cifras de TA en límites inferiores por condiciones clínicas (Bezold-Jarisch o hipovolemia) o uso excesivo de analgésicos, vasodilatadores o diuréticos es preferible utilizar alteplasa o tenecteplasa.
- La asociación de una carga de clopidogrel (300 mg) y AAS (150 mg a 350 mg) podría lograr una mejor perfusión epicárdica, sin embargo, se requiere mayor evidencia en pacientes latinoamericanos.

VI. Estrategias de reperfusión mecánica

A) Introducción

La reperfusión temprana durante el IMEST ha demostrado reducir la mortalidad y preservar la función ventricular cuando se lleva a cabo en las primeras horas de la evolución del mismo. Sin embargo, un número importante de pacientes no logran ser reperfundidos, o no son elegibles para tratamientos fibrinolíticos, o bien, sufren reoclusión de la arteria responsable del infarto. Sin embargo, las estrategias de reperfusión farmacológica no logran esta meta en una proporción importante de pacientes²⁴⁰ y muchos de ellos se presentan con más de 12 horas de evolución de los síntomas²⁴¹ y por ello no alcanzan los criterios para ser incluidos en protocolos fibrinolíticos. Además, alrededor del 10% de los pacientes, sufren una reoclusión temprana de la

arteria que ya se había reperfundido²⁴⁰ y otros tantos no pueden ser sometidos a intervención coronaria percutánea primaria debido a la falta de recursos tecnológicos que prevalece aún en las sociedades más industrializadas. De tal manera que un número importante de pacientes quedan con la arteria responsable del infarto ocluida.

Nomenclatura de las variedades de angioplastia en infarto agudo del miocardio:

La variedad en la nomenclatura que se maneja en la angioplastia coronaria para el infarto agudo del miocardio ha generado confusión y dificultad para extrapolar los datos provenientes de los estudios clínicos.^{242,243} Es imperativo para el intervencionista familiarizarse con esta terminología.

1. Angioplastia primaria o directa: es aquella que se lleva a cabo en el paciente que no ha recibido fibrinolíticos intravenosos para el manejo de su infarto agudo.
2. Angioplastia facilitada: es aquella que va precedida de la administración de: a) Inhibidores de glicoproteína IIb/III, b) Dosis reducidas al 50% de fibrinolíticos, c) la combinación de ambos o d) dosis totales de fibrinólisis, la cual es realizada en las primeras 12 hs de evolución del IMEST.
3. Angioplastia inmediata posttrombólisis: es la que se lleva a cabo en las primeras horas después de haber recibido tratamiento trombolítico.
4. Angioplastia de rescate: es cuando el paciente es llevado a angioplastia porque no hay evidencia de reperfusión con el trombolítico intravenosos y existen datos de inestabilidad hemodinámica.
5. Angioplastia diferida posttrombólisis: es la que se realiza después de 24 a 36 horas posteriores a la administración del trombolítico, exista o no evidencia de isquemia residual.
6. Angioplastia electiva "guiada por isquemia: se lleva a cabo antes del alta hospitalaria, solamente cuando el paciente tiene evidencia objetiva de isquemia residual, espontánea o inducida.
7. Angioplastia tardía: se lleva a cabo más de una semana y menos de un mes después del evento agudo, en pacientes que no tienen isquemia residual. Existe mucha información en la literatura acerca de cada una de estas

variedades y debe de tomarse en cuenta esta clasificación cuando se quieran extrapolar los resultados ya que, indudablemente, éstos son diferentes entre sí.

B) Angioplastia primaria

Es definida como la angioplastia (ACTP) realizada dentro de las primeras 12 horas de evolución del IMEST y que no va precedida de la administración de fibrinólisis o de algún inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa. Es considerada como la estrategia "ideal" de reperusión, siempre y cuando pueda ser llevada a cabo en los siguientes 90 minutos del primer contacto médico con el paciente. Es de suma importancia recalcar que se requiere de un equipo de cardiólogos intervencionistas experimentados y de todo un sistema logístico entre los servicios de urgencias, unidad coronaria y el laboratorio de hemodinamia perfectamente coordinados para reducir al máximo los tiempos totales de reperusión. Lo anterior significa que sólo hospitales que cumplan con dichos requisitos podrán implementar un programa de angioplastia primaria, el cual deberá estar disponible las 24 hs del día, durante todo el año y de tal forma podrán obtenerse los resultados deseados. Las bajas tasas de mortalidad entre los pacientes que ingresan a angioplastia primaria se han observado principalmente en centros con alto volumen de procedimientos por año.²⁴⁴ La primera ACTP primaria fue reportada en 1979,²⁴⁵ sólo dos años después de la introducción de la ACTP coronaria electiva. Desde entonces muchos estudios aleatorizados han mostrado la superioridad de la ACTP primaria sobre la terapia fibrinolítica como modalidad de tratamiento de reperusión en el infarto con elevación del segmento IMEST, lo anterior se ha visto reflejado en diversos subgrupos de pacientes, como mujeres²⁴⁶ y ancianos²⁴⁷ quienes se han visto en particular mayormente beneficiados. Un meta-análisis de 23 estudios aleatorizados,²⁴⁸ con un total de 7,339 pacientes distribuidos a terapia fibrinolítica o ACTP primaria dentro de las primeras 12 hs de evolución del infarto agudo del miocardio, reveló los siguientes hallazgos: la ACTP primaria fue mejor que la fibrinólisis en reducir a corto plazo muerte (9.3% vs 7.0%, $p = 0.0002$), re-infarto no fatal (6.8% vs 2.5%, $p < 0.0001$), EVC (2.0% vs 1.0%, $p < 0.0004$) y la combinación de todos los anteriores puntos primarios (14.5% vs 8.2%, $p < 0.0001$); durante el seguimiento a lar-

go plazo (6-18 meses) los beneficios se mantuvieron, observándose una tasa de muerte de 12.8% vs 9.6%, re-infarto no fatal 10.0 vs 4.8% y la combinación de muerte, reinfarto y EVC fue de 19% vs 12%, todos los anteriores datos con significancia estadística a favor de la ACTP primaria.²⁴⁸⁻²⁵¹ La mayor diferencia a favor de la ACTP primaria ha sido la reducción de isquemia recurrente (6% vs 21% de la fibrinólisis $p < 0.0001$) a corto plazo y de 22% vs 39% ($p < 0.0001$) a largo plazo. La ACTP primaria ha mostrado eficacia y seguridad en mantener la permeabilidad de la arteria "relacionada" al infarto sin conllevar los riesgos de sangrado de la terapia fibrinolítica. El implante "rutinario" de stent durante la ACTP primaria disminuye la necesidad de reintervenciones futuras en los vasos tratados con una significativa reducción en las tasas de muerte, reinfarto e isquemia recurrente^{252,253} cuando se compara a la ACTP con balón. Pacientes con contraindicaciones para terapia fibrinolítica, quienes muestran mayor morbi-mortalidad que los pacientes elegibles a fibrinólisis, representan una población en quienes la ACTP primaria resulta ser mandataria.²⁵⁴ La ACTP primaria puede ser llevada a cabo de manera exitosa en la gran mayoría de los pacientes²⁵⁵ y sin duda alguna representa el tratamiento de elección en los pacientes con choque cardiogénico. En la *Tabla XVI* se resumen las diferentes indicaciones y sus niveles de evidencia de la ACTP primaria.

C) Angioplastia "facilitada"

La ACTP "facilitada" es un concepto que nace con la intención de conjuntar las estrategias de reperusión farmacológicas con las mecánicas, con el objetivo de obtener una temprana recanalización coronaria, mediante la utilización de inhibidores de glicoproteínas, dosis medias de fibrinolíticos o ambos, mientras el paciente arriba al laboratorio de hemodinamia y con ello limitar la necrosis miocárdica.

1. ACTP "Facilitada" por fibrinólisis

Sin duda alguna los agentes fibrinolíticos (a dosis media o total) representan una alternativa interesante, sin embargo existe la preocupación por el potencial incremento en el riesgo de sangrado. Estudios angiográficos piloto^{256,257} han mostrado una mayor permeabilidad de la arteria relacionada al infarto, en pacientes quienes fueron pre-tratados con dosis reducidas de agentes fibrinolíticos (r-

tPA, r-PA, TNK) e inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban) antes de su arribo al laboratorio de hemodinamia, sin embargo dicho beneficio angiográfico no se ha visto acompañado de un impacto benéfico desde el punto de vista clínico. Aunque la mortalidad no ha sido reducida en comparación a la monoterapia con terapia lítica^{257,258} estudios a gran escala están aún por definir el papel de la ACTP “facilitada”. A la fecha han sido ya reportados resultados de algunos estudios como SASTRE, BRAVO, ADVANCE-MI²⁵⁹⁻²⁶¹ y los resultados han sido un tanto contradictorios; mientras en el primero se obtuvieron los mejores resultados con la combinación de 50 mg de r-tPA + tirofiban, en el segundo, abciximab solo tuvo mejores resultados sólo que combinado con media dosis de r-tPA. Recientemente el estudio ASSENT-4 fue detenido antes de su finalización, debido a que los resultados parciales ofrecían una

superioridad de la ACTP directa, sobre los grupos que fueron facilitados previamente con dosis completa de TNK. Sólo esperamos los resultados del estudio FINESSE²⁶² para aclarar el verdadero lugar que tendrá la ACTP “facilitada” como estrategia de tratamiento en el paciente con infarto y elevación del IMEST.

2. ACTP “Facilitada” por inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa

En el estudio ADMIRAL,²⁶³ todos los pacientes que recibieron abciximab desde la ambulancia o en la sala de urgencias, mostraron mejores resultados que aquellos que recibieron la droga en sala, sugiriendo un efecto benéfico “facilitador”. En el estudio ON-TIME²⁶⁴ los pacientes fueron aleatorizados a recibir tirofiban en sala de urgencias o en el laboratorio de hemodinamia; el flujo TIMI III inicial estuvo presente en el 19% de los pretratados en sala de urgencias vs 15% de los tratados en sala de hemodinamia, sin embargo no se tradujo en beneficio clínico alguno. Los estudios TIGER-PA²⁶⁵ y el BRIDGING²⁶⁶ sugieren que la administración temprana de tirofiban o abciximab mejora los resultados angiográficos en pacientes sometidos a ACTP primaria y un meta-análisis de 6 estudios aleatorizados²⁶⁷ refiere un beneficio angiográfico en permeabilidad con una tendencia favorable en eventos clínicos, con la administración de inhibidores IIb/IIIa.

En conclusión, respecto a la ACTP “facilitada” no existe la suficiente evidencia para sugerirla como modalidad de tratamiento superior a la ACTP primaria o directa (*Tabla XVIII*).

D) Transferencia a centros de intervención coronaria

No existe duda de que pacientes que se presentan dentro de las primeras 12 horas de iniciados los síntomas de un infarto con elevación del IMEST, pero que tienen contraindicaciones para

Tabla XVI. Indicaciones de angioplastia primaria.

	Clase I	IIa	IIb	III	Evidencia
Infarto de < de 6 h de iniciados los síntomas, que puedan ser llevados a ACTP en < de 90 min. Por un grupo experimentado en ACTP (> 75 x año)	X				A
Pacientes < de 75 años quienes desarrollan choque cardiogénico dentro de las primeras 36 h del IMEST y que no tengan más de 18 h con el choque instalado	X				A
Pacientes con disfunción ventricular severa (KKIII) con < de 12 h de evolución del IMEST y tiempo puerta-balón	X				B
Pacientes con síntomas de 12-24 h de evolución del infarto con insuficiencia cardíaca serena o inestabilidad eléctrica o isquemia persistente			X		C
Pacientes con alguna contraindicación absoluta a fibrinólisis	X				C

ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea; KK: Killips y Kimball.

Tabla XVII. Mortalidad en función del flujo TIMI epicárdico.

Estudios	Tiempo a angio	No. de pacientes	% Mortalidad flujo TIMI 0/1	% Mortalidad flujo TIMI 2	% de Mortalidad flujo TIMI 3
Karagounis y cols (TEAM-2)	90-240 min	359	10	7	5
Anderson y cols (TEAM-3)	18-24 h	296	5	5	3
Vogt y cols	90 min	907	7.1	6.6	2.7
Ross y cols (GUSTO)	90 min	1,167	8.9	7.4	4.4
Lincoff y cols (TAMI)	90 min	1,229	10.1	6.1	4.4
Sumatoria de datos		3,960	8.9 (7.2-10.6)	6.7 (4.9-8.5)	3.8 (3.0-4.6)

Tabla XVIII. Indicación de otros tipos de angioplastia en el IMEST.

	Clase I	Ia	Ib	III	Evidencia
Angioplastia facilitada					
Pacientes de alto riesgo en quienes la ACTP no pueda ser realizada inmediatamente y que tengan un perfil de bajo riesgo para sangrado			X		B
Angioplastia de rescate					
Pacientes con trombólisis fallida después de 45-60 min de iniciada la administración del agente fibrinolítico, quienes tengan presencia de dolor precordial o datos clínicos de disfunción ventricular grave (KKIII)	X				B
Angioplastia post-trombólisis exitosa					
Pacientes con evidencia objetiva de isquemia recurrente	X				B
Pacientes con inestabilidad hemodinámica (KK III-IV)	X				B
Pacientes con FE \leq 40% datos clínicos de disfunción ventricular o arritmias ventriculares graves		X			C
Angioplastia de rutina post-trombólisis					
Sin objetivización de isquemia			X		B

IMEST: Infarto del miocardio con elevación del ST;
 KK: Killips y Kimball; FE: Fracción de expulsión

recibir fibrinólisis, deben ser enviados inmediatamente al hospital más cercano que tenga programa de ACTP primaria.

Se ha observado que los pacientes no elegibles para fibrinólisis, tienen una mayor morbi-mortalidad que aquellos que son elegibles²⁶⁸ es por ello, que la ACTP primaria representa la única oportunidad para dichos pacientes de lograr alguna estrategia de reperfusión. Aun que existen diversos ensayos aleatorizados que muestran superioridad de la estrategia de transferir al paciente a centros de ACTP primaria, sobre la fibrinólisis *in-situ* en el hospital de primer contacto, (LIMI,²⁶⁹ PRAGUE-1,²⁷⁰ PRAGUE-2,²⁷¹ AIR-PAMI,²⁷² y DANAMI-2²⁷³ la decisión de llevar a cabo dicha transferencia del paciente es tomada en base a la estratificación de riesgo del paciente, así mismo de la logística adecuada para dicho traslado y los tiempos de retardo que ello conlleva.²⁷⁴ El estudio DANAMI-2²⁷³ fue el primero en mostrar una reducción significativa de los puntos primarios de muerte, reinfarto y EVC después de 30 días en pacientes transferidos a ACTP primaria, comparados vs fibrinólisis, a pesar de un retraso en el traslado de los pacientes. El PRAGUE-2²⁷¹ fue prematuramente detenido, debido a que existió un aumento de 2.5 veces en mortalidad en los pacientes que reci-

bieron fibrinólisis con > 3 hs de iniciados los síntomas (15.3% vs 6% p < 0.02)); los pacientes que fueron trombolizados con < 3 hs de iniciados los síntomas, la mortalidad fue similar a la observada en pacientes transferidos para ACTP primaria (7.4% vs 7.3%). Dentro de las primeras 3 hs de iniciados los síntomas, la fibrinólisis representa una estrategia viable de tratamiento como se observó en PRAGUE-2,²⁷¹ STOPAMI 1 y 2,²⁷⁵ MITRA y MIR²⁷⁶ además del CAPTIM²⁷⁷ con fibrinólisis extrahospitalaria. De tal forma, dentro de las primeras 3 hs de iniciados los síntomas, ambas estrategias de reperfusión son igualmente efectivas en reducir el tamaño del infarto y mortalidad.

La mayor razón por la cual se puede preferir la ACTP primaria sobre la fibrinólisis, aún dentro de las primeras 3 hs de iniciados los síntomas, es la disminución del EVC. Como ya fue comentado previamente, en un meta-análisis de 23 estudios aleatorizados, se redujo la posibilidad de EVC a 1% en los pacientes con ACTP primaria vs 2% de los pacientes con fibrinólisis. Resultados similares en la reducción de EVC fueron observados en el meta-análisis PCAT²⁷⁸ y CAPTIM.²⁷⁷ El meta-análisis enfocado sólo sobre los estudios de transferencia a centros de ACTP vs fibrinólisis *in situ*, mostró una incidencia de EVC de 0.64% para la ACTP y de 1.88% para la fibrinólisis.

E) ACTP de rescate

Uno de los procesos más extensamente estudiados en la cardiología moderna, es la trombólisis. El valor terapéutico de la fibrinólisis para mejorar la función ventricular y la sobrevida de los pacientes con infarto de miocardio ha sido plenamente demostrado. Aún así con los esquemas trombolíticos convencionales, históricamente ha sido conocido que en aproximadamente 25% de los pacientes no es posible restaurar la permeabilidad del vaso relacionado al infarto y solamente entre el 50 y 60% de los pacientes alcanzaban flujo TIMI 3.²⁷⁹⁻²⁸³ También es bien conocido que los pacientes con reperfusión temprana subóptima (TIMI < 3) tienen significativamente peor pronóstico que los pacientes con reperfusión completa, como es posible apreciar en la Tabla siguiente que resume algunas de las observaciones de diferentes autores²⁸⁴ que han analizado la relación entre la mortalidad y el flujo TIMI. A pesar de que en estudios más recientes²⁸⁵ en los cuales se utilizaron regímenes más modernos de asociaciones farmacológicas (Tectepla-

se más enoxaparina o abciximab) han reportado porcentajes más bajos de muerte, re-infarto intrahospitalario o de isquemia refractaria intrahospitalaria (5.4%, 2.7% respectivamente para el tecnetepase + enoxaparina y 6.6%, 2.2% para tecnetepase + abciximab), sabemos que hasta la fecha se considera que existe un grupo de pacientes en quienes la trombólisis no es suficiente para re-permeabilizar adecuadamente el vaso culpable y es en esta situación donde la intervención coronaria percutánea de rescate (ICPR) puede ofrecer al enfermo mejorar las posibilidades de rescatar miocardio en riesgo y de esta manera mejorar la función ventricular y en consecuencia las posibilidades de sobrevida.

Se ha llamado intervención coronaria percutánea de rescate (ICPR) a aquella que se realiza en los pacientes que aun habiendo sido sometidos a terapia fibrinolítica no han alcanzado criterios de reperfusión exitosa (síntomas persistentes, angina post-infarto, falla cardíaca, choque, ST sin resolución o resolución incompleta, demostración angiográfica de flujo TIMI < 3).

Históricamente debemos recordar que múltiples estudios observacionales del principio de la década de los 90 demostraron que la ACTP de rescate era efectiva en restituir el flujo de la arteria relacionada al infarto en una elevada proporción de los casos de enfermos con arterias ocluidas después de la trombólisis pero asociada a una tasa de reocusión elevada (18%), en ese entonces se consideraba que pocas veces había mejoría significativa de la función ventricular.^{286,287} Aunque los pacientes con ACTP de rescate exitosa parecían obtener beneficio clínico, la incidencia de mortalidad era mayor que en pacientes solamente con trombólisis exitosa y en los pacientes con ACTP de rescate no exitosa tenía pobre pronóstico.^{287,288} Estos datos condujeron a algunos investigadores a sugerir que la ACTP de rescate podría por sí misma ser dañina, tal vez por la posibilidad de disección hemorrágica más extensa en la pared del vaso después del trauma vascular producido por el balón en la pared del vaso y los efectos inducidos por la trombólisis en la activación plaquetaria.^{289,290} Sin embargo uno debe ser cuidadoso en la interpretación de los datos derivados de estos estudios ya que existe claramente un sesgo en la selección de estos pacientes, ya que los pacientes que eran sometidos a ACTP de rescate en estos estudios, tenían desde luego, mayores tiempos a reperfusión que los pacientes con trombólisis exi-

tosa y de entrada, por definición, los pacientes con trombólisis fallida representaban un grupo de mayor riesgo. En el momento actual, estos estudios tienen valor histórico, ya que fueron realizados en una época en la que los regímenes de anticoagulación eran conducidos sin control del tiempo de coagulación activado (ACT), desde luego, los inhibidores de las glicoproteínas IIb-IIIa no estaban clínicamente disponibles y el uso de las prótesis endovasculares no era rutinario, los dispositivos de trombectomía mecánica no fueron utilizados y desde luego no existían prótesis liberadoras de fármacos. No obstante, la información derivada de estos estudios sentó las bases de la ICPR contemporánea y es conveniente conocer las observaciones de los diferentes grupos de trabajo que han sido pioneros en este campo para poder normar nuestro criterio. Dos estudios aleatorizados a este respecto fueron publicados la década previa (Belenkie y RESCUE) y uno más en este año de 2003 (MERLÍN), además de varios estudios observacionales con números pequeños de pacientes que serán brevemente revisados a continuación.

Cuando uno analiza los estudios aleatorizados en este tema es conveniente recordar las observaciones de Belenkie y colaboradores²⁹¹ quienes estudiaron 28 pacientes con arterias relacionadas al IMEST infarto persistentemente ocluidas después de tratamiento trombolítico a más de 3 horas del inicio del IMEST; los pacientes fueron aleatoriamente asignados a ACTP de rescate (n = 16) o tratamiento conservador (n = 12). Hubo tendencia a una menor mortalidad intrahospitalaria en el grupo de ACTP de rescate (6.3% vs 33.3%; p = 0.13). La conclusión de estos investigadores fue que, aunque el número de pacientes aleatorizados fue pequeño, la tendencia a disminuir la mortalidad daba soporte a la hipótesis de que la ACTP de rescate pudiera ser benéfica.

En el estudio RESCUE²⁹⁰ (Randomized Evaluation of Salvage Angioplasty with Combined Utilization of End points) se analizaron 151 pacientes con infartos de cara anterior con elevación del segmento ST (primer infarto) a quienes se les demostró angiográficamente que después de haber sido sometidos a trombólisis, tenían ocluido el vaso relacionado al infarto y que se encontraban aún dentro de las primeras 8 horas del inicio de los síntomas, estos enfermos fueron aleatoriamente asignados a dos grupos terapéuticos: Tratamiento médico vs ACTP (con Balón)

de rescate. El éxito primario de la ACTP fue de 92.3%. No hubo diferencias entre los dos grupos en la FEVI en reposo, aunque la FEVI de ejercicio fue discretamente más alta en el grupo de ACTP de rescate (43% vs 38%; $p=0.04$). Hubo una tendencia a menor mortalidad a 30 días y (5.1% vs 9.6%; $p=0.18$) y hubo menos insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA III o IV) (1.3% vs 7.0%; $P=0.11$) en el grupo de ACTP de rescate. Un beneficio estadísticamente significativo fue reportado para el grupo de ACTP de rescate en los puntos finales combinados de muerte o insuficiencia cardíaca congestiva severa a 30 días (6.4% vs 16.6%; $p=0.05$). La fracción de eyección fue similar en los dos grupos (40% vs 39%).

Aunque la aleatorización en los estudios de Belenkie y Ellis confiere a estos estudios mayor peso, es importante revisar también un grupo de estudios que si bien no son aleatorizados han contribuido al conocimiento de la utilidad de la ACTP e intervención coronaria percutánea de rescate y a continuación se resumen algunos de ellos en la *Tabla XIX*.²⁸⁴

En el estudio TIMI-4 se evaluó el papel de la ICPR en una serie de 402 pacientes tratados con fibrinólisis (estudio observacional).²⁹⁵ De 58 pacientes a quienes se intentó el rescate, 52 tuvieron éxito primario en la intervención pero su mortalidad fue de 10% (más del triple que la de los pacientes con trombólisis exitosa que fue de

3%; $p < .01$). Evaluada globalmente, la incidencia de efectos adversos fue igual para los pacientes sometidos a ICPR que para aquellos que no habiendo respondido a la fibrinólisis, no fueron sometidos a intervención (35% en cada caso).

En el subestudio angiográfico derivado del GUSTO-1, estudio también observacional, se compararon los resultados de 198 pacientes a quienes se les intentó ACTP de rescate con los resultados de 266 pacientes en quienes también hubo falla de la trombólisis pero que fueron tratados conservadoramente.²⁹⁶ Tanto la función ventricular izquierda como la mortalidad a 30 días fueron similares en los dos grupos y menos favorables que la de aquellos pacientes en quienes la trombólisis fue inicialmente exitosa. La mortalidad después de ACTP de rescate fallida fue de 30.4%. Debe enfatizarse que éste no fue un estudio randomizado y que puede haber desviaciones no deseadas resultado de evaluar la ACTP en grupos no adecuadamente comparables, probablemente con diferencias basales en el riesgo de la población sometida a ACTP y el riesgo basal de los sometidos a tratamiento conservador. En el estudio CORAMI²⁹⁴ se evaluaron 299 pacientes trombolizados en los que se consideró que hubo 87 pacientes con criterios de trombólisis fallida, 15 de los cuales no fueron considerados candidatos a ACTP y 72 fueron sometidos a ACTPR. El punto final primario

Tabla XIX. Resultados históricos de la angioplastia de rescate.

Estudio (REF)	Año	Pts con		Tasa de éxito		Mortalidad en pts con ACTP de rescate %	Mortalidad en controles %	Valor de p
		ACTP de rescate n	Controles © n	n	%			
Califf et al. (TAMI 5) (292) ²⁷	1991	52	17	43	(82.7)	NR	NR	NR
Belenkie et al (291) ¹¹ ☼	1992	16	12	13	(81.3)	6.3	33.3	0.13
Ellis et al (293) ²⁸	1992	560	-	451	(80.5)	10.6	-	-
Steg et al (CORAMI) (294) ¹⁴	1994	72	-	65	(90.3)	4.2	-	-
Ellis et al (RESCUE) (290) ¹⁰ ☼	1994	78	73	72	(92.3)	5.1	9.6	0.18
McKendall et al (TIMI I/II base de datos) (282) ²⁹	1995	33	100	27	(81.8)	12.1	7.0	NS
Gibson et al (TIMI 4) (295) ¹²	1997	58	37	52	(89.7)	12.1	10.8	NR
Ross et al (GUSTO-1 subestudio angiográfico (296) ¹³	1998	198	266	175	(88.4)	11.1	7.9	NR
Gruberg et al (283) ³⁰	1998	21	3	20	(95.2)	4.3	0.0	NR
Garot et al (297) ³¹	1998	81	-	77	(95.1)	5.0	-	-
Juliard et al (298) ³²	1999	50	-	47	(94.0)	4.0	-	-

☼ = Randomizado NR = No reportado NS = No significativo

© Controles fueron considerados con flujo TIMI 0 ó 1 en el vaso relacionado al infarto y que fueron manejados conservadoramente
 √ Angioplastia de rescate exitosa fue definida en la mayoría de las series como restauración del flujo a TIMI 2 ó 3, con menos de 50% de estenosis residual

clínico fue mortalidad intrahospitalaria y el punto final angiográfico fue flujo TIMI 3 antes del alta. La ACTPR fue exitosa en 65/72 pacientes (90%), sobrevivieron 69/72 pacientes (96%), sólo 5/72 tuvieron reoclusión angiográfica (7%); se alcanzó flujo TIMI 3 en 93% de los pacientes y no hubo re-infartos ni cirugías de revascularización de emergencia.

Es muy importante hacer mención de las observaciones del meta-análisis de S. Ellis y colaboradores, quienes después de revisar 9 estudios randomizados de ICPR²⁹⁹ concluyeron que, la ICPR después de trombólisis fallida (flujo TIMI-0 a 1) redujo la insuficiencia cardíaca severa temprana (3.8% vs 11.7%; $p = .04$). Mejoró la supervivencia durante un año en pacientes con infartos de tamaño moderado a grande (92% vs 87%; $p = .001$) y posiblemente redujo la incidencia de reinfarto temprano (4.3% vs 11.3%; $p = .08$). Los pacientes en quienes falla la ICPR tuvieron mortalidad alta.

La reducción de la incidencia del re-infarto temprano, cobra mayor interés si se tienen en mente las observaciones hechas por Gibson y cols,³⁰⁰ del grupo de trabajo TIMI en el que siguiendo la hipótesis específica de que el reinfarto temprano se asocia a mayor mortalidad, después de analizar los datos de mortalidad de 20,101 pacientes en los estudios TIMI 4, 9, 10b y en el estudio InTIME-II, les parece claro que la recurrencia temprana del infarto (4.2% de incidencia) se asocia a incremento de la mortalidad temprana a 30 días (16.4% vs 6.2%) y hasta los dos años (divergencia temprana a 30 días, el incremento de la mortalidad a 2 años no se debió a un incremento significativo de la mortalidad tardía) y que la utilización de ICP durante la hospitalización inicial se asoció a menor riesgo de re-infarto (1.6% vs 4.5%) y a menor riesgo de mortalidad a dos años (5.6% vs 11.6%).

Aunque el fundamento bibliográfico del beneficio del uso de prótesis endovasculares (stents) en la ACTP primaria lo han hecho prácticamente de uso rutinario, en el campo de la ICPR hay realmente pocos reportes bibliográficos en los que la ACTP sea asistida por el uso de stents. Rodríguez y cols³⁰¹ reportaron los resultados de 30 pacientes con infarto del miocardio, incluyendo 13 enfermos que fueron sometidos a ICPR con uso de stents. La entrega del stent fue exitosa en los 13 enfermos y la única muerte intrahospitalaria que ocurrió fue en el grupo de los pacientes que fueron sometidos a ICPR y dicho

paciente se encontraba en choque cardiogénico. Otro estudio de un grupo Español de Intervencionistas³⁰² buscó evaluar la factibilidad y la seguridad del uso de prótesis endovasculares (stents) durante ICPR en el infarto de miocardio después de trombólisis fallida. En el estudio analizaron 20 pacientes con infarto de miocardio, referidos para ICPR después de trombólisis fallida (75% tPA $n = 15$; APSAC en 5% $n = 1$; STK 5% $N = 1$). Se incluyeron 3 pacientes en el estudio INTIME II) que fueron tratados con stents y posteriormente a la prótesis endovascular el manejo farmacológico fue con aspirina 200 mg/día y ticlopidina 250 mg 2v/día. En este grupo de pacientes se colocaron 30 stents (1.5 ± 1.0 por paciente). El éxito angiográfico fue obtenido en 19 pacientes (95%), 2 pacientes (10%) murieron, ambos por complicaciones de sangrados severos. Un paciente (5%) sufrió reinfarto. Pero no hubo pacientes que tuvieran angina post-infarto o que necesitaran una nueva revascularización del vaso blanco. Dieciocho pacientes (90%) fueron dados de alta vivos y libres de eventos. A los seis meses de seguimiento todos estos pacientes permanecieron asintomáticos y sin necesidad de revascularización del vaso blanco. Los autores concluyeron que la colocación de stents durante ICPR es factible y segura y se asocia a buenos resultados clínicos y angiográficos. En su serie las complicaciones por sangrado pareció ser la principal limitación de esta estrategia de reperfusión. El uso de los inhibidores de las glicoproteínas IIb IIIa también ha sido explorado tratando de mejorar los resultados de los pacientes sometidos a ICPR. En el estudio EPIC (Evaluation of c7E3 (abciximab) to Prevent Ischemic Complications) Lefkovits y cols³⁰³ reportaron los resultados de 66 pacientes sometidos a ACTP primaria ($n = 44$) o a ICPR ($n = 22$). Los resultados no fueron analizados separadamente porque ambos grupos tuvieron resultados similares, sin embargo, este grupo de investigadores reportaron una reducción significativa en los puntos primarios compuestos (Muerte, re-infarto, cirugía de revascularización de emergencia, o repetición de angiografía de emergencia) entre los pacientes tratados con abciximab, en bolo o en infusión cuando los resultados son comparados con los del grupo placebo tanto a 30 días (4.5% vs 26.1%, $p = 0.06$) como a seis meses (4.5% vs 47.8%; $p = 0.002$). Éstos fueron de los estudios pioneros que han provisto la evidencia inicial de la utilidad del uso de los inhi-

bidores de las glicoproteínas IIb IIIa durante ACTP primaria y durante ICPR.

En 2001, Upendra Kaul y cols³⁰⁴ publicaron un estudio observacional también con un número reducido de pacientes, en el que sugieren que, en la ACTP de rescate, la utilización de stents y el uso de los inhibidores de las glicoproteínas IIb IIIa podrían mejorar los resultados clínicos y angiográficos, sin incremento significativo del riesgo de sangrado y con disminución del riesgo hospitalario. Será muy importante esperar por estudios semejantes pero con mayor número de pacientes y mayor peso estadístico para validar con mayor contundencia estas observaciones. Sin embargo, el número limitado de estudios que integren las modalidades terapéuticas contemporáneas en el subgrupo de pacientes con ICPR hacen que estos estudios, aunque pequeños y observacionales tengan valor y posiblemente cimentarán las bases de la evidencia de lo que en el momento actual pudiese ser considerado como la tendencia moderna en el tratamiento endovascular de los pacientes con trombólisis fallida. Cuando se hace referencia a pacientes sometidos a ICPR con cierta frecuencia y en forma implícita se considera que se trata de un grupo de individuos cuyas características generales, por definición, los hacen ser de alto riesgo. Con frecuencia en los diferentes ensayos, los grupos de estudio tienen que incluir pacientes en estado de choque que por sí mismos forman un capítulo diferente por lo que hay una tendencia a analizarlos separadamente de las intervenciones en este subgrupo de enfermos. Sin embargo, con frecuencia se encuentran inmersos en los diferentes grupos de pacientes que se someten a ICPR, y esto ha creado una situación en la que se ha dado pie a la necesidad de analizar alternativas de apoyo mecánico a la ICPR, específicamente debemos referirnos al uso del balón intrarótico de contrapulsación (BIAC), cuya utilización también ha sido explorada en el intento de mejorar los resultados de pacientes con estado de choque y en las ICPR complejas o de alto riesgo. Algunos estudios no randomizados^{305,306} han sugerido que el uso del BIAC puede ser de utilidad para disminuir la re-oclusión y mejorar la función ventricular izquierda³⁰⁶ después de reperusión en el IMEST. Sin embargo, los resultados de los estudios aleatorizados han sido controversiales. En los Estados Unidos, el grupo de estudio del BIAC (IABP Study Group) aleatoriamente asignó 182 pacientes enviados

para cateterismo de emergencia en las primeras 24 hrs de un IMEST, incluyendo 51 pacientes que tuvieron que ser sometidos a ICPR, al uso del BIAC o a cuidado estándar (Sin BIAC).³⁰⁷ Los autores reportaron una incidencia significativamente menor de puntos finales compuestos (muerte, ACV, re-infarto, ACTP de emergencia o cirugía de revascularización con puentes, o isquemia recurrente) en el grupo tratado con BIAC (13% comparado con 24%; $p = 0.04$). En contraste, los investigadores del PAMI-II, en 437 pacientes de alto riesgo sometidos a ACTP primaria, asignaron sus pacientes aleatoriamente a BIAC vs manejo médico (no BIAC) y sugirieron que no había beneficio en los resultados clínicos.³⁰⁸ La estrategia donde se incluyó el uso del BIAC, comparada con el grupo en el que no se usó, no redujo la incidencia de re-oclusión de la arteria relacionada al infarto (6.7% vs 5.5%, $p \geq 0.2$), ni el re-infarto (6.2% vs 5.5%; $p \geq 0.2$) y tampoco la muerte intrahospitalaria (4.3% vs 3.2%; $p \geq 0.02$); en cambio, fue asociada a una mayor incidencia de accidente cerebrovascular (2.4% vs 0%; $p = 0.03$). Además, el BIAC no mejoró la recuperación miocárdica, la FEVI medida en reposo y ejercicio seis semanas después del alta. En otro estudio, Ishihara y sus colegas³⁰⁹ en forma no aleatoria asignó los primeros 20 pacientes consecutivos con infarto anterior que fueron sometidos a ICPR a manejo sin BIAC y los siguientes 40 enfermos de características similares a manejo que incluyó BIAC. Los pacientes tratados con BIAC tuvieron una disminución significativa en la tasa de re-oclusión (2.5% vs 25%; $p \leq 0.05$), la media de la FEVI pre-alta fue mejor (incremento de 6.8 puntos porcentuales comparado con disminución de 2.0 puntos porcentuales; $p \leq 0.05$) y una tendencia estadísticamente no significativa a disminuir la mortalidad. Estos estudios pudieran sugerir que el uso del BIAC puede ser de ayuda en la ICPR, sin embargo, los resultados negativos del PAMI II obligan a ser cautelosos en el juicio y a esperar estudios subsecuentes dirigidos a evaluar los resultados del BIAC en la ICPR. Estudios más recientes han tratado de establecer los beneficios a corto plazo y los resultados a largo plazo de la ICPR. En este contexto las observaciones del grupo Koreano del Dr. YJ Hong³¹⁰ adquieren relevancia. Los autores comparan los resultados de 31 pacientes sometidos a ICPR (grupo I; 59.7 ± 11.4 años, 80.6% varones) con los resultados de 177 pacientes tratados con ICP primaria (Grupo II,

59.7 ± 9.7 años, 79.7% varones), tratados entre enero de 1997 y diciembre de 1999, con el objeto de evaluar los resultados clínicos y angiográficos de la ICPR, la incidencia de éxito del procedimiento y la sobrevida a largo plazo de la ICPR. La mayor relevancia de este estudio es destacar la similitud de resultados entre la ICPR y la ACTP primaria en el sentido que, el éxito primario y la sobrevida a 1 mes fueron semejantes para ambos procedimientos (93.6% y 93% para ICPR vs 94.9 y 94% para ACTP primaria). Sus conclusiones finales fueron que: a) la ICPR se asociaba más a historia de tabaquismo. b) La indicación de ICPR fue más común en pacientes con choque cardiogénico. c) *La incidencia de éxito primario de la ICPR fue muy comparable a la de ACTP primaria.* d) En el seguimiento a largo plazo de la función ventricular ésta muestra mejoría después de la ICPR. e) La ICPR tiene una sobrevida a largo plazo relativamente alta. Una vez más, cabe destacar que la muestra de pacientes con ICPR es relativamente pequeña, sin embargo, sus resultados, a diferencia de los resultados de los estudios de principios de la década de los 90's, pudieran sugerir que con las técnicas de ICPR utilizadas entre 1997 y 1999, se obtuvieron mejores resultados en la función ventricular que los obtenidos a inicio de la década pasada, y, definitivamente el éxito primario y la sobrevivencia a 1, 6 y 12 meses que se obtuvo en los casos de ICPR, en esa época, fueron comparables entre la ICPR (31 pacientes) y la ACTP directa (177 pacientes).

