



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Cumplimiento y Resultados de un Protocolo de
Antiagregación Oral en un Plan de Código
Infarto**

D^a Amine Elamrani Rami

2018

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO



TESIS DOCTORAL

**CUMPLIMIENTO Y RESULTADOS DE UN PROTOCOLO DE
ANTIAGREGACIÓN ORAL EN UN PLAN DE CÓDIGO
INFARTO**

Autor

Amine Elamrani Rami

Directores

Ramón López Palop

María del Pilar Carrillo Sáez

Mayo 2018

AGRADECIMIENTOS

A los directores de tesis que todos deseáramos tener, Ramón López Palop y Pilar Carrillo, que tanto me han ayudado.

A los profesionales del servicio de Cardiología del Hospital Universitario San Juan de Alicante. Todos han colaborado en mi formación como médico y cardiólogo.

A mis padres, fiel ejemplo del sacrificio por los sueños, por su amor, confianza, y por haberme facilitado siempre todos los recursos necesarios.

A mis hermanos, por su confianza incondicional.

A Ainara, por su amor, apoyo, y por creer en mí, siempre.

A todos los amigos que han estado a mi lado, en lo profesional y en lo personal.

Esto ha sido posible gracias a todos vosotros.

ÍNDICES

ÍNDICE GENERAL

I- INTRODUCCIÓN.....	16
II- HIPÓTESIS DE TRABAJO	28
III- OBJETIVOS	30
IV- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	32
1. SÍNDROME CORONARIO AGUDO DENTRO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.	33
2. SCACEST DENTRO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO.	37
3. ATERTROMBOSIS EN EL SCA. IMPORTANCIA DE LA PLAQUETA EN EL SCA Y ESPECÍFICAMENTE EN EL SCACEST.....	41
4. FÁRMACOS ANTIAGREGANTES.....	50
4.1 INICIOS CON EL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO.	50
4.2 APARICIÓN DE LAS TIENOPIRIDINAS. CLOPIDOGREL.....	58
4.3 DOBLE ANTIAGREGACIÓN. TRATAMIENTO ESTÁNDAR.....	66
4.5 SITUACIÓN ACTUAL DEL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE EN EL SCACEST	73
V- MATERIAL Y MÉTODOS	83
VI- RESULTADOS	100
1. CARACTERÍSTICAS BASALES. PRESENTACIÓN DEL INFARTO. PROCEDIMIENTO INTERVENCIONISTA.	101
2. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE.....	105
2.1 ANTES DEL INICIO DEL PROCEDIMIENTO.....	105

2.2 ANTIAGREGACIÓN TRAS EL PROCEDIMIENTO.....	113
2.3 EVOLUCIÓN HOSPITALARIA. ANTIAGREGACIÓN DURANTE EL INGRESO.....	119
2.4 EVOLUCIÓN TRAS EL ALTA HOSPITALARIA. ANTIAGREGACIÓN TRAS EL ALTA HOSPITALARIA.....	128
VII- DISCUSIÓN	136
1. CARACTERÍSTICAS DEL CENTRO HOSPITALARIO, DE LA ORGANIZACIÓN DEL PROGRAMA CÓDIGO INFARTO Y DE LA MUESTRA DE ESTUDIO	138
2. ANTECEDENTES DEMOGRÁFICOS Y CARDIOVASCULARES.....	140
3. CARACTERÍSTICAS DE PRESENTACIÓN Y DEL PROCEDIMIENTO DE REVASCULARIZACIÓN.....	143
4. CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE ANTIAGREGACIÓN EN EL PLAN DE CÓDIGO INFARTO.....	147
4.1 ANTES DE LA LLEGADA A LA SALA DE HEMODINÁMICA	147
4.2 EN LA SALA DE HEMODINÁMICA	150
4.3 DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO	152
5. FACTORES ASOCIADOS AL INCUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE ANTIAGREGACIÓN	156
6. MORTALIDAD Y PREDICTORES DE MORTALIDAD EN EL IAMCEST	159
7. IMPLICACIONES PRÁCTICAS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL PRESENTE TRABAJO	162
VIII- CONCLUSIONES.....	164

IX- BIBLIOGRAFÍA..... 167

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES DE LOS PACIENTES.....	102
TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE PRESENTACIÓN DEL IAM.....	103
TABLA 3. LUGAR Y MOMENTO DE ACTIVACIÓN DEL CÓDIGO INFARTO. INTERVALOS DE TIEMPO EN EL IAM.....	104
TABLA 4. USO DE FÁRMACOS ANTIAGREGANTES ANTES DEL INICIO DEL PROCEDIMIENTO.....	105
TABLA 5. LIMITACIÓN PARA EL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE ANTES DEL INICIO DEL PROCEDIMIENTO	106
TABLA 6. ANTIAGREGANTE INDICADO POR PROTOCOLO ANTES DEL INICIO DEL PROCEDIMIENTO Y USO REAL.....	107
TABLA 7. CUMPLIMIENTO PROTOCOLO ANTIAGREGACIÓN PREVIO AL INICIO DEL PROCEDIMIENTO.....	109
TABLA 8. TRATAMIENTO CON UN SEGUNDO ANTIAGREGANTE PREVIO A ANGIOPLASTIA SEGÚN CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	110
TABLA 9. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA. TRATAMIENTO CON 2º ANTIAGREGANTE PREVIO PROCEDIMIENTO.....	111
TABLA 10. CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE ANTIAGREGACIÓN PREVIO PROCEDIMIENTO SEGÚN CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	112
TABLA 11. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA. CUMPLIMIENTO PROTOCOLO ANTIAGREGACIÓN PREVIO PROCEDIMIENTO	113