En 2003 (TCT Scientific Session) Andrew Sutton, del Hospital Universitario James Cook, Middlesbrough, Reino Unido, presenta un estudio aleatorizado (MERLÍN) cuyo objetivo fue comparar la ICPR con tratamiento conservador (fibrinólisis) en pacientes con infarto con elevación de ST y reperfusión fallida. Choque cardiogénico fue criterio de exclusión de este estudio. El punto final primario fue mortalidad a 30 días y secundario fue punto final compuesto de muerte, re-infarto, revascularización no planeada, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca. En este estudio fueron incluidos 307 pacientes y fueron asignados aleatoriamente a tratamiento conservador (n = 154) o ICPR (n = 153). La conclusión de este estudio fue que la ACTP de rescate tuvo mortalidad a 30 días similar a la del tratamiento conservador (ICPR 9.8% vs Tx cons. 11.0%; p = 0.7); sin embargo los pacientes tratados conservadoramente (sin

ICPR) tuvieron una incidencia más alta de punto secundario compuesto (ICPR 37.3% vs Tx Cons 50.0%; p = 0.02) debido al incremento en el requerimiento de intervención urgente (revascularización no planeada, ICPR 6.5% vs Tx cons 20.1%; p ≤ 0.01).

Recientemente en AHA 2004 (New Orleans) Gershlick presentó los resultados del estudio aleatorizado REACT, en donde fueron incluidos 427 pacientes con trombólisis fallida, definida como la no reducción del 50% de elevación del segmento ST. Los pacientes fueron distribuidos en 3 grupos: ACTP de rescate, manejo conservador y re-trombólisis. La incidencia de puntos finales primarios (muerte, reinfarto, EVC y datos de insuficiencia cardíaca) fueron significativamente menores en el grupo de ACTP de rescate, comparados con los grupos de manejo conservador y retrombólisis (15.3% vs 29.8 y 31%) respectivamente con OR 0.47 (0.28-0.79), IC 95% con p < 0.004. La tasa de sobrevida a 6 meses fue 84.6% para ACTP de rescate vs 70 y 68% para los grupos de manejo conservador y re-trombólisis respectivamente (p < 0.004). Aunque en el proceso de definir el éxito de un procedimiento de trombólisis los parámetros clínicos, electrocardiográficos y enzimáticos proveen de una buena guía para tratar de establecer el diagnóstico de reperfusión, identificar la permeabilidad del vaso relacionado al infarto después de trombólisis en algunas situaciones, continúa siendo un reto. Es posible que técnicas más actuales de imagen no invasiva, como la tomografía coronaria (TAC helicoidal de 16 detectores) y la resonancia magnética nuclear, puedan brindar información que permita identificar con mayor certeza la persistencia de la oclusión del vaso culpable después de la trombólisis y si esto puede ser diagnosticado con mayor celeridad y certeza, tal vez en el futuro veamos un uso más frecuente de la ICPR. No obstante, por el momento, debe considerarse que los pacientes que tienen dolor de pecho persistente y persistencia de la elevación del segmento ST después de la trombólisis, deben ser sometidos a angiografía coronaria para determinar la permeabilidad del vaso culpable, con el objeto de poder establecer con claridad la necesidad de ser sometido a ICPR si el vaso permanece ocluido.

En base de los estudios observacionales de la década anterior, los estudios aleatorizados y los más recientes que incluyeron el uso de las técnicas contemporáneas de la cardiología interven-

cionista, parece haber evidencia suficiente para considerar que la intervención coronaria percutánea de rescate ofrece una alternativa razonable para los enfermos con trombólisis fallida (*Tabla XVIII*).

F) ACTP durante la convalecencia de un IMEST

En este apartado trataremos las variedades de ACTP inmediata, diferida y electiva y más adelante la ACTP tardía. Al entender que la arteria responsable del infarto quedaba con obstrucciones residuales importantes después de la trombólisis en un número significativo de pacientes, se intentó abordar éstas mediante ACTP durante las primeras horas de la trombólisis exitosa. A esto se le llamó ACTP inmediata. El estudio TAMI³¹¹ aleatorizó 197 pacientes después de una trombólisis exitosa, si la arteria responsable del infarto había quedado con una lesión residual de más de 70% a un brazo en el que se realizaba ACTP con balón inmediata, durante la angiografía “índice” o a un segundo brazo al cual se le realizó una ACTP diferida, 7 días después. No hubo diferencia significativa en la mortalidad (inmediata 3.3%, diferida 1.4%), en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (inmediata 59%, diferida 57%), ni en la tasa de reoclusión (11.9 vs 10.5%), sin embargo, la ACTP inmediata se asoció a una mayor incidencia de cirugía de revascularización miocárdica de emergencia (6.5 vs 1.4%), lo cual puede resultar catastrófico después de haber administrado fibrinolíticos.

El siguiente estudio que abordó este problema fue el ECSG,³¹² que aleatorizó de acuerdo a internación de tratamiento, antes de la angiografía 367 pacientes a angiografía inmediata y revascularización mediante ACTP con balón o a angiografía y revascularización diferidas 10 a 20 días después de la administración de 100 mg de tPA. En este estudio hubo una diferencia significativa en la mortalidad (ACTP inmediata 6.2% vs ACTP diferida 2.5%, $p < 0.05$), aunque no hubo diferencia en la fracción de expulsión (inmediata 57%, diferida 54%) ni en la tasa de reoclusión coronaria (inmediata 10.2%, diferida 11.8%). El último estudio que abordó este tema fue el TIMI 2³¹³ en donde se aleatorizaron 389 pacientes a angiografía y ACTP con balón inmediatas o diferidas 18 a 48 horas después de la administración de 100 a 150 mg de tPA intravenosos. Hubo una tendencia a mayor mortalidad en el grupo tratado en forma inmediata (6.7

vs 4.1%), aunque no alcanzó significancia estadística. No hubo diferencia en la fracción de expulsión (inmediata 54%, diferida 52%). Hubo también una tendencia a una mayor incidencia de cirugía de emergencia y de transfusiones en el grupo enviado a intervención coronaria inmediata (5.7 vs 1.8% y 18 vs 5.8%, respectivamente). Con estos tres estudios, se dio por asentado que la ACTP inmediata, después de una trombólisis clínicamente exitosa aumentan el riesgo del procedimiento y por lo tanto la estrategia fue abandonada.

Más recientemente, los autores del estudio SIAM III cuestionaron este concepto, argumentando que los pobres resultados de los estudios previos eran debido a que los resultados de la ACTP con balón son consistentemente inferiores a los de la angioplastia asistida con prótesis endovasculares.³¹⁴ En un pequeño estudio multicéntrico, aleatorizado, prospectivo y controlado, 82 pacientes recibieron un stent a la arteria responsable del infarto dentro de las primeras 6 horas de la trombólisis y los compararon con 81 pacientes a los que se les colocaron las prótesis 2 semanas después del evento índice. La colocación inmediata de stents se asoció a una reducción significativa de la tasa de eventos combinados a los 6 meses (muerte, reinfarcto y revascularización del vaso culpable 25.6 vs 50.6%, $p = 0.001$), llevándolos a la conclusión de que la colocación de prótesis endovasculares inmediatamente después de una trombólisis exitosa presenta una menor tasa de eventos cardíacos importantes cuando se compara con el tratamiento más conservador consistente en diferir la colocación de las prótesis dos semanas.

Dos estudios importantes han comparado la estrategia de realizar una ACTP diferida después de la trombólisis contra la estrategia de realizar una ACTP electiva, es decir, sólo para los pacientes que quedan con isquemia residual después de la trombólisis. El primero es el estudio TIMI II^{315,316} que aleatorizó 3,339 pacientes a una estrategia de ACTP con balón diferida, sin evidencia de isquemia residual o a una estrategia de ACTP con balón electiva, sólo si mostraban isquemia residual. No hubo diferencia en la tasa de muerte o reinfarcto a las 6 semanas (10.9 vs 9.7%) ni al año (14.7 vs 15.2%). El segundo estudio fue el SWIFT³¹⁷ en donde se aleatorizaron 400 pacientes a ACTP con balón diferida y 400 pacientes a ACTP con balón electiva, sólo si había isquemia residual después de una trombóli-

sis para infarto del miocardio. La mortalidad a un año fue de 5% para la estrategia diferida y de 5.8% para la electiva y la tasa de infarto a un año fue de 15.1% para la estrategia diferida y de 12.9% para la electiva. Una vez que se comprobó que la estrategia de revascularizar a los pacientes después de la trombólisis solamente si tenían isquemia residual y no en forma indiscriminada, sin tener en cuenta de si los pacientes tenían isquemia o no, quedaba por contestar la pregunta de si valía la pena revascularizarlos o podrían seguir solamente con tratamiento médico. El estudio DINAMI, un ensayo clínico, multicéntrico, controlado y aleatorizado³¹⁸ evaluó 503 pacientes sometidos a una estrategia invasiva 2 a 10 semanas después de trombólisis y los compararon con 505 pacientes que manejaron conservadoramente con tratamiento médico óptimo. El seguimiento fue de 1 a 4.5 años y los puntos finales del estudio fueron mortalidad, reinfarcto y admisión hospitalaria por angina inestable. No hubo diferencia significativa en la mortalidad (estrategia invasiva 3.6%, estrategia conservadora 4.4%). El tratamiento invasivo se asoció a una menor tasa de infarto al miocardio (5.6 vs 10.5%, $p = 0.0038$) y menos admisiones por angina inestable (17.9 vs 29.5%, $p < 0.00001$). El punto final primario del estudio se alcanzó en 15.4 vs 29.5% a un año, 23.5 vs 36.6% a 2 años y 31.7 vs 44% a 4 años ($p < 0.00001$) en el tratamiento invasivo y conservador, respectivamente. Los autores concluyeron que los pacientes con isquemia inducible después de haber recibido tratamiento trombolítico para un primer infarto agudo del miocardio, deben ser referidos a angiografía y revascularización miocárdica (*Tabla XVIII*).

1. Hipótesis de la arteria abierta tardía

Varios estudios observacionales han demostrado que la permeabilidad tardía de la arteria responsable del infarto se asocia a un mejor pronóstico, lo cual parece ser independiente de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y de la anatomía coronaria y es particularmente evidente en los subgrupos de alto riesgo.³¹⁹ Además, cuando la arteria responsable del infarto permanece cerrada, la apoptosis de las células miocárdicas continúa, hecho inexistente cuando la arteria responsable del infarto queda abierta.³²⁰ Existe evidencia que sostiene que la reperfusión de la arteria responsable del infarto mediante trombolíticos, más allá de las primeras

12 y posiblemente 24 horas después del infarto puede ser benéfica.³²¹ Este beneficio potencial, independiente del tiempo, que confiere la reperfusión tardía, nos ha llevado a la modificación del paradigma de la reperfusión temprana introduciendo “la hipótesis de la arteria abierta tardía”.³²²⁻³²⁴ Existe evidencia experimental y clínica que sugiere que la repercusión tardía tiene efectos benéficos sobre la remodelación ventricular izquierda, la estabilidad eléctrica del miocardio y el flujo de las colaterales coronarias.³²⁵⁻³²⁷

2. ACTP tardía sin isquemia residual

Estudios de cohortes del tipo de los casos y controles han sugerido que permeabilizar la arteria responsable del infarto tiene consecuencias benéficas en el pronóstico a largo plazo del infarto agudo del miocardio. En el subestudio angiográfico del SAVE³²⁸ se evaluaron 288 pacientes de 21 a 80 años, con FEVI < 40% y sin isquemia residual, mediante angiografía coronaria “clínicamente dirigida” y fueron revascularizados de acuerdo al criterio del médico tratante. La arteria fue “reabierto” en 130 pacientes y se dejó ocluida en 158. La mortalidad a un año fue de 11% en aquellos sujetos a los que se les permeabilizó la arteria responsable del infarto y de 24% en los que se les dejó ocluida ($p = 0.004$). La mortalidad por causas cardiovasculares fue de 9 y 23%, respectivamente ($p = 0.001$) así como la tasa de eventos combinados, la cual también favoreció al grupo en los que se volvió a permeabilizar la arteria responsable del infarto (32 vs 51%, $p = 0.002$).

Dentro de los primeros estudios aleatorizados que se realizaron para responder esta pregunta está el TOPS, ensayo clínico, multicéntrico, comparando ACTP con balón contra manejo conservador en pacientes que habían sido tratados con trombolíticos intravenosos durante las primeras 6 horas de evolución de un IMEST, que quedaron sin evidencia de isquemia residual clínica o por prueba de esfuerzo y con estenosis de más del 50% de la arteria responsable del infarto antes del alta hospitalaria.³²⁹ Incluyeron 42 pacientes en el grupo de angioplastia y 45 pacientes en el grupo para tratamiento conservador, los cuales fueron aleatorizados después de una angiografía que se realizó 4 a 14 días después del infarto. Ambos grupos estaban bien balanceados. La edad promedio era de 57 años y el 85% de los pacientes eran del sexo masculino. El 10% tenía ocluida la arteria responsable del infarto. El éxi-

to angiográfico en el grupo asignado a ACTP fue de 88%, con una estenosis residual de la arteria responsable del infarto de 35% y tuvieron complicaciones relacionadas a la ACTP el 9.5% de los pacientes. A las 6 semanas, no hubo diferencia en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. La sobrevida sin infarto fue de 88.7% en el grupo de ACTP y de 100% en el de tratamiento conservador ($p = 0.07$), aunque la sobrevida sin eventos fue similar en ambos grupos. Cabe mencionar que la diferencia fue fundamentalmente en la incidencia y gravedad de la angina de pecho, la cual fue significativamente más importante en el grupo manejado en forma conservadora (clase funcional CCS $0.2 + 0.4$ vs $0.5 + 0.7$, $p = 0.04$).

El estudio TOAT es un ensayo clínico aleatorizado que comparó pacientes con IMEST con ondas Q en la pared anterior, que fueron trombolizados y tenían oclusión persistente de la arteria descendente anterior izquierda $26 + 18$ días después del evento.³³⁰ El grupo de pacientes asignados a la intervención percutánea recibieron tratamiento médico óptimo a base de aspirina, clopidogrel, betabloqueadores e inhibidores de la ECA, además de la colocación de un stent en el sitio de la oclusión. El grupo asignado a tratamiento médico, solamente recibió los medicamentos en forma óptima. El tamaño de la muestra fue calculada estimando un 30% de reducción en el volumen telesistólico, inducido por la intervención percutánea, para lo cual requerían 58 pacientes. Ambos grupos estaban bien balanceados, la edad promedio era de 58 años y 80% eran del sexo masculino. El 97% había sido trombolizado. Los volúmenes ventriculares y flujo TIMI eran similares. Al año, los pacientes fueron recateterizados. El grupo de pacientes asignados a la intervención, es decir, el grupo de la arteria abierta, había empeorado al compararlo con el grupo de la arteria cerrada. Sus volúmenes telesistólicos y teledias-tólicos eran mayores ($106.6 + 37.5$ mL vs $79.7 + 34.4$ mL, $p < 0.01$ y $162.0 + 51.4$ mL vs $130.1 + 46.1$ mL, $p < 0.01$, respectivamente). Hubo un 11% de reoclusión en el grupo tratado mediante intervención percutánea y un 19% de recanalización espontánea en el grupo tratado conservadoramente. La duración del ejercicio y la carga de trabajo en la prueba de esfuerzo mejoraron en ambos grupos, aunque fue más pronunciada para el grupo de la arteria abierta. En resumen, este estudio sugiere que abrir una arteria ocluida, cerca de un mes después del infarto, puede tener con-

secuencias deletéreas sobre la función ventricular. Posibles explicaciones para este fenómeno incluyen la posibilidad de embolismos distales a las colaterales, reinfaros durante la intervención, interacciones medicamentosas y preservación de isletas de células viables, posiblemente arritmogénicas. Recientemente fue publicado el ALKK, estudio aleatorizado, abierto, comparando ACTP transluminal coronaria percutánea contra tratamiento médico en sobrevivientes de infarto del miocardio estables, con enfermedad de un vaso.³³¹ Los investigadores evaluaron pacientes que habían padecido un IMEST, 8 a 42 días antes y que hubiesen sido llevados a estudio angiográfico en donde se identificara claramente la arteria responsable, la cual debería estar ocluida o tener una lesión hemodinámicamente significativa. Excluyeron aquellos que tenían angina clase III-IV CCS y a los que tenían lesiones en otros territorios vasculares diferentes a los del infarto. El punto final primario del estudio fue la sobrevida libre de reinfarto, revascularización miocárdica por isquemia clínicamente significativa y rehospitalización por angina, a un año. Estimaron una reducción de un 40% en la tasa de eventos, del 85 al 75%, para lo cual necesitarían un total de 800 pacientes. El estudio fue suspendido porque hubo una disminución en la tasa de reclutamiento, cuando sólo llevaban un tercio de la muestra. El grupo tratado con ACTP reclutó 149 pacientes y 151 el de tratamiento médico. Ambos estaban bien balanceados, con edad promedio de 58 años, 68% de pacientes del sexo masculino, 15% de diabéticos, 60% habían sido sometidos a trombólisis, 98% tenían angina en clase funcional I CCS y sólo 15% prueba de esfuerzo positiva. Encontraron oclusión total de la arteria responsable del infarto en 28% de los casos. La coronaria derecha fue la responsable en la mitad de los casos y la descendente anterior en una tercera parte. No hubo diferencia a un año en la tasa de muerte (0.7 vs 3.3%), reinfarto no fatal (2.0 vs 4.6%) o cirugía de revascularización miocárdica (0.7 vs 2.7%) entre el grupo tratado mediante ACTP y el tratado en forma conservadora, respectivamente. Los tratados con ACTP, sin embargo, tuvieron una menor incidencia de otra ACTP (5.4 vs 13.2% , $p = 0.03$) y menor incidencia de nuevas hospitalizaciones por angina de pecho grave (4.0 vs 14.6% , $p = 0.007$). Al final del año, la sobrevida libre de eventos fue de 90% en el grupo de ACTP y de 82% en el grupo tratado médicamente ($p = 0.066$). Durante el seguimiento promedio a 52 meses, la mortalidad

fue significativamente menor en el grupo de ACTP que en el tratado médicamente (4 vs 11.2%, $p = 0.02$) así como la supervivencia libre de reinfarto o revascularización (80 vs 66%, $p = 0.05$). Quedan pendientes por terminar dos estudios importantes debido a que el tamaño de su muestra, muy posiblemente contestará las interrogantes que aún tenemos. El primero es el OAT (Open Artery Trial) y el segundo es el estudio italiano ACTOR (Aggressive versus Conservative Treatment of the infarct Related artery after acute MI).

G) Conclusiones

ACTP Primaria

La ACTP primaria se considera el tratamiento de elección para pacientes que se presentan con IMEST, en un hospital con facilidades para llevar a cabo dicho tratamiento y que cuentan con un equipo de cardiólogos intervencionistas experimentados (*Tabla XVI*). Los pacientes con alguna contraindicación para fibrinólisis deben ser inmediatamente referidos a algún centro hospitalario que cuente con programa de ACTP primaria. Los pacientes con choque cardiogénico hay indicación absoluta de una ACTP primaria emergente, así mismo una revascularización lo más completa posible, lo cual podrá reducir la mortalidad a menos del 50%. Existen algunos estudios aleatorizados que sugieren un mayor beneficio en transferir al paciente con IMEST a algún centro con programa de ACTP primaria, en lugar de trombolizarlo en el hospital de primer contacto, a pesar del retardo que conlleva el transporte a dichos centros; los estudios han sido reportados principalmente en Europa. Consideramos que en nuestro país y en particular en las grandes urbes, dicha conducta de transferir al paciente, no resulta viable. La superioridad de la ACTP primaria sobre la fibrinólisis parece ser especialmente relevante entre las 3 y 12 h de iniciados los síntomas, logrando preservar mayor masa miocárdica y con ello reduciendo la tasa de eventos clínicos como muerte, reinfarto no fatal y EVC. Sin embargo, dentro de las primeras 3 horas de iniciados los síntomas, ambas estrategias (fibrinólisis y ACTP primaria) parecen ser igualmente benéficas, en particular en la primera hora de iniciados los síntomas, la terapia fibrinolítica ofrece resultados similares a la ACTP primaria, reduciendo de manera significativa el tamaño del infarto y la mortalidad. Así, la tera-

pia fibrinolítica, es una alternativa viable a la ACTP primaria y debe ser recomendada en aquellos pacientes que se presentan en las primeras 3 h de iniciados los síntomas.

ACTP facilitada

Los resultados de los pequeños estudios en cuanto a la ACTP "facilitada" han sido un tanto contradictorios, si bien la mayoría de ellos ha reportado una mejoría en la calidad del flujo TIMI antes de la ACTP, dicho efecto no se ha visto traducido en beneficio clínico. Ante el fracaso de la ACTP facilitada observado en el estudio ASSENT-4, el cual tuvo que ser suspendido prematuramente, sólo queda esperar los resultados del estudio FINESSE que se encuentra en proceso.

ACTP rescate

El concepto de trombólisis fallida deberá aplicarse tempranamente, esto es de 45-60 minutos después de iniciada la fibrinólisis. Los pacientes que son intervenidos tempranamente, son quienes muestran los mayores beneficios. Las tasas de éxito del procedimiento, resultado de las mejoras tecnológicas de los dispositivos, stents y drogas antitrombóticas, se ha incrementado de manera significativa, acercándose a las obtenidas en la ACTP primaria. Con los recientes resultados presentados del estudio REACT, parece quedar claro el efecto benéfico de la ACTP de rescate; el reto será identificar tempranamente a aquellos pacientes en quienes la fibrinólisis ha sido fallida.

ACTP inmediata

Debe evitarse la realización de ACTP inmediata, es decir aquella que se lleva a cabo dentro de las primeras horas después de una trombólisis exitosa, ya que incrementa los riesgos de muerte, cirugía de revascularización de emergencia y sangrados clínicamente significativos. Si por algún motivo es necesario realizar una ACTP en las primeras horas después de una trombólisis es aconsejable implantar una prótesis endovascular coronaria, ya que esto parece que mejora el pronóstico a mediano plazo.

ACTP "Rutinaria" post-trombólisis

La ACTP diferida, es decir, aquella que se realiza después de la trombólisis en pacientes estables, sin haber investigado la presencia de isquemia residual, debe también de evitarse, ya que no ha demostrado ser superior a la estrategia electiva,

es decir, aquella que se lleva a cabo sólo cuando existe isquemia residual, espontánea o inducida.

ACTP "guiada" por isquemia

Cuando el paciente queda con isquemia residual espontánea o inducida, debe ser llevado a angiografía y revascularizarse acordemente, ya que dejarlo con tratamiento médico incrementa el riesgo a corto y largo plazo, cuando se compara con la revascularización.

ACTP tardía

Debe evitarse la dilatación de la arteria responsable cuando está ocluida y ya pasaron de 1 a 4 semanas del IMEST y el paciente no tiene isquemia residual en el territorio infartado.

VII. Grupos especiales

A) Angina postinfarto

Este término se utiliza para incluir un grupo de pacientes que presentan dolor precordial con características similares o parecidas al relacionado con el del infarto agudo del miocardio (IAM) dentro de las primeras semanas después del inicio de éste. En general se refiere a aquel dolor que aparece en el período de 24 horas y hasta dos semanas (30 días para otros autores) después del IAM. Cuando el dolor aparece dentro de las primeras 24 horas de iniciado el IAM, debe considerarse relacionado al IAM original.

El dolor precordial recurrente no necesariamente se debe a isquemia miocárdica, pero cuando está relacionada a ésta, existe evidencia sólida que la angina constituye un marcador de mal pronóstico, asociado a mayor incidencia de reinfarto y de mortalidad.³³²⁻³³⁵

El dolor puede estar condicionado también por pericarditis u otras etiologías no isquémicas. El dolor de pericarditis aparece usualmente después de las primeras 24 horas.

Otra causa de dolor recurrente post IAM son las complicaciones mecánicas como ruptura de la pared libre ventricular, del septum interventricular o ruptura de músculo papilar. Estas patologías suelen acompañarse de deterioro hemodinámico rápidamente progresivo e importante, que facilitan su identificación. El tratamiento está relacionado con la corrección quirúrgica del proceso.

Dentro de la angina postinfarto podemos tener pacientes con: *Angina recurrente*: que tiene características clínicas similares al dolor relacionado al IAM, aunque cabe mencionar que la mayo-

ría de los episodios isquémicos post IAM, suelen no condicionar sintomatología y ser silentes.

Usualmente el dolor isquémico se presenta en reposo o con pequeños esfuerzos y puede, entonces estar o no relacionado con: a) trastornos electrocardiográficos que pueden ser depresión o elevación del segmento ST, inversión o pseudonormalización de la onda T; y b) elevación de los marcadores biológicos de daño miocárdico (CPK, CPK-MB). En el 10% de estos enfermos en los primeros 10 días puede sufrir un reinfarto, pero si éstos fueron sometidos a terapia trombolítica aunado a la ingesta de ácido acetilsalicílico, este porcentaje se reduce al 4%. El riesgo de reinfarto antes del primer mes se incrementó sobre todo en aquellos enfermos que presentaron alteraciones en el segmento ST acompañado de angina, y además se aprecia una mayor mortalidad en el subgrupo de enfermos que presentan alteraciones hemodinámicas durante el episodio de dolor recurrente,^{94,336,341} y *Angina refractaria*: definida como la presencia de dolor anginoso repetitivo, no controlado con tratamiento farmacológico óptimo y que puede acompañarse de inestabilidad hemodinámica o no, pero que conlleva la necesidad de colocación de balón de contrapulsación aórtico. Independientemente de si el enfermo ha sido o no reperfundido y aparece angina en las primeras 24 horas, éste deberá ser sometido a coronariografía diagnóstica (*Tabla XX*). Una vez realizada deberá seleccionarse el método de revascularización más apropiado para cada caso. Hay que entender que estos pacientes presentan diversos grados de gravedad y por otro lado que algunos fueron sometidos a revascularización con trombolíticos y otros a ACTP. La urgencia del procedimiento a seguir (ACTP, cirugía, retrombólisis) debe ser siempre individualizada.

La terapia médica no difiere a la empleada en el paciente con angina inestable. Son aspectos fundamentales una óptima anticoagulación con heparina ya sea fraccionada o no (*Tabla XX*). Es también importante la terapia antiplaquetaria y pudiera ocupar un lugar importante el empleo de inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa.³⁴² Estos pacientes deben recibir terapia con nitroglicerina y beta-bloqueadores intravenosos.³⁴³ Se recomienda la reperfusión inmediata utilizando: 1. Retrombólisis especialmente, ante la presencia de trombo, 2. ACTP coronaria si el tipo de lesión lo permite o 3. Cirugía de Revascularización miocárdica (CRVM) en aquellos sujetos con

Tabla XX. Manejo de la isquemia recurrente en el IMEST.

	Clase I	Ila	Ilb	III	Evidencia
Coronariografía diagnóstica	X				B
Angioplastia o revascularización quirúrgica	X				B
Re-trombólisis con rt-PA en pacientes fibrinolizados con estreptocinasa	X				C
Heparina de bajo peso molecular			X		B
Heparina no fraccionada					
en > de 75 años	X				B
Betabloqueador endovenoso	X				B
Balón de contrapulsación, previo tratamiento farmacológico óptimo	X				C
Nitroglicerina endovenosa			X		C
Agentes bloqueadores del receptor IIb/IIIa			X		B
Balón de contrapulsación en sujetos con cambios de la onda T, sin trastorno del segmento ST, sin falla ventricular				X	C

rt-PA: Activador tisular de plasminógeno

enfermedad de múltiples vasos o lesiones complejas. Deberá considerarse el empleo del balón de contrapulsación intra-aórtico, dado que hasta el 10% de estos enfermos se benefician con su utilización como puente para la revascularización, especialmente en aquellos sujetos con arritmias, insuficiencia cardíaca o persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento farmacológico óptimo.³⁴⁴

Se considera como retrombólisis la re-administración de un agente trombolítico dentro de los 15 días posteriores al uso de uno previo.^{128,345} De preferencia deberá emplearse alteplase para este fin y se sugiere el no uso de estreptoquinasa si fue éste el primer trombolítico empleado.

Las arritmias que acontecen durante la isquemia recurrente, deberán ser manejadas en forma similar a las que se presentan durante el IAM. En la *Tabla XX* se resumen el manejo de todo paciente con isquemia recurrente postinfarto.

Tabla XXI. Manejo de la pericarditis post-infarto.

	Clase I	Ila	Ilb	III	Evidencia
Ácido acetilsalicílico hasta 2.5 g/día	X				B
Pericardiocentesis en caso de tamponade	X				C
Antiinflamatorios no esteroideos indometacina-corticosteroides			X		B
Anticoagulantes en presencia de tamponamiento cardíaco				X	C

B) Pericarditis

Desde el punto de vista clínico el dolor torácico suele ser continuo, relacionado con los movimientos respiratorios y con la posición del enfermo. Es la segunda causa del dolor precordial post IAM, observada en el 25% de los pacientes con infarto transmural^{340,346} no trombolizado, suele ser indicativo de infarto de gran extensión con daño ventricular importante^{347,348} por lo que se considera un indicador de mal pronóstico. Se ha demostrado que los métodos de reperfusión han disminuido su incidencia.^{80,349} La presencia de pericarditis en el paciente bajo tratamiento anticoagulante con heparina obliga a una vigilancia más estrecha, por el riesgo de aparición de tamponamiento cardíaco. Clínicamente existe la presencia de frote pericárdico en el 20% de los pacientes, usualmente no se manifiestan con compromiso hemodinámico y es posible detectar derrame pericárdico por medio de ecocardiografía en más del 40%.³⁵⁰ En la mayoría de los enfermos con IAM es posible detectar pequeños derrames pericárdicos sin que esto indique pericarditis. La utilidad del electrocardiograma en el diagnóstico de pericarditis relacionada al IAM es limitada. El ecocardiograma y la ausencia de alza enzimática son mejores ayudas para su confirmación. Como parte del manejo terapéutico el uso del ácido acetilsalicílico a dosis que fluctúan desde 325 mg en 24 horas y de acuerdo a la respuesta hasta dosis 650 mg cada 4 a 6 a horas,^{351,352} el uso de la indometacina en estos enfermos no es recomendable, y por otro lado, aunque se han utilizado corticosteroides e ibuprofeno éstos pueden incrementar el riesgo de ruptura cardíaca (*Tabla XXI*). Ante la evidencia de repercusión hemodinámica por tamponamiento cardíaco debe suspenderse toda terapia antitrombótica y realizar pericardiocentesis. Se considera al síndrome de Dresler como una pericarditis autoinmune de aparición tardía (entre la primera y décima semana post IAM) y su frecuencia se ha reducido con el uso de las terapias de reperfusión. Éste suele presentarse con afectación sistémica importante, fiebre, leucocitosis, y elevación de marcadores plasmáticos de inflamación aguda. El tratamiento es a base de ácido acetilsalicílico a dosis elevadas.¹⁶

C) Manejo del paciente con disfunción ventricular

La disfunción ventricular izquierda (DVI) como complicación del IMEST ocurre en aproxima-

damente un 15-25% de los pacientes y está asociado con un pronóstico pobre a corto y largo plazo, en algunos estudios se han reportado una mortalidad hospitalaria del 15-40% y del 25-55% a un año.^{80,353-357} Las características clínicas pueden ser diversas, relacionadas a la gravedad, pero las más frecuentes son: disnea, taquicardia sinusal, un tercer ruido cardíaco, y estertores pulmonares inicialmente basales, que pueden ser generalizados a ambos campos pulmonares, hasta un pulso débil, pobre perfusión periférica, obnubilación y oliguria. En etapas muy tempranas del infarto las manifestaciones de falla de bomba pueden ser muy sutiles, por lo que es fundamental la correcta y rápida detección de los signos de afectación hemodinámica. La disfunción ventricular derecha (DVD) ha sido demostrada en algunos estudios,³⁵⁸ como un predictor independiente de mal pronóstico, incluyendo muerte y el desarrollo de insuficiencia cardíaca, en pacientes con DVI después del infarto. Se han propuesto algunos mecanismos como posibles etiologías para explicarlo: La disfunción ventricular izquierda es un precursor importante de la disfunción ventricular derecha³⁵⁹ en donde el ventrículo derecho es extremadamente sensible a cambios en la postcarga, como lo es el aumento de la presión auricular izquierda,³⁶⁰ sin embargo otros estudios^{361,362} sugieren que la DVD es independiente del grado de DVI, y está más relacionado a la localización y extensión del infarto. El infarto ventricular derecho complica aproximadamente el 50% de los casos de IAM inferior, pero la disfunción ventricular derecha frecuentemente acompaña a infartos de otra localización diferente a la inferior.^{363,364} Se ha propuesto por ello, que la función del ventrículo derecho después de un infarto debe ser estimada dentro de la evaluación del paciente sobre todo cuando existe DVI. En varios estudios se ha utilizado la clasificación Killip³⁶⁵ como un indicador pronóstico de sobrevida después del IAM. Esta clasificación está basada en parámetros clínicos, lo que limita su empleo para detectar adecuadamente alteraciones debidas a disfunción ventricular derecha. No obstante la mejor opción terapéutica en presencia de disfunción del VI es aquella que utiliza los parámetros hemodinámicos específicos que estén presentes: 1) presión capilar pulmonar en cuña, 2) gasto cardíaco (medido por un catéter balón de flotación) y 3) presión arterial sistémica (medida preferiblemente con un catéter intraarterial). Por lo que se han

propuesto clasificaciones como la de Forrester³⁶⁶ para guiar el tratamiento.

1. Disfunción ventricular leve-moderada

Frecuentemente los pacientes tienen un índice cardíaco menos de 2.5 L/min/m², la presión de llenado del lado izquierdo modestamente elevada (mayor de 18 mm Hg), y una presión arterial sistólica de 100 mm Hg o menor. En estos casos el oxígeno debe administrarse tempranamente por mascarilla o intranasal, teniendo precaución en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, por lo que es recomendable realizar monitorización continua de la saturación de oxígeno. Grados leves de falla cardíaca (correspondientes al Grado II de la clasificación de Killip) responden adecuadamente a diuréticos (furosemina intravenosa) conjuntamente con reducción de la postcarga y la precarga usando nitroglicerina o nitratos orales. La nitroglicerina intravenosa ofrece un adecuado grado de venodilatación y mejora la isquemia dilatando las arterias coronarias epicárdicas. En las primeras horas del infarto, cuando la isquemia contribuye sustancialmente a la disfunción ventricular, la nitroglicerina es el agente más apropiado. Puede ser iniciada una infusión intravenosa a 5 µg/min e incrementar gradualmente hasta una caída de la presión arterial media de 10 al 15% pero no debajo de 90 mm Hg. En circunstancias más severas con edema de pulmón franco (Grado III de la clasificación de Killip) en que no responden adecuadamente a las medidas previas es posible asociar otros vasodilatadores como el nitroprusiato. El inicio de terapia con IECA está indicado dentro de las primeras 48 horas, en ausencia de hipotensión arterial, hipovolemia o insuficiencia renal significativa.

2. Disfunción ventricular severa

Los pacientes con este grado de disfunción, generalmente tienen un volumen cardíaco deprimido, una presión de llenado anormalmente alta, y una presión arterial sistólica de menos de 90 mm Hg; este paciente tiene, o está rápidamente acercándose, a un choque cardiogénico. Si el paciente está marcadamente hipotenso, puede ser administrada norepinefrina intravenosa, hasta que la presión arterial sistólica se eleve por lo menos a 80 mm Hg, en este momento puede cambiarse a dopamina, iniciando a dosis de 2.5-5 µg/kg/min. Una vez que la presión sistólica se encuentre a por lo menos 90 mm Hg o si la con-

Tabla XXII. Clasificación de agentes inotrópicos y vasopresores.

Agente	Mecanismo	Inotropismo	Efecto vascular	Uso principal
Isoproterenol	Receptor β -1	++	Dilatación	Hipotensión por bradicardia sin marcapaso disponible
Dobutamina	Receptor β -1	++	Dilatación	Bajo gasto con presión sistólica > 90 mm Hg
Dopamina	Dosis baja Receptor dopaminérgico Dosis media: β -1 Dosis alta: Receptor- α	++	Dilatación renovascular Constricción Constricción intensa	Hipoperfusión con presión sistólica < 90 mmHg o \geq 30 al valor basal
Norepinefrina	Receptor- α	++	Constricción intensa	Hipotensión intensa a pesar del uso de dopamina
Amrinona	Inhibidor de fosfodiesterasa	++	Dilatación	Agente de segunda elección después del fracaso de dopamina-dobutamina
Milrinona	Inhibidor de fosfodiesterasa	++	Dilatación	
Digitálicos	Inhibidor de la bomba ATPasa-Na K	+	Variable	Disfunción sistólica establecida y síntomas de insuficiencia cardíaca para terapia crónica

gestión pulmonar es dominante puede iniciarse dobutamina a dosis de 2.5 μ g/kg/min (Tabla XXII).

D) Choque cardiogénico

El choque cardiogénico es un estado de hipoperfusión tisular debida a disfunción cardíaca, usualmente por IAM³⁹ caracterizado por presión arterial sistólica < 90 mm Hg y PCP > 20 mm Hg, o IC < 1.8 L/min.³⁸ El choque circulatorio es manifestado por hipotensión y signos clínicos de mala perfusión tisular, incluyendo oliguria, alteración del sensorio, y extremidades frías y amoratadas y es diagnosticado al documentar la disfunción del miocardio y excluyendo o corrigiendo factores como hipovolemia, hipoxia y acidosis.