TABLA 12. INDICACIÓN Y CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE TRAS EL CATETERISMO	113
TABLA 13. SITUACIÓN VITAL AL ALTA DE LA PLANTA DE CARDIOLOGÍA	119
TABLA 14. POTENCIALES CONTRAINDICACIONES PARA EL USO DE NUEVOS ANTIAGREGANTES DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO.	120
TABLA 15. INDICACIÓN Y CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE AL ALTA DE LA PLANTA DE CARDIOLOGÍA	121
TABLA 16. CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE ANTIAGREGACIÓN DURANTE FASE HOSPITALARIA SEGÚN CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	123
TABLA 17. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA. CUMPLIMIENTO PROTOCOLO ANTIAGREGACIÓN DURANTE LA FASE HOSPITALARIA	124
TABLA 18. EMPLEO Y CAMBIOS DE LA ANTIAGREGACIÓN DISTINTA A LA ASPIRINA DURANTE EL INGRESO	125
TABLA 19. TRATAMIENTO CON UN NUEVO ANTIAGREGANTE AL ALTA SEGÚN CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	127
TABLA 20. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA. PREDICTORES DE TRATAMIENTO CON CLOPIDOGREL AL ALTA	128
TABLA 21. CAUSAS DE MUERTE DURANTE EL SEGUIMIENTO TRAS EL ALTA.....	129
TABLA 22. ANTIAGREGANTE AÑADIDO A LA ASPIRINA DURANTE EL SEGUIMIENTO.....	132

TABLA 23. FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD DURANTE EL SEGUIMIENTO.....	133
TABLA 24. FACTORES PREDICTORES DEL EVENTO COMBINADO (MACE) DURANTE EL SEGUIMIENTO	134
TABLA 25. HEMORRAGIA, MOMENTO DE APARICIÓN, CONSECUENCIA DE LA HEMORRAGIA Y ÚLTIMO SEGUNDO ANTIAGREGANTE PAUTADO PREVIO A LA HEMORRAGIA.....	135
TABLA 26. EDAD MEDIA DE LOS PACIENTES CON IAMCEST EN EL PRESENTE Y EN TRABAJOS PREVIOS.....	140

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: PREVALENCIA DE INFARTO DE MIOCARDIO SEGÚN GRUPOS ETARIOS EN ESTADOS UNIDOS (2007-2010)	18
FIGURA 2: TASA DE RESPUESTAS POSITIVAS, SEGÚN GRUPOS ETARIOS, A LA PREGUNTA SOBRE <ANTECEDENTES DE INFARTO DE MIOCARDIO EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES> DE LA ENCUESTA DE POBLACIÓN DEL INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA (2011-2012)	19
FIGURA 3: NÚMERO DE DEFUNCIONES SEGÚN CAUSA DE MUERTE, ESPAÑA 2014.....	20
FIGURA 4: TASAS BRUTAS DE MORTALIDAD POR 100.000 HABITANTES EN ESPAÑA SEGÚN CAUSA DE MUERTE Y SEXO. AÑO 2014	21
FIGURA 5: NÚMERO DE DEFUNCIONES SEGÚN LAS CAUSAS DE MUERTE MÁS FRECUENTES. AÑO 2014	22
FIGURA 6: NÚMERO DE CASOS HOSPITALIZADOS DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN EL PERIODO 1970-2010 POR SEXO SEGÚN EL INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA	23
FIGURA 7: PRODUCCIÓN DE PROSTAGLANDINAS A PARTIR DE ÁCIDO ARAQUIDÓNICO Y SUS EFECTOS FISIOLÓGICOS.....	53
FIGURA 8: USO DE NUEVO ANTIAGREGANTE SEGÚN ORIGEN DE ACTIVACIÓN DEL CÓDIGO INFARTO.....	108
FIGURA 9: ANTIAGREGACIÓN ADMINISTRADA FRENTE A LA ANTIAGREGACIÓN INDICADA POR PROTOCOLO	108
FIGURA 10: GRADO DE CUMPLIMIENTO DE LA INDICACIÓN DE LOS NUEVOS ANTIAGREGANTES. PROTOCOLO FRENTE A LA PRÁCTICA CLÍNICA	109

FIGURA 11: TIPO DE ANTIAGREGANTE ADMINISTRADO TRAS EL CATETERISMO EN LA PRÁCTICA REAL EN FUNCIÓN DEL ANTIAGREGANTE INDICADO POR PROTOCOLO. SIN CONTAR EXCLUSIONES.....	115
FIGURA 12: USO REAL DE UN NUEVO ANTIAGREGANTE EN FUNCIÓN DE LO RECOMENDADO POR PROTOCOLO	116
FIGURA 13: CAMBIOS DEL ANTIAGREGANTE ADMINISTRADO ANTES DEL CATETERISMO POR EL ADMINISTRADO DESPUÉS DEL MISMO	117
FIGURA 14: CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE ANTIAGREGACIÓN ANTES Y DESPUÉS DEL CATETERISMO	118
FIGURA 15: CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE ANTIAGREGACIÓN EN LA RECOMENDACIÓN DADA EN LA SALA DE HEMODINÁMICA EN FUNCIÓN DEL CUMPLIMIENTO ANTES DE LLEGAR A HEMODINÁMICA	118
FIGURA 16: EMPLEO DE LOS FÁRMACOS ANTIAGREGANTES AL ALTA DE LA PLANTA DE CARDIOLOGÍA EN FUNCIÓN DE LO MARCADO POR EL PROTOCOLO DE ACTUACIÓN	122
FIGURA 17: EMPLEO DE LOS FÁRMACOS ANTIAGREGANTES AL ALTA DE LA PLANTA DE CARDIOLOGÍA EN FUNCIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE NUEVOS ANTIAGREGANTES MARCADA POR EL PROTOCOLO DE ACTUACIÓN	122
FIGURA 18: ANTIAGREGANTE P2Y12 SUMINISTRADO AL ALTA EN FUNCIÓN DEL PAUTADO EN HEMODINÁMICA	125
FIGURA 19: USO DE NUEVOS ANTIAGREGANTES AL ALTA EN FUNCIÓN DE LA ANTIAGREGACIÓN PAUTADA EN HEMODINÁMICA	126
FIGURA 20: CURVA DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE MUERTE POR CUALQUIER CAUSA.....	130

FIGURA 21: CURVA DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE MUERTE CARDÍACA.....	130
FIGURA 22: CURVA DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ICTUS.....	131
FIGURA 23: CURVA DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.....	131
FIGURA 24: CURVA DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE HEMORRAGIA GRADO ≥ DE 2 EN LA CLASIFICACIÓN BARC	131
FIGURA 25: CURVA DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE MACE.....	131
FIGURA 26: TIPO DE NUEVO ANTIAGREGANTE UTILIZADO ANTES DE LA LLEGADA A LA SALA DE HEMODINÁMICA EN FUNCIÓN DE LA EXISTENCIA O NO DE CONTRAINDICACIONES RELATIVAS PARA EL EMPLEO DE NUEVOS ANTIAGREGANTES	150
FIGURA 27: EVOLUCIÓN DEL INCUMPLIMIENTO EN DIFERENTES FASES DE UN PROTOCOLO DE ANTIAGREGACIÓN EN PACIENTES CON SCACEST	155

ABREVIATURAS

AA: antiagregante

AAS: ácido acetilsalicílico

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea

ACV: accidente cerebrovascular

ADP: adenosín difosfato

AMPc: adenosín monofosfato cíclico

BARC: Bleeding Academic Research Consortium

CK-MB: creatincinasa heterodímero de los monómeros M y B.

COX: ciclooxigenasa

DLP: dislipemia

DM: diabetes mellitus

ECG: electrocardiograma

FA: fibrilación auricular

FDA: Food and Drug Administration

GP IIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa

HD: hemorragia digestiva

HIC: hemorragia intracraneal

HTA: hipertensión arterial

IAM: infarto agudo de miocardio

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST

IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del ST

ICP: intervención coronaria percutánea

IM: infarto de miocardio

IV: intravenoso

K-K: Killip-Kimball

LDL: low density lipoprotein

MACE: major adverse cardiac events

NO: óxido nítrico

PCR: parada cardiorrespiratoria

SAMU: Servicio de atención Médica de Urgencia

SCA: síndrome coronario agudo

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST

TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction

TxA₂: tromboxano A₂

UCI: unidad de cuidados intensivos

I- INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Antes de 1900, las enfermedades infecciosas y la desnutrición eran las causas más frecuentes de muerte en prácticamente todo el mundo. La mayor longevidad, y el impacto del tabaquismo junto con otros factores de riesgo, se combinan en nuestra época haciendo que las enfermedades cardiovasculares y el cáncer sean las principales causas de muerte en la mayoría de los países.

La mortalidad por enfermedades cardiovasculares está aumentando, cada año mueren más personas por estas enfermedades que por cualquier otra causa, sufriendo un incremento de forma global de un 41% desde 1990 hasta 2013¹. Se calcula que en 2012 murieron por esta causa 17.5 millones de personas, lo cual representa un 31% de todas las muertes registradas en el mundo². Y más de las tres cuartas partes de estas defunciones se producen en los países de ingresos bajos y medios².

Dentro de las enfermedades cardiovasculares, la cardiopatía isquémica representa la mayor causa de mortalidad y de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad, registrando un incremento a nivel mundial del 41,7% en el periodo entre 1990 y 2013^{1, 3}. En 2012 murieron por cardiopatía isquémica 7.4 millones de personas, representando un 13.2% de todas las muertes⁴.

La estimación de la prevalencia real de la enfermedad coronaria en una población determinada es compleja. A menudo se realiza dicha estimación a partir de encuestas poblacionales. La oficina de estadística oficial de la American Heart Association ha publicado información con esa metodología, estimando que aproximadamente 15,4 millones de personas mayores de 20 años en Estados

Unidos padecen cardiopatía isquémica⁵. Ello corresponde a una prevalencia total de enfermedad coronaria entre los mayores de 20 años del 6,4% (7,9% de los varones y 5,1% de las mujeres) (Figura 1). En cuanto al infarto de miocardio, la tasa de prevalencia se estima en el 2,9% (4,2% en varones y 1,7% en mujeres).