La causa más común de choque cardiogénico es el IAM extenso, aunque aparentemente pequeños infartos en un paciente con compromiso previo de la función ventricular izquierda puede precipitar el choque. Estudios recientes han estimado la incidencia del choque cardiogénico en pacientes infartados desde un 5–10%. Algunos estudios han mostrado una incidencia de choque cardiogénico en el paciente con IAM del 7.2 al 7.5%, lo que además ha permanecido sin modificaciones importantes desde hace 20 años.^{122,370} Las causas mecánicas del choque cardiogénico incluyen: ruptura septal ventricular, regurgitación mitral aguda severa y tampona-

miento cardíaco, siendo la primera de éstas la que ha sido asociada con una mortalidad significativamente más alta que cualquiera de las otras categorías.^{369,370} El choque cardiogénico en presencia de IAM, aparece con incidencia mayor en pacientes ancianos, diabéticos e infartos de localización anterior; esta última hasta en un 46% de los casos.^{371,372} Estos pacientes tienen además con mayor frecuencia historia de enfermedad vascular periférica y enfermedad cerebrovascular.^{365,372,373} Una fracción de expulsión considerablemente disminuida y niveles de enzimas cardíacas muy elevadas son también predictores de choque cardiogénico.^{372,373} El choque cardiogénico continúa siendo la principal causa de muerte en pacientes hospitalizados con IAM.³⁷⁴ Dentro del enfoque inicial de manejo del paciente con choque cardiogénico, debe ser rutinario el uso de catéter para monitoreo de la presión venosa central, acceso arterial y oximetría de pulso. En algunas ocasiones es necesario la intubación endotraqueal para mantener una adecuada oxigenación y protección de la vía aérea. Es importante corregir las alteraciones electrolíticas y ácido base que estén presentes. El alivio del dolor y la ansiedad con sulfato de morfina o fentanil (si la presión sistólica está comprometida) reduce la actividad simpática excesiva y con ello disminuye la demanda de oxígeno, la precarga y la postcarga. Las arritmias y bloqueos cardíacos pueden comprometer importantemente el gasto

cardíaco por lo que deben ser corregidas tempranamente con antiarrítmicos, cardioversión o marcapaso, según sea el caso. En pacientes con adecuado volumen intravascular e hipoperfusión tisular, debe iniciarse soporte cardiovascular con agentes inotrópicos como la dopamina y dobutamina. La dobutamina puede mejorar la contractilidad miocárdica e incrementar el gasto cardíaco sin cambios significativos sobre la frecuencia cardíaca y la resistencia vascular sistémica, siendo éste el agente de elección en el paciente con presión sistólica mayor de 80 mm Hg.³⁷⁵⁻³⁷⁷ La dobutamina puede exacerbar la hipotensión y precipitar taquiarritmias en algunos pacientes. La dopamina tiene ambos efectos, inotrópico y vasopresor, por lo que es preferible en presencia de una presión sistólica menor de 80 mm Hg.^{378,379} En algunas situaciones especiales, la combinación de ambos agentes inotrópicos puede ser más efectiva, que cualquiera de ellos solos.³⁸⁰ En estados de hipotensión refractaria, la norepinefrina puede ser necesaria para mantener la presión de perfusión a los órganos.³⁸¹ El monitoreo hemodinámico invasivo es extremadamente útil en la optimización terapéutica de los pacientes inestables, ya que las estimaciones clínicas de la presión de llenado pueden ser poco confiables (*Tablas XXIII y XXIV*). Las mediciones más confiables de la presión de llenado, gasto cardíaco y otras mediciones, permiten el ajuste adecuado de los agentes inotrópicos y vasopresores a las dosis mínimas necesarias requeridas para obtener las metas terapéuticas y con ello disminuir la demanda miocárdica de oxígeno y el potencial arritmogénico.³⁸² Los diuréticos deben ser usados para tratar la congestión pulmonar. Los vasodilatadores, tales como la nitroglicerina y el nitroprusiato, deben ser usados con precaución, debido al riesgo de precipitar o exacerbar la hipotensión y disminuir el flujo sanguíneo coronario, aunque ambos agentes pueden ser administrados bajo supervisión hemodinámica invasiva continua. Los beneficios de la terapia trombolítica en pacientes con choque cardiogénico presente desde su admisión hospitalaria es poco clara. Esto es debido a que los estudios realizados sobre terapia trombolítica, excluyen a los pacientes con choque cardiogénico, por lo que son pocos los estudios que han demostrado que reduce la mortalidad en pacientes con choque cardiogénico establecido. Lo que es claro es que la trombólisis reduce la probabilidad de desarro-

llar choque cardiogénico después de la presentación inicial.^{85,94,122,384} Esto es importante debido a que muchos pacientes presentan choque cardiogénico hasta después de 6 horas de su admisión hospitalaria.^{122,383} En el estudio GISSI se reportó una mortalidad a 30 días del 69.9% en pacientes con choque cardiogénico que recibieron estreptoquinasa y de 70.1% en el grupo placebo. Las posibles razones de la pobre eficacia trombolítica en pacientes con choque cardiogénico, tal vez sean hemodinámicas, mecánicas y metabólicas, ya que la presión arterial disminuida limita la penetración del agente trombolítico hacia el trombo y la acidosis puede inhibir la conversión de plasminógeno a plasmina. En el estudio SHOCK se reportó una mortalidad total en pacientes con choque cardiogénico de hasta 60%, el cual es menor que en estudios previos reportados.³⁶⁸ Esto es explicado quizás por la mayor utilización de balón de contrapulsación intra-aórtico y revascularización.³⁸⁵ Estudios no aleatorizados han reportado una baja mortalidad con trombólisis y balón de contrapulsación como terapia combinada^{386,387} (*Tabla XXV*). Otros estudios retrospectivos recientes, no aleatorizados han sugerido que la reperfusión mecánica por ACTP o cirugía de revascularización de la arteria ocluida puede mejorar la sobrevida de los pacientes con IAM y choque cardiogénico. En un análisis de un subgrupo del estudio GUSTO-1¹²² mostró que la mortalidad a 30 días fue significativamente más baja en pacientes tratados con ACTP (43% comparado con 61% de los pacientes con choque a su llegada al hospital y 32% comparado con 61% de los pacientes que posteriormente lo desarrollaron. En otra serie de casos, la reperfusión mecánica con ACTP ha reportado porcentajes de sobrevida en hospital hasta de un 70%. Un estudio multicéntrico, aleatorizado, prospectivo ha confirmado este enfoque.³⁶⁷ El papel de la terapia antiplaquetaria adjunta como los inhibidores de la Gp IIb/IIIa han mostrado mejorar los resultados clínicos a corto plazo después de ACTP. Publicaciones recientes de experiencia con inhibidores Gp IIb/IIIa en pacientes con choque cardiogénico sugieren que juegan un importante papel como terapia adjunta en pacientes sometidos a ACTP.³⁸⁸ La cirugía de revascularización de emergencia se ha utilizado cuando otras intervenciones han fallado o están contraindicadas. Datos desde el estudio SHOCK sugiere que en algunos pacientes, está asociada con baja mortalidad (19%) en

Tabla XXIII. Indicaciones para colocación de catéter de flotación.

	Clase I	Ila	Ilb	III	Evidencia
Falla cardíaca severa o progresiva o edema pulmonar	X				C
Choque cardiogénico o hipotensión progresiva	X				C
Sospecha de complicación mecánica (ruptura de músculo papilar, CIV etc.)	X				C
Hipotensión que no responde a líquidos IV en un paciente sin congestión pulmonar			X		C
Infarto NO complicado				X	C

Tabla XXIV. Indicaciones para monitoreo invasivo de presión arterial.

	Clase I	Ila	Ilb	III	Evidencia
Hipotensión severa (sistólica < de 80 mm Hg)	X				C
Choque cardiogénico	X				C
Pacientes que reciben agentes vasopresores	X				C
Pacientes que reciben nitroprusiato de sodio u otros potentes vasodilatadores		X			C
Pacientes hemodinámicamente estables que reciben nitroglicerina intravenosa			X		C
Pacientes que reciben agentes inotrópicos IV			X		C
Pacientes hemodinámicamente estables				X	C

comparación con ACTP de emergencia (mortalidad del 60%) en pacientes con IAM complicado con choque cardiogénico, en donde está más claramente definida la eficacia de la cirugía de revascularización en este grupo de pacientes.³⁶⁷ Basado en estos estudios iniciales, la consideración de CABG de emergencia puede ser para pacientes con IAM y enfermedad severa, difusa y multivaso y en quienes no son candidatos o en quienes ha fracasado la terapia trombolítica y/o ACTP, y quienes están dentro de 4-6 horas de inicio de IAM. En el caso de los pacientes con choque cardiogénico en quienes la anatomía coronaria no es adecuada para ACTP, la ventana de tiempo puede extenderse a 18 h del inicio del choque.

E) Monitoreo hemodinámico

1. Catéter de flotación en la arteria pulmonar

El catéter de flotación es a menudo muy útil en el manejo del IAM con inestabilidad hemodinámica concomitante, incluyendo el bajo gasto car-

díaco, la hipotensión aguda, taquicardia persistente, el edema pulmonar, y el choque cardiogénico establecido (*Tabla XXIII*). En el paciente con la hipotensión y taquicardia, el catéter de flotación permite la diferenciación rápida y fácil de; a) volumen intravascular inadecuado, con la resultante caída en la presión de llenado diastólico ventricular izquierdo, y b) de volumen intravascular adecuado con la presencia de una presión de llenado ventricular izquierdo alta debido a la disfunción extensa del ventrículo izquierdo. El tratamiento de la primera es la expansión rápida del volumen intravascular (es solución salina normal) mientras que el manejo de la última consiste en el empleo de diuréticos, soporte inotrópico, reducción de postcarga con vasodilatadores y tal vez otras medidas de soporte ventricular. En aquellos pacientes con disfunción ventricular grave, el catéter con balón de flotación en el lado derecho del corazón puede emplearse también para monitorear los esfuerzos terapéuticos ajustando continuamente la presión de llenado ventricular izquierdo así como maximizar el gasto cardíaco al nivel más bajo posible de presión de llenado. Estas manipulaciones sofisticadas de las presiones intracardíacas y del gasto cardíaco son usualmente hechas en forma considerablemente más fácil con la información que ofrece el catéter de flotación. Aunque el catéter de flotación es seguro cuando se emplea por operadores experimentados, su uso se ha relacionado con eventos adversos incluyendo taquiarritmias ventriculares (durante su manipulación) y hemorragia o infarto pulmonar. Por otro lado, causa algunas molestias al paciente y requiere que el paciente se encuentre relativamente inmóvil. Dado que la curva de presión registrada por el catéter puede fácilmente distorsionarse, el médico debe rutinariamente examinar su morfología que le asegure se encuentra colocado en posición correcta. Dada la posibilidad de infección, el catéter no debe permanecer en su sitio más de 5 días. En la 17 se resumen las principales indicaciones del catéter de flotación.

2. Balón de contrapulsación intra-aórtico

Desde su introducción a finales de los sesenta el balón de contrapulsación intra-aórtico ha sido reconocido como un tratamiento efectivo para pacientes con síndromes coronarios inestable y choque cardiogénico,³⁸⁹⁻³⁹³ sin embargo inicialmente fue ampliamente emplea-

do para estabilizar a pacientes mortalmente enfermos con colapso hemodinámica.^{395,396} Actualmente, este dispositivo de asistencia ventricular, es rutinariamente usado en un amplio espectro de condiciones cardiovasculares graves (*Tabla XXV*), desde estabilización hemodinámica en pacientes que presentan complicaciones del IAM o choque cardiogénico, hasta pacientes de muy alto riesgo que son sometidos a ACTP o cirugía de revascularización coronaria.^{367,397,398}

El principio fisiológico de la contrapulsación es una rápida disminución en la presión intra-aórtica, sincronizada con la expulsión del ventrículo izquierdo, seguida por un rápido incremento en la presión intra-aórtica durante la relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo. La impedancia para la eyección del ventrículo izquierdo está disminuida (descarga sistólica), disminuyendo la postcarga, y la presión diastólica está aumentada, lo cual mejora la presión de perfusión coronaria. Por lo tanto el trabajo del corazón es menor y la demanda miocárdica de oxígeno disminuye, con un concomitante incremento del aporte de oxígeno miocárdico.^{399,400} Esta combinación de efectos fisiológicos han hecho que el balón de contrapulsación sea un armamento poderoso en el manejo de los pacientes con síndromes coronarios agudos o choque cardiogénico. Actualmente en todas las estrategias del manejo del paciente con choque

en que la contrapulsación se emplea, éste actúa como un sistema de estabilización o puente para facilitar la angiografía diagnóstica y la revascularización o reparación miocárdica. En poblaciones de pacientes seleccionados las frecuencias de sobrevida de choque cardiogénico tratado en las primeras 16 a 24 horas con balón de contrapulsación intra-aórtica y revascularización con ACTP o quirúrgica están alrededor de 60 al 75%^{392,401} de la misma forma el balón de contrapulsación aórtico empleado como soporte y reparación temprana de ruptura del septum intraventricular o de insuficiencia mitral muestra frecuencias de sobrevida del 60% o mayor.³⁹³ Pacientes con isquemia recurrente severa después de un infarto pueden estabilizarse con un balón de contrapulsación intra-aórtico y posteriormente ser llevados a angiografía y revascularización de emergencia con ACTP o cirugía.⁴⁰² Pacientes con disfunción ventricular izquierda importante y enfermedad trivascular o enfermedad del tronco de la coronaria izquierda pueden también recibir beneficios del empleo del balón de contrapulsación en forma profiláctica, previo a angiografía, intervención percutánea o revascularización quirúrgica, debido a la alta probabilidad en estos pacientes de presentar eventos adversos durante dichos procedimientos. Las complicaciones o efectos adversos relacionados con el uso de este dispositivo, han sido más frecuentemente reportadas: isquemia mayor de la extremidad (0.9%) y hemorragia mayor (0.8%).^{403,404} La mortalidad hospitalaria del paciente con IAM que requirió de balón de contrapulsación varía enormemente, relacionada a la indicación principal del uso del dispositivo y el desarrollo de la revascularización coronaria. Está claro que la mortalidad es significativamente mayor en aquellos pacientes con IAM, que requirieron contrapulsación aórtica y que no les fue realizada la angiografía ni revascularización coronaria. En estudios recientes, tales como el Registro Benchmark⁴⁰⁵ y el estudio SHOCK⁴⁰⁶ se han reportado mortalidad hospitalaria del 38.7% y del 46.7% respectivamente. En ambos estudios se revascularizaron a > 80% de los pacientes. En los pacientes que no presentan disfunción del VI, el empleo rutinario y profiláctico del balón de contrapulsación intra-aórtica durante cualquier estrategia de reperfusión no es recomendable. En la *Tabla XXV* se enumeran las principales indicaciones para la utilización del balón de contrapulsación.

Tabla XXV. Indicaciones de balón de contrapulsación intra-aórtico.

	Clase I	IIa	IIb	III	Evidencia
Choque cardiogénico	X				B
Insuficiencia mitral aguda	X				B
Ruptura septal interventricular	X				B
Arritmias ventriculares recurrentes intratables con estabilidad hemodinámica	X				B
Angina refractaria post-infarto	X				B
Signos de inestabilidad hemodinámica, mala función VI o isquemia persistente en pacientes con grandes áreas de miocardio en riesgo		X			C
Pacientes con angioplastia de rescate exitosa			X		C
Pacientes post-ACTP con enfermedad de 3 vasos			X		C
Pacientes con grandes áreas de miocardio en riesgo con o sin isquemia activa			X		C

VI: Ventrículo izquierdo; ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea

F) Infarto del ventrículo derecho

El infarto miocárdico con involucro del ventrículo derecho, generalmente se asocia a la oclusión proximal de la arteria coronaria derecha, que condiciona disfunción de la pared libre del ventrículo derecho, así como los inherentes trastornos hemodinámicos que pueden pasar inadvertidos clínicamente o hasta condicionar choque cardiogénico. La isquemia del ventrículo derecho puede ser demostrada en hasta la mitad de los enfermos con infarto de localización inferior, aunque solamente del 10 al 15% muestran anomalías clínicas y hemodinámicas. Una función sistólica deprimida del VD reduce la precarga ventricular izquierda y así el gasto cardíaco. El VD isquémico es delgado, rígido, usualmente dilatado y dependiente de volumen, resultando en disfunción pandiastólica y alteraciones de la distensibilidad ventricular izquierda mediados por el septum que son exacerbadas por una presión intrapericárdica elevada. Bajo estas condiciones la generación de presión ventricular derecha y el gasto cardíaco son dependientes de las contribuciones contráctiles septales, gobernado tanto por la contracción septal primaria y el movimiento septal paradójico. En el infarto miocárdico inferior con extensión a

VD la mortalidad es mayor (30%) en comparación aquellos pacientes sin extensión al VD (6%), la mortalidad está relacionada a la presencia o no de grave repercusión hemodinámica.

El espectro clínico del daño del VD debe ser sospechado por: hipotensión, pulmones claros y aumento del pulso yugular, en el contexto de un infarto inferior, la elevación del segmento ST en la derivaciones v3 y v4 derechas, dentro de las primeras horas, es muy sugestiva del diagnóstico, por este motivo en todo enfermo con choque cardiogénico deberán registrarse las derivaciones electrocardiográficas cuando no se toman de manera rutinaria. En más de la tercera parte de estos pacientes puede aparecer fibrilación auricular,⁴⁰⁷ y otras arritmias como el paro auricular o bloqueos auriculoventriculares. La elevación de la presión intra-auricular derecha por arriba de 10 mm Hg o un 80% superior de la presión capilar pulmonar, son altamente sugestivos de disfunción ventricular derecha por infarto. El ecocardiograma puede confirmar el diagnóstico por los siguientes hallazgos: 1. Dilatación ventricular derecha asociada a hipocinesia o acinesia, 2. Dilatación auricular derecha y 3. Insuficiencia tricuspídea, con regurgitación de baja velocidad. El análisis del movimiento anular tricuspídeo en estos sujetos puede ser un predictor independiente del pronóstico en pacientes con primer infarto con afectación del VD. A pesar de que usualmente los pacientes con infarto del VD son más jóvenes, presentan menor incidencia de infarto anterior y mayor prevalencia de enfermedad de un solo vaso, en comparación con aquellos con grave disfunción ventricular izquierda y choque cardiogénico; cuando estos pacientes desarrollan choque cardiogénico del VD la mortalidad es similar en ambos grupos.⁴⁰⁸ En el tratamiento (*Tabla XXVI*), deberá ser considerado algún procedimiento de reperfusión miocárdica de manera oportuna y eficaz, que han demostrado mejoría en la función ventricular derecha⁴⁰⁹ y reducción en la aparición de BAV completo. La base fundamental del tratamiento es el mantener la precarga del ventrículo derecho así como su postcarga, lo que condiciona mejoría en la precarga ventricular izquierda y así el gasto cardíaco. Esto se logra inicialmente con volumen y en caso necesario con soporte inotrópico. La instalación de inotrópicos, específicamente de dobutamina debe iniciarse rápidamente si no ha mejorado el gasto después de administrar uno a dos litros de solución salina isotónica. Es importan-

Tabla XXVI. Manejo del paciente con infarto de ventrículo derecho.

	Clase I	IIa	IIb	III	Evidencia
Estrategia de reperfusión miocárdica (fibrinólisis/angioplastia)	X				B
Administración de volumen con solución salina isotónica (uno a dos litros según respuesta)	X				C
Cardioversión eléctrica en pacientes con fibrilación auricular y repercusión hemodinámica	X				C
Catéter de Swan Ganz en los pacientes con compromiso hemodinámico	X				C
Marcapaso transitorio en caso de BAVC	X				C
Administración de inotrópicos en infusión		X			C
Trombolíticos en pacientes con hipotensión			X		C
Balón de contrapulsación aórtica si existe disfunción ventricular izquierda concomitante			X		C
Marcapaso transitorio <i>secuencial</i> , en pts con BAVC			X		C
Diuréticos y vasodilatadores, en paciente hipotenso				X	C

BAVC: Bloqueo auriculoventricular completo

te considerar que en estos enfermos el empleo de los diuréticos y nitratos, así como inhibidores de ECA y algunos agentes opioides pueden reducir el gasto cardíaco y producir hipotensión grave, motivo por el cual no deben emplearse. En estos sujetos el catéter de flotación es de gran ayuda para la monitorizar el comportamiento hemodinámico y verificar la respuesta al tratamiento. La fibrilación auricular deberá de corregirse de manera expedita, debido que la contribución del llenado ventricular es reducido por la ausencia de la contracción atrial. Por tal motivo ante la evidencia de compromiso hemodinámico importante debe realizarse la cardioversión eléctrica. Un factor importante para mantener la precarga ventricular derecha es una adecuada sincronía auricular ventricular, en casi la mitad de estos pacientes aparecen bloqueos AV de alto grado. La colocación de un marcapaso transitorio atrioventricular secuencial puede incrementar significativamente el gasto cardíaco y revertir el estado de choque⁴¹⁰ sin embargo habrá que considerar, que en manos no experimentadas, este procedimiento pudiera asociarse en el incremento de arritmias ventriculares.

Si el daño miocárdico importante involucra al ventrículo izquierdo y éste condiciona una postcarga elevada para el ventrículo derecho lo cual trae consigo mayor disfunción ventricular derecha, deberá de mejorarse la función ventricular izquierda con las medidas usualmente empleadas para ello.

G) Pacientes diabéticos

La diabetes mellitus está asociada con una marcada mayor prevalencia de enfermedad arterial coronaria. Dependiendo de los métodos diagnósticos puede estar presente hasta en el 55% de los enfermos adultos con DM comparada con 2 a 4% de la población general.⁴¹¹ Esta entidad representa un factor de riesgo independiente para mortalidad y morbilidad.^{411,412} La mortalidad cardiovascular es más del doble en el hombre y del cuádruple⁴¹²⁻⁴¹⁴ en la mujer diabéticos, en comparación con los no diabéticos, siendo el pronóstico post IAM peor en estos pacientes.^{415-417,153} Una cuarta parte de los pacientes con IAM son diabéticos^{94,340} y el número va en aumento. En la etapa aguda del infarto del miocardio es común que exista deterioro metabólico importante. La hiperglucemia es un factor predictor independiente de la mortalidad por lo que debe de corregirse rápidamente con infusión endovenosa de insulina. Está asociado a una función microvascular inapropiada, lo que resulta en una mayor incidencia de fenómeno de no reflujo y así un mayor tamaño del IAM, con pérdida considerable de la función ventricular. Hay que recordar que gran parte de los pacientes diabéticos con IAM pueden tener síntomas atípicos y/o silentes, que pueden generar retraso en la administración de algún método de reperfusión, y así contribuir a un mal pronóstico.^{415,416,418} En estos pacientes, la insuficiencia cardíaca es más frecuente. El tratamiento farmacológico del IAM en el paciente diabético es en términos generales similar al realizado en el enfermo no diabético con IAM, sin embargo, dada la presencia de la patología metabólica, existen algunas particularidades que lo diferencian (*Tabla XXVII*).

La utilidad de los agentes antiagregantes plaquetarios, como el ácido acetilsalicílico en estos pacientes es clara.⁵⁸ Las heparinas de bajo peso molecular son de mayor utilidad que las no fraccionadas.^{64,419,420} Esto es más evidente en pacientes de alto riesgo.⁴²¹ Los agentes bloqueadores del receptor IIb/IIIa han demostrado una reducción significativa de eventos cardiovasculares mayores, y reintervención sobre la arteria responsable del infarto, en los pacientes diabéticos sometidos con ACTP con Stent.^{422,423} En el paciente diabético no existe contraindicación para trombolisis salvo en aquellos pacientes con retinopatía grado III en quienes exista hemorragia vítrea reciente⁴²⁴ por riesgo de sangrado retiniano. El tratamiento con betabloqueadores es muy útil en

Tabla XXVII. Recomendaciones para el paciente diabético.

	Clase I	Ila	Ilb	III	Evidencia
Control estricto de la glucosa con insulina en infusión	X				C
Bloqueadores Beta adrenérgicos e IECA	X				B
Estrategia de reperfusión coronaria	X				B
Heparinas de bajo peso molecular		X			B
Inhibidores IIb/IIIa con ACTP y Stent			X		B
Solución de insulina-glucosa prev-repercusión				X	C
Sulfonilureas en pacientes sometidos a angioplastia primaria				X	C
Trombolíticos en pacientes con retinopatía diabética grado III y hemorragia reciente del vítreo				X	C

IECA: Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina; ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea

estos pacientes, reduce la mortalidad considerablemente (37% vs. 13% en los no diabéticos), así mismo un efecto benéfico similar se ha apreciado en la incidencia de reinfarcto miocárdico.⁴²⁵ Los agentes IECA en los pacientes DM con IAM condicionan una importante reducción de la mortalidad a corto plazo y de la aparición ulterior de insuficiencia cardíaca, incluso mayor que la observada en los no diabéticos.^{426,427} La mortalidad a largo plazo en el paciente DM con IAM puede ser reducida por la infusión de solución insulina-glucosa, seguida con insulina en multidosis^{428,429} la terapia con insulina es benéfica influenciando en todas las causas cardiovasculares de mortalidad, con particular impacto en reinfarcto fatal e insuficiencia ventricular izquierda.⁴²⁸

H) Pacientes mayores de 75 años de edad

Para fines de la presente guía consideramos como paciente anciano al mayor de 75 años. La edad es reconocida como el predictor más importante a corto y a largo plazo en IAM. La mortalidad de estos pacientes con IAM es más alta que para los de menor edad.⁴³⁰⁻⁴³⁴ En el estudio GUSTO-I se describen tasas de mortalidad a 30 días de 3% en pacientes menores a 65 años, del 9.5% entre 65 y 74 años, de 19.6% entre 75 y 84 y de hasta el 30% en el grupo de mayores a 85 años.¹²² Estos pacientes tienen con mayor frecuencia enfermedad multivascular y mayor deterioro en la función ventricular con mayor morbi-mortalidad. Es además portador con mayor frecuencia de lesiones calcificadas, infarcto previo, y condiciones de comorbilidad.⁴³⁵ La frecuencia de choque cardiogénico e insuficiencia cardíaca es mayor en este grupo de enfermos. Cuando se utiliza terapia trombolítica como método de reperfusión en estos pacientes es más frecuente el riesgo de hemorragia intracerebral,^{97,436-438} y por otro lado el intervencionismo coronario percutáneo en el paciente anciano tiene mayor riesgo de complicaciones intraprocedimiento en comparación con el de menor edad.⁴³⁹ El intervencionismo temprano en los pacientes ancianos con choque cardiogénico no demostró beneficio comparado⁴⁰⁶ con el menor

de 75 años (*Tabla XXVIII*). La terapia del infarcto agudo en estos pacientes, en términos generales es similar al de los pacientes con infarcto y menor edad. Sin embargo existen algunas particularidades diferentes en el manejo que habrá que tener en cuenta. La terapia de reperfusión puede mejorar la supervivencia, pero existen dudas de la efectividad de dicha terapia trombolítica, ya que en la población existe una mayor mortalidad. La evidencia del beneficio de la trombólisis en los ancianos es limitada. En un análisis de los principales estudios clínicos aleatorizados,¹⁰⁷ la mortalidad a 35 días en el subgrupo de pacientes mayores a 75 años fue del 24.3% en los pacientes tratados con trombolíticos y del 25.3% en pacientes que no los recibieron. En cifras absolutas el beneficio de la trombólisis fue de 10 vidas salvadas por cada 1,000 pacientes tratados, pero el intervalo de confianza al 95% fue muy amplia, sugiriendo que dicha terapia puede ser tanto beneficiosa como perjudicial y adicionalmente la reducción del riesgo relativo de muerte fue tan sólo marginal (RR: 0.96; IC95: 0.88-1.05). Sin embargo como consecuencia de la alta incidencia de mortalidad en el IAM en ancianos, es recomendable utilizar algún método de reperfusión en estos pacientes a pesar de la controversia sobre el beneficio, utilidad y eficacia de este tratamiento. Por otro lado, el emplear como método de reperfusión la ACTP primaria, se ha observado una mayor reducción en la incidencia de los eventos coronarios adversos mayores, como muerte, reinfarcto o hemorragia cerebral observados a los 30 días (9% para ACTP y 29% con trombólisis con stk) pero aún ésta tiene un riesgo incrementado en el paciente anciano (*Tabla XXVIII*), el tratamiento quirúrgico en este grupo de pacientes puede ser considerado, pero conlleva una mayor morbi-mortalidad principalmente en el período postquirúrgico inmediato siendo de mayor relevancia las infecciones, insuficiencia respiratoria y la falla ventricular izquierda entre otras.

D) Arritmias cardíacas y trastornos de conducción

Las arritmias y los trastornos de conducción son comunes durante un IMEST y van desde las extrasístoles ventriculares a la taquicardia ventricular, y de la fibrilación ventricular al bloqueo auriculoventricular completo; son potencialmente fatales y requieren de su resolución inmediata. A menudo estos trastornos son una manifestación de un problema subyacente grave,

Tabla XXVIII. Recomendaciones en pacientes mayores de 75 años.

	Clase I	IIa	IIb	III	Evidencia
Angioplastia primaria	X				A
Fibrinólisis		X			A
Cirugía de revascularización		X			B

como isquemia persistente, insuficiencia cardíaca, alteración del tono autonómico, hipoxia, y desequilibrio hidroelectrolítico o ácido-básico que requieren de medidas correctivas. La necesidad del tratamiento y la urgencia del mismo dependen principalmente de las consecuencias hemodinámicas de la arritmia o trastorno de la conducción.

1. Arritmias ventriculares en fase hospitalaria

Las taquiarritmias durante el IMEST pueden ser causadas por reentrada, automatismo aumentado y actividad disparada. Las consecuencias metabólicas de la isquemia (hipercalcemia intracelular, acidosis, metabolismo lipídico anaeróbico y la producción de radicales libres) contribuye a la arritmogénesis durante el infarto. La salida de potasio intracelular que produce despolarización de la membrana es el más importante de estos efectos. Adicionalmente un incremento en el tono simpático aumenta la inestabilidad eléctrica y favorece las taquiarritmias. Mientras que un aumento del tono parasimpático en los infartos postero-inferiores predispone a las bradiarritmia pero puede proteger contra la fibrilación ventricular.

Ventriculares: Las taquiarritmias ventriculares ocurren temporalmente en:

Fase pre-hospitalaria, dentro de las primeras horas del IMEST las arritmias ventriculares son comunes y pueden ser mortales. La isquemia aguda puede causar fibrilación ventricular probablemente por un mecanismo de reentrada caótica originado en la región del infarto y en fase-hospitalaria, se presentan en las primeras 48 horas y son el resultado de automatismo anormal originado en las fibras de Purkinje.

a) Extrasístoles ventriculares

Las extrasístoles ventriculares son muy frecuentes durante esta etapa y pueden ocurrir como complejos multiformes con fenómeno de RT, en forma bigeminada, tripletas, y breves salvas de taquicardia ventricular no sostenida. Su valor como predictores de fibrilación ventricular es discutible en la actualidad, por lo que el tratamiento específico con drogas antiarrítmicas no es recomendable. Aunque las extrasístoles ventriculares pueden desencadenar una fibrilación ventricular y su supresión con lidocaína reduce la incidencia de esta arritmia letal en la fase aguda del infarto agudo del miocardio, esta droga aumenta significativamente el riesgo de asistolia por lo que su uso profiláctico no se justifica.

Los esfuerzos para definir una población de alto riesgo que pueda beneficiarse de la profilaxis con lidocaína no ha tenido éxito y estudios recientes han demostrado que la presencia de las llamadas arritmias premonitorias (> de 5 EVs/min, R/T, EVs multifocales, parejas y salvas) tiene pobre sensibilidad (58-60%), especificidad (41-45%) y valor predictivo positivo (4-8 %) para fibrilación ventricular.⁴⁴¹

b) Taquicardia ventricular

La taquicardia ventricular es una arritmia potencialmente fatal. La definición de que taquicardia ventricular es la presencia de tres o más complejos ventriculares consecutivos a una frecuencia igual o mayor a 100 LPM engloba arritmias benignas y potencialmente fatales, por lo que es de utilidad limitada, es preferible clasificarla en:

Taquicardia ventricular no sostenida: la que dura menos de 30 segundos.

De acuerdo a la morfología de los complejos QRS, la taquicardia ventricular puede dividirse en:

Monomórfica (todos los complejos en una derivación del ECG son de la misma morfología)

Polimórfica (Complejos ventriculares de múltiples formas)

La taquicardia ventricular puede ser primaria cuando ocurre en ausencia de insuficiencia cardíaca o secundaria cuando es una complicación de la misma.

En ocasiones en presencia de isquemia aguda o de un bloqueo auriculoventricular completo complicando un infarto agudo del miocardio, la taquicardia ventricular es polimórfica, gira alrededor de su eje (taquicardia ventricular helicoidal). Cuando la taquicardia ventricular monomórfica es extremadamente rápida (más de 200 LPM) se le denomina flutter ventricular, una arritmia potencialmente letal que debe ser tratada como fibrilación ventricular. Es importante diferenciar una taquicardia ventricular verdadera de un ritmo idioventricular acelerado (sucesión de complejos ventriculares ectópicos a una frecuencia menor a 120 LPM), una arritmia considerada benigna y que puede servir como ritmo de escape durante períodos de bradicardia sinusal acentuada o sugerir un automatismo anormal de las fibras de Purkinje. Esta arritmia tiene un buen pronóstico, es favorecida por una terapia de reperfusión exitosa, es hemodinámicamente bien tolerada y no se asocia con taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular

por lo que no requiere habitualmente de tratamiento. Excepcionalmente durante esta arritmia la pérdida de la sincronía atrioventricular puede tener importancia clínica por que el uso de atropina o la colocación de un marcapaso para estimular la aurícula puede estar justificado.

c) Fibrilación ventricular

La fibrilación ventricular no tratada es letal y es la causa de la mayoría de las muertes en el infarto agudo del miocardio principalmente en la fase prehospitalaria. Excepcionalmente puede revertir espontáneamente y hay que distinguir la fibrilación ventricular primaria que ocurre en ausencia de insuficiencia cardíaca o choque cardiogénico de la secundaria que es consecuencia de estas alteraciones hemodinámicas. El significado pronóstico para la sobrevida a largo plazo (primer año de seguimiento) de la fibrilación ventricular temprana que ocurre en las primeras 48 horas es distinto de la tardía (> 48 horas). Esta última es la única que pone en riesgo la sobrevida del paciente después del alta hos-

pitalaria. Lo mismo sucede con la fibrilación ventricular primaria, la que si bien aumenta la mortalidad intrahospitalaria, que puede llegar a 10-20%, no afecta el pronóstico a largo plazo. La mortalidad intrahospitalaria de la fibrilación ventricular secundaria es mayor (38-56%) pero el pronóstico de los sobrevivientes de esta arritmia a largo plazo es similar al de los pacientes con igual grado de falla ventricular izquierda que no hicieron fibrilación ventricular. El manejo se resume en la *Tabla XXIX*.

2. Arritmias ventriculares en fase post-hospitalaria

La taquicardia y la fibrilación ventricular después de 48 horas en el curso de un IMEST tienen muy mal pronóstico y comprometen la sobrevida en el primer año de seguimiento. Se han desarrollado un gran número de estrategias para tratar de identificar a los pacientes que tienen un riesgo elevado de eventos tardíos.

- a) Fracción de expulsión de VI: La función ventricular izquierda disminuida es el más importante predictor de muerte súbita cardíaca después de un infarto del miocardio y puede ser evaluada antes del egreso hospitalario con ecocardiografía, radioventriculografía o angiografía de contraste. Una fracción de expulsión igual o menor del 40% aun en ausencia de otros marcadores de riesgo incrementa el riesgo de muerte súbita en el primer año de seguimiento.
- b) Monitoreo de Holter: Con esta técnica, realizada antes del egreso hospitalario se analizan la frecuencia y grado de complejidad de las arritmias ventriculares (extrasístoles ventriculares y taquicardia ventricular no sostenida). La presencia de extrasístoles ventriculares frecuentes (más de 10/hora) se asocia a una mayor mortalidad en los sobrevivientes de infarto al miocardio. El significado de la taquicardia ventricular no sostenida ha cambiado desde la introducción de la fibrinólisis, en la era pre-trombolítica esta arritmia era un factor de riesgo independiente de muerte súbita y total, incluso más importante que las extrasístoles ventriculares frecuentes. En estudios recientes los resultados son contradictorios, mientras que en algunos se mantiene su utilidad pronóstica en otros no fue predictor independiente de mortalidad. Esto puede deberse a una modificación del sustrato arritmico por el trombolítico o a una menor frecuencia de

Tabla XXIX. Manejo de la fibrilación y taquicardia ventricular en el IMEST.

	Clase I	Ila	Ilb	III	Evidencia
Fibrilación ventricular					
Choque eléctrico asincrónico (200-300) o hasta 360 J	X				B
Taquicardia ventricular polimorfa (Con repercusión hemodinámica)					
Choque eléctrico asincrónico (200-300) o hasta 360 J	X				B
Taquicardia ventricular monomorfa					
Que no condiciona angina, edema agudo pulmonar o hipotensión. Puede ser tratada:					
a) Lidocaína	X				B
b) Procainamida	X				B
c) Amiodarona	X				B
d) Cardioversión (iniciar con 50 J)	X				B
Manejo posterior de FV o TV					
Infusión de antiarrítmicos IV por 6-24 h		X			B
Tormenta arritmica:					
Betabloqueantes, balón de contrapulsación aórtica.					
Revascularización percutánea o cirugía urgente		X			C
Arritmias ventriculares no complejas:					
Extrasístoles ventriculares aisladas			X		B
Dobletes, rachas de TV no sostenida, ritmo idioventricular acelerado				X	B
Administración profilácticos de antiarrítmicos				X	B

FV: Fibrilación ventricular; TV: Taquicardia ventricular

la arritmia, lo que ocasiona que sea menos útil como marcador pronóstico.

La asociación de taquicardia ventricular no sostenida y una baja fracción de expulsión del ventrículo izquierdo aumenta el riesgo de muerte súbita después de un infarto del miocardio, principalmente cuando en un estudio electrofisiológico se induce una taquicardia ventricular sostenida.

- c) ECG de señales promediadas: En presencia de la fibrosis resultante de un infarto del miocardio la propagación del impulso eléctrico en la zona del miocardio destruida se enlentece y produce señales eléctricas tardías y de bajo voltaje que no son detectables en el electrocardiograma convencional y que se han denominado potenciales tardíos. Su detección con esta técnica de promediación de señales ha sido interpretado como expresión de un sustrato anatómico capaz de favorecer arritmias ventriculares por reentrada (taquicardia ventricular sostenida capaz de generar en fibrilación ventricular). La terapia trombolítica y la ACTP primaria reducen la incidencia de potenciales tardíos. El valor predictivo negativo (ausencia de potenciales tardíos) es muy alto, pero su presencia (valor predictivo positivo) difícilmente implica el riesgo de un evento arrítmico maligno en el primer año de seguimiento.
- d) Marcadores de modulación del sistema nervioso autónomo: En la actualidad el papel que desempeña el sistema nervioso autónomo en la mortalidad cardíaca súbita es bien reconocido. Las alteraciones en el balance simpático-parasimpático, con un predominio del primero respecto al segundo, han sido claramente relacionados con un aumento del riesgo para el desarrollo de arritmias ventriculares malignas. Diversas técnicas no invasivas han sido desarrolladas para valorar la influencia autonómica sobre el corazón. Entre ellas destacan: la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la sensibilidad barorrefleja, la alternancia de la onda T y dispersión del intervalo QT. La variabilidad de la frecuencia cardíaca disminuida se correlaciona con la existencia de un balance alterado del sistema nervioso autonómico con un predominio de la actividad simpática con respecto a la parasimpática. Los equipos actuales de Holter cuentan con el programa que permite su análisis. Aunque la variabilidad de la frecuencia cardíaca disminuida es un pre-

dictor independiente de otros marcadores de riesgo no invasivos, su valor predictivo cuando es considerada por sí sola es modesto pero aumenta significativamente cuando se le combina con los otros predictores como la fracción de expulsión, los potenciales tardíos, y la ectopia ventricular llegando a alcanzar hasta un 50%. Es recomendable al igual que con los otros marcadores el analizar la variabilidad de la frecuencia cardíaca en registros de Holter de 24 horas una semana después del IMEST. Las otras técnicas mencionadas para medir la modulación autonómica sobre el corazón parecen ser más potentes para predecir la muerte súbita pero por ahora su uso está restringido a Centros donde se realiza investigación.