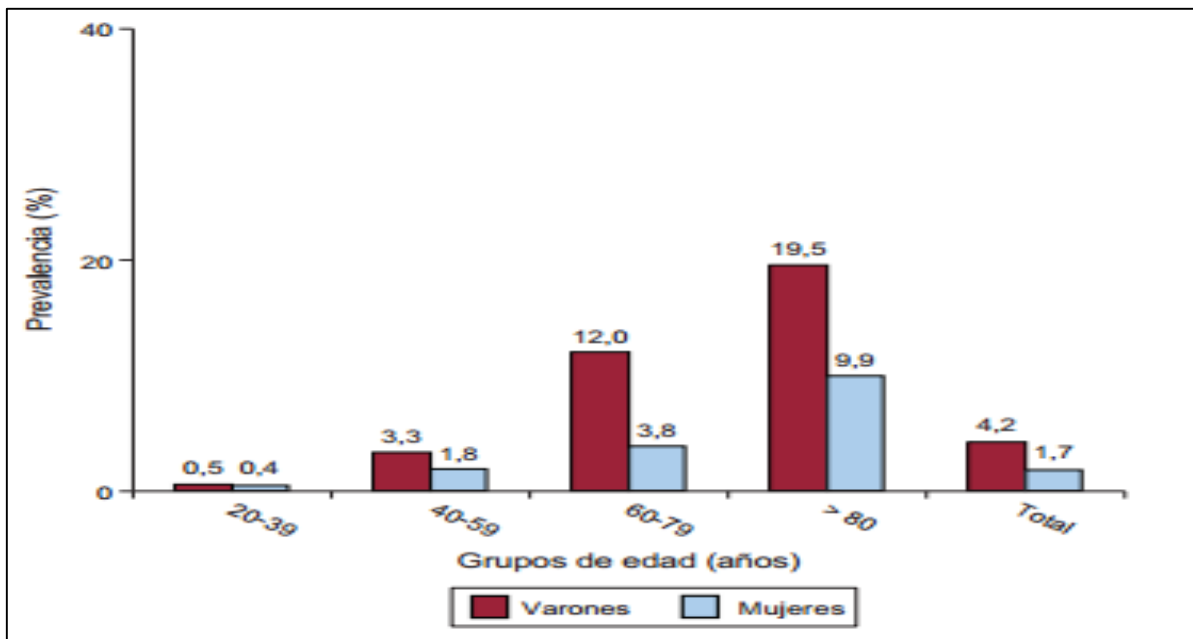


Figura 1: Prevalencia de infarto de miocardio según grupos etarios en Estados Unidos (2007-2010)

En España no se tienen datos de la prevalencia real de enfermedad coronaria. Solo un estudio de hace más de una década analizó la tasa de prevalencia de angina en la población general, y se obtuvo una estimación del 7,3 y del 7,7% de los varones y de las mujeres respectivamente⁶. A pesar de ello, se puede realizar una aproximación a través de la encuesta de población del Instituto Nacional de Estadística. En las últimas 2 encuestas, se hizo referencia explícita al infarto de miocardio, y se observaron unas estimaciones para cada grupo de edad inferiores a las de la población americana⁷. (Figura 2).

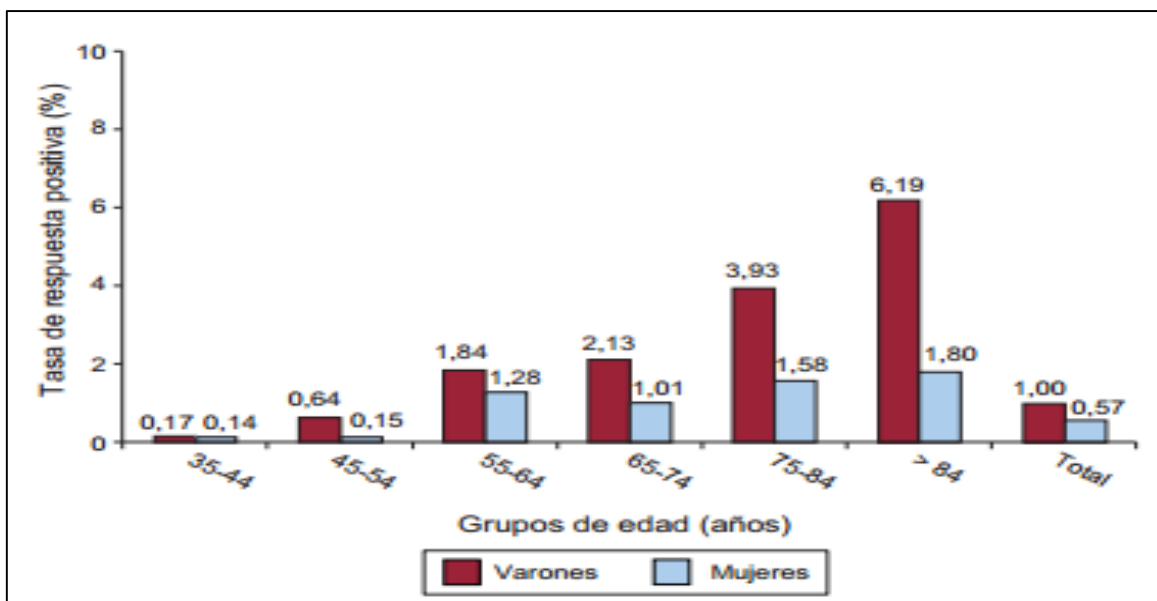


Figura 2: Tasa de respuestas positivas, según grupos etarios, a la pregunta sobre <antecedentes de infarto de miocardio en los últimos 12 meses> de la encuesta de población del Instituto Nacional de Estadística (2011-2012).

De las distintas formas de expresión de la enfermedad coronaria, el infarto agudo de miocardio constituye la presentación más dramática, ya que supone una causa muy importante de mortalidad, de incapacidad laboral en los casos no fatales y de gastos sanitarios en los países desarrollados.

En Europa la incidencia de síndrome coronario agudo (SCA) varía entre 90-132/100.000 habitantes/año, y concretamente, la incidencia de síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) es de entre 44-142/100.000 habitantes/año⁸. Resultados similares se han obtenido en EEUU, con una incidencia de SCACEST de 77/100.000 habitantes/año⁹. Se ha documentado un aumento relativo de la incidencia de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) en comparación con el SCACEST. Este cambio en la proporción relativa se ha atribuido a un descenso en la incidencia absoluta del SCACEST junto con un aumento o estabilización de la

tasa de SCASEST^{5, 10}. En todo caso, hay ciertas diferencias entre registros. Mientras que en el registro GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events) el 38% de los pacientes tenían SCACEST, en el segundo Euro Heart Survey, la tasa alcanzó el 47%¹¹.

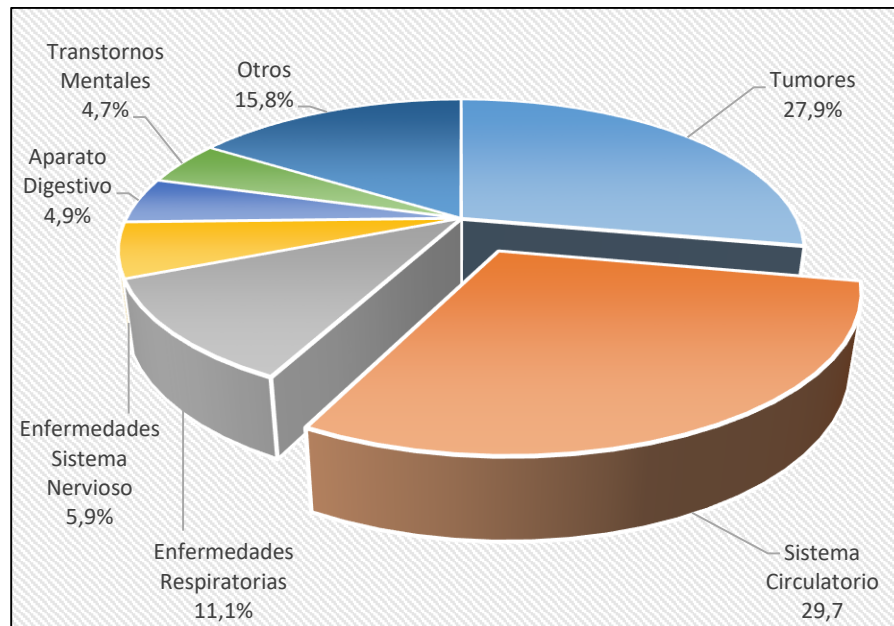


Figura 3: Número de defunciones según causa de muerte, España 2014

Por lo que respecta a España, las enfermedades cardiovasculares suponen la primera causa de mortalidad, responsables del 29,7% de las defunciones, con una tasa de 252,7 fallecidos por cada 100.000 habitantes (Figura 3). En el análisis por sexos, son la primera causa de mortalidad femenina (270,2 muertes por cada 100.000) y la segunda entre los varones (234,6). (Figura 4)

Dentro de las enfermedades cardiovasculares, la cardiopatía isquémica es la primera y segunda causa individual de muerte en hombres y mujeres, respectivamente, siendo la patología cerebrovascular la primera causa individual de muerte en las mujeres¹² (Figura 5).

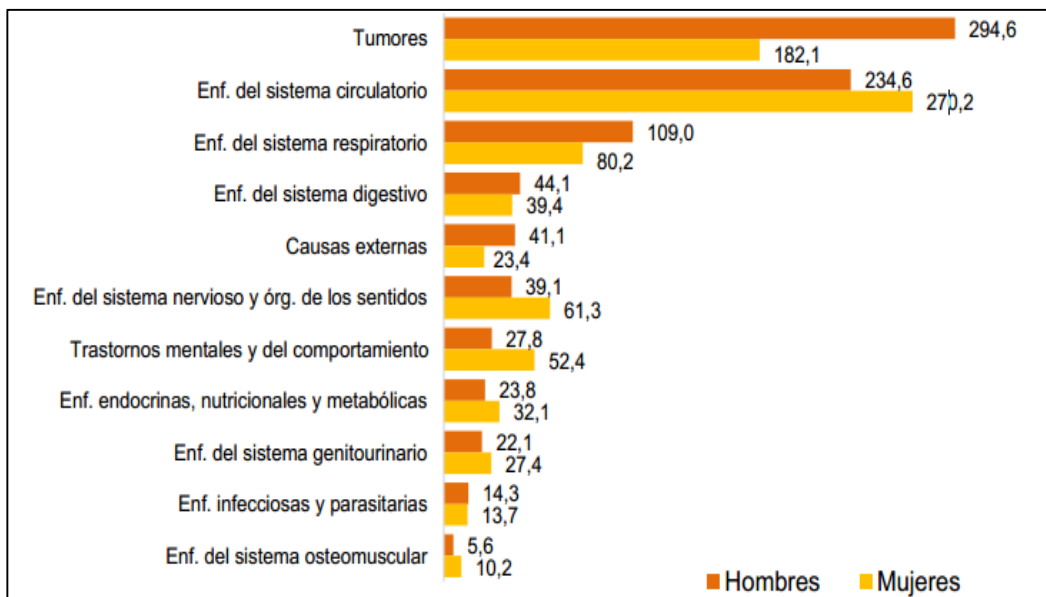


Figura 4: Tasas brutas de mortalidad por 100.000 habitantes en España según causa de muerte y sexo. Año 2014