- e) Estudio electrofisiológico: El estudio electrofisiológico permite mediante estimulación eléctrica programada el inducir una taquicardia ventricular sostenida en algunos pacientes que han sufrido un IMEST. Se considera que la inducción de esta arritmia en el Laboratorio de Electrofisiología permite predecir el riesgo de muerte súbita en primer año de seguimiento.

3. Recomendaciones terapéuticas

El manejo de las arritmias ventriculares en el IMEST depende del grado de compromiso hemodinámico asociado con la arritmia.

Las extrasístoles ventriculares aisladas, parejas, el ritmo idioventricular acelerado y las salvas de taquicardia ventricular no sostenida son bien toleradas y no requieren de tratamiento. La taquicardia ventricular monomórfica sostenida asociada con angina, edema pulmonar o hipotensión arterial (presión arterial menor de 90 mm Hg) debe ser inmediatamente tratada con un choque eléctrico sincronizado de 100 Joules (cardioversión eléctrica sincronizada). En ocasiones se hace necesario repetir las descargas con incremento progresivo de la energía hasta 360 Joules para su supresión. Es importante asegurarse de la sincronización para que la descarga eléctrica caiga en el QRS para lo cual puede ser necesario el modificar la posición de las paletas para encontrar la mejor configuración. Si la frecuencia ventricular de la taquicardia es muy rápida y la sincronización resulta imposible puede darse una descarga no sincronizada. Esta arritmia es muy sensible a la energía eléctrica por lo que ocasionalmente puede suprimirse y revertir a ritmo sinusal después de un golpe en el

tórax, que equivale a una descarga eléctrica de 0.5 a 1.0 Joules. Sin embargo, esta práctica no es recomendada porque hay el riesgo de convertir la taquicardia ventricular a fibrilación ventricular. La taquicardia ventricular monomórfica: sostenida bien tolerada hemodinámicamente (no asociada con angina, edema pulmonar o hipotensión arterial (presión arterial menor de 90 mm de Hg) debe de ser tratada con alguno de los siguientes regímenes:

Lidocaína: Dosis de carga: bolo IV de 1.0 a 1.5 mg/kg y bolos suplementarios de .5-.75 mg/kg cada 5 ó 10 min hasta un máximo de 3 mg/kg pueden ser necesarios. La dosis de carga debe ser seguida de una de mantenimiento de infusión de 2-4 mg/min (30-50 µg/kg x min) durante 6-24 horas.

Amiodarona: Dosis de carga 150 mg IV en 10 min, seguidos de una infusión de 1 mg x min durante 6 horas y después reducir a 0.5 mg/min por 24 horas.

Cardioversión eléctrica sincronizada iniciando con 50 Joules para lo cual es aconsejable una anestesia breve. Si la terapia farmacológica no fue exitosa hay que realizar una cardioversión sincronizada bajo anestesia y con la energía ya señalada para el tratamiento de la taquicardia ventricular con repercusión hemodinámica. Es muy importante corregir las causas reversibles que favorecen la irritabilidad ventricular tales como el uso de drogas simpaticomiméticas (dopamina, dobutamina, norepinefrina, amrinona, etc), hipoxemia, isquemia, hipokalemia, hipomagnesemia, acidosis, o la presencia de un catéter intracardíaco.

Taquicardia ventricular polimórfica: esta arritmia debe ser manejada resolviendo la isquemia miocárdica con terapias de reperfusión y el uso de betabloqueadores adrenérgicos y/o balón de contrapulsación intra-aórtica. La administración de amiodarona 150 mg en 10 min seguida de la infusión constante de 1 mg/min hasta 6 horas y posteriormente seguida por infusión de mantenimiento de 0.5 mg/min puede ser también de utilidad. La fibrilación ventricular debe ser tratada con un choque eléctrico no sincronizado utilizando una energía inicial de 200 Joules. Si esta terapéutica no tiene éxito, se aplica un segundo choque de 200-300 Joules y de ser necesario un tercero de 360 Joules. Cuando la fibrilación ventricular es refractaria a la desfibrilación eléctrica puede administrarse epinefrina 1 mg IV, lidocaína (1.5 mg/kg), amiodarona 150 mg IV,

metoprolol 5 mg IV cada 2 min por tres dosis, atenolol 5 mg IV en 5 min, seguidos de 5 mg IV diez minutos después, esmolol 500 µg/kg x min en 1 min, seguidos de 50 µg/kg x min en 4 minutos, infusión de una solución polarizante de glucosa, insulina y potasio.

4. Arritmias supraventriculares

Las arritmias supraventriculares que complican el IMEST están comúnmente asociadas con factores tales como un tono simpático aumentado, isquemia auricular, remodelación auricular, insuficiencia cardíaca y pericarditis.

El manejo de estas arritmias requiere de una atención cuidadosa a cada una de estas influencias provocadoras.

a) Taquicardia sinusal

Una taquicardia sinusal persistente es deletérea en presencia de infarto agudo del miocardio debido al incremento de las demandas de oxígeno que impone el aumento de la frecuencia cardíaca. El pronóstico de una taquicardia sinusal refractaria es malo debido a que usualmente se asocia a infartos extensos. Su tratamiento debe incluir la búsqueda y corrección de los factores precipitantes. La fiebre debe ser suprimida con aspirina o acetaminofén. La ansiedad puede ser aliviada con sedación y opiáceos. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca es el habitual en esta condición y cuando no se ha encontrado una causa específica de taquicardia sinusal el uso de betabloqueadores puede ser útil a menos que exista insuficiencia cardíaca o hipotensión arterial.

b) Fibrilación y flutter auricular

La prevalencia de fibrilación y flutter auriculares ocurren en el 10-20% de los infartos y aumenta con la edad. Los pacientes que desarrollan fibrilación auricular en presencia de un infarto agudo del miocardio pueden presentar complicaciones tromboembólicas y tienen mayor mortalidad. La fibrilación auricular es más común en presencia de insuficiencia cardíaca debido a distensión de la aurícula izquierda producida por aumento de las presiones de llenado. En términos generales la mortalidad en pacientes con fibrilación auricular es atribuible a la insuficiencia cardíaca y es más pronunciada cuando la arritmia ocurre más de 12 horas de inicio del infarto. La fibrilación auricular ocurre más precozmente en presencia de un infarto pos-

teroinferior que uno de localización anterior y es casi la regla en infartos auriculares, pericarditis del ventrículo derecho y en presencia de embolias pulmonares. La pérdida de la contribución de la contracción auricular al llenado ventricular izquierdo disminuye el gasto cardíaco. Al igual que con la taquicardia sinusal cuando esta arritmia persiste y no es tratada oportunamente puede causar extensión del infarto y deterioro clínico. Cuando se produce hipotensión arterial, insuficiencia cardíaca o angina, es imperioso realizar una cardioversión eléctrica inmediata (Tabla XXX). Una descarga inicial sincronizada de 200 Joules para la fibrilación auricular y de 50 a 100 Joules para el Flutter auricular son adecuados pero puede ser necesario el aplicar choques subsecuentes incrementando los niveles de energía. Después de la cardioversión deben sopesarse los posibles riesgos y beneficios del tratamiento antiarrítmico para evitar la recurrencia de nuevos episodios de flutter o fibrilación auriculares. Los pacientes que desarrollan fibrilación auricular en presencia de estabilidad hemodinámica deben ser tratados médicamente. El tratamiento debe enfocarse al control de la respuesta ventricular. Los betabloqueadores adrenérgicos constituyen la primera línea de tratamiento y si hay dudas sobre si el betabloqueador puede ser tolerado puede administrarse esmolol (un betabloqueador de acción ultracorta), otras alternativas terapéuticas incluyen el verapamil endovenoso (2.5-5 mg IV en dos minutos hasta un máximo de 20 mg pueden repetirse 5-10 mg después de 15-30 min). El uso de digoxina está indicado cuando hay datos de insuficiencia cardíaca pero su efecto tomaría horas para disminuir la conducción en el nodo auriculoventricular por aumento del tono vagal, en contraste, los betabloqueadores y los calcioantagonistas mencionados actúan directamente sobre el nodo auriculoventricular. El tratamien-

to antiarrítmico para suprimir las recurrencias de flutter y fibrilación auriculares no ha sido críticamente evaluado en pacientes con IMEST. La amiodarona endovenosa en un estudio fue relativamente efectiva para convertir la fibrilación auricular a ritmo sinusal en presencia de infarto agudo.⁴⁴⁰ El uso de antiarrítmico de la clase I A (quinidina, flecainida y propafenona) conlleva al riesgo de proarritmias en presencia de isquemia y/o infarto. Aunque la dofetilida parece ser relativamente segura en pacientes postinfartados no hay datos que demuestren su seguridad y eficacia en el IMEST.⁴⁴² En los pacientes que tienen fibrilación auricular sintomática recurrente a pesar del uso de betabloqueadores y calcioantagonistas puede estar justificada su prevención con antiarrítmicos, como la amiodarona. Flutter auricular es mucho menos común que la fibrilación durante el IMEST. Las opciones farmacológicas son las mismas que la fibrilación auricular aunque el control de la frecuencia ventricular es típicamente más difícil de obtener que en flutter auricular. Un flutter auricular puede ser terminado sobrestimulando (estimular a frecuencia mayor a la frecuencia auricular del flutter) la aurícula derecha con un marcapasos. Los pacientes con fibrilación y flutter auricular deben ser anticoagulados para prevenir complicaciones tromboembólicas, principalmente si la fibrilación auricular tiene más de 48 horas de inicio. Una vez convertida la fibrilación y el flutter auricular si las condiciones que precipitaron la arritmias persisten, es aconsejable mantener la anticoagulación al menos 6 semanas.

c) Taquicardia paroxística supraventricular

La taquicardia paroxística supraventricular durante el infarto agudo es muy rara. Y cuando ocurre suele ser transitoria aunque recurrente. La insuficiencia ventricular izquierda y el aumento del tono simpático parecen ser factores precipitantes. La forma más común de taquicardia paroxística supraventricular es la taquicardia por reentrada nodal auriculoventricular pero hay casos donde una taquicardia por reentrada auriculoventricular que utiliza una vía accesoria para el circuito de reentrada puede estar presente. A menudo las maniobras vagales terminan este tipo de taquicardias. Aunque la adenosina y el verapamil IV son muy útiles para tratar estas arritmias en pacientes sin infarto agudo al miocardio no hay estudios que demuestren su seguridad en presencia del mismo. La adenosina frecuente-

Tabla XXX. Manejo de la fibrilación auricular en el IMEST.

	Clase I	Ila	Ilb	III	Evidencia
Con repercusión hemodinámica:					
Cardioversión eléctrica	X				B
Sin repercusión hemodinámica					
Digital o amiodarona	X				B
Betabloqueantes IV	X				B
Diltiazem o verapamilo IV		X			B
Heparina IV		X			C
Diltiazem o verapamilo con FEVI < 40% o ICCV				X	B

mente causa dolor precordial y el verapamil puede causar hipotensión arterial y está contraindicado en presencia de insuficiencia cardíaca. Los betabloqueadores adrenérgicos endovenosos son efectivos para terminar estas arritmias. La cardioversión eléctrica sincronizada rara vez es necesaria pero siempre es efectiva en pacientes con taquicardia paroxística supraventricular. D) Ritmos de la unión auriculoventricular. En presencia de bradicardia sinusal un ritmo de escape de la unión auriculoventricular con frecuencia de 35-60 latidos x min puede ocurrir. Este es más común en pacientes con infarto inferior y no conlleva un mal pronóstico. Si esta bradicardia causa hipotensión la frecuencia cardíaca puede acelerarse con atropina (0.5 – 1 mg IV) o colocando un marcapaso temporal.

5. Bradiarritmias y bloqueos

Las bradiarritmias y bloqueos durante la fase aguda del infarto varían en etiología, pronóstico y manejo de acuerdo con el sitio del infarto.

a) Bradicardia sinusal

La bradicardia sinusal ocurre en 10-41% de los infartos agudos al miocardio y es más común en los infartos postero-inferiores y su incidencia es mayor en pacientes tratados previamente con betabloqueadores. El manejo depende de la presencia de síntomas como hipotensión, angina, insuficiencia cardíaca o arritmias ventriculares que la acompañan. Una bradicardia aislada sin compromiso hemodinámico no debe ser tratada pues su pronóstico es bueno. Medicamentos como la morfina y la nitroglicerina ocasionalmente pueden producir reacciones vasovagales con hipotensión arterial y bradicardia que responden bien a la administración de una carga de líquidos endovenosos. Cuando la bradicardia sinusal produce síntomas y/o compromiso hemodinámico (frecuencia

cardíaca menor de 50 latidos por minuto) se debe administrar atropina endovenosa en una dosis de 0.5-1 mg (*Tabla XXXI*). En ocasiones se han reportado en la literatura fibrilación ventricular inducidos por atropina.

Una bradicardia sinusal que ocurre más de 6 horas después del comienzo del infarto a menudo es transitoria pero puede ser causada por disfunción del nodo sinusal, infarto e isquemia auricular más que hiperactividad vagal por lo que responde menos a la atropina. En este caso si la bradicardia es sintomática hay que colocar un marcapaso preferencialmente en la aurícula derecha si la conducción auriculoventricular está intacta. El uso de isoproterenol debe evitarse porque este agente aumenta las demandas de consumo de oxígeno miocárdico y puede aumentar el tamaño del infarto.

b) Bloqueo auriculoventricular

El bloqueo auriculoventricular es común en el infarto agudo al miocardio (6-14%) e incrementa el riesgo de mortalidad intrahospitalario pero es un pobre predictor de mortalidad a largo plazo en los pacientes que sobreviven.

Los trastornos de la conducción intraventricular en la era pretrombótica ocurrían en el 10-20% de los pacientes y en los estudios actuales de trombólisis ocurre en el 4% y predicen un incremento en la mortalidad hospitalaria.⁶

La mortalidad asociada con bloqueos y trastornos de la conducción intraventricular está relacionada más bien con la extensión del daño miocárdico que con el trastorno de la conducción. El pronóstico del bloqueo auriculoventricular se relaciona con el sitio del infarto, de tal manera que la colocación de un marcapaso no ha demostrado claramente una reducción en la mortalidad (*Tabla XXXII*).

El bloqueo auriculoventricular de primer grado es más común en el infarto al miocardio inferior y generalmente obedece al aumento de la actividad vagal sobre el nodo AV y no requiere tratamiento. Su presencia contraindica el uso de betabloqueadores o calcioantagonistas. El bloqueo AV de 2do grado Mobitz I también es más común en el infarto postero-inferior y es generalmente bien tolerado, sólo debe de ser tratado cuando es sintomático. Inicialmente se debe administrar atropina 0.5-1 mg IV y sólo cuando no hay respuesta debe colocarse un marcapaso temporal. El bloqueo AV de 2do grado Mobitz II conlleva a un riesgo mayor, es más

Tabla XXXI. Empleo de atropina en el IMEST.

	Clase I	IIa	IIb	III	Evidencia
Bradicardia sinusal sintomática asociada con hipotensión, isquemia o latidos de escape ventricular)	X				B
Bloqueo AV sintomático a nivel del nodo AV	X				B
Bloqueo atrioventricular infranodal				X	B
Bradicardia sinusal asintomática				X	B

AV: Auriculoventricular.

Tabla XXXII. Recomendaciones para marcapaso temporal.

	Clase I	IIa	IIb	III	Evidencia
Asistolia	X				B
Bradicardia sintomática incluye sinusal, bloqueo AV de segundo grado	X				B
Tipo I y II o completo	X				B
Taquicardia ventricular incesante		X			C
Pausas sinusales mayores de 3 sin respuesta a atropina	X				B
Bloqueo bifascicular de inicio indeterminado			X		B
Bloqueo de rama derecha nuevo o indeterminado			X		B
Bloqueo AV de primer grado				X	B
Bloqueo AV de 2do grado Tipo I sin compromiso hemodinámico				X	B
Ritmo idioventricular acelerado				X	B
Bloqueo de rama o fascicular pre-existente				X	B

AV: Aurículo ventricular.

común en el infarto anterior y debe de ser tratado con marcapaso temporal. En los pacientes con infarto al miocardio inferior el bloqueo es típicamente intranodal de tal manera que progresa de bloqueo de primer grado a bloqueo AV de 2do grado Mobitz I y a bloqueo AV completo, el ritmo de escape es de la unión AV y de QRS angosto y responden a la atropina. En los infartos anteriores el bloqueo está usualmente dentro o debajo del haz de His, el ritmo de escape es con QRS ancho y no responde a la atropina. En estos pacientes con infarto anterior es más común que el bloqueo completo sea precedido de un bloqueo de rama que de un bloqueo AV de menor grado. El bloqueo auriculoventricular de tercer grado debe ser siempre tratado con marcapaso temporal independiente de la sintomatología. En la *Tabla XXXIII* se resumen la incidencia, progresión e indicaciones de mar-

capasos temporales en los bloqueos auriculoventriculares.

c) Trastornos de conducción intraventricular

Los trastornos de conducción intraventricular son más frecuentes en los infartos anteriores y reflejan infartos extensos y se asocian con una alta mortalidad intrahospitalaria. En la *Tabla XXXIV* se resumen la incidencia de trastornos de la conducción intraventricular, su progresión y manejo.

6. Indicaciones para marcapaso definitivo en el infarto agudo

Todo paciente con bloqueo auriculoventricular sintomático independientemente del sitio de la lesión debe de recibir un marcapaso permanente (*Tabla XXXV*). Lo mismo está indicado en todo paciente que tenga bloqueo AV de segundo grado persistente con lesión en el sistema His Purkinje con bloqueo de rama del haz de His bilateral o bloqueo auriculoventricular completo (Clase I). La colocación del marcapaso permanente también está indicada en los pacientes con bloqueo de 2do grado transitorio que se asocien con bloqueo de rama del Haz de His (Clase I). El bloqueo auriculoventricular de 2do o 3er grado persistente y avanzado con lesión en el nodo AV está considerado como indicación Clase II, pero su utilidad no ha sido demostrada en pacientes asintomáticos. Es recomendable realizar un estudio electrofisiológico cuando el sitio de la lesión responsable del trastorno no ha sido precisado.

No se justifica la colocación de un marcapaso permanente en las siguientes condiciones.

1. Trastornos de la conducción AV transitorios en la ausencia de defectos de la conducción intraventricular.

Tabla XXXIII. Incidencia, progresión e indicaciones de marcapasos temporales en los bloqueos auriculoventriculares.

	Incidencia	Riesgo de BAVC	Infarto anterior	Infarto inferior
Bradicardia sinusal	Hasta 40%		Observar	Observar
Bloqueo AV 1 grado	5-13%	Bajo	Observar	Observar
Bloqueo AV 2 grado	5-10%	Alto		Tratar síntomas
Mobitz I	1%	Alto	Marcapaso temporal	
Mobitz II				
Bloqueo AV de 3er grado	11-13% (IAM inferior) 5% (IAM anterior)		Marcapaso temporal Marcapaso temporal	Marcapaso temporal Marcapaso temporal

AV: Aurícula ventricular.

Tabla XXXIV. Incidencia de trastornos de la conducción intraventricular, su progresión y manejo.

	Incidencia	Progresión a bloqueo completo	Tratamiento
BSARIIH nuevo	3-5%	Baja	Observar (parches)*
BSPRIHH	1-2%	Baja	Observar (parches)*
BRIHH nueva aparición	2-7%	Moderada	Marcapaso temporal Clase IIa
BRDHH + nueva aparición	2-5%	Moderada	Observar (parches)*
BAV 1er Grado + BRDHH		Moderada	Marcapaso temporal Clase IIa
BAV 1er Grado + BRIHH		Moderado-alto	Marcapaso temporal Clase I
BRDHH + BSARIIH	1-6%	Alta	Marcapaso temporal Clase I
BRDHH + BSPRIHH	0-1%	Alta	Marcapaso temporal Clase I
Bloqueo trifascicular		Alta	Marcapaso temporal Clase I
Bloqueo de rama alternante bilateral		Alta	Marcapaso temporal Clase I

BRIHH = Bloqueo de rama izquierda del haz de His. BRDHH = Bloqueo de rama derecha del haz de His. BAV = Bloqueo aurículo-ventricular. BSARIIH = Bloqueo de la subdivisión anterior de la rama izquierda del haz de His. BSPRIHH = Bloqueo de la subdivisión posterior de la rama izquierda del haz de His.

* Está indicada la colocación de parches transcutáneos conectados a un marcapaso en demanda.

2. Bloqueo AV transitorio en presencia de un BSARIIH aislado.
3. BSARIIH en ausencia de bloqueo AV.
4. Bloqueo AV de 1er grado persistente en la presencia de BRHH que es preexistente o edad indeterminada.

7. Indicaciones de cardioversor/desfibrilador implantable

La utilidad del tratamiento con cardioverter desfibrilador implantable (CVI) en el contexto de IMEST ha sido evaluado en múltiples estudios. Actualmente el CVI es la terapia más efectiva para la prevención de muerte por arritmias ven-

triculares, sin embargo la naturaleza invasiva del tratamiento y el alto costo del tratamiento hace inapropiado su uso indiscriminado.

La utilización de estudios diagnósticos que pretenden encontrar a los pacientes que se benefician más con la terapia con CVI demuestran que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es el parámetro más eficaz para elegir a los pacientes con alto riesgo de muerte por arritmia (MA) FE < 30% (Mortalidad de 20% en dos años). El estudio ATRAMI⁴⁴³ demostró que la disfunción autonómica evaluado con SDNN (Desviación estándar de intervalos R-R normales) < 70 ms o disminución de la actividad barorrefleja (BRS) < 3.0 ms/mm Hg en pacientes pos IAM es una medida eficaz para detectar pacientes con alto riesgo de MA. Estos parámetros combinados con una FE menor de 30% tuvieron una mayor eficacia para detectar pacientes con alto riesgo de muerte deprimida. Los estudios de prevención primaria con implante de un CVI en pacientes sobrevivientes de IAM mostraron una reducción de la mortalidad en general (MADIT I⁴⁴⁴ 24 vs 16%; MUSTT⁴⁴⁵ 55 vs 24%; CABG Match⁴⁴⁶ 24 vs 27%; MADIT II⁴⁴⁷ 19.8 vs 14.2%). Los estudios COMPANION⁴⁴⁸ Y SCH H e FT⁴⁴⁹ en pacientes con insuficiencia cardíaca, FE < 35% y QRS > de 120 ms; que una utilizó una terapia conjunta de CVI más resincronización cardíaca demostraron beneficio de esta terapia en pacientes isquémicos reducción de mortalidad general de 27% en COMPANION y de 21% en SCH H e FT. El estudio DINAMIT⁴⁵⁰ que incluyó pacientes post IAM de 6 a 40 días después del evento con FE < 35%, SDNN < 70 ms o frecuencia cardíaca media < 750 ms (80 lpm) por holter. Reportó una mortalidad total de 6.9% en grupo control contra 7.5% en grupo de

Tabla XXXV. Recomendaciones para marcapaso definitivo.

	Clase I	IIa	IIb	III	Evidencia
Bloqueo AV de 2do grado persistente con bloqueo de rama bilateral o bloqueo completo después del infarto	X				B
Bloqueo avanzado transitorio asociado a bloqueo de rama	X				B
Bloqueo AV de cualquier grado sintomático			X		B
Bloqueo persistente de segundo tercer grado a nivel nodal			X		C
Alteraciones transitorias en la conducción AV				X	B
Bloqueo AV transitorio en presencia de fascículo posterior izquierdo				X	B
Bloqueo de rama izquierda adquirido sin bloqueo AV				X	B
Persistencia de bloqueo AV de primer grado más bloqueo de AGC rama nuevo o indeterminado				X	B

AV: Auriculoventricular.

CVI, pero al analizar las muertes por arritmia se encontró una mortalidad de 3.5% en grupo control contra 1.5% en grupo CVI. La mortalidad general fue superior en grupo de CVI por las muertes no arrítmicas.⁴⁵¹

El estadio Madit II incluyó pacientes con un mes post IAM ó 3 meses post CABG con FE < 30% y QRS superior a 120 ms. Los resultados mostraron una reducción de la mortalidad general de 31% y una reducción de 67% de muerte súbita en el grupo de CVI. La utilización de estrategias invasivas (Estudio electrofisiológico) para distinguir entre pacientes de riesgo alto no demostró diferencias significativas en el resultado final. (MADITI, MUSTT).

Por tanto la decisión final de implantar un Cardioverter desfibrilador implantable (CVI) en un paciente sobreviviente de un infarto agudo del miocardio (Tabla XXXVI). Un mes post IAM o tres meses posterior a cirugía de revascularización miocárdica (CABG) debe ser basada en las características de cada paciente; el manejo de antiarrítmicos en la fase aguda es recomendado; después de un mes post IAM el paciente debe ser evaluado para categorizar el riesgo de muerte por arritmia.

VIII. Tratamiento quirúrgico

A) Generalidades

El tema, que es la cirugía de revascularización en el infarto agudo del miocardio, es un tema controversial en el cual las distintas guías publicadas establecen en forma limitada la participación de la cirugía de revascularización coronaria en la etapa aguda del infarto del miocardio, siendo en algunas de las guías minimizada y declara-

da como nula su participación. Esta posición no fue aceptada por los integrantes de la mesa, siendo que se considera que la cirugía continúa siendo útil en un subgrupo especial de pacientes, con un nivel de evidencia I-B.

Esto es que se considera que la cirugía de revascularización puede ser aplicada en condiciones particulares, siendo útil y efectiva para los pacientes que sufren de un infarto de miocardio durante las primeras horas de su evolución,^{452,453} existiendo para establecer esto, evidencia bibliográfica en un número de estudios aleatorizado con pequeño número de pacientes y registros observacionales que lo avalan.^{454,455}

La mesa opinó que no debe de ser olvidada ni negada la posibilidad de tratamiento quirúrgico en la etapa aguda del infarto del miocardio.

B) Indicaciones aceptadas

La condición clínica que se acepta en forma unánime para esto, es aquella en la cual, en la etapa aguda de un infarto del miocardio se intenta realizar un procedimiento de ACTP primaria⁴⁵⁴ y este procedimiento fracasa en su intento de lograr mejorar el flujo de la arteria coronaria “culpable” del infarto o dicho procedimiento no puede ser realizado con éxito, persistiendo la condición de infarto agudo en evolución dentro de las primeras 4 horas de haberse iniciado el cuadro clínico sugestivo de infarto.⁴⁵⁷ Si bien es cierto que las características requeridas en la infraestructura hospitalaria para poder ofrecer este tipo de tratamiento no son fáciles de obtener, ya que requieren de la posibilidad de poder implementar un quirófano de cirugía cardíaca de urgencia con personal médico capacitado a cualquier hora de los 365 días del año, esta situación no es insalvable y se debe de considerar dentro de las posibilidades terapéuticas a ofrecer.⁴⁵⁸

Por otro lado, el poder realizar lo anterior es una condición que se debe de cumplir en el caso de que se ofrezca el tratamiento de un infarto agudo con la realización de una ACTP primaria, ante la eventualidad de que este procedimiento fracase.⁴⁵⁶ A esta forma de tratamiento se le estableció un nivel de evidencia II B en el cual existen conflictos en la evidencia y las opiniones difieren pero se inclinan a favor del beneficio a los pacientes. Otra de las condiciones que se consideran requisito indispensable para poder ofrecer el tratamiento quirúrgico en la etapa aguda del miocardio es la que establece que este tratamiento se debe de ofrecer en pacientes en los cuales se haya

Tabla XXXVI. Indicaciones de cardioversor/desfibrilador implantable.

	Clase I	Ila	Ilb	III	Evidencia
Pacientes con FE < 35 % un mes post IAM tres meses post CRVC QRS superior a 120 ms	X				A
Pacientes con ICC CF III/IV Con QRS > 120 ms FE < 30%		X			A
Pacientes con ICC CF II/III Con trastornos de la conducción AV QRS > 120 ms FE < 30% (Implante de CVI doble cámara)			X		B

FE: Fracción de expulsión; IAM: Infarto agudo del miocardio; CRVC: Cirugía de revascularización coronaria; ICC insuficiencia cardíaca congestiva; CF: clase funcional; FE: fracción de expulsión.

establecido la factibilidad técnica en base a las características angiográficas de las arterias coronarias.^{459,460} Esto es, la cirugía debe de realizarse en pacientes con lesiones coronarias con indicación quirúrgica establecidas en la angiografía coronaria diagnóstica (*Tabla XXXVII*). No se puede indicar la cirugía, aún cuando el tratamiento intervencionista se haya intentado y fracasado, si las arterias distales a la lesión obstructiva no tienen las características angiográficas que las hagan ser susceptibles de la técnica de revascularización.

La condición clínica de infarto agudo del miocardio que se presenta asociado a la realización de un estudio angiográfico coronario diagnóstico durante el cual se establece una oclusión aguda o una complicación derivada del mismo, no resuelta (disección o perforación), debe de ser considerada tributaria de tratamiento quirúrgico con revascularización coronaria de urgencia (*Tabla XXXVII*).^{456,459,460}

Esta circunstancia, aunque baja en porcentaje en su presentación; es una posibilidad siempre presente y obliga a tener las condiciones de infraestructura hospitalaria requeridas para poder realizar el tratamiento quirúrgico de revascularización con carácter de urgencia, dado que en el caso de que se presente esta complicación, se está ante una condición de infarto agudo del miocardio. Si a esto se suma que en el paciente que sufra esta complicación se presentan datos de deterioro hemodinámico, este hecho debe de obligar a tomar la determinación de ofrecer el tratamiento quirúrgico con revascularización coronaria con el fin de evitar una condición clínica de mayor gravedad en el paciente.^{461,462}

C) Tronco coronario izquierdo

La tercera condición clínica en la cual la indicación quirúrgica de revascularización coronaria se establece, está en relación al diagnóstico angiográfico de una lesión crítica del tronco de la coronaria izquierda o un equivalente a ella,⁴⁶³ establecido por un estudio angiográfico realizado en etapa aguda de un infarto del miocardio con la intención de realizar una angiografía primaria, durante las primeras horas de establecido el cuadro clínico de infarto.

Esta condición angiográfica que limita la realización del procedimiento de ACTP primaria, debe de establecer la posibilidad de realizar la revascularización quirúrgica en la fase aguda, buscando con ello disminuir los riesgos de la evolución del infarto agudo. Si a esto se agrega la presencia de lesiones obstructivas significativas de la coronaria derecha, la indicación quirúrgica se refuerza.^{461,464}

Aún cuando en esta aseveración hay que reconocerle un nivel de evidencia II B, con registros observacionales contados en la literatura, es una condición clínica que debe de ser tomada en cuenta para hacer la indicación de la revascularización quirúrgica (*Tabla XXXVII*).

La condición hemodinámica de choque cardiogénico progresivo durante la evolución de un infarto agudo del miocardio, que obliga a realizar un estudio angiográfico que muestre lesiones obstructivas coronarias significativas a las cuales se les considere no susceptibles de ser tratadas con ACTP con la presencia de lechos arteriales distales de calidad adecuada para ser tratadas quirúrgicamente, debe de ser considerada para ser tratada con cirugía; con la intención de dar un tratamiento que cambie la historia natural de la mala evolución de los pacientes que sufren de esta grave complicación del infarto agudo del miocardio.^{461,463,464}

En esta condición se establece un nivel de evidencia tipo II A en el cual existe suficiente información en la literatura para saber qué es un método terapéutico que si bien puede ser sujeto a controversia, hay suficiente experiencia como para saber que hay un real beneficio para los pacientes. En el caso de que el paciente con diagnóstico de infarto del miocardio agudo continúe con síntomas o signos electrocardiográficos de angina de pecho y de isquemia del miocardio persistente, en el cual el estudio angiográfico muestre lesiones coronarias obstructivas significativas de la arteria culpable o de otras arterias coronarias no susceptibles de un tratamiento con

Tabla XXXVII. Cirugía de revascularización en el IMEST.

	Clase I	IIa	IIb	III	Evidencia
Lesiones coronarias significativas ($\geq 70\%$) y susceptibles a recibir algún injerto	X				A
Oclusión aguda durante angiografía diagnóstica y que no pueda ser resuelta por el hemodinamista		X			B
Choque cardiogénico con lesiones coronarias no susceptibles de angioplastia		X			A
Isquemia recurrente con lesión coronaria no susceptible de angioplastia		X			A
Tronco coronario $\geq 50\%$ o equivalente de tronco			X		C

ACTP, debe de considerarse al tratamiento quirúrgico con revascularización quirúrgica,^{148,150} para evitar la extensión del infarto del miocardio o la presencia de nuevos infartos en otras áreas del miocardio diferentes a las de la zona involucrada en el infarto agudo.

D) Complicaciones mecánicas

Dentro del grupo de pacientes que sufren una complicación mecánica durante la evolución de un IMEST están los que presentan:

Insuficiencia mitral por ruptura de músculo papilar.
 Insuficiencia mitral severa por disfunción isquémica de músculo papilar.

Perforación septal postinfarto agudo.

Ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo.

Ruptura de la pared libre subaguda (sellada) del ventrículo izquierdo.⁴⁶⁵⁻⁴⁶⁷

En ellos se debe considerar la posibilidad del tratamiento quirúrgico dependiendo del compromiso hemodinámico establecido en cada una de estas complicaciones independientemente de las horas de evolución del infarto.⁴⁶⁸

En el caso de la insuficiencia mitral por ruptura o disfunción del aparato subvalvular, la consecuencia hemodinámica de hipertensión venocapilar grave o de edema pulmonar, debe de establecer la urgencia de la solución quirúrgica de la disfunción del aparato valvular mitral;⁴⁶⁹ en la valoración previa se debe de conocer la anatomía coronaria, que indicará la necesidad de realizar un tratamiento quirúrgico de revascularización asociado⁴⁷⁰ en el caso de existir lesiones obstructivas en otros territorios del árbol coronario (*Tabla XXXVIII*). La perforación septal postinfarto agudo, condicionante de grave deterioro hemodinámico debe de ser considerada una complicación con indicación quirúrgica de urgencia, la cual se debe de realizar independiente al tiempo de evolución del infarto del

miocardio.^{471,472} Idealmente se deben de conocer las características anatómicas de las arterias coronarias, para ofrecer el tratamiento quirúrgico de las lesiones obstructivas asociadas; sin embargo si la condición hemodinámica se encuentra alterada en tal extremo que la búsqueda de la información angiográfica constituya un riesgo adicional de magnitud inaceptable, se deberá proceder a realizar el tratamiento quirúrgico de la perforación septal aislada, con fines de intentar cambiar la evolución de la complicación.^{473,474}

En ese mismo sentido se debe de considerar a la complicación de la ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo, en la cual lo agudo de su presentación obliga a tomar determinaciones terapéuticas de urgencia, que imposibilitan la búsqueda de información angiográfica adicional.^{468,475} Si la evolución de la ruptura de la pared permite que se establezca una condición subaguda, con la condición de la formación de un pseudoaneurisma al haberse “sellado” con el pericardio, esto permitirá la obtención de la información angiográfica que establezca la necesidad de realizar el tratamiento quirúrgico de las lesiones coronarias asociadas.^{476,477}

Estas condiciones tienen un sustento con un nivel de evidencia I, con la característica de que si bien existen controversias acerca de los resultados obtenidos, estas indicaciones muestran que son benéficas para los pacientes.

E) Momento quirúrgico

En lo que respecta a lo que denominamos momento quirúrgico (*Tabla XXXIX*) consideramos que existen tres momentos a considerar en el tratamiento quirúrgico de revascularización coronaria en IMEST.

El primero de ellos es dentro de las 6 primeras horas de haberse presentado el cuadro clínico de infarto; este período inmediato está dirigido a la recuperación de masa muscular de ventrículo izquierdo, directamente relacionado a la imposibilidad o fracaso de la realización de una ACTP primaria considerada como terapia inicial en el tratamiento del IMEST; también se relaciona a las complicaciones derivadas de la realización de un estudio diagnóstico de coronariografía o en el intento de realizar una ACTP como tratamiento de una oclusión arterial coronaria.^{459,463,478}

El segundo momento a considerar es el de la realización de la revascularización coronaria durante las 6 a 24 horas siguientes al infarto del miocardio; en este momento quirúrgico la intención de la revascularización coronaria es con-

Tabla XXXVIII. Manejo de las complicaciones mecánicas.

	Clase I	Ila	Ilb	III	Evidencia
Insuficiencia mitral por ruptura de músculo papilar	X				B
Comunicación interventricular	X				B
Ruptura de pared libre de ventrículo izquierdo	X				B
Ruptura de pared libre subaguda y sellada	X				B
Insuficiencia mitral severa por disfunción de músculo papilar			X		B

Tabla XXXIX. Momento quirúrgico.

	Clase I	Ila	Ilb	III	Evidencia
Infarto de < de 6 h (salvar músculo)	X				B
Resolución de complicaciones mecánicas	X				B
Isquemia recurrente con lesión coronaria no susceptible de angioplastia		X			A
Recuperación hemodinámica (6-24 h)			X		B

tribuir a la recuperación hemodinámica en los pacientes con una evolución clínica que los lleva a sufrir una de las complicaciones asociadas a mayor mortalidad, que es el choque cardiogénico. En este tipo de pacientes es en los que el intento de revascularización muestra un cambio en la evolución natural conocida de dicha complicación y puede contribuir a mejorar las posibilidades de sobrevida.^{479,480}

El tercer momento quirúrgico, es aquel que se debe considerar después de las primeras 24 horas de haberse presentado el infarto del miocardio y es el directamente relacionado a las complicaciones mecánicas sufridas en el ventrículo izquierdo producidas por el infarto.^{481,482} En estas complicaciones, es el cuadro clínico de deterioro hemodinámico grave el que indica la necesidad de realizar el tratamiento quirúrgico que busca restablecer dicha alteración hemodinámica y favorecer la sobrevida del paciente, y en el caso de la angina residual postinfarto del miocardio asociada a lesiones obstructivas coronarias graves, independientes a la de la arteria culpable del infarto, se debe de considerar la posibilidad de la revascularización coronaria con la finalidad de disminuir las posibilidades de un reinfarto en el período inmediato a la presentación del infarto agudo.^{459,463,465,481}

F) Métodos de revascularización

De los métodos quirúrgicos de revascularización coronaria en infarto agudo del miocardio que se pueden poner a la fecha en juego existen una serie de opciones quirúrgicas que deben de ser consideradas en base a las características anatómicas de las arterias coronarias afectadas^{459,465,483,485} a las facilidades de infraestructura con que cuentan las instituciones hospitalarias en que se atiendan a los pacientes y a la experiencia y preferencia que los grupos quirúrgicos posean.