Los registros más importantes para el estudio de la cardiopatía isquémica en España han sido: MONICA-Cataluña¹³, y REGICOR¹⁴. En el año 2008, la incidencia acumulada de IAM en individuos de 35 a 74 años en el registro REGICOR fue de 257 y 70 por 100.000 hombre y mujeres, respectivamente¹⁴.

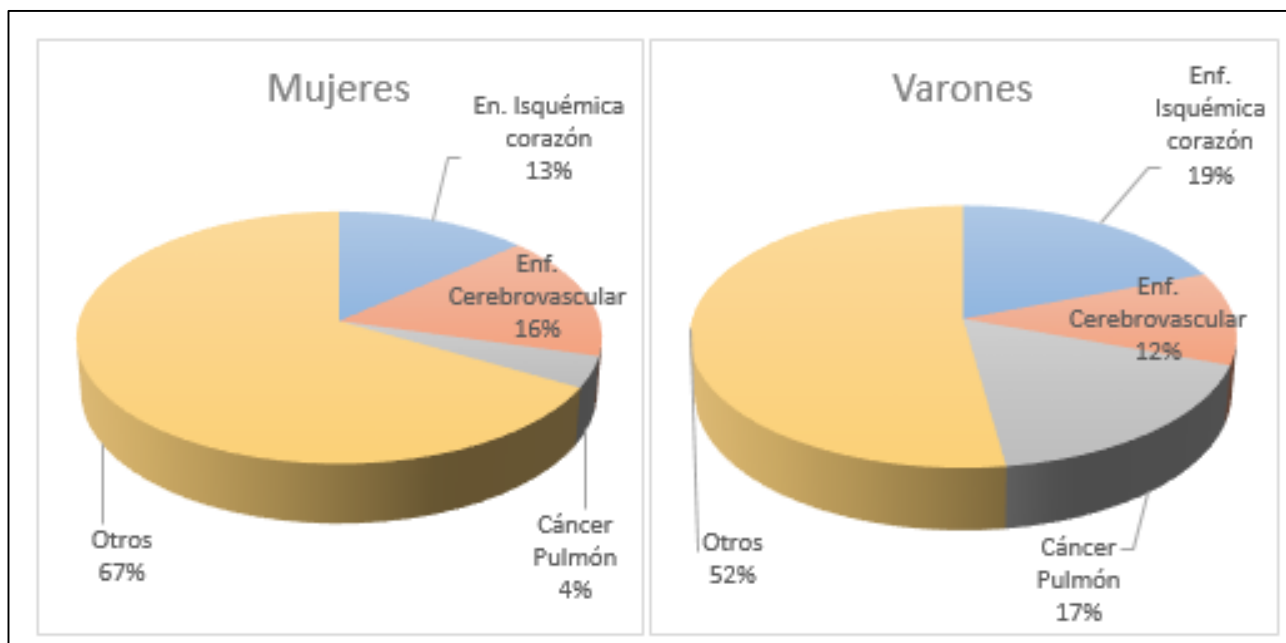


Figura 5: Número de defunciones según las causas de muerte más frecuentes. Año 2014.

La tasa de incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) ha permanecido relativamente estable en España durante las dos décadas previas al año 2000^{13, 15}, periodo en el cual se implanta la nueva definición del IAM¹⁶⁻¹⁸. Las altas hospitalarias por cardiopatía isquémica crecieron de 31.032 en 1977 a las 152.190 en 2004. Desde 2004 hasta 2010 se ha estabilizado, habiendo una ligera tendencia al descenso, siendo de 129.944 en el año 2010¹² (Figura 6).

Este crecimiento probablemente se deba a varios factores: implementación de la nueva definición de IAM^{18, 19}; mejoría en la supervivencia del IAM, lo cual supone un mayor número de reingresos²⁰⁻²²; y el incremento de la población de edad avanzada¹². Desde el 2004 se observa una tendencia a la estabilización e incluso una ligera disminución debida al progresivo envejecimiento con el consiguiente aumento de la mortalidad de las primeras

cohortes de supervivientes a los episodios iniciales de cardiopatía isquémica de los años 70 y 80.

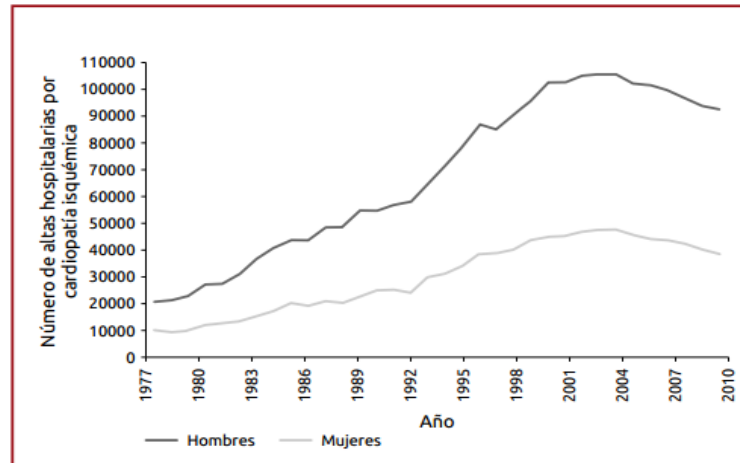


Figura 6: Número de casos hospitalizados de infarto agudo de miocardio en el periodo 1970-2010 por sexo según el Instituto Nacional de Estadística

Según el British Heart Foundation en 2010 el gasto debido a enfermedades cardiovasculares suponía en Europa el 10% del total de los costes de salud, llegando a los 112 billones de euros. En cuanto al gasto específico por SCA, representa un 2% del total del gasto sanitario, 25 billones de euros. Este gasto se incrementó un 2% entre 2006 y 2010²³.

Por lo que respecta a España, se ha cuantificado que los costes médicos directos durante el primer año del diagnóstico de SCA son de 1 billón de euros²⁴. Se estima un mayor gasto sanitario por SCA en los próximos años en España debido a que los datos apuntan a un aumento del número de casos de SCA entre los años 2013 y 2049²¹. La razón de este incremento es el envejecimiento progresivo de la población que se estima en este periodo de tiempo¹².

La tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica ha descendido en las últimas cuatro décadas en los países desarrollados^{7, 25}. En Estados Unidos se ha estimado una reducción de la mortalidad por cardiopatía isquémica desde los años setenta de un 63% en varones (de 331 a 121/100.000) y un 60% en mujeres (de 166 a 67/100.000)⁵. En Europa se ha reducido un 32% en varones (de 146 a 100.000) y un 30% en mujeres (de 64 a 45/100.000)²⁶.

Aproximadamente un 50% del descenso de la mortalidad por cardiopatía isquémica puede explicarse por las mejoras en el tratamiento, tanto en las medidas de prevención secundaria como en el manejo en la fase aguda de los SCA, el tratamiento para la insuficiencia cardíaca y la revascularización de la cardiopatía isquémica crónica. El 50% restante se ha atribuido a un mejor control de los factores de riesgo de la población general, como la reducción del colesterol total (24%), la presión arterial sistólica (20%), el tabaquismo (12%) y el sedentarismo (5%)²⁷.

En España se ha observado un descenso de la mortalidad por enfermedad coronaria, ajustada por edad, de un 40% de 1988 a 2005²⁸. Recientemente se ha realizado una estimación de la evolución de la tasa de mortalidad por infarto de miocardio y se la ha comparado con la de Estados Unidos, observando un descenso relativo más acusado en ese país que en España²⁹, de manera que la tasa de mortalidad esperada sería inferior en Estados Unidos a partir de 2008 en varones y de 2012 en mujeres.

Dentro de las mejoras en el manejo del SCA que han permitido esta reducción de la mortalidad se encuentra la instauración de redes asistenciales

dentro las diferentes comunidades para la realización de tratamiento de reperfusión a la mayor cantidad de pacientes con indicación del mismo. En estas redes, en base a la evidencia científica, se ha potenciado el empleo de la angioplastia primaria como tratamiento de reperfusión de elección. En España estos planes se han denominado, generalmente, “Código Infarto”. Los objetivos declarados de estos protocolos es disminuir la mortalidad y morbilidad de los pacientes que sufren un SCACEST tratando el mayor número de pacientes; optimizar el tratamiento de reperfusión, impulsando como tratamiento de elección la angioplastia primaria; y la elaboración de registros que permitan evaluar el proceso asistencial para futuras mejoras.

Dentro de los documentos del Código Infarto se establecen las medidas colaterales a la técnica de reperfusión seleccionada. Un apartado importante de estas medidas es la medicación antiagregante que el paciente debe recibir con el primer contacto médico. Se establece para cada tipo de paciente, de acuerdo con las guías de práctica clínica³⁰⁻³², el fármaco antiagregante a administrar en cada caso.

Las actuales guías de práctica clínica recomiendan 12 meses de doble terapia antiagregante con ácido acetilsalicílico y un inhibidor del difosfato de adenosina para pacientes con SCA sin un riesgo hemorrágico elevado. Para aquellos con SCA con un riesgo hemorrágico elevado se recomienda aspirina más copidogrel o ticagrelor durante 6 meses según la escala PRECISE-DAPT³²⁻³⁴. El único inhibidor del difosfato de adenosina disponible recomendado hasta hace relativamente poco era el clopidogrel. Actualmente disponemos de dos nuevos inhibidores del receptor P2Y12 que han demostrado una inhibición

plaquetaria mayor y más rápida que la del clopidogrel, prasugrel desde 2009 y ticagrelor desde 2011^{35, 36}. Las guías europeas de práctica clínica en SCA con y sin elevación del ST establecen el uso de forma preferente del prasugrel y ticagrelor sobre el clopidogrel^{32, 33}. Pese a estas recomendaciones, hoy se constata una clara infrautilización de los nuevos antiagregantes orales, además de una irregular distribución geográfica de su prescripción.