A la fecha pueden realizarse los siguientes métodos de revascularización:

Revascularización coronaria convencional.
 Revascularización coronaria sin circulación extracorpórea a corazón latiendo.
 Revascularización coronaria con circulación extracorpórea a corazón latiendo.
 Revascularización coronaria combinada o híbrida.^{463,465,484-486}
 En cada uno de estos métodos existen ventajas y desventajas que deben de ser evaluadas por los grupos quirúrgicos en el afán de ofrecer la mejor de las opciones que se considere a favor de los pacientes.

G) Asistencia circulatoria

Otras de las participaciones que se deben de considerar en el tratamiento quirúrgico de la cirugía en el tratamiento quirúrgico en infarto del miocardio agudo es el de los métodos de asistencia circulatoria que deberán de ser puestos en juego en relación directa al deterioro hemodinámico que se establezca por la evolución de un infarto del miocardio agudo.

De estos métodos de asistencia circulatoria, su utilización estará en función de la factibilidad de tenerlos disponibles dentro de la infraestructura hospitalaria encargada de atender al paciente con infarto agudo del miocardio.

Estos métodos son:

1. Balón intraórtico de contrapulsación.
2. Asistencia ventricular centrífuga.
3. Asistencia ventricular neumática
 - a) Corta duración.
 - b) Mediana duración.
4. Terapia definitiva.
 - a) Transplante cardíaco
 - b) Corazón mecánico

Todos estos métodos tienen indicaciones precisas, unos en el afán de favorecer la recuperación de la masa ventricular izquierda afectada por el infarto del miocardio, con el fin de mejorar la función ventricular y la sobrevida de los pacientes y otros con la finalidad de sustituir la función cardíaca deteriorada en forma definitiva con la consecuente imposibilidad de sobrevida de los pacientes.⁴⁸⁷⁻⁴⁸⁹

H) Conclusiones

1. La cirugía de revascularización coronaria en el infarto agudo del miocardio debe de ser considerada como una opción terapéutica válida en un grupo seleccionado de pacientes.

2. La indicación de cirugía de revascularización coronaria en infarto agudo está en relación directa a la imposibilidad o al fracaso de la realización de una ACTP primaria.
3. La cirugía de revascularización coronaria debe de considerarse como opción terapéutica en los casos en que los procedimientos diagnóstico o terapéuticos de cardiología intervencionista condicionen complicaciones que se deriven en infarto agudo del miocardio.
4. La cirugía debe de indicarse para la solución de las complicaciones mecánicas de un infarto agudo del miocardio, para mejorar las posibilidades de sobrevida en los pacientes en los que se presenten.

IX. Utilidad de estudios no invasivos

A) Generalidades

Los métodos de diagnóstico por imagen no son indispensables en la etapa aguda del infarto del miocardio, sin embargo, su aplicación es aconsejable si la condición clínica del paciente y los recursos del medio hospitalario lo permiten ya que proporcionan información sobre la localización y extensión de la zona infartada, la función ventricular, búsqueda de isquemia y de viabilidad, complicaciones del infarto o cardiopatías asociadas; la elección del método dependerá de la disponibilidad y de la experiencia de cada centro. Los estudios deberán realizarse siempre y cuando no interfieran o retrasen el tratamiento oportuno.

El ecocardiograma es un método accesible que no requiere movilización del paciente y puede repetirse cuantas veces sea necesario, dependiendo de las complicaciones del infarto; permite conocer el resultado del tratamiento, valorar la evolución y realizar estratificación del pronóstico.⁴⁹⁰ Proporciona información anatómica y hemodinámica, la primera a través de las imágenes bidimensionales de ambos ventrículos y la segunda a través del Doppler cardíaco el cual permite además la valoración de la función diastólica (*Tabla XL*). En presencia de limitaciones para obtener información ecocardiográfica completa a través de registros transtorácicos se puede recurrir al ecocardiograma transesofágico, aunque en la actualidad la utilización de armónicas y agentes ecorrealzadores han mejorado la calidad de las imágenes.⁴⁹¹ En la *Tabla XL* se resumen las principales indicaciones de la ecocardiografía.

La utilidad de la cardiología nuclear se ve limitada en la etapa inicial por aspectos relacionados con la movilización del paciente fuera de la unidad de urgencias o de cuidados coronarios. En cambio es muy útil durante la estancia hospitalaria, proporcionando información complementaria sobre el estado de la perfusión miocárdica y la función biventricular, permitiendo la toma de decisiones terapéuticas y estratificación del riesgo⁴⁹² (*Tabla XLI*).

La resonancia magnética ofrece grandes expectativas ya que también brinda información sobre perfusión, viabilidad y es actualmente el estándar de referencia para el cálculo de volúmenes y función sistólica, destacando su buena resolución anatómica que inclusive promete información sobre la visualización del árbol coronario y la placa aterosclerosa⁴⁹³ sin embargo, su eleva-

Tabla XL. Evaluación inicial. Indicaciones de la ecocardiografía.

	Clase I	Ila	Ilb	III	Evidencia
Sospecha de complicaciones mecánicas*	X				B
• Insuficiencia valvular mitral					
• Expansión del infarto y remodelación ventricular					
• Ruptura de septum interventricular					
• Ruptura de pared libre					
• Trombo intracavitario					
• Derrame pericárdico					
Infarto inferior y sospecha clínica de extensión ventricular derecha*	X				
Evaluación basal de la FEVI		X			C
• Diámetros de cavidades					
• Volúmenes del ventrículo izquierdo					
• Fracción de eyección					
• Análisis segmentario con índices de movilidad					
Descartar causas de elevación del segmento ST diferentes del infarto		X			C
• Repolarización precoz					
• Bloqueo de rama izquierda del Haz de His					
• Hipertrofia del VI					
• Aneurisma de VI					
• Espasmo coronario (Printzmetal)					
• Pericarditis					
• Síndrome de Brugada					
• Hemorragia subaracnoidea					
Pacientes con antecedentes de cardiopatía preexistente			X		C
Estudio de perfusión miocárdica con agentes ecorrealzadores previo a procedimientos de reperfusión			X		C

FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.
 + Si y datos de falla ventricular izquierda.
 ++ Paciente hemodinámicamente estable y sin evidencia clínica de falla cardíaca.
 * Si el ecocardiograma transtorácico ni aporta información suficiente el ecocardiograma transesofágico tiene indicación clase I.

do costo y poca disponibilidad obligan a la racionalización de su uso. Su utilidad como método para el diagnóstico de síndromes coronarios agudos está en estudio.^{494,495}

La tomografía helicoidal de multidetectores es una técnica que permite la cuantificación de calcio coronario como dato de aterosclerosis, además de la realización de angiografía coronaria no invasiva.⁴⁹⁶ La detección de calcio coronario es predictora de eventos coronarios futuros en poblaciones asintomáticas, identificando individuos que ameritan una intervención temprana. Su papel en los síndromes coronarios agudos está limitado por un bajo nivel de evidencia. Por otra parte, la angiografía coronaria con tomógrafo multi-detector requiere equipos de al menos 16 detectores, lo cual limita su disponibilidad en nuestro medio. A pesar de ello debe tomarse en cuenta como un arma de diagnóstico a aplicarse en el futuro.

En la *Tabla XLI* se resumen las principales aplicaciones de la cardiología nuclear y la resonancia magnética nuclear.

b) Evaluación de movilidad

La valoración de la función sistólica del ventrículo izquierdo puede ser global a través de la medición de la fracción de eyección y del gasto cardíaco, o segmentaria calificando la movilidad de cada uno de los segmentos propuestos por las sociedades internacionales, los cuales están estandarizados para los diferentes métodos de imagen no invasiva (*Fig. 7*).^{497,497a,497b} Para calificar la movilidad mediante ecocardiografía

y resonancia magnética se sugiere la siguiente escala:

- 1 Normal
- 2 Hipoquinesia
- 3 Aquinesia
- 4 Discinesia
- 5 Aneurisma

Para calificar la perfusión en medicina nuclear^{497c} se utiliza una escala de cinco puntos como sigue:

- 0 Perfusión normal
- 1 Defecto ligero
- 2 Defecto moderado
- 3 Defecto severo
- 4 Ausencia de perfusión

En la *Tabla XLII* se enumeran las principales aplicaciones de todos lo anteriores métodos no invasivos, así mismo la utilidad que tienen para la estratificación de riesgo al alta hospitalaria de los pacientes con infarto agudo del miocardio.

X. Manejo al alta hospitalaria

A) Generalidades

El manejo al alta hospitalaria del paciente con infarto con onda “Q” debe individualizarse tomando en cuenta los siguientes factores: Características biológicas, psicológicas y sociales del paciente, magnitud y severidad del infarto. El daño y la repercusión funcional produci-

Tabla XLI. Evaluación inicial. Indicaciones de la medicina nuclear y RMN

	Clase I	IIa	IIb	III	Evidencia
Medicina nuclear: (491) (399): Descartar causas de elevación del segmento ST diferentes del infarto			X		C
Evaluación de la FEVI y del tejido miocárdico en riesgo con agentes unidos a tecnecio			X		C
Diagnóstico de infarto del ventrículo derecho			X		C
Resonancia magnética: Infarto inferior con extensión ventricular derecha I		X			C
Confirmar diagnóstico de complicaciones mecánicas sospechadas por otros métodos de imagen			X		C

FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

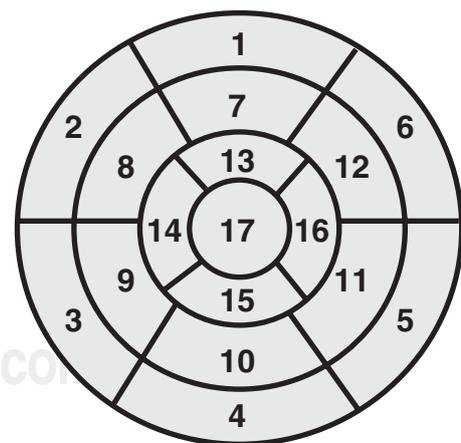


Fig. 7. Estandarización de segmentos para la evaluación de la función sistólica del VI.

Tabla XLII. Evaluación intra-hospitalaria y estratificación de riesgo NO invasiva.

	Clase I	Ila	Ilb	III	Evidencia
Ecocardiografía ^{405-407,497-499}					
Evaluación de FEVI post-reperusión	X				B
Ecocardiograma de estrés (ejercicio o drogas)	X				B
• Detección de isquemia residual					
• Valoración de viabilidad miocárdica					
• Valoración de la reserva contráctil					
Ecorrealizadores para valoración de perfusión			X		C
Medicina nuclear: ^{399,491}					
Evaluación de la perfusión miocárdica y FEVI postinfarto (Gated-Spect y ventriculografía)	X				B
Determinación de isquemia residual y/o a distancia inducida con estrés (Spect o Amonia-PET)	X				B
Evaluación de viabilidad miocárdica con TI 201	X				B
Estratificación del riesgo	X				B
FDG-PET si otros métodos de imagen no demuestran viabilidad	X				B
Resonancia magnética:					
Evaluación de la extensión del infarto y la FEVI		X			C
Valoración de viabilidad miocárdica		X			C
Confirmar diagnóstico de complicaciones mecánicas sospechadas por otros métodos		X			C

FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; PET: Tomografía emisora de positrones; FDG: Fluorodesoxiglucosa.

dos por el infarto y el tipo de manejo o procedimientos realizados. El primer paso para decidir el alta hospitalaria de un paciente que sufrió infarto del miocardio es establecer su nivel de riesgo, (Fig. 8) para poder decidir si requiere procedimientos diagnósticos o terapéuticos adicionales antes de ser externado o a corto plazo, o bien si puede ir a casa con recomendaciones sobre su estilo de vida y/o manejo médico exclusivamente.

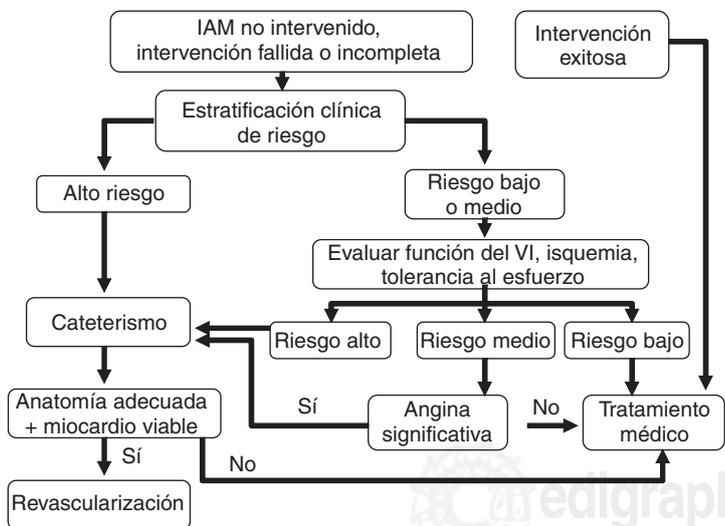
B) Estratificación de riesgo al alta

Las siguientes condiciones ubican al paciente en el grupo de alto riesgo y entre mayor número de ellas coexistan, mayor será su riesgo:

- Infarto en cara anterior
- Infarto previo
- Edad mayor de 70 años
- Diabetes mellitus
- Género femenino
- Angina residual
- Fracción de expulsión $\leq 40\%$
- Inestabilidad eléctrica (≥ 10 ESV/hr)
- Hipotensión arterial y/o taquicardia sinusal
- Datos de ICC
- Fibrilación auricular de aparición durante el evento agudo

Una vez realizados los procedimientos diagnósticos y terapéuticos requeridos y que el paciente va a su domicilio, debe establecerse un programa terapéutico a corto y mediano plazo para modificar los factores de riesgo cardiovascular, debiendo contener al menos los siguientes elementos (Tablas XLIII y XLIV).

- Educación para estilo de vida sana
- Supresión de hábitos nocivos (tabaquismo, alcoholismo, sedentarismo)
- Tratamiento farmacológico de enfermedades coexistentes (diabetes, hipertensión, dislipidemias, hiperuricemia, obesidad, resistencia a la insulina, etc.)
- Soporte psicológico que permita su reintegración a la vida ordinaria.
- Programa de rehabilitación cardiovascular.
- Detección de riesgo y educación en familiares directos del paciente.



Modificado de: The Task Force on Management of Acute Myocardial Infarction of The Eur Soc of Cardiology³⁶

Fig. 8. Algoritmo de estratificación de riesgo al alta hospitalaria.

Es importante enfatizar la necesidad de lograr las metas terapéuticas establecidas para cada uno de los elementos considerados en la tabla anterior, ya que de acuerdo a las evidencias clínicas

Tabla XLIII. Control de factores de riesgo.

	Clase I	Ila	Ilb	III	Evidencia
Suspender tabaquismo	X				A
Control de lípidos de acuerdo a metas	X				A
Actividad física cotidiana		X			B
Reducción de peso (en caso de obesidad)			X		B
Suplemento de ácidos grasos Omega 3			X		B

Tabla XLIV. Recomendaciones alimenticias.

	Clase I	Ila	Ilb	III	Evidencia
Poco contenido de grasas saturadas	X				A
Rica en frutas y verduras	X				A
Abundante en fibra	X				A
Ácidos Omega 3		X			C
Antioxidantes			X		A

obtenidas de estudios prospectivos, aleatorizados y cegados, si no se logran las metas, no se obtiene el beneficio buscado con dicha intervención (ver lineamientos para el manejo de dislipidemias, hipertensión arterial, diabetes, resistencia a la insulina y obesidad).^{498,499}

El soporte psicológico tendiente a disminuir la ansiedad del paciente, en especial en aquellos con personalidad primaria, es una intervención que frecuentemente se olvida y por ende el paciente se ve privado de su beneficio.⁵⁰⁰

Quizá uno de los factores más difíciles de modificar es el hábito alimentario particular de cada paciente, pero es importante hacerlo, ya que es

Tabla XLV. Indicaciones de la rehabilitación cardíaca.

	Clase I	Ila	Ilb	III	Evidencia
Intrahospitalaria:					
Movilización temprana y progresiva (> 24 h)	X				C
En IAM no complicado	X				C
Iniciar modificación de factores de riesgo	X				C
Extrahospitalaria: (formal o en casa)					
Programa educativo multidisciplinario para modificación de factores de riesgo	X				C
Apoyo psicológico para manejo de depresión y/o estrés	X				C
Programa educativo de ejercicio	X				C
Apoyo médico social	X				C

IAM: Infarto agudo del miocardio.

una de las intervenciones que ha demostrado mayor beneficio, dada la influencia que tiene sobre los demás factores de riesgo, tales como lípidos, glucemia, resistencia a la insulina, obesidad, hipertensión arterial, etc.

Dentro del estilo de “vida sana”, la ingesta de una dieta “sana”, pobre en grasas saturadas, rica en frutas y en fibras vegetales (dieta mediterránea) tiene el nivel más alto de evidencia para prevenir tanto la aparición de nuevos eventos cardiovasculares, como la muerte,⁵⁰¹ no así el uso de los ácidos Omega 3⁵⁰² y los antioxidantes, cuyo nivel de evidencia en prevención secundaria hacen que no se justifique su indicación en forma generalizada y deberán en caso requerido, utilizarse sólo en aquellas pacientes cuyas condiciones co-mórbidas lo justifiquen.⁵⁰³ Otra de las intervenciones consideradas como “eje” para la reducción del riesgo cardiovascular es el ejercicio aeróbico, ya que al igual que la de dieta sana, coadyuva al control eficaz de la mayoría de los demás factores de riesgo, tales como la dislipidemia, la obesidad, la hipertensión arterial, los niveles de glucemia, la resistencia a la insulina y por ende mejora la función endotelial, logrando reducciones de mortalidad hasta de 14%.⁵⁰⁴

C) Rehabilitación cardiovascular

La rehabilitación cardiovascular juega un papel decisivo en el asesoramiento del paciente para realizar ejercicio sin riesgo y con el máximo beneficio.⁵⁰⁵

En programa de rehabilitación debe adecuarse al nivel de riesgo y capacidades del paciente. El hábito de fumar es el principal factor de riesgo para recurrencias de infarto del miocardio fatal y no fatal.⁵⁰⁶ El suspender el hábito tabáquico reduce hasta 50% el riesgo de sufrir un nuevo evento cardiovascular en los pacientes que dejan de fumar, respecto de aquellos que lo siguen haciendo⁵⁰⁷⁻⁵⁰⁹ y los programas institucionales formales han demostrado beneficios sustanciales.⁵¹⁰ El uso de terapia sustitutiva de nicotina ha demostrado ser una herramienta útil para dejar el hábito de fumar, en especial para aquellos fumadores de más de 10 cigarrillos al día.⁵¹¹ Considerando el costo/beneficio de todas las intervenciones tendientes a reducir el riesgo cardiovascular, sin lugar a dudas, el estilo de vida sana, englobado en dieta sana, ejercicio aeróbico rutinario (caminata, natación o bicicleta) y la supresión de

Tabla XLVI. Terapia farmacológica al alta del paciente.

	Clase I	IIa	IIb	III	Evidencia
Antiagregantes plaquetarios	X				A
Beta-bloqueadores si no hay contraindicación	X				A
Estatinas en todos los pacientes con LDL > 70 mg/dL	X				A
IECA'S	X				A
Antagonistas de espironolactona	X				A
Terapia antihipertensiva hasta lograr metas	X				A
Terapia anidiabética hasta lograr metas	X				A
Anticoagulantes orales en casos especiales		X			B
Calcio antagonistas		X			B
Terapia hormonal en postmenopausia			X		B
Nitratos en ausencia de angina				X	A

IECA: Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina.

hábito de fumar en caso de existir el hábito, son los procedimientos más económicos y con mayor impacto en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en prevención secundaria, además del beneficio que sobre la población sana ejerce al convertirse en ejemplos de “vida sana”. En muchas ocasiones no es suficiente el modificar el estilo de vida del paciente, requiriendo el uso de fármacos para prevenir la progresión, favorecer la regresión de las alteraciones existentes y/o evitar la aparición de nuevas condiciones que aumenten el riesgo cardiovascular. En la *Tabla XLV* se enumeran las principales indicaciones de la rehabilitación cardíaca.

D) Manejo farmacológico

La *Tabla XLVI* resume las principales intervenciones terapéuticas farmacológicas con su nivel de indicación, en los pacientes que han sufrido

un infarto agudo del miocardio y serán egresados a su domicilio.

1. Antiagregantes plaquetarios

El uso de antiagregantes plaquetarios en prevención secundaria, en especial la aspirina a dosis de 75-325 mg/día en pacientes post-infarto del miocardio es la intervención farmacológica que ha demostrado mejores resultados al evaluar su costo-beneficio, siendo su impacto paralelo al nivel de riesgo o severidad del problema cardiovascular del paciente, especialmente en presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca.^{512,513} La aspirina pues, debe utilizarse en todo paciente que haya sufrido un IAM por tiempo indefinido, en ausencia de contraindicaciones. El clopidogrel, ha demostrado ser útil para la prevención secundaria en el subgrupo de pacientes con IAM sin elevación del ST^{195,513a} o en forma temporal en pacientes con intervención coronaria, ya sea solo o en combinación con aspirina.⁴⁹⁹ Con los resultados de los estudios CLARITY^{200a} y COMMIT existe evidencia suficiente para recomendar su uso rutinario en pacientes con IMEST. El dipiridamol no debe utilizarse en el infarto. En la *Tabla XLVII* se resumen las principales indicaciones de los antiagregantes plaquetarios.

2. Anticoagulantes orales

Los anticoagulantes orales en la era pre-aspirina mostraron un beneficio evidente en pacientes con IAM,^{514,515} sin embargo, al ser comparados con la aspirina no demuestran superioridad y sí incrementan riesgos, motivo por el cual no deben ser utilizados en forma generalizada, sin embargo, algunos subgrupos de pacientes deben de ser considerados para su uso “rutinario”, como aquellos con infartos anteriores extensos o con trombo intracavitario o bien, aquellos pacientes con fibrilación auricular permanente.^{516,517} La combinación de aspirina más anticoagulantes no es mejor, en términos de mortalidad que la aspirina sola,^{518,518a,519} sin embargo, existe cierta superioridad de esta combinación al reducir la incidencia de reinfartos, pero con un incremento de eventos hemorrágicos mayores.^{520,521} En la *Tabla XLVIII* se enumeran las principales indicaciones para el uso de anticoagulantes orales.

3. Betabloqueadores

Todo paciente con IAM debe de recibir un betabloqueador, de preferencia cardiosselectivo, de

Tabla XLVII. Antiagregantes plaquetarios.

	Clase I	IIa	IIb	III	Evidencia
Aspirina a todos los pacientes que no tengan contraindicación (75 a 325 mg)	X				A
Clopidogrel 75 mg	X				A
Combinación clopidogrel + aspirina en post-intervención	X				A
Aspirina + clopidogrel en pacientes con isquemia residual no revascularizados		X			B
Dipiridamol				X	C

Tabla XLVIII. Anticoagulantes orales.

	Clase I	IIa	IIb	III	Evidencia
Ventrículo dilatado con disfunción ventricular severa	X				A
Trombo intraventricular	X				A
Angina residual con intolerancia y/o contraindicación para aspirina	X				A
Fibrilación auricular paroxística		X			B
Trastornos severos de movilidad ventricular (discinesia)		X			C
Disfunción ventricular izquierda sin dilatación			X		C

Tabla XLIX. Beta-bloqueadores.

	Clase I	IIa	IIb	III	Evidencia
Todos los pacientes sin contraindicación	X				A
Hipotensión sintomática			X		C
Infarto no-Q			X		C
Bradiarritmias importantes				X	B
Asma severa				X	B
Insuficiencia cardíaca severa				X	B

no existir contraindicaciones para su uso. Numerosos estudios aleatorizados han demostrado que el uso de betabloqueadores reduce hasta en un 25% la mortalidad y la incidencia de reinfarto en este tipo de pacientes.^{62,522,523} El uso de betabloqueadores en el postinfarto^{522a,522b,522c} debe de ser por tiempo indefinido y en todos los pacientes que no tengan contraindicación, incluyendo a grupos especiales, como el paciente reperfundido, el paciente con falla ventricular o aquél que se encuentra en tratamiento con otros grupos farmacológicos, tales como antiagregantes plaquetarios o inhibidores de la enzima de conversión²²⁹ (Tabla XLIX). Las úni-

Tabla L. Inhibidores de ECA y antagonistas de receptores de ATII.

	Clase I	IIa	IIb	III	Evidencia
Disfunción ventricular sistólica izquierda aun sin ICC	X				A
Infarto anterior extenso	X				A
Todos los pacientes que no tengan contraindicación		X			B
ARA-II en intolerancia a IECA'S		X			B
Disfunción renal moderada e hiperkalemia			X		C
Hipotensión sintomática				X	B

ARA-II: Antagonista de receptores de angiotensina II; IECA: Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina.

cas contraindicaciones absolutas para el uso de betabloqueadores en el postinfarto del miocardio son: a) evidencia de broncoespasmo, b) Bloqueo auriculoventricular avanzado y la bradicardia extrema, sin embargo, en estos dos últimos casos, el uso de marcapaso definitivo deberá ponderarse para poder administrar el beta-bloqueador.

4. Calcioantagonistas

Los calcioantagonistas del grupo de las dihidropiridinas, no representan un recurso terapéutico de facto en pacientes con IAM, incluso, su uso puede ser deletéreo en términos de pronóstico^{235,524} (Recomendación clase III), sin embargo, el verapamil y el diltiazem, pueden ser considerados solamente cuando los β -bloqueadores se encuentren claramente contraindicados^{525,526} (Recomendación clase IIb).

5. Nitratos

No existe evidencia que los nitratos mejoren la morbimortalidad de los pacientes que han sufrido un infarto del miocardio,^{55,56} sin embargo continúan siendo un medicamento valioso, sólo en pacientes con angina residual (Recomendación clase IIa).

6. Inhibidores de la enzima de conversión (IECA)

Los IECAS son uno de los grupos terapéuticos que mayor beneficio han demostrado en el tratamiento del paciente postinfarto del miocardio, al reducir la disfunción ventricular y la progresión hacia la insuficiencia cardíaca al evitar la remodelación patológica del ventrículo izquierdo. En pacientes con disfunción ventricular, los IECAS disminuyen la mortalidad y otros eventos adversos a mediano plazo entre 19 y 29%.^{427,527,528} Actualmente, su indicación es obligada en todo paciente con IAM y una fracción de expulsión menor del 40%⁵²⁹ (Recomendación clase I nivel de evidencia A). El Estudio EURO-PA aún no publicado, demuestra el beneficio del uso de los IECAS en todos los pacientes postinfarto del miocardio independientemente del valor de su función ventricular residual. Los pacientes diabéticos se ven especialmente favorecidos con la utilización de los IECAS.⁵³⁰ En resumen, los IECAS deben ser administrados a todo paciente postinfartado, a menos que exista contraindicación (hipotensión severa o sintomática, insuficiencia renal moderada e hiperkalemia), todo paciente con IAM debe recibir un

IECA en adición a un betabloqueador y aspirina (*Tabla L*). En los pacientes con intolerancia a los IECAS, los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) representan una alternativa muy interesante, la cual inicia su era de evaluación sistemática en estos pacientes.

7. Antagonistas de aldosterona

La aldosterona juega un papel importante en la patofisiología de la insuficiencia cardíaca ya que promueve la retención de sodio, la pérdida de magnesio, la activación del sistema simpático, la inhibición del parasimpático, fibrosis miocárdica y vascular, disfunción de los barorreceptores, daño vascular y alteraciones de la complianza arterial. El bloqueo de la misma reduce la tasa de muerte por falla cardíaca progresiva, muerte súbita y la tasa de hospitalizaciones en pacientes con disfunción sistólica del VI que están siendo tratados con IECA's.⁵³¹ El bloqueo de la aldosterona también previene de la remodelación ventricular y la formación de colágeno en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo después de un infarto agudo al miocardio.⁵³² También se afecta un número de mecanismos fisiopatológicos que se piensa son importantes en el pronóstico de pacientes con infarto agudo al miocardio.⁵³³ El estudio RALES,⁵³¹ enroló 1,663 pacientes con insuficiencia cardíaca severa con FE de nos más 35% quienes estaban tomando IECAS, diurético de asa y la mayoría digoxina. Un total de 822 pacientes fueron asignados para recibir espironolactona 25 mg diarios y 821 paciente para recibir placebo. El punto final primario fue muerte por cualquier causa. El estudio fue terminado de forma temprana ya que un análisis intermedio mostró la eficacia de la espironolactona. Hubo 386 muerte en el grupo placebo (46%) y 284 muertes en el grupo con espironolactona (35%) con un riesgo relativo de muerte de 0.70 y una p de 0.001. EL estudio EPHEsus⁵³⁴ se diseñó para probar la hipótesis de que la eplerenona (un bloqueador de la aldosterona que va a inhibir selectivamente el receptor mineralocorticoide) reduce la mortalidad total y la mortalidad por causas cardiovasculares y/o hospitalización por eventos cardiovasculares en pacientes con infarto agudo al miocardio en tratamiento médico óptimo complicados con disfunción del ventrículo izquierdo y falla cardíaca. En este estudio se aleatorizaron 6,632 pacientes de los cuales 3,313 pacientes recibieron 25 a 50 mg de eplerenona y

3,319 pacientes recibieron placebo junto con tratamiento médico óptimo. Durante el seguimiento a 16 meses se encontró que hubo 478 muertes en el grupo de la eplerenona y 554 en el grupo placebo (riesgo relativo 0.85% p = 0.0008), la gran mayoría por causas cardiovasculares. La tasa de otros eventos adversos primarios fue reducida por la eplerenona así como también la muerte por cualquier otra causa. Por lo tanto, se concluye que la adición de eplerenona al tratamiento médico óptimo reduce la morbilidad y mortalidad en pacientes con infarto agudo al miocardio complicado con disfunción del ventrículo izquierdo y falla cardíaca⁵³⁴ (*Tabla XLVI*).

8. Fármacos hipolipemiantes

El logro de las metas en el nivel sérico de colesterol y en especial de las LDL-col, ha sido una de las intervenciones que más reducen la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes postinfartados. Los fármacos hipolipemiantes, en especial las estatinas, han demostrado ser la mejor estrategia terapéutica para el logro de estas metas,⁵³⁵⁻⁵³⁷ reduciendo la mortalidad cardiovascular del 24 al 30%, incluso en pacientes con valores normales de colesterol LDL, pacientes diabéticos y ancianos,⁵³⁸ atribuyendo su efecto benéfico a los efectos pleiotrópicos de las estatinas sobre la función endotelial, la respuesta inflamatoria, la estabilización de la placa y sus propiedades antitrombóticas.^{51,538a} Todo paciente con IAM y LDL-col ≥ 100 mg/dL debe recibir una estatina como tratamiento integral, aunque cada día se extiende la evidencia para su uso en todos los pacientes con síndrome coronario agudo independientemente de su perfil lipídico.⁵³⁹ En el estudio MIRACL⁶⁸ se incluyeron pacientes con angina inestable o infarto agudo al miocardio a los cuales se les administró atorvastatina 80 mg diarios 24 a 96 horas después del síndrome isquémico coronario agudo. Se enrolaron 228 pacientes para recibir atorvastatina y 269 pacientes para recibir placebo. El punto final primario fue muerte, infarto al miocardio no fatal, paro cardíaco e isquemia miocárdica recurrente. Aunque no hubo diferencias en el riesgo de muerte, infarto miocárdico no fatal y paro cardíaco entre el grupo de atorvastatina y el grupo de placebo, el grupo de atorvastatina tuvo una menor incidencia de isquemia recurrente sintomática que requiriese hospitalización con una p de 0.02.

En el estudio PROVE IT⁵⁴⁰ se enrolaron 4,162 pacientes con síndrome isquémico coronario agudo, y se compararon 40 mg de pravastatina diarios (terapia estándar) con 80 mg de atorvastatina diarios (terapia intensiva). El punto final primario compuesto fue muerte de cualquier causa, infarto al miocardio, angina inestable que requirió hospitalización, revascularización y EVC. A dos años de seguimiento, el punto final primario compuesto fue de 26.3 por ciento en el grupo con pravastatina y 22.4% en el grupo con atorvastatina con una p de 0.005. En el estudio A to Z,⁵⁴¹ se comparó una estrategia intensiva de

80 mg de simvastatina en 2,265 pacientes vs una estrategia conservadora de 20 mg de simvastatina en 2,232 pacientes, todos ellos con síndrome coronario agudo. Los puntos finales fueron muerte cardiovascular, infarto no fatal, rehospitalización por síndrome coronario agudo y EVC, observándose en el 16.7% del grupo de dosis conservadora vs el 14.4% en el grupo de estrategia intensiva p NS. Finalmente en el estudio REVERSAL⁵⁴² se compararon regímenes diseñados para producir una disminución intensa de los lípidos (atorvastatina 80 mg diarios) y una disminución moderada de los lípidos (pravastatina 40 mg diarios), sobre las placas de ateroma en arterias coronarias y su progresión. Se utilizó el ultrasonido intracoronario para medir la placa de ateroma. El parámetro primario de eficacia fue el porcentaje de cambio del volumen de ateroma a los 18 meses de seguimiento. Los paciente con atorvastatina mostraron una tasa baja de progresión comparado con el grupo con pravastatina con una p de 0.02. Por lo anterior se recomienda iniciar el manejo con atorvastatina 80 mg en el segundo o tercer día del infarto y mantenerlo por al menos 12 meses; posterior a ese tiempo quedará a criterio del clínico la selección de la estatina adecuada para alcanzar las metas del ATPIII.

El uso de las estatinas deberá ser indefinido en caso de no presentarse efectos adversos ya que los beneficios se han comprobado hasta por 6 años de seguimiento (*Tabla LI*). La combinación de fármacos hipolipemiantes deberá tomarse en cuenta cuando los niveles de LDL sean superiores a 70 mg/dL; la combinación más segura y efectiva es la asociación de estatina más ezetimiba. Precauciones especiales (daño muscular) se deberán de tomar en cuenta cuando una estatina se asocia a un fibrato. Se encuentra en proceso el estudio IMPROV-IT, que compara la utilización de simvastatina + ezetimiba vs simvastatina a dosis altas en pacientes con IMEST. En caso de contraindicación formal a la administración de una estatina, los fibratos deberán de considerarse, especialmente cuando existan niveles disminuidos de HDL⁵⁴³ o los triglicéridos elevados.^{538,544}

E) Algoritmo de Estratificación Pre-alta

En la *Fig. 8*, se describe el abordaje para la estratificación de riesgo al alta del paciente con IMEST, tanto en aquellos con intervención exitosa, como en los no intervenidos o con resultados subóptimos o fallidos.

Tabla LI. Terapia hipolipemiente.

	Clase I	Ila	Ilb	III	Evidencia
Atorvastatina 80 mg/día	X				A
Estatinas en pacientes con LDL > 70 mg/dL	X				A
Combinación de estatinas con otros fármacos			X		B
• Niacina					
• Ezetimiba					
• Fibratos (con precaución)					
Fibratos con monoterapia con LDL ≥ 100 mg/dL				X	B

Tabla LII. Prueba de esfuerzo en pacientes post-IAM.

	Clase I	Ila	Ilb	III	Evidencia
Submáxima antes de alta hospitalaria para establecer riesgo, prescribir actividad física y evaluar terapia farmacológica	X				A
Limitada post síntomas (3 a 6 semanas) para estratificar riesgo, evaluar terapia y programa de rehabilitación	X				A
Después del alta, pacientes post-CRVC y/o angioplastia para iniciar rehabilitación		X			B
Pts con las siguientes alteraciones ECG			X		C
• BCRHH					
• Síndrome de preexcitación					
• Tratamiento con digoxina					
• Marcapaso dependiente					
• Depresión del ST > 1 mm					
Estado co-mórbido severo				X	C
Candidato a revascularización ICC				X	C
Limitación para hacer ejercicio				X	C
Antes de alta hospitalaria post angioplastia o cirugía				X	C

CRVC: Cirugía de revascularización coronaria; ECG: Electrocardiograma; BCRHH: Bloqueo completo de rama izquierda del Haz de His; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

En la *Tabla LII* se enumeran las principales características e indicaciones de la prueba de esfuerzo al alta del paciente.

Listado de participantes

Alexánder Erick (INC "Ignacio Chávez DF), Arias Alexandra (INC "Ignacio Chávez DF), Arriaga Roberto, (Hospital de Cardiología Siglo XXI IMSS, DF), Assad José Luis, (Hospital Christus Muguerza, Monterrey) Azpiri López José Ramón (Hospital Christus Muguerza, Monterrey), Ban Hayasi Ernesto (INC "Ignacio Chávez DF), Barragán Rodolfo (INC "Ignacio Chávez DF), Blancas Richaud Enrique (Hospital de Cardiología UMAE 34 Monterrey), Borrayo Gabriela, (Hospital de Cardiología Siglo XXI IMSS, DF), Cardona Ernesto (HGZ 45 IMSS Guadalajara), Cardoza Hugo, Chuquiure Eduardo (INC "Ignacio Chávez DF), Cruz Ambrosio (Hospital PEMEX Azcapotzalco DF), De la Peña Erasmo (Hospital Christus Muguerza, Monterrey), Fdez Valadez Enrique (Hospital del Carmen Guadalajara), García Aguilar Jorge (Hospital de Cardiología UMAE 34 Monterrey), García Cantú Elías (Hospital San José TEC de Monterrey, CARDIOLINK SC, Monterrey), García Castillo Armando (Hospital de Cardiología UMAE 34 Monterrey), García y Otero José María (Hospital del Carmen Guadalajara), García Velásquez Pedro (ExAsesor de Dirección Médica del IMSS DF), Gaspar Jorge (INC "Ignacio Chávez DF), González Camid Felipe (Hospital San José TEC de Monterrey), González Chon Octavio (Hospital Médica Sur DF), González Hermosillo José A. (INC "Ignacio Chávez DF), Hernández Carlos (Hospital San

José Monclova), Hernández José María (Hospital de Cardiología UMAE 34 Monterrey), Jerjes Sánchez Carlos (Hospital de Cardiología UMAE 34 Monterrey), Lepe Montoya Luis (Hospital de Especialidades "Centro Médico La Raza"), Llamas Esperón Guillermo (Hospital CARDIOLÓGICA Ags), Macías Carlos (Hospital de Cardiología UMAE 34 Monterrey), Maldonado Beatriz (Hospital de Cardiología UMAE 34 Monterrey), Martínez García Luis (Hospital de Especialidades "Centro Médico La Raza"), Martínez, Reding Jesús (INC "Ignacio Chávez DF), Martínez Sánchez Carlos (INC "Ignacio Chávez DF), Martínez Sánchez Jesús (Hospital ABC DF), Moragrega José Luis, Olvera Sergio (INC "Ignacio Chávez DF), Ortega Durán Oscar (Hospital de Cardiología UMAE 34 Monterrey), Pavía Abel (Hospital General SSA DF), Parcero Juan José (Hospital ISSSTE Tijuana), Picos Bovio Eva (Hospital de Cardiología UMAE 34 Monterrey), Ramírez Fernando (Hospital CIMA Chih), Ramos Corrales Marco (Hospital de Especialidades "Centro Médico La Raza"), Rodríguez Gilbert César (ExPresidente ANCAM), Rodríguez González Humberto (Hospital de Cardiología UMAE 34 Monterrey), Romo Jara Alberto (Centro Médico de Occidente Guadalajara), Sahagún Guillermo (Hospital de Cardiología UMAE 34 Monterrey), Ruiz Eduardo (Hospital de Cardiología UMAE 34 Monterrey), Treviño Treviño Alfonso J (Hospital de Cardiología UMAE 34 Monterrey), Vargas Barrón Jesús (INC "Ignacio Chávez DF), Victal Octavio (Hospital Fray Bernardete Guadalajara), Zúñiga Marco Antonio (Centro Médico de Occidente Guadalajara).

Referencias

1. Secretaría de Salud (México) Causas de mortalidad en México 2001. Estadísticas de mortalidad. <http://www.ssa.gob.mx>
2. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature: *Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease*. *Circulation* 1979; 59: 607-609.
3. PORELA P, HELENIUS H, PULKKI K, VOIPIO-PULKIL L-M: *Epidemiological classification of acute myocardial infarction: time for a change?* *Eur Heart J* 1999; 20: 1459-1464.
4. ANTMAN EM, BASSAND JP, KLEIN W, OHMAN M, LOPEZ-SENDÓN JL, RYDEN L, ET AL: *A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee for Redefinition of Myocardial Infarction: Myocardial Infarction Redefined*. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-969.
5. FISHBEIN MC, MC LEAN D, MAROKO PR: *The histopathological evolution of myocardial infarction*. *Chest* 1978; 73: 743-749.
6. JENNINGS RB, REIMER KA: *Factors involved in salvaging ischemic myocardium: effect of reperfusion of arterial blood*. *Circulation* 1983; 68 Suppl I: I-25-36.
7. BUJA LM: *Modulations of the myocardial response to injury*. *Lab Invest* 1998; 78: 1345-1373.

8. ANTMAN EM, SACKS DB, RIFAI N, MC CABE CH, CANNON CP, BRAUNWALD E: *Time to positivity of a rapid cardiac-specific troponin T predicts prognosis in acute coronary syndromes: a thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11A substudy.* J Am Coll Cardiol 1998; 31: 326-330.
9. ANTMAN EM: *Troponin Measurements in Ischemic Heart Disease: More Than Just a Black and White Picture.* J Am Coll Cardiol 2001; 38: 987-990.
10. APPLE FS: *Clinical and analytical standardization issues confronting cardiac troponin I.* Clin Chem 1999; 45: 18-20.
11. APPLE FS: *Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB.* Clin Chem Acta 1999; 284: 151-158.
12. GERHARDT W, NORDIN G, LJUNGDAHL I: *Can troponin T replace CK-MB mass "gold standard" for acute myocardial infarction ("AMI")?* Scan J Clin Lab Inves 1999; 59 Suppl 230: 83-89.
- 12 a. ZIMETBAUM PJ, JOSEPHSON ME: *Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction.* N Engl J Med 2003; 348: 933-940
- 12 b. VAN DE WERF FJ, TOPOL EJ: *Acute phase treatment of myocardial infarction selecting patients for thrombolysis* pag. 471-481. En: Cardiovascular thrombosis. Edit. Marc Verestrate, Valentin Fuster, Eric J. Topol. Lippincott – Raven 2nd edition 1992.
13. MENOWN BA, MACKENZIE G, ADGEY AA: *Optimizing the initial 12-lead electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction.* Eur Heart J 2000; 21: 275-283.
14. ANTMAN EM, BRAUNWALD E: *Acute myocardial infarction.* En: Braunwald EB, Ed: *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* Philadelphia, PA: W Saunders 1997.
15. PEELS C, VISSER CA, FUNKEKUPPER AJ, VISSER FC, ROSS JP: *Usefulness of two-dimensional echocardiography for immediate detection of myocardial ischemia in the emergency room.* Am J Cardiol 1990; 65: 687-691.
16. BUDA AJ: *The role of echocardiography in the evaluation of mechanical complications of acute myocardial infarction.* Circulation 1991; 84 Suppl I: I-109-121.
17. ARMSTRONG A, DUNCAN B, OLIVER MF, JULIAN DG, DONALD KW, FULTON M, ET AL: *Natural history of acute coronary attacks. A community study.* Br Heart J 1972; 34: 67-80.
18. TUNSTALL-PEDOE H, KUULASMAA K, MAHONEN M, TOLONEN H, RUKO-KOSKI E, AMOUEY P, for the WHO MONICA Project: *Contribution of trends of survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease.* Lancet 1999; 353: 1547-57.
19. DE VREEDE JJ, GORGELS AP, VERSTRAATEN GM, VERMEER F, DASSEN WR, WELLENS HJ: *Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis.* J Am Coll Cardiol 1991; 18: 698-706.
20. HASAI D, BEGAR S, WALLENTIN L, DANCHIN N, GITT AK, BOERSMA E, ET AL: *A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes.* (Euro Heart Survey ACS). Eur Heart J 2002; 15: 1190-1201.
21. Grupo Cooperativo RENASICA. Sociedad Mexicana de Cardiología: *El Registro Nacional de los Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos (RENASICA).* Arch Cardiol Méx 2002; 72 Supl: S45-S64.
22. HERRICK JB: *Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries.* JAMA 1912; 59: 2015.
23. DE WOOD MA, SPORES J, NOTSKER R, MOUSER LT, BURROUGHS R, GOLDEN MS, ET AL: *Prevalence of total coronary occlusion during of early hours of transmural myocardial infarction.* N Engl J Med 1989; 303: 897-902.
24. DALAGER-PEDERSON S, PEDERSON EM, RINGGAARD S, FALK E: *Arteriopatía Coronaria: vulnerabilidad de la placa, rotura y trombosis.* En: FUSTER V ed: *La placa de ateroma vulnerable.* Serie Monográfica de la American Heart Association. Barcelona, Medical Trends, SL, 1999.
25. STARY HC, CHANDLER AB, DINSMORE RE, FUSTER V, GLAGOV S, INSULL W, ET AL: *A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis.* American Heart Association. Circulation 1995; 92: 1355-1374.
26. DAVIES MJ, THOMAS AC: *Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina.* Br Heart J 1985; 53: 363-373.
27. RICHARDSON PD, DAVIES MJ, BORN GVR: *Influence of plaque configuration and stress distribution of fissuring on coronary atherosclerotic plaques.* Lancet 1989; II: 941-944.
28. FALK E: *Coronary thrombosis: Pathogenesis and clinical manifestations.* Am J Cardiol 1991; 68 (Suppl B): 28B-35B.
29. LIBBY P: *Molecular bases of the acute coronary syndromes.* Circulation 1995; 91: 2844-2850.
30. FRINK RJ, OSTRACH LH, ROONEY PA, ROSE: *Coronary thrombosis, ulcerated atherosclerotic plaques and platelet/fibrin microemboli in patients dying with acute coronary disease: a large autopsy study.* J Clin Invest 1990; 2: 199-210.

31. FUSTER V, BADIMÓN JJ, CHESEBRO JH: *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes.* (Part I and II) *N Engl J Med* 1992; 326: 242-250.
32. BADIMÓN JJ, BADIMÓN L, FUSTER V: *Efecto de la reología en la trombosis.* En: *FUSTER V ed: La placa de ateroma vulnerable.* Serie Monográfica de la American Heart Association. Barcelona, Medical Trends, SL, 1999.
33. LEFKOVITS J, PLOW EF, TOPOL EJ: *Platelets glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardio-vascular medicine.* *N Engl J Med* 1995; 332: 1553-1559.
34. SOBEL BE: *Coronary thrombolysis and the new biology.* *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 850-859.
35. TOPOL EJ, YADAV JS: *Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease.* *Circulation* 2000; 101: 570-580.
36. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology: *Management of acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation.* *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
37. ADAMS J, TRENT R, RAWLES J, on behalf of the GREAT Group: *Earliest electrocardiographic evidence of myocardial infarction: implications for thrombolytic therapy.* *BMJ* 1993; 307: 409-413.
38. GRUISEELS EW, DECKERS JW, HOES AW, HARTAM JA, VAN DER DOES E, VAN LOENEN E, ET AL: *Pre-hospital triage of patients with suspected acute myocardial infarction.* Evaluation of previously developed algorithms and new proposals. *Eur Heart J* 1995; 16: 325-332.
39. HAUSER AM, GANGADHARAN V, RAMOS RG, GORDON S, TIMMIS GC: *Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary occlusion in human beings: echocardiographic observations during coronary angioplasty.* *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 193-197.
40. LEE KL, WOODLIEF LH, TOPOL EJ, WEAVER WD, BETRIU A, COL J, ET AL, for the GUSTO-I Investigators: *Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results of an international trial of 41,021 patients.* *Circulation* 1995; 91: 1659-1668.
41. MORROW DA, ANTMAN EM, CHARLESWORTH A, CAIRNS R, MURPHY SA, DE LEMOS JA, ET AL: *TIMI risk score for ST-segment elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intra-venous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy.* *Circulation* 2000; 102: 2031-2037.
42. MORROW DA, ANTMAN EM, GIUGLIANO RP, CAIRNS R, CHARLESWORTH A, MURPHY SA, ET AL: *A simple risk index for rapid triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an In TIME II substudy.* *Lancet* 2001; 358: 1571-1575.
43. TANAKA A, SHIMADA K, SANO T, NAMBA M, SAKAMOTO T, NISHIDA Y, KAWARABAYASHI T, FUKUDA D, YOSHIKAWA J: *Multiple plaque rupture and C-reactive protein in acute myocardial infarction.* *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1594-1599.
44. BERTRAND ME, SIMOONS ML, FOX KAA, WALENTIN LC, HAMM CW, MCFADDEN E, DE FEYTER PJ: *Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology.* *Eur Heart J* 2000; 21: 1406-1432.
45. GARCIA-CASTILLO A, JERJES-SANCHEZ C, MARTINEZ BP, AZPIRI-LOPEZ JR, AUTREY CA, MARTINEZ SC, RAMOS CMA, LLAMAS G, MARTINEZ SJ: *RENASICA II. A Mexican registry of acute coronary syndromes.* *Arch Cardiol Mex* 2005; 75: S18-S30.
46. LIBBY P, THEROUX P: *Pathophysiology of Coronary Artery Disease.* *Circulation* 2005; 111: 3481-3488.
- 46a. PANTEGHINI M: *Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology.* *Eur Heart J* 2004; 25: 1187-1196.
47. EAGLE KA, GOODMAN SG, AVEZUM A, BUDAJ A, SULLIVAN CM, LÓPEZ-SENDÓN, for the GRACE Investigators: *Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE).* *Lancet* 2002; 359: 373-377.
48. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures, Committee on Radionuclide Imaging in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology: *Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging.* *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 521-547.
49. REEDER S: *Advanced Cardiac MR imaging of ischemic heart disease.* *Radiographics* 2000; 21: 1047-1074.
50. KLEIN C, NEKOLLA S, BENDEL E, MOMOSE M, SAMMER A, HAAS F, ET AL: *Assessment of Myocardial Viability With Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: Comparison With Positron Emission Tomography.* *Circulation* 2000; 105: 162-167.
- 50a. MAROKO PR, RADVANY P, BRAUNWALD E, HALE SL: *Reduction of infarct size by oxygen inhalation following acute coronary occlusion.* *Circulation* 1975; 52: 360-368.
- 50b. MADIAS JE, HOODE WB: *Reduction of precordial ST-segment elevation in patients with anterior myocardial infarction by oxygen breathing.* *Circulation* 1976; 53: 198-200.
- 50c. FILLMORE SJ, SHAPIRO M, KILLIP T: *Arterial oxygen tension in acute myocardial infarction: se-*

- rial analysis of clinical state and blood gas changes. *Am Heart J* 1970; 79: 620-629.
51. VATNER SF, Mc RITCHIE RJ, MAROKO PR, PATRICK TA, BRAUNWALD E: *Effects of catecholamines, exercise and nitroglycerin, on the normal and ischemic myocardium in conscious dogs.* *J Clin Invest.* 1974; 54: 563-575.
 - 51a. ANTMAN EM, BRAUNWALD E. *Acute myocardial infarction.* En: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, 6th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co Ltd; 2001: 1114-1251.
 52. MADIAS JE, HOOD WB JR: *Reduction of infarct size by oxygen inhalation following myocardial infarction by oxygen breathing.* *Circulation*, 1976; 79: 620-629.
 - 52a. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association. *Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management Patients With Acute Myocardial Infarction)* ACC - www.acc.org/AHA - www.americanheart.org
 53. ACC/AHA. *Guidelines for the management of patients with myocardial infarction.* 1999.
 - 53a. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction.* *Lancet* 1995; 345: 669-85.
 54. YUSUF S, COLLINS R, MACMAHON S, PETO R: *Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomized trials.* *Lancet* 1988; 1: 1088-1092.
 - 54a. AL BAZZAZ FJ, KAZEMI H: *Arterial hypoxemia and distribution of pulmonary perfusion after uncomplicated myocardial infarction.* *Am Rev Respir Dis* 1972; 106: 721-728.
 55. Fourth International Study of Infarct Survival (ISIS-4) Collaborative Group: *A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients suspected acute myocardial infarction.* *Lancet* 1995; 345: 669-685.
 - 55a. KAZEMI H, PARSONS EF, VALENCIA LM, ET AL. *Distribution of pulmonary blood flow after myocardial ischemia and infarction.* *Circulation* 1970; 41: 1025-1030.
 56. Grupo Italiano per lo studio della streptochinasi nell infarto miocardio (GISSI) *GISSI 3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after myocardial infarction.* *Lancet* 1994; 343: 1115-1122.
 - 56a. GREENE R, HOOP B, KAZEMI H: *Use of ¹³N in studies of airway closure and regional ventilation.* *J Nucl Med* 1971; 12: 719-723.
 57. DIXON RA, EDWARDS IR, PILCHER J: *Diazepam in immediate post-myocardial infarct period: a double blind trial.* *Br Heart J* 1980; 45: 535-540.
 - 57a. HALES CA, KAZEMI H: *Small airways function in myocardial infarction.* *N Engl J Med* 1974; 290: 761-765.
 58. Antiplatelet Trialist Collaboration: *Collaborative overview of randomized trial of antiplatelet therapy: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of people.* *BMJ* 1994; 308: 81-106.
 - 58a. HIGGS BE: *Factors influencing pulmonary gas exchange during the acute stages of myocardial infarction.* *Clin Sci* 1968; 35: 115-122.
 59. Second International Study of infarct Survival (ISIS 2) Collaborative Group: *Randomized trials of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction.* *Lancet* 1988; II: 349-360.
 60. SLEIGHT P, for the ISIS study Group: *Beta blockade early in acute myocardial infarction.* *Am J Cardiol* 1987; 60: 6A-12A.
 61. First International Study of Infarct Survival (ISIS 1): *Randomized trial of intravenous atenolol among 16,027 cases of suspected acute myocardial infarction.* *Lancet* 1986; ii:57-56.
 62. CAPRICORN Investigators: *The effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial.* *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
 63. ACE inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group: *Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials.* *Circulation* 1998; 97: 2202-2212.
 64. COHEN M, DEMERS C, GURFINKEL EP, ET AL. *A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease.* *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
 65. ISIS 3: *A randomized comparison of streptokinase vs tPA vs anistreplase and aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected myocardial infarction.* *Lancet* 1992; 339: 753-70.
 66. COHEN M, THEROUX P, FREY MJ, ET AL: *Antithrombotic combination using tirofiban and enoxaparin: the ACUTE II study.* *Circulation* 2002; 102: II-826.
 67. Gusto IV-ACS investigators: *The Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab*

- on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization. The Gusto IV trial. *Lancet* 2001; 357: 1915-24.
68. SCHAWRTZ GG, OISSON AG, EZEKOWITZ MD, ET AL: *Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized trial.* *JAMA* 2001; 285: 1711-1718.
 69. BYBEE KA, WRIGHT RS, WILLIAMS BA, BRAUNWALD E: *Early statin therapy is associated with markedly lower mortality in patient with acute coronary syndromes.* Observations for OPUS-TIMI 16. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: A334.
 70. DIAZ R, PAOLASSO EA, PIEGAS LS, ET AL: *Metabolic Modulation of acute myocardial infarction: The ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamericanos) Collaborative Group.* *Circulation* 1998; 98: 2227-2234.
 - 70b. METHA S: CREATE-ECLA-GIK Trial. Presented at AHA, 2004.
 71. JERJES-SÁNCHEZ C, DEL ÁNGEL SE, GARCÍA SA, REYES CE, GARZA RA: *Estrategias para mejorar la reperfusión con terapia fibrinolítica en infarto con elevación del ST.* *Arch Cardiol Mex* 2003; 73: 46-58.
 72. BERTRAND ME, MCFADDEN EP: *Late is perhaps not....to late for primary PCI in acute myocardial infarction.* *Eur Heart J* 2002; 23: 1146-1148.
 73. GIBSON M: *A union in reperfusion: the concept of facilitated percutaneous coronary intervention.* *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1497-1499.
 74. The Cardiac Catheterization and Antithrombotic Therapy and Tools in Hospital (CATH) Clinical Consensus: *Acute coronary Syndromes. Interventional Cardiology Consensus Report.* Editor Gideon Bosker, 2003: 233-268.
 75. NALLAMOTHU BK, BATES ER: *Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything?* *Am J Cardiol* 2003; 92: 824-26.
 76. VAN DE WERF F, CALIFF RM, ARMSTRONG PW: *On behalf of the GUSTO-I Steering Committee Progress culminating from ten years of clinical trials of thrombolysis for acute myocardial infarction.* *Eur Heart J* 1995; 16: 1024-1026.
 77. DEWOOD MA, SPORES J, NOTSKE R, LOWELL T, MOUSER T, BURROUGHS R, ET AL: *Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction.* *N Engl J Med* 1980; 330: 897-902.
 78. BRAUNWALD E: *Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival: Should the paradigm be expended?* *Circulation* 1989; 79: 441-444.
 79. CANNON CP, ANTMAN EM, WALLS R, BRAUNWALD E: *Time as an adjunctive agent to thrombolytic therapy.* *J Thromb Thrombolysis* 1994; 1: 27-34.
 80. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico (GISSI): *Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction.* *Lancet* 1986; 1: 397-402.
 81. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico (GISSI): *Long term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study.* *Lancet* 1987; 2: 871-874.
 82. ISAM Study Group: *A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM). Mortality, morbidity and infarct size at 21 days.* *N Engl J Med* 1986; 314: 1465-1469.
 83. SHROEDER R, NEUHAUS KL, LINDERER T, LEIZOROVICZ A, WEGSCHEIDER K, TEBBE U, for the ISAM Study Group: *Risk of death from recurrent ischemic events after intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: results from the Intravenous Streptokinase in Myocardial Infarction (ISAM) Study.* *Circulation* 1987; 76(Suppl 2): 1144-1151.
 84. SHROEDER R, NEUHAUS KL, LEIZOROVICZ A, LINDERER T, TEBBE U, for the ISAM Study Group: *A prospective placebo-controlled double-blind multicenter trial of intravenous streptokinase (ISAM); long-term mortality and morbidity in acute myocardial infarction.* *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 197-203.
 85. WILCOX RG, OLSSON CG, SKENE AM, ET AL, for the ASSET Study Group: *Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction.* Anglo Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1988; 2: 525-530.
 86. AIMS Trial Study Group: *Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial.* *Lancet* 1988; 1: 545-549.
 87. KENNEDY JW, MARTIN GV, DAVIS KB: *The Western Washington intravenous streptokinase in acute myocardial infarction randomized trial.* *Circulation* 1988; 77: 345-352.
 88. CHAITMAN BR, THOMPSON B, WITTRY MD: *The use of tissue type plasminogen activator for acute myocardial infarction in the elderly: results from Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase I open label studies and the Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase II Pilot Study.* *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1159-65.
 89. The TIMI Study Group: *Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Inf-*

- arction (TIMI) Phase II trial.* N Engl J Med 1989; 320: 618-627.
90. TEBBE U, TANSWELL P, SEIFRIED E, FEUERER W, SCHOLTZ KH, HERMANN KS: *Single bolus injection of recombinant tissue-type plasminogen activator in acute myocardial infarction.* Am J Cardiol 1989; 64: 448-453.
 91. NEUHAUS K, FEUERER W, JEEP-TEBBE, NIEDERER W, VOGT A, TEBBE U: *Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue-type plasminogen activator.* J Am Coll Cardiol 1989; 14: 1566-1569.
 92. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico (GISSI-2): *A factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction.* Lancet 1990; 336: 65-71.
 93. The International Study Group: *In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomized between alteplase and streptokinase with or without heparin.* Lancet 1990; 336: 673-682.
 94. The GUSTO investigators: *An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction.* N Engl J Med 1993; 329: 673-682.
 95. EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative Group: *Randomized trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction.* Lancet 1993; 342: 767-772.
 96. LATE Study Group: *Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hs after onset of acute myocardial infarction.* Lancet 1993; 342: 759-766.
 97. Fibrinolytic Therapy Trialist's (FTT) Collaborative Groups: *Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of mortality and major mortality results from randomized trials of more than 1,000 patients.* Lancet 1994; 343: 311-322.
 98. CANNON CP, McCABE CH, DIVER DJ, HERSON S, GREENE RM, SHAH PK, ET AL: *Loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction (TIMI) 4 trial.* J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1602-1610.
 99. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators: *A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction.* N Engl J Med 1997; 337: 1118-1123.
 100. CANNON CP, McCABE CH, GIBSON CM, GHALI M, SEQUEIRA RF, McKENDALL GR, ET AL: *TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 10A dose ranging trial.* Circulation 1997; 95: 351-356.
 101. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators: *Single-bolus tecneplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial.* Lancet 1999; 354: 716-722.
 102. The in Time-II Investigators: *Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early.* Eur Heart J 2000; 21: 2005-2013.
 103. Assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic regimen (ASSENT-3) Investigators: *Efficacy and safety of tecneplase in combination with enoxaparin, abciximab or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomized trial in acute myocardial infarction.* Lancet 2001; 358: 605-613.
 104. The 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 randomized trial.* Lancet 2001; 358: 1855-1863.
 105. SIMMONS ML, KRZEMIŃSKA-PAKULA M, ALONSO A, GOODMAN SG, KALI A, LOSS U, ET AL, for the AMI-SK investigators: *Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction.* Eur Heart J 2002; 23: 1282-1290.
 106. RAWLES J: *What is the likely benefit of earlier thrombolysis?* Eur Heart J 1999; 617: 991-995.
 107. BOERSMA E, MASS ACP, DECKERS JW, SIMOONS ML: *Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction; reappraisal of the golden hour.* Lancet 1996; 348: 771-775.
 108. YUSUF S, COLLINS R, PETO R: *Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side effects from 33 randomized controlled trials.* Eur Heart J 1985; 6: 556-585.
 109. JERJES-SÁNCHEZ C, GARZA-RUIZ A, GUTIÉRREZ-FAJARDO: *Trombólisis farmacológica en el infarto agudo del miocardio: lecciones aprendidas después del ISIS-2 y GUSTO I. (Parte I)* Arch Inst Cardiol Mex 1999; 69: 478-487.
 110. TOPOL EJ, CALIFF RM, VANDORMAEL M, by the Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction Group (TAMI-6): *A randomized trial of late reperfusion therapy for acute myocardial infarction.* Circulation 1992; 85: 2090-2099.
 111. ROMERO MA, ESPINOZA VA, RAMOS CMA, SOLORIO S, LEPE ML, BADUI E, ET AL: *Limitación de la expansión miocárdica con trombólisis tardía evaluada por ecocardiografía bidimensional.* Arch Inst Cardiol Mex 1996; 66: 484-488.
 112. The European Myocardial Infarction Project Group: *Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction.* N Engl J Med 1993; 329: 382-389.

113. WEAVER WD, CERQUERIA M, HALLSTROM AP, for the Myocardial Infarction Triage and Intervention Project Group: *Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy*. JAMA 1993; 270: 1211-1216.
114. GREAT Group: *Feasibility safety and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners*. Br Med J 1992; 305: 548-553
115. FATH-ORDOUBADI F, AL-MOHAMMAD A, HEUNS TY, GEATT KJ: *Pre-hospital thrombolysis does it save extra lives compared to hospital thrombolysis? An overview of randomized trials (Abstract)*. Eur Heart J 1995; 16 (suppl)123.
116. RAIN MH, MAYNARD C, WAGNER GS, CERQUERIA MD, SELVESTER RH, WEAVER WD: *Relation between symptoms duration before thrombolytic therapy and final myocardial infarct size*. Circulation 1996; 93: 45-53.
117. MORROW DA, ANTMAN EM, SAYAH A, SCHUHWERK KC, GIUGLIANO RP, DELEMONS JA, ET AL, on the behalf Early Retavase-Thrombolysis in Myocardial infarction (ER-TIMI) 19 Trial: *Evaluation of the time saved by prehospital initiation of reteplase for ST elevation myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 71-77.
118. PEDLEY DK, BISSETT K, CONNOLLY EM, GOODMAN CG, GOLDING I, PRINGLE TH, ET AL: *Prospective observational cohort study of time saved by prehospital thrombolysis for ST elevation myocardial infarction delivered by paramedics*. BMJ 2003; 327: 22-26.
119. KEELING P, HUGHES D, PRICE L, SHAW S, BARTON A: *Safety and feasibility of prehospital thrombolysis carried out by paramedics*. BMJ 2003; 327: 27-28.
120. BONNEFOY E, LAPOSTOLLE F, LEIZOROVICZ A, STEG G, MCFADDEN EP, DUBIEN PE, ET AL: *Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomized study*. Lancet 2002; 360: 825-829.
121. LANGE RA, HILLIS LD: *Immediate angioplasty for acute myocardial infarction*. N Engl J Med 1993; 328: 726-728.
122. HOLMES DR, BATES ER, KLEIMAN NS: *Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO-I trial experience*. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 668-674.
123. DE BELDER MA: *Acute myocardial infarction: thrombolysis*. Heart 2001; 85: 104-112.
124. ARRIAGA NR, OLIVAS BM, JERJES-SÁNCHEZ C. *Trombólisis de rescate con dosis repetidas de estreptoquinasa en el infarto agudo del miocardio*. Reporte preliminar. Arch Inst Cardiol Mex 1995; 65: 323-329.
125. WHITE HD, CROSS DB, NORRIS RM, WILLIAMS BF: *Early infarct artery patency after intravenous streptokinase, intracoronary contrast and intracoronary rt-PA*. J Am Coll Cardiol 1992; 1: 275A.
126. BARBASH GI, HOD H, ROTH A, FAIBEL HE, MANDEL Y, MILLER HI, ET AL: *Repeat infusions of recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction and early recurrent myocardial ischemia*. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 779-783.
127. WHITE HD, CROSS DB, WILLIAMS BF, NORRIS RM: *Safety and efficacy of repeat thrombolytic treatment after acute myocardial infarction*. Br Heart J 1990; 64: 177-181.
128. SIMMONS ML, ARNOUT J, VAN DEN BRAND M, NASSEN K, VERSTRAETE M: *Retreatment with alteplase for early signs of reocclusion after thrombolysis*. Am J Cardiol 1993; 71: 524-528.
129. KUCIA MA, ZEITZ JC: *Failed reperfusion after thrombolytic therapy: recognition and management*. Heart Lung 2002; 31: 113-121.
130. REYES-CEREZO E, JERJES-SÁNCHEZ C, GARCÍA-SOSA A, GARZA-RUIZ A, VILLARREAL S: *Trombólisis de rescate o retrombólisis en SCA con elevación persistente del ST. Revisión sistematizada*. Arch Cardiol Mex 2003; 73: S2-17.
131. GOLDMAN LE, EISEMBERG MJ: *Identification and management of patients with failed thrombolysis after acute myocardial infarction*. Ann Intern Med 2000; 132: 556-565.
132. JERJES-SÁNCHEZ C, GARZA-RUIZ A, GUTIÉRREZ-FAJARDO P, VILLARREAL CG: *Nuevas estrategias para la estratificación y tratamiento de los síndromes isquémicos coronarios agudos. Una propuesta*. Arch Inst Cardiol Mex 1999; 69: 163-175.
133. JERJES-SÁNCHEZ C, GARZA-RUIZ A, GUTIÉRREZ-FAJARDO: *Trombólisis farmacológica en el infarto agudo del miocardio: lecciones aprendidas después del ISIS-2 y GUSTO I. (Parte II)* Arch Inst Cardiol Mex 1999; 69: 570-579.
134. GUSTO V Investigators: *Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitions: the GUSTO V randomized trial*. Lancet 2001; 357: 1905-1914.
135. LEW AS, HOD H, CERCEK B, SHAH PK, GANZ W: *Mortality and morbidity rates of patients older and younger than 75 years with acute myocardial infarction treated with intravenous streptokinase*. Am J Cardiol 1987; 59: 1-5.
136. RUIZ-GASTELUM E, JERJES-SÁNCHEZ C: *Prevalencia de complicaciones hemorrágicas e indicadores de riesgo para hemorragia intracraneana en pacientes con IAM sometidos a trombólisis farmacológica*. Arch Inst Cardiol Mex 1993; 61: 85.
137. O'CONNOR CM, CALIFF RM, MASSEY EW, MARK DB, UGLIETA J, MARK DB, ET AL: *Stroke and acute myocardial infarction in the thrombolytic era: clinical correlates and long-term prognosis*. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 533-540.

138. KASE CS, O'NEAL AM, FISHER M, GIRGIS GN, ORDIA JL: *Intracranial hemorrhage after use of tissue plasminogen activator for coronary thrombolysis*. *Ann Intern Med* 1990; 112: 17-21.
139. NARVÁEZ J, MARTÍNEZ-ENRÍQUEZ A, JERJES-SÁNCHEZ C: *Trombólisis en el infarto agudo del miocardio e hipertensión arterial grave*. *Arch Inst Cardiol Mex* 1993; 61: 58.
140. CANNON C: *Overcoming Thrombolytic resistance. Rationale and initial clinical experience combining thrombolytic therapy and Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition for acute myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1395-1402.
141. ANTMAN EM, GIUGLIANO OR, GIBSON M, CAROLYN H, McCABE HC, COUSSEMENT P, ET AL: *Abx-icimab facilitates the rate and extent of thrombolysis. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 Trial*. *Circulation* 1999; 99: 2720-32.
142. OHMAN EM, KLEIMAN NS, GACIOCH G: *Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with utegrilin in acute myocardial infarction: results of a randomized, placebo-controlled, dose-ranging*. *Circulation* 1997; 32: 381-9.
143. RONNER E, VAN KESTEREN H, ZIJNEN P: *Combined therapy with streptokinase and integrilin (abst)*. *J Am Coll* 1998; 31Suppl A: 191A.
144. MOLITERNO DJ, HARRINGTON RA, KRUKOFF MV: *For the investigators more complete and stable reperfusion with platelet IIb/IIIa antagonism plus thrombolysis for AMI: The PARADIGM trial*. *Circulation* 1996; 94 Suppl I: I-553.
145. OHMAN EM, LINCOFF AM, BOODE C, CANDELA R, ELLIS S, GEORGE BI, ET AL: *Trial of abx-icimab with and without low-dose reteplase for infarction acute myocardial*. *Circulation* 2000; 101: 2788-2794.
146. HERRMANN HC, MOLITERNO DJ, OHMAN ME, STEBBINS AL, BODE C, BETRIU A, ET AL: *Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction (SPEED-GUSTO-4 Pilot Trial)*. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1489-1496.
147. BRENER SJ, ZEYMER U, ADGEY JA, VROBEL TR, ELLIS SG, NEUHAUS KL, ET AL, for the INTRO AMI investigators: *Eptifibatid and low-dose tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction (INTRO AMI) Trial*. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 377.
148. GRINES CL, BOOTH DC, NISSEN SE: *Mechanism of acute myocardial infarction in patients with prior coronary artery bypass grafting and therapeutic implications*. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1292-1296.
149. KLEIMAN NS, BERNAN DA, GASTON WR, CASHION WR, ROBERTS R: *Early intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in patients with prior coronary artery bypass grafts*. *Am J Cardiol* 1989; 63: 102-104.
150. KAVANAUGH KM, TOPOL EJ: *Acute intervention during myocardial infarction in patients with prior coronary bypass surgery*. *Am J Cardiol* 1990; 65: 924-926.
151. SIMOONS ML, VOS J, TIJSEN LPG: *Long-term benefit of early thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: 5 year follow-up of an atrial conducted by the Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands*. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1609-1615.
152. VERMEER F, SIMOONS ML, BAR FW: *Which patients benefit most from early thrombolytic therapy with intracoronary streptokinase?* *Circulation* 1986; 74: 1379-1389.
153. WOODFIELD SL, LUNDERGAN CF, REIMER JS: *Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience*. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1661-1669.
154. TIMI-III B Investigators: *Effects of tissue-plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI-III B Trial*. *Circulation* 1994; 89: 1545-1556.
155. JERJES-SÁNCHEZ C, PÁEZ FJR, ARRIAGA-NAVA R, MARTÍNEZ-ENRÍQUEZ A: *Trombólisis en angina inestable. Una perspectiva antes y después del TIMI III B*. *Arch Inst Cardiol Mex* 1996; 66: 254-264.
156. ANDERSON HV, CANNON CP, STONE PH, WILLIAMS DO, McCABE CH, KNATTERUD GL, ET AL: *One-year results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) III B clinical trial. A randomized comparison of tissue-type-plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1643-1650.
157. LANGER A, GOODMAN SG, TOPOL EJ, CHARLESTWORTH A, SKENE AM, WILCOX RG, ET AL: *Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study: prognosis in patients with non-Q wave myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1321-1332.
158. JERJES-SÁNCHEZ DÍAZ C: *Controversias en los síndromes aterotrombóticos coronarios agudos con desnivel negativo del segmento ST-T*. Carlos Jerjes Sánchez-Díaz Autor y Editor. En: Aspectos selectos en urgencias cardiovasculares 2001. 2ª Edición actualizada. México DF. Editorial Vesalio Difusión, 2001, pág. 47-70.

159. NAGEL EL, FINE EG, KRISHER JP: *Complications of cardio-pulmonary resuscitation*. Crit Care Med 1981; 9: 424-425.
160. CALIF RM, TOPOL EJ, KEREIAKES DJ, ABBOTTSMITH CW, GEORGE BS, CANDELA RJ, ET AL: *Cardiac resuscitation should not be a contraindication to thrombolytic therapy for myocardial infarction*. Circulation 1988; 78: II-127A.
161. TENAGLIA AN, CALIFF EM, CANDELA RJ: *Thrombolytic therapy in patients requiring cardiopulmonary resuscitation*. Am J Cardiol 1991; 73L: 953-957.
162. VAN CAMPEN LC, LEEUWEN GR, VERGHEUGT FW: *Safety and efficacy of thrombolysis for acute myocardial infarction in patients with prolonged out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation*. Am J Cardiol 1994; 73: 953-958.
163. BOTTIGER BW, BODE C, KERN S: *Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: A prospective clinical trial*. Lancet 2001; 357: 1583-1588.
164. WANG K, ASINGER RW, MARRIOTT HJL: *ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction*. N Engl J Med 2003; 349: 2128-35.
165. SGARBOSSA EB, PINSKI SL, BARBAGELATA A: *Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block*. GUSTO I Investigators. N Engl J Med 1996; 334: 481-484.
166. PALLARES SODI: Clasificación del infarto del miocardio. Sodi Pallares, Gustavo A. Medrano, Abdo Bisteni, José Ponce de León Jurado. Autores. En: "Electrocardiografía clínica. Análisis deductivo". Instituto Nacional de Cardiología, México DF. Editor Francisco Méndez 1968, pág 186-205.
167. HUEY BL, BELLER GA, KAISER DL, GIBSON RS: *A comprehensive analysis of myocardial infarction due to right coronary artery and left descending artery occlusion*. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 1156-1166.
168. GARCÍA ML, JERJES-SÁNCHEZ C, RUIZ DE CHÁVEZ S: *Revalidando los criterios de reperfusión no invasivos en pacientes con IAM sometidos a trombólisis farmacológica. (Parte I)* Arch Inst Cardiol Mex 1993; 63: 463-478.
169. GARCÍA ML, JERJES-SÁNCHEZ C, RUIZ DE CHÁVEZ S: *Revalidando los criterios de reperfusión no invasivos en pacientes con IAM sometidos a trombólisis farmacológica. (Parte II)* Arch Inst Cardiol Mex 1993; 63: 563-565.
170. LUPI-HERRERA E, GONZÁLEZ PH, JUÁREZ HU, CHUQUIURE E, VIEYRA G, MARTÍNEZ SC: *La meta de la reperfusión en los síndromes isquémicos coronarios agudos con elevación del segmento ST. El gran paradigma: lo que hay más allá del flujo TIMI epicárdico: el flujo TIMI 4 miocárdico*. Arch Cardiol Mex 2002; 72: 311-349.
171. DE LEMOS JA, BRAUNWALD E: *ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy*. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1283-1294.
172. ZIMEBAUN PJ, JOSEPHSON ME: *Use of electrocardiogram in acute myocardial infarction*. N Engl J Med 2003; 348: 933-940.
173. LÓPEZ-SENDÓN J: *Troponinas y otros marcadores de daño miocárdico. Mitos y realidades*. Rev Esp Cardiol 2003; 56: 16-19.
174. OHMAN ME, HARRINGTON RA, CANNON CP, AGNELLI G, CAIRNS JA, KENNEDY JW: *Intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction*. Chest 2001; 119.
175. EAGLE KA, GOODMAN SG, AVEZUM A, BUDAJ A, SULLIVAN CM, LOPEZ-SENDÓN J, for the GRACE Investigators: *Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)*. Lancet 2002; 359: 373-377.
176. JERJES-SANCHEZ C, ARRIAGA-NAVA R, MARTINEZ-ENRIQUEZ A: *Accelerated versus standard streptokinase infusion in acute myocardial infarction*. Chest 1996; 110: 107S.
177. NEUHAUS K, FEUERER W, JEEP-TEBBE, NIEDERER W, VOGT A, TEBBE U: *Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue-type plasminogen activator*. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 1566-1569.
178. RAPPAPORT E: *GUSTO: assessment of the preliminary results*. J Myocard Ischemia 1993; 5(8): 15-24.
179. HENNEKENS HC, O'DONEELL JC, RIDKER PM, MARDER VJ: *Current issues concerning thrombolytic therapy for acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 1995; 25(Suppl): 18S-22S.
180. MARK DB, NAYLOR CD, HLTKY MA: *Medical resource use and quality of life outcomes following acute myocardial infarction in Canada versus the United States: the Canada-US GUSTO substudy*. N Engl J Med 1994; 331: 1130-1135.
181. VAN DE WERF F, BARBASH G, AMSTRONG P: *Comparison of clinical outcomes in the US and non-US countries participating in GUSTO*. Circulation 1993; 88: (Suppl I): I-507.
182. GULBA DC, TANSWELL P, DECHEND R, SOSADA M, WEIS A, WAIGAND J, ET AL: *Sixty minute alteplase protocol: a new accelerated recombinant tissue-type plasminogen activator regimen for thrombolysis in acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1611-1617.
183. MARTÍNEZ SC, DOMÍNGUEZ JL, AGUIRRE SJ, CARRILLO J, CHUQUIURE VE, FRANCO J, ET AL: *Tratamiento del infarto agudo del miocardio con rt-PA en 60 minutos. Estudio Cooperativo*. Arch Inst Cardiol Mex 1997; 67: 126-131.

184. BAKER WF: *Thrombolytic therapy: clinical applications*. Hematology/oncology Clin North Amer 2003; 17: 1-25.
185. JERJES-SÁNCHEZ DC: *Fibrinólisis farmacológica en el infarto agudo del miocardio con onda Q*. Carlos Jerjes Sánchez-Díaz Autor y Editor. En "Aspectos selectos en urgencias cardiovasculares 2001". 2ª Edición actualizada. México DF. Editorial Vesalio Difusión, 2001.
186. GRINES C, DEMARIA A: *Optimal utilization of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Concepts and controversies*. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 223-231.
187. CANNON CP: *Exploring the issues of appropriate dosing in the treatment of acute myocardial infarction: potential benefit of bolus fibrinolytic agents*. Am Heart J 2000; 140: S154-S160.
188. HAIRE W: *Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas en las urgencias cardiovasculares*. Carlos Jerjes Sánchez-Díaz Autor y Editor. En "Aspectos selectos en urgencias cardiovasculares 2001". 2ª Edición actualizada. México DF. Editorial Vesalio Difusión, 2001, pág. 169-179.
189. GARCÍA-SOSA A, JERJES-SÁNCHEZ C, GARZA-RUIZ A, REYES-CEREZO E, ARCHONDO T: *El tiempo en la fibrinólisis para infarto agudo: perspectiva de los estudios multicéntricos*. Arch Cardiol Mex 2001; 71: S3-106.
190. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP): *Low dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice*. Lancet 2001; 387: 89-95.
191. BHATT D, HIRSCH A, RINGLEB PA, HACKE W, TOPOL E, on behalf of the CAPRIE investigators: *Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead for aspirin*. Am Heart J 2000; 140: 67-73.
192. SCRUTINIO D, CIMMINIELLO C, MARUBINI E, PITZALLIS MV, DI BIASE M, RIZZON P, on behalf of the STAMI group: *Ticlopidine versus aspirin after myocardial infarction (STAMI) trial*. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1259-1265.
193. PENGO V, BOSCHELLO M, MARZARI A, BACA M, SCHIVAZAPPA L, DALLA-VOLTA S: *Adenosine diphosphate (ADP) induced alfa granules release from platelets of native whole blood is reduced by ticlopidine but not by aspirin or dipyridamole*. Thromb Haemost 1986; 56: 147-150.
194. SAVI P, NURDEN P, NURDEN AT: *Clopidogrel: a review of its mechanism of action*. Platelets 1998; 9: 251-255.
195. CAPRIE Steering Committee: *A randomized, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)*. Lancet 1996; 348: 1329-1339.
196. VAN ZANTEN GH, DE GRAAF S, SLOOTWEG PJ: *Increased platelet deposition on atherosclerotic coronary arteries*. J Clin Invest 1994; 93: 615-632.
197. SAKARIASSEN KS, ORNING L, STORMORKEN H: *Role of ADP and thromboxanes in human thrombus formation in ex vivo models*. Platelets 1997; 8: 385-390.
198. HERBERT JM, DOL F, BENAT A: *The antiaggregating and antithrombotic activity of clopidogrel is potentiated by aspirin in several experimental models in the rabbit*. Thromb Haemost 1998; 80: 512-518.
199. CADROY Y, BOSSAVY JP, THALAMAS C, SAGNARD L, SAKARIASSEN K, BONEU B: *Early potent anti-thrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans*. Circulation 2000; 101: 2823-2828.
200. BERTRAND M, RUPPRECHT HJ, URBAN P, GERSHLICK A, for the CLASSICS Investigators: *Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting*. Circulation 2000; 102: 624-629.
- 200a. SABATINE MS, CANNON CP, GIBSON CM, LOPEZ-SENDON JL, MONTALESCO G, THEROUX P, ET AL: *Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation*. N Engl J Med 2005; 352(12): 1179-1189.
201. COLLINS R, MACMAHON S, FLATHER M, BAIGENT C, REMVIG L, MORTENSEN S, ET AL: *Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomized trials*. Br Med J 1996; 313: 652-659.
202. SIMES RJ, TOPOL EJ, HOLMES DR, WHITE HD, RUTSCH WR, VAHANIAN A, ET AL, for the GUSTO I Investigators: *The link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion: the importance of early and complete infarct artery reperfusion*. Circulation 1995; 91: 1923-1928.
203. TOPOL EJ, GEORGE BS, KEREIAKES DJ, STUMP DC, CANDELA RJ, ABBOTTSMITH CW, ET AL, and the TAMI Study Group: *A randomized controlled trial of intravenous tissue plasminogen activator and early intravenous heparin in acute myocardial infarction*. Circulation 1989; 79: 281-286.
204. FROSTFELDT G, AHLBERG G, GUSTAFSSON G, HELMIUS G, LINDAHL B, NYGREN A, ET AL: *Low molecular weight heparin (dalteparin) as adjuvant treatment to thrombolysis in acute myocardial infarction-a pilot study: Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes (BIOMACS II)*. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 627-633.

205. FITZGERALD DJ, FITZGERALD GA: *Role of thrombin and thromboxane A2 I reocclusion following coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator*. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 7585-7589.
206. MILETICH JP, JACKSON CM, MAJERUS PW: *Interaction of coagulation factor Xa with human platelets*. Proc Natl Acad Sci USA 1977; 74: 4033-4036.
207. HSIA J, HAMILTON WP, KLEIMAN N: *A comparison between heparin and low-dose aspirin as adjunctive with tissue plasminogen activator for acute infarction*. Heparin-Aspirin Reperfusion Investigators. N Engl J Med 1990; 323: 1433-1437.
208. DE BONO D, SIMOONS ML, TUISSEN J: *Effect intravenous heparin on coronary patency, infarct bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomized double blind European Cooperative Study Group trial*. Br Heart J 1992; 67: 122-128.
209. 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; 22: 1615-1622.
210. GIUGLIANO R, MCCABE CH, ANTMAN EM: *The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Investigators. Lower dose heparin with fibrinolysis is associated with lower rates of intracranial hemorrhage*. Am Heart J 2001; 141: 742-750.
211. GRANGER CB, HIRSCH J, CALIFF RM: *Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial*. Circulation 1996; 93: 870-878.
212. WEBSTER MWI, CHESEBRO JH, FUSTER V: *Anti-thrombotic therapy in acute myocardial infarction: enhancement of thrombolysis, reduction of reocclusion and prevention of thromboembolism*. En: Gersh BJ, Rahimtolla SH, Eds. Acute myocardial infarction. New York: Elsevier Science Publishing Co. Inc; 1991: 333-348.
213. WONG GC, GIUGLIANO RP, ANTMAN EM: *Use of the low-molecular-weight heparins in the management of acute coronary artery syndromes and percutaneous coronary intervention*. JAMA 2003; 289: 331-342.
214. ROSING J, VAN RIJN JLM, BEVERS EM, VAN DIEJEN G, COMFURIUS P, ZWAAL RFA, ET AL: *The role of activated human platelets in prothrombin and factor X activation*. Blood 1985; 5: 319-332.
215. GLICK A, KORNOWSKI R, MICHOWICH Y: *Reduction of reinfarction and angina with use of low-molecular-weight heparin therapy after streptokinase (and heparin) in acute myocardial infarction*. Am J Cardiol 1996; 77: 1145-1148.
216. STRANDBERG LE, KAHAN T, LUNDIN P: *Anticoagulant effects of low-molecular-weight heparin following thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a dose-finding study*. Haemostasis 1996; 26: 247-257.
217. The ESPRIM trial: *short-term treatment of acute myocardial infarction with molsidomine*. European Study of Prevention of Infarct with Molsidomine (ESPRIM) Group. Lancet 1994; 344: 91-97.
218. BUFFON A, BIASUCCI LM, LUZZO G, D'ONOFRIO G, CREA F, MASSERI A: *Widespread coronary inflammation in unstable angina*. N Engl J Med 2002; 347: 5-12.
219. GOLDSTEIN JA, DEMETRIOU D, GRINES CL, PICA M, SHOULFEH M, O'NEILL WW: *Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction*. N Engl J Med 2000; 343: 915-922.
220. RIOFOUL G, FINET G, GINON I, ANDRÉ-FOUËT X, ROSSI R, VIALLE E, ET AL: *Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome. A three-vessel intravascular ultrasound study*. Circulation 2002; 106: 804-808.
221. HERMOSILLO AG, DORADO M, CASANOVA M, PONCE DE LEON S, COSSIO J, KERSENOVICH S, COLIN L, ITURRALDE P: *Influence of infarct-related artery patency on the indexes of parasympathetic activity and prevalence of late potentials in survivors of acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 695-706.
222. The Norwegian Multicenter Study Group: *Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction*. N Engl J Med 1981; 304: 801-807.
223. HJALMARSON A, ELMFELDT D, HERLITZ: *Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction, a double-blind randomized trial*. Lancet 1981; 2: 823-827.
224. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group: *A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. 1. Mortality results*. JAMA 1982; 247: 1707-1714.
225. YUSUF S, LESSEM J, JHA P: *Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated controlled trials*. J Hypertens 1993; 11(Suppl 4): S61-73.
226. ROBERTS R, ROGERS WJ, MUELLER HS: *Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study*. Circulation 1991; 83: 422-37.
227. VAN DE WERF F, JANSSENS L, BRZOSTEK T, ET AL: *Short-term effects of early intravenous treatment with betaadrenergic blocking agent or a specific bradycardiac agent in patients with acute myocardial infarction receiving throm-*

- bolytic therapy*. J Am Coll Cardiol 1993; 2: 407-16.
228. PFISTERER M, COX JL, GRANGER CB: *Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience*. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 634-640.
 229. FREEMANTLE N, CLELAND J, YOUNG P: *Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis*. BMJ 1999; 318: 1730-1737.
 230. Chinese Cardiac Study Collaborative Group: *Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac study*. (CCS-1) Lancet 1995; 345: 686-687.
 231. SWEDBERG K, HELD P, KJEKSHUS J, ET AL: *Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II*. (CONSENSUS II) N Engl J Med 1992; 327: 678-84.
 232. PFEFFER MA, HENNEKENS CH: *When a question has an answer: rationale for our early termination of the HEART trial*. Am J Cardiol 1995; 75: 1173-5.
 233. LE FEUVRE C, YUSUF S, FLATHER M, FARKOUH M: *Maximizing benefits of therapies in acute myocardial infarction*. Am J Cardiol 1993; 72: 145G-155G.
 234. HELD PH, YUSUF S, FURBERG CD: *Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview*. Br Med J 1989; 299: 1122-1187.
 235. YUSUF S, HELD P, FURBERG C: *Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the Second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies*. Am J Cardiol 1991; 67: 1295-1297.
 236. McMAHON S, COLLINS R, PETO R, KOSTER RW, YUSUF S: *Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction: an overview of results from the randomized controlled trials*. JAMA 1988; 260: 1910-1916.
 237. TEO KK, YUSUF S, COLLINS R: *Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction: overview of randomized trials*. BMJ 1991; 303: 1499-503.
 238. WOODS KL, FLETCHER S, ROFFE C: *Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2)*. Lancet 1992; 339: 1553-1558.
 239. ANTMAN E: *The MAGIC trial*, presented at the XXIVth Scientific Sessions of the European Society of Cardiology in Berlin, September 2002.
 240. GUSTO Angiographic Investigators: *The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase or both on coronary-artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction*. NEJM 1993; 329: 1615-22.
 241. BARRON HV, BOWLBY LJ, BREEN T, ET AL: *Use of reperfusion therapy for acute myocardial infarction in the United States: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2*. Circulation 1998; 97: 1150-6.
 242. TOPOL EJ: *Coronary angioplasty for acute myocardial infarction*. Ann Intern Med 1988; 109: 970-80.
 243. BULLER CE, CAREER RG: *New advances in the management of acute coronary syndromes: 3. The role of catheter based procedures*. Can Med Assn J 2002; 166: 51-61.
 244. CANTO JG, EVERY NR, MAGID DJ, ET AL: *The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction: National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators*. NEJM 2000; 342: 1573-80.
 245. RENTROP P, BLANKE H, WIEGAND V, KARSCH KR: *Wiedereröffnung verschlossener Kranzgefäße im akuten Infarkt mit Hilfe von Kathetern. Transluminale Rekanalisation*. Dtsch Med Wochenschr 1979; 104: 1401-1405.
 246. TAMIS-HOLLAND JE, PALAZZO A, STEBBINS AL, SLATER JN, BOLAND J, ELLIS SG, HOCHMAN JS: *Benefits of direct angioplasty for women and men with acute myocardial infarction: results of the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes Angioplasty (GUSTO II-B) Angioplasty substudy*. Am Heart J 2004; 147: 133-199.
 247. GOLDENBERG I, MATETZKY, HALKIN A, ROTH A, DI SEGNI E, FREIMARK D, ELIAN D, AGRANAT O, HAR ZAHAV Y, GUETTA V, HOD H: *Primary angioplasty with routine stenting compared with thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction*. Am Heart J 2003; 145: 862-867.
 248. KEELEY EC, BOURA JA, GRINES CL: *Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials*. Lancet 2003; 361: 13-20.
 249. ZJLISTRA F, HOORNTJE JC, DE BOER MJ, REIFFERS S, MIEDEMA K, OTTERVANGER JP, VAN'T HOF AWJ, SURYAPRANATA H: *Long term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction*. NEJM 1999; 341: 1413-1419.
 250. NUNN CM, O'NEIL WW, ROTHBAUM D, STONE GW, O'KEEFE J, OVERLIE P, DONOHUE B, GRINES L, BROWNE KF, VLIETSTRA RE, CATLIN T, GRINES CL: *Long term outcome after primary angioplasty: report from the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI-I) trial*. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 640-646.

251. GRINES CL, SERRUYS P, O'NEILL WW: *Fibrinolytic therapy: is it a treatment of the past?* *Circulation* 2003; 107: 2538-2542.
252. GRINES CL, COX DA, STONE GW, ET AL: *Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group.* *N Engl J Med* 1999; 341: 1949-56.
253. STONE GW, GRINES CL, COX DA, ET AL: *Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction.* *N Engl J Med* 2002; 346: 957-66.
254. CRAGG DR, FRIEDMAN HZ, BONEMA JD, ET AL: *Outcome of patients with acute myocardial infarction who are ineligible for thrombolytic therapy.* *Ann Intern Med* 1991; 115: 173-7.
255. BRODIE BR, WEINTRAUB RA, STUCKEY TD, ET AL: *Outcomes of direct coronary angioplasty for acute myocardial infarction in candidates and non-candidates for thrombolytic therapy.* *Am J Cardiol* 1991; 67: 7-12.
256. ANTMAN E, GUIGLIANO R, GIBSON C, ET AL: *Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial.* *Circulation* 1999; 99: 2720-2732.
257. GUSTO V Investigators: *Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: The GUSTO V randomized trial.* *Lancet* 2001; 357: 1905-1914.
258. Assessment of 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 randomized trial in acute myocardial infarction.* *Lancet* 2001; 358: 605-613.
259. MARTÍNEZ RM, ROSAS M, GONZÁLEZ H, PEÑA MA, MARTINEZ C, GASPAS J: For the SASTRE Investigators. *Comparison of reperfusion regimens with or without Tirofiban in ST elevation acute myocardial infarction.* *Am J Cardiol* 2004; 93: 280-287.
260. KASTRATI A, ET AL: For the BRAVO trial. *Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention.* *JAMA* 2004; 291: 947-954.
261. ADVANCE-MI for the TIMI Investigators. Oral presentation AHA New Orleans 2004.
262. ELLIS SG, ARMSTRONG P, BETREW A, BRODIE B, GERRMANN H, MONTALESCOT G, NEUMANN FJ, SMITH JJ, TOPOL E: *Facilitated percutaneous coronary intervention vs primary percutaneous coronary intervention: Designed and rationale of the facilitated intervention with enhanced reperfusion speed to stop events (FINESSE) Trial.* *Am Heart J* 2004; 147: E16.
263. MONTALESCOT G, BARRAGAN P, WITTENBERG O, ECOLLAN P, ELHADAD S, VILLAIN P, BOULENC JM, MORISE MC: For the ADMIRAL Investigators. *Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction.* *N Engl J Med* 2001; 344: 1895-1903.
264. VAN'T HOFF AW, ERNEST N, DE BOER MJ, DE WINTER R, BOERSMA E, BUN T, PETRONIO S, HOLLAK F, SURYA PRANATA H, DAMBRINK JH, ZIJLSTRA F: *Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor: result of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (ON-TIME) trial.* *Eur Heart J* 2004; 25: 837-846.
265. LEE DP, HERITY NA, HIATT PL, FEARON WF, REZAAE M, CARTER AJ, HUSTON M, DIBATISTE PM, YENG AC: *Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the tirofiban given in the emergency room before primary angioplasty (TIGER-PA) pilot trial.* *Circulation* 2003; 107: 1497-1501.
266. GYDNGYDSI M, DOMANOVITS H, BENZER W, HAUGK M, HEINISCHB, SODECKG, HIODT R, GAUL G, BONNER G, WOJTA J, LAGGNER A, GLOGAR D, HUBER K: *Use of abciximab prior to primary angioplasty in STEMI. Results in early recanalization of the infarct-related artery and improved myocardial tissue reperfusion-results of the Austrian multicentre randomized ReoPro-BRIDGING Study.* *Eur Heart J* 2004; 25: 2125-2133.
267. MONTALESCOT G, BORENSTAIN M, PAYOT L, COLLET JP, THOMAS D: *Early vs Late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-Segment elevation myocardial infarction: A meta-analysis.* *JAMA* 2004; 292: 362-366.
268. CRAGG DR, PRITMAN HZ, BONEMA JD, JAIYESIMI IA, RAMOS RG, TIMMIS GC, O'NEAL WW, SCHREIBER TL: *Outcome of patients with acute myocardial infarction who are ineligible for thrombolytic therapy.* *Ann Intern Med* 1991; 115: 173-177.
269. VEERMIR F, OUDEPHUTS AJ, VD BERG EJ, BRUNNINKHUTIS LG, WERTER CJ, BOHEMER AJ, LOUSBERG AH, DASSEN WR, BARFW: *Prospective randomized comparison between thrombolysis, rescue PTCA and Primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: A safety and feasibility study.* *Heart* 1999; 82: 426-431.
270. WIDIMSKY P, GROCH L, ZELIZKO M, ASCHERMANN M, BEDNAR F, SURYAPRANATA H: *Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction.*

- dial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE Study. *Eur Heart J* 2000; 21: 823-831.
271. WIDIMSKY P, BUDESINSKY T, VORAC D, GROCH L, ZELIZKO M, ASCHERMANN M, BRANNY M, ST'ASEK J, FORMANEK P: *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.
272. GRINES CL, WESTERHAUSEN DR JR, GRINES LL, HANLON JT, LOGEMAN TL, NIEMELA M, WEAVER WD, GRAHAM M, BOURA J, O'NEAL WW, BALESTRINI C: *A randomized trial of transfer for primary angioplasty vs on site thrombolysis in patients with high risk myocardial infarction: The AIR-PAMI angioplasty in myocardial infarction study.* *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1713-1719.
273. ANDERSEN HR, NIELSEN TT, RASMUSSEN K, THUESSEN L, KELBAEK H, THAYSEN P, ABILDGAARD U, PEDERSEN F, MADSEN JK, GRANDE P: *A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction.* *N Engl J Med* 2003; 349: 733-742.
274. ZIJLSTRA F, VAN'T HOF AW, LIEM AL, HOORNTJE JC, SURYA PRANATA H, DE BOERG MJ: *Transferring patients for primary angioplasty: A retrospective analysis of 104 selected high risk patients with acute myocardial infarction.* *Heart* 1997; 78: 333-336.
275. SCHÖMING AA, NIDREPEPA G, MEHILLI J, SCHWAIGER M, SCHUHLEN H, NEKOLLA S, PACHE J, MARTINOFF S, VOLLWEIN H, KASTRATI A: *Therapy-dependent influence of time to treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis.* *Circulation* 2003; 108: 1084-1088.
276. ZAN R, SCHIELE R, GITT AK, SCHNEIDER S, SEID K, VOIGTLANDER T, GOTTWIK M, ALTMANN E, GIESELER U, WAGNER SR: *Impact of pre-hospital delay on mortality in patient with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty and intravenous thrombolysis.* *Am Heart J* 2001; 142: 105-111.
277. BONNEFOY E, LAPOSTELLE F, LEIZOROVICZ A, STEG G, MCFADEN EP, DUBIEN PY, CATTAN S, BOULLENGER E, MACHECOURT J, LACROUTZE JM, CASAGNESS J: *Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomized study.* *Lancet* 2002; 360: 825-829.
278. ZIJLSTRA F, PATEL A, JONES M, GRINNES CL, ELLIS S, GARCÍA E, GRINFELD L, GIBBONS RJ, RIVEIRO E, RIBICHINI F, GRANGER C, WEAVER WD: *For the PCAT collaboration. Clinical characteristics and outcome patients with early (< 2 h), intermediate (2-4 h) and late (> 4 h) presentation treated by primary and coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction.* *Eur Heart J* 2002; 23: 550-557.
279. WU AH, LANE PL: *Meta-analysis in clinical chemistry: validation of cardiac troponin T as a marker for ischemic heart diseases.* *Clin Chem* 1995; 41: 1228-33.
280. RALKILDE J, NISSEN H, HORDER M, THYGESEN K: *Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction: analysis of 28 months of follow-up in 196 patients.* *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 574-81.
281. GRINFELD L, BERROCAL D, BELARDI J, SPINETTA A, ROJAS MC, OBERTI P, ET AL: *Fibrinolytics vs primary angioplasty in acute myocardial infarction (FAP): a randomized trial in a community hospital in Argentina (abstract).* *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(Suppl A): A-222.
282. MCKENDALL GR, FORMAN S, SOPKO G, BRAUNWALD E, WILLIAMS DO: *Value of rescue percutaneous transluminal coronary angioplasty following unsuccessful thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Thrombolysis in Myocardial Infarction Investigators.* *Am J Cardiol* 1995; 76: 1108-111.
283. GRUBERG L, DI SEGNI E, AGRANAT O, HAR ZAHAV Y, FREIMARK D, KAPLINSKY E, ET AL: *Rescue coronary angiography after failed thrombolysis: a real-life experience.* *Cardiology* 1998; 90: 48-51.
284. GOLDMAN LE, EISENBERG MJ: *Identification and management of patients with failed thrombolysis after acute myocardial infarction.* *Ann Intern Med* 2000; 132: 556-565.
285. VAN DEWERF FJ, ET AL: *ASSENT-3 investigators. Assessment of the Safety and Efficacy of a new Thrombolytic regimen.* *Lancet* 2001; 358: 605-613.
286. MILAVETZ JJ, GIEBEL DW, CHISTIAN TF, SCHWARTZ RS, HOLMES DR JR, GIBBONS RJ: *Time to therapy and salvage in myocardial infarction.* *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1246-51.
287. SIMOONS ML, ARNOLD AER, BETRIU A, DE BONO DP, COL J, DOUGHERTY FC, ET AL: *Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty.* *Lancet* 1998; 1: 197-203.
288. LIEM AL, VAN'T HOF AW, HOORNTJE JC, DE BOER MJ, SURYAPRANATA H, ZIJLSTRA F: *Influence of treatment delay on infarct size and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty.* *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 629-33.
289. The TIMI Study Group: *Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator*

- in acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) phase II trial.* N Engl J Med 1989; 320: 618-27.
290. ELLIS SG, DA SILVA ER, HEYNDRIX G, TALLEY JD, CERNIGLIARO C, STEG G, ET AL: *Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction.* Circulation 1994; 90: 2280-4.
 291. BELENKIE I, TRABOULSI M, MAY CA, HANSEN JL, ROTH DL, MANYARI D, ET AL: *Rescue angioplasty during myocardial infarction has a beneficial effect on mortality: a tenable hypothesis.* Can J Cardiol 1992; 8: 357-62.
 292. CALIFF RM, TOPOL EJ, STACK RS, ELLIS SG, GEORGE BS, KEREIAKES DJ, ET AL: *Evaluation of combination thrombolytic therapy and timing of cardiac catheterization in acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction phase 5 randomized trial.* TAMI Study Group. Circulation 1991; 83: 1543-56.
 293. ELLIS SG, VAN DE WERF F, RIBEIRO-DA-SILVA E, TOPOL EJ: *Present status of rescue coronary angioplasty: current polarization of opinion and randomized trials.* J Am Coll Cardiol 1992; 19: 681-6.
 294. *Outcome of attempted rescue coronary angioplasty after failed thrombolysis For acute myocardial infarction.* The CORAMI Study Group: *Cohort of Rescue Angioplasty in Myocardial Infarction.* Am J Cardiol 1994; 74: 172-4.
 295. GIBSON CM, CANNON CP, GREENE RM, SEQUEIRA RF, MARGORIE RD, LEYA F, ET AL: *Rescue angioplasty in the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 4 trial.* Am Cardiol 1997; 80: 21-6.
 296. ROSS AM, LUNDERGRAN CF, ROHRBECK SC, BOYLE DH, VAN DEN BRAND M, BULLER CH, ET AL: *Rescue angioplasty after failed thrombolysis: technical and clinical outcome in a large thrombolysis trial; GUSTO-I angiographic investigators, global utilization of streptolinas and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries.* J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1511-7.
 297. GAROT P, HIMBERT D, JULIARD JM, GOLMARD JL, STEG PG: *Incidence, consequences, and risk factors of early reocclusion after primary and/or rescue percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction.* Am J Cardiol 1998; 82: 554-8.
 298. JULIARD JM, HIMBERT D, CRISTOFINI P, DESPORTES JC, MAGNE M, GOLMARD JL, ET AL: *A matched comparison of the combination of prehospital thrombolysis and standby rescue angioplasty with primary angioplasty.* Am J Cardiol. *a chimeric monoclonal antibody (abciximab) on acute and six-month outcomes after percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction.* EPIC investigators. Am J Cardiol 1996; 77: 1045-51.
 299. ELLIS SG, DA SILVA ER, SPAULDING CM, NOBUYOSHI M, WEINER B, TALLEY JD: *Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction experiences.* Am Heart J 2000; 139: 1046-53.
 300. GIBSON, ET AL: *TIMI Investigators.* J Am Coll Cardiol 2003; 42: 7-16.
 301. RODRIGUEZ AE, FERNANDEZ M, SANTAERA O, LARRIBAU M, BERNARDI V, CASTANO H, ET AL: *Coronary stenting in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty during acute myocardial infarction.* Am J Cardiol 1996; 77: 685-9.
 302. MORENO R, GARCÍA E, ABEYTUA M, SORIANO J, ELIZAGA J, BOTAS J, LÓPEZ-SENDÓN JL, DELCAN JL: *Coronary stenting during rescue angioplasty after failed thrombolysis.* Catheter Cardiovasc Interv 1999; 47: 1-5.
 303. LEFKOVITS J, IVANHOE RJ, CALIFF RM, BERGELSON BA, ANDERSON KM, STONER GL, ET AL: *Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by a chimeric monoclonal antibody (abciximab) on acute and six-month outcomes after percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction.* EPIC investigators. Am J Cardiol 1996; 77: 1045-51.
 304. UPENDRA K, RAKESH S, BALBIR S, DINESH S, TAPAN G, NARAYAN SD, HARBANS SW: *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2001; 9: 31-35.
 305. OHMAN EM, CALIFF RM, GEORGE BS, QUIGLEY PJ, KEREIAKES DJ, HARRELSON-WOODLIEF L, ET AL: *The use of intraaortic balloon pumping as an adjunct to reperfusion therapy in acute myocardial infarction.* The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. Am Heart J 1991; 121: 895-901.
 306. ISHIHARA M, SATO H, TATEISHI H, UCHIDA T, DOTE K: *Intraaortic balloon pumping as the postangioplasty strategy in acute myocardial infarction.* Am Heart J 1991; 122: 385-9.
 307. OHMAN EM, GEORGE BS, WHITE CJ, KERN MJ, GURBEL PA, FREEDMAN RJ, ET AL: *Use of aortic counterpulsation to improve sustained coronary artery patency during acute myocardial infarction.* Results of a randomized trial. The Randomized IABP Study Group. Circulation 1994; 90: 792-9.
 308. STONE GW, MARSALESE D, BRODIE BR, GRIFFIN JJ, DONOHUE B, COSTANTINI C, ET AL: *A prospective, randomized evaluation of prophylactic intraaortic balloon counterpulsation in high risk patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty.* Second Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI-II) Trial Investigators. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1459-67.

309. ISHIIHARA M, SATO H, TATEISHI H, KAWAGOE T, SHIMATANI Y, KURISU S, ET AL: *Intraaortic balloon pumping as an adjunctive therapy to rescue coronary angioplasty after failed thrombolysis in anterior wall myocardial infarction*. Am J Cardiol 1995; 76: 73-5.
310. HONG YJ, JEONG MH, LEE SH, PARK OY, JEONG WK, LEE SR, KIM W, RHEW JY, LEE SH, AHN YK, CHO JG, AHN BH, PARK JC, KIM SH, KANG JC: *Long term clinical outcomes after rescue percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction*. J Interv Cardiol 2003; 16: 209-16.
311. TOPOL EJ, CALIFF RM, GEORGE BS, KEREIAKES DJ, ABBOTTSMITH CW, CANDELA RJ, ET AL: *A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction*. N Engl J Med 1987; 317: 581-8.
312. SIMOONS ML, BERTI A, ARNOLD AER, DE BONO DP, VON ESSEN R, LAMBERTZ H: *Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: No additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty*. Lancet 1988; 1: 197-203.
313. TIMI Research Group: *Immediate vs delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction*. TIMI IIA results. JAMA 1988; 260: 2849-58.
314. SCHELLER B, HENNEN B, HAMMER B, WALLE J, HOFER C, HILPERT V, ET AL: *Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 634-41.
315. TIMI Study Group: *Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (TIMI) phase II trial*. N Engl J Med 1989; 320: 618-27.
316. WILLIAMS DO, BRAUNWALD E, KNATTERUD G, BABB J, BERSNAHAN J, GREENBERG MA, ET AL: *One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction investigation (TIMI) phase II*. Circulation 1992; 85: 533-42.
317. SWIFT Trial Study Group: *SWIFT trial of delayed elective intervention vs conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction*. Br Med J 1991; 302: 555-60.
318. MADSEN JK, GRANDE P, SAUNAMÄKI K, THAYSEN 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)*. Circulation 1997; 96: 748-755.
319. WHITE HD, CROSS DB, ELLIOTT JM, ET AL: *Long-term prognostic importance of patency of the infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction*. Circulation 1994; 89: 61-7.
320. ABBATE A, BUSSANI R, BIONDI-ZOCCHI GC, ROSSIELLO R, SILVESTRI F, BALDI F, BIASUCCI LM, BALDI A: *Persistent infarct-related artery occlusion is associated with an increased myocardial apoptosis at postmortem examination in humans late after acute myocardial infarction*. Circulation 2002; 106: 1051-4.
321. Fibrinolytic Therapy Trialists Collaborative Group: *Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1,000 patients*. Lancet 1994; 343: 311-22.
322. BRAUNWALD E: *Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival: should the paradigm be expanded?* Circulation 1989; 79: 441-4.
323. FORTIN DF, CALIFF RM: *Long-term survival from acute myocardial infarction: salutary effect of an open coronary vessel*. Am J Med 1990; 88: 9-15N.
324. SADANANDAN S, BULLER C, MENON V, DZAVIK V, TERRIN M, THOMPSON B, LAMAS G, HOCHMAN JS: *The late open artery hypothesis-a decade later*. Am Heart J 2001; 142: 411-21.
325. PUMA JA, SKETCH MH, THOMPSON TD, SIMES RJ, MORRIS DC, WHITE HD, TOPOL EJ, CALIFF RM: *Support for the open-artery hypothesis in survivors of acute myocardial infarction: Analysis of 11,228 patients treated with thrombolytic therapy*. Am J Cardiol 1999; 83: 482-487.
326. LEUNG W, LAU C: *Effects of severity of the residual stenosis of the infarct related coronary artery on left ventricular dilation and function after acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 307-13.
327. DZAVIK V, BEANLANDS D, LEDDY D, DAVIES RF, KIMBER S: *Does late revascularization alter the evolution of the signal-averaged electrocardiogram in patients with a recent transmural myocardial infarction?* Can J Cardiol 1995; 11: 378-84.
328. LAMAS GA, FLAKER GC, MITCHEL G, SMITH SC, GERSH BJ, WUN C, ET AL: *Effect of artery patency on prognosis after acute myocardial infarction*. Circulation 1995; 92: 1101-9.
329. ELLIS SG, MOONEY MR, GEORGE BS, DA SILVA EE, TALLEY JD, FLANAGAN WH, TOPOL EJ: *Randomized trial of late elective angioplasty versus conservative management for patients with residual stenoses after thrombolytic treatment of myocardial infarction. Treatment of Post-Thrombolytic Stenoses (TOPS) Study Group*. Circulation 1992; 86: 1400-6.
330. YOUSEF ZR, REDWOOD SR, BUCKNALL CA, SULKE AN, MARBER MS: *Late intervention after ante-*

- rior myocardial infarction: Effects on left ventricular size, function, quality of life, and exercise tolerance.* Results of the Open Artery Trial (TOAT) Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 869-76.
331. ZEYMER U, UEBIS R, VOGT A, GLUNZ HG, VÖHRINGER HF, HARMJANZ D, NEUHAUS KL: *Randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty and medical therapy in stable survivors of acute myocardial infarction with single vessel disease. A study of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte.* *Circulation* 2003; 108: 1324-8.
 332. BOSCH X, THEROUX P, WALTERS D, PELLETIER G, ROY D: *Early post-infarction ischemia: clinical, angiographic and prognostic significance.* *Circulation* 1987; 75: 988-995.
 333. FIGUERAS J, CINCA J, VALLE V, RIUS J: *Prognostic implications of early spontaneous angina after acute myocardial infarction.* *Int J Cardiol* 1983; 4: 461-472.
 334. SELLIER P, PLAT F, CORONA P, PAYEN B, AUDOUIN P, OURBAK P: *Prognostic significance of angina pectoris, recurring soon after myocardial infarction.* *Eur Heart J* 1988; 9: 447-453.
 335. GALJEE MA, VISSER FC, DE COCK CC, VAN EENIGHE MJ: *The Prognostic value, clinical and angiographic characteristics of patients with early post-infarction angina after a first myocardial infarction.* *Am J Cardiol* 1987; 59: 241-244.
 336. ANTMAN EM: *General hospital management.* En: Julian DG, Braunwald E, eds. *Management of Acute Myocardial Infarction.* London, England: WB Saunders Co. Ltd; 1994: 42-44.
 337. WEISMAN HF, HEALY B: *Myocardial infarct expansion, infarct extension, and reinfarction: pathophysiologic concepts.* *Prog Cardiovasc Dis* 1987; 30: 73-110.
 338. HUTCHINS GM, BULKLEY BH: *Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction.* *Am J Cardiol* 1978; 41: 1127-1132.
 339. YUSUF S, WITTES J, FRIEDMAN L: *Overview of results of randomized clinical trials in heart disease: I. treatments following myocardial infarction.* *JAMA* 1988; 260: 2088-2093.
 340. *El Registro Nacional de los Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos (RENASICA).* Sociedad Mexicana de Cardiología. Por el Grupo cooperativo RENASICA. *Arch Cardiol Mex* 2002; 72 (Supl 2): 45-64.
 341. BETRIUM A, CALIFA RM, BOSCH X, GUERCI A, STEBBINS A, ET AL: *For the GUSTO-I Investigators. Recurrent Ischemia AFTER Thrombolysis: Importance of Associated Clinical Findings.* *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 94-102.
 342. *The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) study investigators: Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction.* *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-1497.
 343. CALIFA RM: *Acute myocardial infarction.* En: Smith TW. Editor. *Cardiovascular therapeutics.* Philadelphia: WB Saunders Company, 1996.
 344. CORNER F, ROMERO C, RIBAS M, QUINTANA E, BARTHE J, GAUSS C, ET AL: *Utilitat del baló de contrapulsació intraaòrtica en l'angina refractària severa.* *Rev Soc Catalana Cardiol* 1995; 1: 10.
 345. PURVIS JA, MCNEIL AJ, ROBERTS MJD, DALZELL GW, WILSON CM, CAMPBELL NP, ET AL: *First-year follow-up after repeat thrombolytic therapy with recombinant-tissue plasminogen activator for myocardial reinfarction.* *Coronary Artery Dis* 1992; 3: 713-720.
 346. OLIVA PB, HAMMILL SC, TALANO JV: *Effect of definition on incidence of postinfarction pericarditis: is it time to redefine postinfarction pericarditis?* *Circulation.* 1994; 90: 1537-1541.
 347. TOFLER GH, MULLER JE, STONE PH, ET AL: *Pericarditis in acute myocardial infarction: characterization and clinical significance.* *Am Heart J* 1989; 117: 86-92.
 348. WALL TC, CALIFF RM, HARRELSON-WOODLIEF L, ET AL: *Usefulness of a pericardial friction rub after thrombolytic therapy during acute myocardial infarction in predicting amount of myocardial damage: the TAMI Study Group.* *Am J Cardiol* 1990; 66: 1418-1421.
 349. SPODICK DH: *Pericardial complications of myocardial infarction.* En: Francis GS, Alpert JS, editors. *Coronary Care.* Boston: Little, Brown and Co. 1995: 333.
 350. OLIVA PB, HAMMILL SC: *The clinical distinction between regional postinfarction pericarditis and other causes of postinfarction chest pain: ancillary observations regarding the effect of lytic therapy upon the frequency of postinfarction pericarditis, postinfarction angina, and reinfarction.* *Clin Cardiol* 1994; 17: 471-478.
 351. BERMAN J, HAFFAJEE CI, ALPERT JS: *Therapy of symptomatic pericarditis after myocardial infarction: retrospective and prospective studies of aspirin, indomethacin, prednisone, and spontaneous resolution.* *Am Heart J* 1981; 101: 750-753.
 352. LILAVIE CJ, GERSH PJ: *Mechanical and electrical complication of acute myocardial infarction.* *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 709-730.
 353. *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico, GISSI-2: a factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction.* *Lancet* 1990; 336: 65-71.

354. The International Study Group: *In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomized between alteplase and streptokinase with or without heparina*. *Lancet* 1990; 336: 71-75.
355. ROTT D, ECHAR S, GOTTLICB S, BOYKO V, HOD H: *Usefulness of the Killip classification for early risk stratification of patients with acute myocardial infarction in the 1980s*. *Am J Cardiol* 1997; 80: 859-64.
356. MILLER WL, WRIGHT RS, GRILL JP, KOPEEKY SL: *Improved survival after acute myocardial infarction in patients with advanced Killip class*. *Clin Cardiol* 2000; 23: 751-758.
357. EMANUELSSON H, KARLSON BW, HERLITZ J: *Characteristics and prognosis of patients with acute myocardial infarction in relation to occurrence of congestive heart failure*. *Eur Heart J* 1994; 15: 761-768.
358. ZORNOFF L, SKALI H, PFEFFER MA, SUTTON M, ROULEAU J, ET AL: *Right Ventricular Dysfunction and Risk of Heart Failure and Mortality After Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1450-5.
359. MARMOR A, GELTMAN EM, BIELLO DR, SOBEL BE, SIEGEL BA, ROBERTS R: *Functional response of the right ventricle to myocardial infarction: dependence on the site of left ventricular infarction*. *Circulation* 1981; 64: 1005-1011.
360. RIGOLIN VH, ROBIOLIO PA, WILSON JS, HARRISON JK, BASHORE TM: *The forgotten chamber: the importance of the right ventricle*. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995; 35: 18-28.
361. PFISTERER M, EMMENEGGER H, SOLER M, BURKART F: *Prognostic significance of right ventricular ejection fraction for persistent complex ventricular arrhythmias and/or sudden death after first myocardial infarction: relation to infarct location, size and left ventricular function*. *Eur Heart J* 1986; 7: 289-298.
362. GADSBOLL N, HOILUND-CARLSEN PF, MADSEN EB, ET AL: *Right and left ventricular ejection fractions: relation to one-year prognosis in acute myocardial infarction*. *Eur Heart J* 1987; 8: 1201-1209.
363. MEHTA SR, EIKELBOOM JW, NATARAJAN MK, ET AL: *Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 37-43.
364. ZEHENDER M, KASPER W, KAUDER E, ET AL: *Right ventricular infarction as an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction*. *N Engl J Med* 1993; 328: 981-988.
365. KILLIP T, KIMBALL JT: *Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients*. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457-64.
366. FORRESTER JS, DIAMOND G, CHATTERJEE K, SWAN HJ: *Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets*. *N Engl J Med* 1976; 295: 1.356-1.362
367. HOCHMAN JS, BOLAND J, SLEEPER LA, PORWAY M, BRINKER J, COL J, ET AL: *Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality. Results of an International Registry*. SHOCK Registry Investigators. *Circulation* 1995; 91: 873-81.
368. GOLDBERG RJ, GORE JM, ALPERT JS, OSGANIAN V, DEGROOT J, BADE J, ET AL: *Cardiogenic shock after acute myocardial infarction. Incidence and mortality from a community-wide perspective, 1975 to 1988*. *N Engl J Med* 1991; 325: 1117-22.
369. RYAN TJ, ANDERSON JL, ANTMAN EM, ET AL: *ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1328-1428.
370. MENON V, WEBB JG, HILLIS LD, ET AL, for the SHOCK Investigators: *Outcome and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry*. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1110-6.
371. SCHEIDT S, ASCHEIM R, KILLIP T 3D: *Shock after acute myocardial infarction. A clinical and hemodynamic profile*. *Am J Cardiol* 1970; 26: 556-64.
372. HANDS ME, RUTHERFORD JD, MULLER JE, DAVIES G, STONE PH, PARKER C, ET AL: *The in-hospital development of cardiogenic shock after myocardial infarction: incidence, predictors of occurrence, outcome and prognostic factors*. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 40-6.
373. LEOR J, GOLDBOURT U, REICHER-REISS H, KAPLINSKY E, BEHAR S: *Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in patients without heart failure on admission: incidence, risk factors, and outcome*. SPRINT Study Group. *Am J Med* 1993; 94: 265-73.
374. BECKER RC, GORE JM, LAMBREW C, WEAVER WD, RUBISON RM, FRENCH WJ, TIEFENBRUNN AJ, BOWLBY LJ, ROGERS WJ: *A composite view of cardiac rupture in the United States National Registry of Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1321-1326.
375. TUTTLE RR, MILLS J: *Dobutamine: development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility*. *Circ Res* 1975; 36: 185-96.
376. GILLESPIE TA, AMBOS HD, SOBEL BE, ROBERTS R: *Effects of dobutamine in patients with acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol* 1977; 39: 588-94.
377. KEUNG EC, SISKIND SJ, SONNEBLICK EH, RIBNER HS, SCHWARTZ WJ, LEJEMTEL TH: *Dobutamine*

- therapy in acute myocardial infarction. *JAMA* 1981; 245: 144-6.
378. HOLZER J, KARLINER JS, O'ROURKE RA, PITT W, ROSS J JR: *Effectiveness of dopamine in patients with cardiogenic shock*. *Am J Cardiol* 1973; 32: 79-84.
379. GOLDBERG LI, HSIEH YY, RESNEKOV L: *Newer catecholamines for treatment of heart failure and shock: an update on dopamine and a first look at dobutamine*. *Prog Cardiovasc Dis* 1977; 19: 327-40.
380. RICHARD C, RICOME JL, RIMAILHO A, BOTTINEAU G, AUZEPY P: *Combined hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in cardiogenic shock*. *Circulation* 1983; 67: 620-6.
381. MOYER J, SKELTON J, MILLS L: *Norepinephrine: effect in normal subjects; use in treatment of shock unresponsive to other measures*. *Am J Med* 1953; 15: 330-43.
382. HOLLENBERG SM, HOYT J: *Pulmonary artery catheters in cardiovascular disease*. *New Horiz* 1997; 5: 207-13.
383. HOCHMAN J: *Cardiogenic shock*. Annual Scientific Sessions, American Heart Association. Dallas, TX; 1998.
384. *Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial*. AIMS Trial Study Group. *Lancet* 1988; 1: 545-9.
385. SANBORN TA, SLEEPER LA, BATES ER, ET AL, for the SHOCK Investigators: *Impact of thrombolysis, aortic counterpulsation, and their combination in cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry*. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1123-9.
386. STOMEL RJ, RASAK M, BATES ER: *Treatment strategies for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock in a community hospital*. *Chest* 1994; 105: 997-1002.
387. BARRON HV, PIRZADA SR, LOMNITZ DJ, EVERY NR, GORE JM, CHOU TM: *Use of intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock* (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(Suppl A): 135A.
388. TCHENG JE: *Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: putting the EPIC, IMPACT II, RESTORE, and EPILOG trials into perspective*. *Am J Cardiol* 1996; 78: 35-40.
389. SCHEIDT S, WILNER G, MUELLER H, ET AL: *Intra-aortic balloon counterpulsation in cardiogenic shock: report of a co-operative clinical trial*. *N Engl J Med* 1973; 288: 979-984.
390. LEINBACH RC, GOLD HK, HARPER RW, BUCKLEY MJ, AUSTEN WG: *Early intraaortic balloon pumping for anterior myocardial infarction without shock*. *Circulation* 1978; 58: 204-210.
391. SAMMEL NL, O'ROURKE MF: *Arterial counterpulsation in continuing myocardial ischaemia after acute myocardial infarction*. *Br Heart J* 1979; 42: 579-582.
392. DEWOOD MA, NOTSKER RN, HENSLEY GR, ET AL: *Intraaortic balloon counterpulsation with and without reperfusion for myocardial infarction shock*. *Circulation* 1980; 61: 1105-1112.
393. COHN LH: *Surgical management of acute and chronic cardiac mechanical complications due to myocardial infarction*. *Am Heart J* 1981; 102: 1049-1060.
394. LEVINE FH, GOLD HK, LEINBACH RC, DAGGETT WM, AUSTEN WG, BUCKLEY MJ: *Management of acute myocardial ischemia with intraaortic balloon pumping and coronary bypass surgery*. *Circulation* 1978; 58(Suppl I): I-69-I-72.
395. BREGMAN D, CASARELLA WJ: *Percutaneous intra-aortic balloon pumping: initial clinical experience*. *Ann Thorac Surg* 1980; 29: 153-155.
396. SUBRAMANIAN VA, GOLDSTEIN JE, SOS JA, ET AL: *Preliminary clinical experience with percutaneous intra-aortic balloon pumping*. *Circulation* 1980; 62(Suppl I): I123-9.
397. OHMAN EM, GEORGE BS, WHITE CJ, ET AL: *Use of aortic counterpulsation to improve sustained coronary artery patency during acute myocardial infarction*. *Circulation* 1994; 90: 792-799.
398. VOUDRIS V, MARCO J, MORICE M, ET AL: *"High-risk" percutaneous transluminal coronary angioplasty with preventive intra-aortic balloon counterpulsation*. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990; 19: 160-164.
399. URSCHERL CW, EBER L, FORRESTER J, MATLOFF J, CARPENTER R, SONNENBLICK E: *Alteration of mechanical performance of the ventricle by intraaortic balloon counterpulsation*. *Am J Cardiol* 1970; 25: 546-551.
400. WEBER KT, JANICKI JS: *Intraaortic balloon counterpulsation: a review of physiologic principles, clinical results and device safety*. *Ann Thorac Surg* 1994; 17: 602-636.
401. LEE L, ERBEL R, BROWN TM, LAUFER N, MEYER J, O'NEILL WW: *Multicenter registry of angioplasty therapy of cardiogenic shock: initial and long-term survival*. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 599-603.
402. BENGTON JR, KAPLAN AJ, PIEPER KS, ET AL: *Prognosis in cardiogenic shock after acute myocardial infarction in the interventional era*. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1482-1489.
403. STONE GW, MARSALESE D, BRODIE BR, ET AL: *A prospective, randomized evaluation of prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation in high risk patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty*. Second Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI-II) Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1459-67.
404. BUSCH T, SIRBU H, ZENKEL D, DALICHAU H: *Vascular complications related to intra-aortic bal-*

- loon counterpulsation: an analysis of ten years experience. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 45: 55-9.
405. STONE GW, OHMAN EM, MILLAR M, CHRISTENSON J, ET AL: *Contemporary Utilization and outcome of Intra-Aortic Balloon Counterpulsation in Acute Myocardial Infarction. The Benchmark Registry.* *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1940-5.
 406. HOSCHMAN JS, SLEEPER LA, WEBB JG, ET AL: *The should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? (SHOCK) Investigators. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock.* *N Engl J Med* 1999; 341: 625-34.
 407. MAHMARLAN JJ, MAHMARLAN AC, MARKS GF, ET AL: *Role of adenosine thallium-201 tomography for defining long-term risk in patients after acute myocardial infarction.* *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1333-40.
 408. JACOBS AK, LEOPOLD JA, BATES E, MENDES L, SLEEPER L, ET AL: *Cardiogenic SOC Caused by Right Ventricular Infarction. A Report From the SHOCK Registry.* *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1273-9.
 409. BRAAT SH, RAMENTOL M, HALDERS S, WELLENS HJ: *Reperfusion with streptokinase of an occluded right coronary artery: effects on early and late right and left ventricular ejection fraction.* *Am Heart J* 1987; 113: 257-260.
 410. LOVE JC, HAFFAJEE CI, GORE JM, ALPERT JS: *Reversibility of hypotension and shock by atrial or atrioventricular sequential pacing in patients with right ventricular infarction.* *Am Heart J* 1984; 108: 5-13.
 411. FEIN F, SCHEUR J: *Heart disease in diabetes mellitus: theory and practice.* En: Rifkin H, Porte D Jr., editors. New York: Elsevier, 1990: 812-23.
 412. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD and Wentworth D: *Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial.* *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.
 413. WINGARD DL, BARRETT-CONNOR E: *Heart disease and diabetes.* En: National Diabetes Data Group. *Diabetes in America.* 2nd edition. Washington DC: Government Printing Office, 1995: 429-48. (NIH publication number 95-1468).
 414. KANNEL W: *Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study.* *Am Heart J* 1985; 110: 1100-1107.
 415. JACOBY RM, NESTO RW: *Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis.* *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 736-744.
 416. GUSTO-I Investigators Mak KH, Moliterno DJ and Granger CB et al: *Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction.* *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 171-179.
 417. GISSI-2 Investigators Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L and Franzosi PG: *Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study.* *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1788-1794.
 418. SAVE Investigators Pfeffer MA, Moyé LA and Braunwald E et al: *Selection bias in the use of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction.* *JAMA* 1991; 266: 528-532.
 419. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group: *Low-molecular weight heparin during instability in coronary artery disease.* *Lancet* 1996; 347: 561-568.
 420. FRIC Investigators Klein W, Buchwald A and Hillis SE et al: *Comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of instable coronary artery disease.* *Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Study (FRIC).* *Circulation* 1997; 96: 61-68.
 421. BERNINK PJLM, ANTMAN EM, MCCABE CH, ET AL: *Treatment benefit with enoxaparin in unstable angina is greatest in patients at highest risk: A multivariate analysis from TIMI 11B.* *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(Suppl. A): 352A (abstr).
 422. EPISTENT Investigators: *Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade.* *Lancet* 1998; 352: 87-92.
 423. EPISTENT Investigators Marso SP, Lincoff AM and Ellis SG et al: *Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus. Results of the EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting Trial) diabetic study.* *Circulation* 1999; 100: 2477-2484.
 424. HIGGS ER, PARFITT VJ, HARNEY BA, HARLOG M: *Use of thrombolysis for acute myocardial infarction in the presence of diabetic retinopathy in the UK, and associated ocular haemorrhagic complications.* *Diabetic Med* 1995; 12: 426-428.
 425. KENDALL MJ, LYNCH KP, HJALMARSON A, KJESHUS J: *Beta-blockers and sudden cardiac death.* *Ann Intern Med* 1995; 123: 358-367.
 426. ZUANETTI G, LATINI R, MAGGIONI AP, ET AL: *Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study.* *Circulation* 1997; 96: 4239-4245.
 427. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators Ambrosioni E, Borghi C and Magnani B: *The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor*

- zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction.* N Engl J Med 1995; 332: 80-85.
428. DIGAMI Study Group Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A and Wedel H: *Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction.* Eur Heart J 1996; 17: 1337-1344.
429. MALMBERG K, NORHAMMAR A, WEDEL H, RYDEN L: *Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. Long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study.* Circulation 1999; 99: 2626-2632.
430. MAGGIONI AP, MASERI A, FRESCO C, ET AL, on behalf of the Investigators of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico (GISSI-2): *Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarctions treated with thrombolysis.* N Engl J Med 1993; 329: 1442-1448.
431. DEVLIN W, CRAGG D, JACKS M, FRIEDMAN H, O'NEILL W, GRINES C: *Comparison of outcome in patients with acute myocardial infarction aged > 75 years with that in younger patients.* Am J Cardiol 1995; 75: 573-576.
432. MAYNARD C, EVERY NR: *Thrombolysis versus primary angioplasty in older patients with acute myocardial infarction.* Drugs Aging 1999; 14: 427-435.
433. HAASE KK, SCHIELE R, WAGNER S, ET AL: *In-hospital mortality of elderly patients with acute myocardial infarction: data from the MITRA (Maximal Individual Therapy in Acute myocardial infarction) registry.* Clin Cardiol 2000; 23: 831-836.
434. HANNAN EL, RACZ MJ, ARANI DT, RYAN TJ, WALFORD G, MCCALLISTER BD: *Short- and long-term mortality for patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1194-1201.
435. KLEIN L, METER B, BRINDIS RG, MCKAY C, ET AL: *Percutaneous Coronary Intervention in Octogenarians in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry.* J Am Coll Cardiol 2002; 40: 394-402.
436. GRINES CL, BROWNE KF, MARCO J, ET AL, for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group: *A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction.* N Engl J Med 1993; 328: 673-679.
437. ZIJLSTRA F, DE BOER MJ, HOORNTJE JCA, REIFFERS S, REIBER JHC, SURYAPRANATA H: *A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction.* N Engl J Med 1993; 328: 680-684.
438. GIBBONS RJ, HOLMES DR, REEDER GS, BAYLEY KR, HOPFENSPIRIGER 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: 685-691.
439. BATCHELOR WB, ANSTROM KJ, MUHLBAIER LH, ET AL: *Contemporary outcome trends in the elderly undergoing percutaneous coronary interventions: results in 7,472 octogenarians.* J Am Coll Cardiol 2000; 36: 723-730.
440. COWAN JC, GARDINER P, REID DS: *A comparison of amiodarone and digoxin in the treatment of atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction.* J Cardiac Pharmacol 1986; 8: 252-256
441. KOSTER RW, DUNNING AJ: *Intramuscular Lidocaine For Prevention of lethal arrhythmias in the prehospitalization phase of acute myocardial infarction.* N Engl J Med 1985; 313: 1105-10.
442. KOBER L: Diamond Study Group. *A clinic trial of dofetilide in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction. The Diamond MI Study.* Circulation 1998; 98: 1-93.
443. LA ROVERE M, BIGGER JT, MARCUS FI, ET AL, for the ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators: *Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction.* Lancet 1998; 351: 478-484.
444. MOSS AJ, HALL WJ, CANNOM DS, ET AL: *Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators.* N Engl J Med 1996; 335: 1933-1940. (MADIT I).
445. BUXTON AE, LEE KL, FISHER JD, ET AL: *A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators (MUSTT).* N Engl J Med 1999; 341: 1882-1890.
446. BIGGER JT JR: *Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery.* Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. N Engl J Med 1997; 337: 1569-1575.
447. MOSS AJ, ZAREBA W, HALL WJ, ET AL: *The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. (MADIT II).* N Engl J Med 2002; 346: 877-883.

448. BRISTOW MR, SAXON LA, BOEHMER J, KRUEGER S, KASS DA, DE MARCO T, CARSON P, DICARLO L, DEMETS D, WHITE BG, DEVRIES DW, FELDMAN AM, for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators: *Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure*. N Engl J Med 2004; 350: 2140-2150.
449. KADISH A, DYER A, DAUBERT JP, QUIGG R, ESTES M, ANDERSON KP, CALKINS H, HOCH D, GOLDBERGER J, SHALABY A, SANDERS WE, SCHAECHTER A, LEVINE JH: *Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy (DEFINITE)*. N Engl J Med 2004; 350: 2151-2158.
450. HOHNLOSER SH, CONNOLLY SJ, KUCK KH, DORIAN P, FAIN E, HAMPTON JR, HATALA R, PAULY AC, ROBERTS RS, THEMELES EBA, GENT M, for the DINAMIT Investigators: *The Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT): Study protocol*. American Heart Journal 2000; 140(5): 735-739.
451. DORIAN P, CONNOLLY S, HOHNLOSER S: *DINAMIT: Defibrillator in acute myocardial infarction trial*. Presentation at Heart Rhythm 2004 Annual Scientific Sessions, May 22, 2004.
452. MOHR R, MOSHKOVITCH Y, SHAPIRA I, AMIR G, HOD H, GUREVITCH J: *Coronary artery bypass without cardiopulmonary bypass for patients with acute myocardial infarction*. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118(1): 50-6.
453. ALBES JM, GROSS M, FRANKE U, WIPPERMANN J, ET AL: *Revascularization during acute myocardial infarction: risks and benefits revisited*. Ann Thorac Surg 2002; 74: 102-8.
454. CRESWELL LL, MOULTON MJ, COX JL, ROSENBLUM M: *Revascularization after acute myocardial infarction*. Ann Thorac Surg 1995; 60(1): 19-26.
455. HOCHBERG MS, PARSONNET V, GIELCHINSKY I: *Timing of coronary revascularization after acute myocardial infarction. Early and late results in patients revascularized within seven weeks*. J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 88(6): 914-21.
456. STONE GW, BRODIE BR, GRIFFIN JJ, GRINES J, O'NEILL WW, GRINES CL: *Role of cardiac surgery in the hospital phase management of patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction*. Am J Cardiol; 85(11): 1292-6.
457. CROSSMAN AW, DÁGOSTINO HJ, GERACI SA: *Timing of coronary graft surgery following a myocardial infarction: a critical literature review*. Clin Cardiol 2002; 25(9): 406-10.
458. EVERY NR, MAYNARD C, COCHRAN RP, MARTIN J, WEAVER WD: *Characteristics, Management, and outcome of patients with acute myocardial infarction treated with bypass surgery. Myocardial infarction triage and intervention investigators*. Circulation 1996; 94(9 suppl): 1181-6.
459. GIBBONS RJ, KANU CHATTERJEE K, DALEY J, DOUGLAS JS, ET AL: *ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina: Executive Summary and Recommendations*. Circulation 1999; 99: 2829-2848.
460. MASERI A, CHIERCHIA S, DAVIES G, ET AL: *Pathophysiology of coronary occlusion in acute infarction*. Circulation 1986; 73: 233-239.
461. ALONSO JJ, AZPITARTE J, BARDAJÍ A, ET AL: *Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en Cirugía Coronaria*. Rev Es Cardiol 2000; 53(2): 241-66.
462. LOCKER C, MOHR R, PAZ J, ET AL: *Myocardial revascularization for acute myocardial infarction: benefits and drawbacks of avoiding cardiopulmonary bypass*. Ann Thorac Surg 2003; 76: 771-7.
463. RAYAN TJ, ANTMAN EM, BROOKS MH, CALIFF RM, ET AL: *ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction*. American College of Cardiology 1999: 3-71.
464. BRAUNWALD E, ANTMAN EM, BEASLEY JW, ET AL: *ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations*. Circulation 2000; 102: 1193-1209.
465. EAGLE KA, GUYTON RA, DAVIDOFF R, ET AL: *ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery*. JACC 1999; 34(4): 1262-347.
466. PRETRE R, YE Q, GRUNENFELDER J, ZUND G, TURINA MI: *Role of myocardial revascularization in postinfarction ventricular septal rupture*. Ann Thorac Surg 2000; 69(1): 51-5.
467. TASHIRO T, TODO K, HARUTA Y, YASUNAGA H, SHIBANO R, KAWARA T: *Extended endocardial repair of postinfarction ventricular septal rupture: new operative technique-modification of the Komeda-David operation*. J Card Surg 1994; 9(2): 97-102.
468. BIRNBAUM Y, CHAMOUN AJ, ANZUINI A, LICK SD, AHMAD M, URETSKY BF: *Ventricular free wall rupture following acute myocardial infarction*. Coron Artery Dis 2003; 14(6): 463-70.
469. BIRNBAUM Y, CHAMOUN AJ, CONTI VR, URETSKY BF: *Mitral regurgitation following acute myocardial infarction*. Coron Artery Dis 2002; 13(6): 337-44.
470. CHRIST G, STOSTRZONEK P, MAURER G, BAUMGARTNER H: *Partial papillary muscle rupture complicating acute myocardial infarction*. Eur Heart J 1995; 16(11): 1736-8.
471. LOISANCE DY, LORDEZ JM, DELEUZE PH, DUBOIS-RANDE JL, LELLOUCHE D, CACHERA JP: *Acute*

- postinfarction septal rupture: long-term results.* Ann Thorac Surg 1991; 52(3): 474-8.
472. BLANCHE C, KHAN SS, MATLOFF JM, CHAUX A, DEROBERTIS MA, CZER LS, KASS RM, TSAI TP: *Results of early repair of ventricular septal defect after an acute myocardial infarction.* J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104(4): 961-5.
473. HOLMES DR: *Cardiogenic shock: a lethal complication of acute myocardial infarction.* Rev Cardiovasc Med 2003; 4(3): 131-5.
474. SAFI AM, RACHKO M, KWAN T, TANG A, STEIN RA: *Dynamic left ventricular outflow obstruction: a reversible mechanical complication of acute myocardial infarction.* Angiology 2002; 53(6): 721-6.
475. MESA GJM, AROCA PA, RAMIREZ VU, RUBIO MA, GALLEGO P, MORENO I, OLIVER RJM: *Surgery of mechanical complications of acute myocardial infarct.* Rev Esp Cardiol 1998; 51(Suppl 3): 71-9.
476. MULLER I, ANDRASSY P, FIRSCHKE C: *Left ventricular pseudoaneurysm: a mechanical complication of acute myocardial infarction.* Heart 2002; 87(6): 569.
477. REEDER GS: *Identification and treatment of complications of myocardial infarction.* Mayo Clin Proc 1995; 70(9): 880-4.
478. DZAVIK V, SLEEPER LA, COCKE TP, ET AL: *Early revascularization is associated with improved survival elderly patients with acute myocardial infarction complicated with cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry.* Eur Heart J 2003; 24(9): 828-37.
479. CROSSMAN AW, D'AGOSTINO HJ, GERACI SA: *Timing of coronary artery bypass graft surgery following acute myocardial infarction: a critical literature review.* Clin Cardiol. 2002; 25(9): 406-10.
480. BRAXTON JH, HAMMOND GL, LETSOU GV, ET AL: *Optimal timing of coronary artery bypass graft surgery after acute myocardial infarction.* J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125(1): 115-9.
481. SINTEK CF, PFEFFER TA, KHONSARI S: *Surgical revascularization after acute myocardial infarction. Does timing make a difference?* Am J Cardiol 2002; 90(1): 35-8.
482. KAUL TK, FIELDS BL, RIGGINS SL, DACUMOS GC, WYATT DA, JONES CL: *Coronary artery bypass graftin within 30 days an acute myocardial infarction.* Ann Thorac Surg 1995; 59(5): 1169-76.
483. CHATTERJEE K: *Is there any long-term benefit from coronary artery bypass surgery?* J Am Coll Cardiol 1988; 12: 881-882.
484. CROSSMAN AW, D'AGOSTINO HJ, GERACI SA: *Timing of coronary artery bypass graft surgery following acute myocardial infarction: a critical literature review.* Clin Cardiol 2002; 25(9): 406-10.
485. LOCKER C, SHAPIRA I, PAZ Y, ET AL: *Emergency myocardial revascularization for acute myocardial infarction: survival benefits of avoiding cardiopulmonary bypass.* Eur J Cardiothorac Surg 2000; 17(3): 234-8.
486. LOUBANI M, CHIN D, LEVERMENT JN, GALINANES M: *Mid-term results of combined transmyocardial laser revascularization and coronary artery bypass.* Ann Thorac Surg 2003; 76(4): 1163-6.
487. MEHLHORN U, KRONER A, DE VIVIE ER: *30 years clinical intra-aortic balloon pumping: facts and figures.* Thorac Cardiovasc Surg 1999; 47(Suppl 2): 298-303.
488. HILL AG, GROOM RC, BURTON NA, LEFRAK EA: *Cardiac assist devices.* Int Anesthesiol Clin 1996; 34(2): 85-94.
489. BARON DW, O'ROURKE MF: *Long-term results of arterial counterpulsation in acute severe cardiac failure complicating myocardial infarction.* Br Heart J 1976; 38(3): 285-8.
490. KLEIN W, HÖDL R, KRAXNER W: *Diagnosis and Risk Stratification in Patients With Acute Coronary Syndromes According to ESC Guidelines.* Thrombosis Research 2001; 103: S57-S61.
491. WARD RP, LANG RM: *Myocardial Contrast Echocardiography in Acute Coronary Syndromes.* Curr Opin Cardiol 2002; 17: 455-63.
492. KLOCKE FJ, BAIRD MG, LORELL BH, BATEMAN TM, MESSER JV, BERMAN DS, O'GARA PT, ET AL: *ACC/AHA/ASNC Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging).* J Am Coll Cardiol 2003; 42(7): 1318-1333.
493. YANG PC, MEYER CH, TERASHIMA M, KAJI S, MCCONNELL MV, MACOVSKI A, PAULY JM, ET AL: *Spiral magnetic resonance coronary angiography with rapid real-time localization.* J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1134-41.
494. NEUBAUER S, REVEL D, ROOS A, VAN ROSSUM A, VON SCHULTHESS G, SECTEM U, SIEVERDING L, ET AL: *The clinical role of magnetic resonance in cardiovascular disease Task Force of the European Society of Cardiology, in Collaboration with the Association of European Paediatric Cardiologists.* European Heart Journal 1998; 19: 19-39.
495. KWONG RY, SCHUSSHEIM AE, REKHAJ S, ALTRAS AH, GELLER N, DAVIS J, CHRISTIAN TF, ET AL: *Detecting Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department With Cardiac Magnetic Resonance Imaging.* Circulation 2003; 107: 531-537.
496. SCHROEDER S, KOPP AF, BAUMBACH A, MEISNER C, KUETTNER A, GEORG C, OHNESORGE B, ET AL: *Noninvasive Detection and Evaluation of Atherosclerotic Coronary Plaques With Multislice*

- Computed Tomography*. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1430-5.
497. CERQUEIRA MD, WEISSMAN NJ, DILSIZIAN V, JACOBS AK, KAUL S, LASKEY WK, PENNELL DJ, ET AL: *Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart*. A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. Circulation 2002; 105: 539-42.
- 497a. CHEITLIN MD, ALPERT JS, ARMSTRONG WF, AURIGEMMA GP, BELLER GA, BIERMAN FZ, DAVIDSON TW, ET AL: *ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography*. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography. Circulation 1997; 95: 1686-1744.
- 497b. EVANGELISTA-MASIP A, ALONSO-GÓMEZ AM, DURÁN RM, MORENO-YAGÜELA M, OLIVER-RUIZ JM, RODRÍGUEZ-PADIAL L, TOBARUELA A: *Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en Ecocardiografía*. Rev Esp Cardiol 2000; 53: 663-683.
- 497c. ROXY S, ANTOINETTE K, PETROS N: *Stress echocardiography for assessing myocardial ischaemia and viable myocardium*. Heart 1997; 78(2S) Suppl 1: 12-18.
498. O'CONNOR GT, BURING JE, YUSUF S: *An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction*. Circulation 1989; 80: 234-244
499. STABLE A, MATTSSON E, RYDEN L: *Improved physical fitness and quality of life following training of elderly patients after acute coronary events*. Eur Heart J 1999; 20: 1475-84.
500. DENOTTET J, BRUTSAERT D: *Personality, disease severity and the risk of long-term cardiac events in patients with a decreased ejection fraction after myocardial infarction*. Circulation 1998; 97: 167-173.
501. DE LONGERRIL M, SALEN P, MARTIN JL: *Mediterranean diet, traditional risk factors and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study*. Circulation 1999; 99: 779-85.
502. BURR ML, FEHILY AM, GILBERT JF, ROGERS S: *Effects of changes in fat, fish and fiber intakes on death and myocardial reinfarctions: diet and reinfarction trial*. Lancet 1989; 2: 757-761.
503. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: *Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy*. Lancet 2000; 355: 253-9
504. DORN J, NAUGHTON J, IMAMURA D: *Results of a multicenter randomized clinical trial of exercise and long-term survival in myocardial infarction patients: The National Exercise and Heart Disease Project (NEHDP)*. Circulation 1999; 100: 1764-69.
505. Working Group on Rehabilitation of the European Society of Cardiology: *Long-term comprehensive care of cardiac patients. Recommendations by the working group*. Eur Heart J 1992; 13(suppl C): 1-45.
506. SHAPER AG, POCOCK SJ, WALKER M, PHILIPS AN: *Risk factors for ischaemic heart disease: the prospective phase of the British Regional Heart Study*. J Epidemiol Community Health 1985; 39: 197-209.
507. ABERG A, BERGSTRAND R, JOHANSSON S: *Cessation of smoking after myocardial infarction. Effects on mortality after 10 years*. Br Heart J 1983; 49: 416-22.
508. WILHEMSSON C: *Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking*. Am Heart J 1988; 115: 242-249.
509. DALY LE, MULCAHY R, GRAHAM IM, HICKEY N: *Long term effect on mortality of stopping smoking after unstable angina and myocardial infarction*. BMJ 1983; 287: 324-26.
510. TAYLOR CB, HOUSTON-MILLER N, KILLEN JD: *Smoking cessation after acute myocardial infarction: effects of a nurse-managed intervention*. Ann Internal Med 1990; 113: 118-23.
511. SILAGY C, MANT D, FOWLER G, LANCASTER T: *Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review) 1997* Oxford Update Software.
512. 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: 103-5.
513. JULIAN DG, CHAMBERLAIN DA, POCOCK SJ: *A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER study): a multicentre unblinded randomized clinical trial*. BMJ 1996; 313: 1429-31.
- 513a. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial investigators: *Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation*. N Engl J Med 2001; 345: 494-502.
514. SMITH P, AMENSEN H, HOLME I: *The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction*. N Engl J Med 1990; 323: 147-52.
515. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group: *Effect of long-term oral anti-*

- coagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction.* Lancet 1994; 343: 499-503.
516. FUSTER V, LARS ER: *Management of Patients with atrial fibrillation.* American college of cardiology, American heart association and European society of cardiology. 2002: 35-7.
517. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: *Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: SPAF II Study.* Lancet 1994; 343: 687-691.
518. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) investigators: *Randomized double-blind trial of low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. Coumadin Aspirin Reinfarction Study.* Lancet 1997; 350: 389-96.
- 518a. ANAND SS, YUSUF S: *Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis.* JAMA 1999; 282: 2058-67.
519. FIORE LE, BROPHY MT, ET AL, *for the Combination Hemotherapy and Mortality Prevention Study Group Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program clinical trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: Primary results of the CHAMP study* Circulation 2002; 105: 557-63
520. VAN ES RF, JONKER JJ, VERHEUGT FW ET AL: *Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Trombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomized controlled trial.* Lancet 2002; 360: 109-13
521. HURIEN M, ABDEINOR M, SMITH P, ET AL: *Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction.* N Engl J Med 2002; 347: 969-74.
522. PERDERSEN TR: *Six-year follow-up of the Norwegian multicenter study on timolol after acute myocardial infarction.* N Engl J Med 1985; 313: 1059-8.
- 522a. OLSSON G, ODEN A, JOHANSSON L, ET AL: *Prognosis after withdrawal of chronic postinfarction metoprolol treatment: a 2 to 7 year follow-up.* Eur Heart J 1988; 9: 365-72.
- 522b. The MERIT-HF investigators: *Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF).* Lancet 1999; 353: 2001-7.
- 522c. The CIBIS-II investigators: *The Cardiac Insufficiency Bisoprostol Study II. (CIBIS-II): a randomized trial.* Lancet 1999; 353: 9-13.
523. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group: *The Beta-Blocker pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients.* Eur Heart J 1988; 9: 8-16.
524. HELD PH, YUSUF S, FURBERG CD: *Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview.* BMJ 1989; 299: 1187-1192.
525. The Danish Study group on Verapamil in Myocardial infarction: *Effect of verapamil on mortality and major events after myocardial infarction (the Danish Verapamil infarction Trial DAVIT II).* Am J Cardiol 1990; 66: 779-85.
526. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group: *The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction.* N Engl J Med 1988; 319: 385-92.
527. PFEFFER MA, BRAUNWALD E, MOYE LA, ET AL: *Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial.* The SAVE investigators. N Eng J Med 1992; 327: 669-77.
528. The Acute infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study investigators: *Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure.* Lancet 1993; 342: 821-8.
529. KOBER L, TORP-PEDERSEN C, CARLSEN JE, 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 Trandolapril Cardiac Evaluation.* Lancet 1999; 354: 9-12.
530. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: *Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy.* Lancet 2000; 355: 253-9.
531. PITT B, ZANNAD F, REMME WJ, ET AL: *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure.* NEJM 1999; 341: 709-17.
532. RODRÍGUEZ JA, GODOY I, CASTRO P, ET AL: *Ramipril vs espironolactona en el remodelamiento ventricular izquierdo post-infarto: randomizado y doble ciego.* Rev Med Chile 1997; 125: 643-52.
533. BARR CS, LANG CC, HANSON J, ARNOTT M, KENNEDY N, STRUTHERS AD: *Effects of adding spironolactone to an angiotensin-converting enzyme inhibition in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease.* AM J Cardiol 1995; 76: 1259-65.
534. PITT B, REMME W, ZANNAD F, ET AL: *Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial infarction.* N Engl J Med 348; 14: 1309-1321.
535. The Scandinavian Simvastatin Survival Group: *Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the*

- Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Lancet 1994; 344: 1383-9.
536. SACKS FM, PFEFFER MA, MOYE LA, ET AL: *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators*. N Engl J Med 1996; 335: 1001-9.
537. The Long-Term Intervention with Pravastatin in ischaemic Disease (LIPID) Study Group: *Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels*. N Engl J Med 1998; 339: 1349-57.
538. Heart Protection Study Collaborative Group: *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial*. Lancet 2002; 360: 7-22.
- 538a. DUPUIS J, TARDIF JC, CERNACEK P, THERROUX P: *Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: The RECIFE [reduction of Cholesterol in ischemia and Function of the Endotelium] trial*. Circulation 1999; 99: 3227-3233
539. STRENESTRAND U, WALLENTIN L: *Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival*. JAMA 2001; 285: 430-6
540. CANNON C, BRAUNWALD E, MCCABE C, RADER D: *For the pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 Investigators*. NEJM 2004; 350(15): 1495-1504.
541. BLAZING M: *Early intensive vs a delayed conservative simvastatine strategy in patients with acute coronary syndrome*. On behalf AtoZ Trial Investigators. Oral presentation ESC Meeting Aug 25, 2004.
542. NISSEN S, TUZCU E, SCHOENHAGEN P, BRAUN G, GANZ P, VOGEL R, CROWE T, HOWARD G: *For the REVERSAL Investigators*. JAMA 2004; 291(9): 1071-1081.
543. RUBINS HB, ROBINS SJ, COLLINS D, ET AL: *Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol intervention Trial Study Group*. N Engl J Med 1999; 341: 410-8.
544. The BIP Study Group: *Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate infarction Prevention (BIP) Study*. Circulation 2000; 102: 21-7.