Un conocimiento del grado de incumplimiento de nuestros protocolos de antiagregación, así como las causas de este y la fase de actuación médica en la que tiene lugar, nos proporcionará una visión de la situación actual en nuestro entorno y por lo tanto qué medidas de actuación debemos llevar a cabo para afrontar el problema.

Un análisis de los eventos relacionados con el uso de los distintos antiagregantes en pacientes no seleccionados, nos proporcionará un conocimiento más preciso de la situación real con la que estos eventos tienen lugar en la práctica clínica diaria, a diferencia de los grandes estudios donde suele haber una importante selección de los pacientes.

La disposición de estos datos de incumplimiento, junto con el análisis de los eventos que ello conlleva puede contribuir a continuar avanzando en la reducción de la morbimortalidad en el síndrome coronario agudo, concretamente en el SCACEST por ser la población estudiada en este caso.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La doble antiagregación es uno de los pilares del tratamiento del SCACEST y es donde se han producido más cambios. Disponemos de nuevos antiagregantes más potentes y de acción más rápida que el clopidogrel, y salvo contraindicaciones, son los recomendados por las guías de práctica clínica.

Existe una clara evidencia de la reducción de las complicaciones isquémicas con los nuevos antiagregantes, especialmente reducción del infarto agudo de miocardio con prasugrel y de infarto y muerte con ticagrelor.

Pese a las evidencias científicas existen varias circunstancias a destacar, cuya corrección podría contribuir a seguir mejorando en el pronóstico de los pacientes con SCACEST:

- Se ha constatado una clara infrautilización de los nuevos antiagregantes orales con relación a las recomendaciones de las guías de práctica clínica.
- No conocemos el grado de infrautilización en nuestro entorno, y su conocimiento es aún más interesante en estos momentos, después de la instauración de protocolos comunes de antiagregación con tal de mejorar el cumplimiento de las guías de práctica clínica y así minimizar la variabilidad interprofesional.
- No conocemos el porcentaje de pacientes que presentan contraindicaciones para el uso de estos antiagregantes en nuestro entorno.

Todas estas circunstancias nos impulsaron a plantear el siguiente trabajo.

II- HIPÓTESIS DE TRABAJO

HIPÓTESIS DE TRABAJO

El análisis de una cohorte consecutiva de pacientes incluidos en un plan código infarto, puede ofrecer datos reales del empleo de fármacos antiagregantes en lo referente a sus contraindicaciones, cumplimiento de las recomendaciones internacionales y complicaciones y pronóstico asociado al mismo.

El conocimiento de estos datos puede ayudar a la mejora en la asistencia y el pronóstico de los pacientes con infarto agudo de miocardio.

III- OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Analizar el cumplimiento del protocolo local de antiagregación oral del plan Código Infarto, acorde con las guías de práctica clínica en cada una de las fases del mismo.
2. Analizar las causas de las desviaciones en el cumplimiento del protocolo de antiagregación.
3. Analizar las tasas de eventos al año en función del tratamiento antiagregante recibido.
4. Analizar los condicionantes de incumplimiento del protocolo de antiagregación oral establecido.

IV- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. SÍNDROME CORONARIO AGUDO DENTRO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

Probablemente la primera descripción de dolor torácico de origen isquémico fue la formulada hace aproximadamente 4000 años en el antiguo Egipto en el *Ebers Papyrus*, “si usted examina a un hombre por dolor torácico y tiene dolor en los brazos... es la muerte que amenaza”³⁷. Sin embargo la primera descripción clínicamente aceptada de angina es la formulada por William Heberden’s en su artículo publicado en 1772³⁸. Y es en 1889 cuando Ludwig Hektoen demuestra que el infarto de miocardio es consecuencia de trombosis coronaria³⁹. Los rusos Obrastzof y Straschesko describen en 1910 los casos de 5 pacientes que presentan clínica de dolor torácico compatible con infarto de miocardio, lo cual fue confirmado mediante autopsias⁴⁰.

El término de síndrome coronario agudo tal y como lo conocemos hoy en día fue introducido en 1985 por Fuster para diferenciar los eventos fisiopatológicos que distinguen la angina inestable y el infarto de miocardio de la enfermedad coronaria estable⁴¹. El síndrome coronario agudo es la presentación aguda de la cardiopatía isquémica, y engloba 2 entidades bien diferenciadas³².

33:

- **Síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST):**

Pacientes con dolor torácico agudo y elevación persistente (> 20 minutos) del segmento ST. La mayoría de estos pacientes desarrollará en último término un IAM transmural. Esta situación generalmente refleja una oclusión coronaria

aguda total. El principal objetivo en estos pacientes es realizar una reperfusión rápida, completa, y persistente mediante angioplastia primaria o tratamiento fibrinolítico.

- **Síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST):**

Pacientes con dolor torácico agudo, pero sin elevación persistente del segmento ST. Dentro de los cambios en ECG que pueden aparecer en estos pacientes se incluyen la elevación transitoria del segmento ST, depresión transitoria o persistente del ST, inversión de las ondas T, ondas T planas, pseudonormalización de las ondas T o ausencia de cambios en el ECG. Dentro del diagnóstico de SCA sin elevación del ST, dependiendo del resultado de la determinación de marcadores de daño miocárdico (necrosis del miocardio), se clasifica en infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) o angina inestable. La estrategia inicial en estos pacientes es aliviar la isquemia y los síntomas, monitorizar al paciente con ECG seriados y repetir las determinaciones de los marcadores de necrosis miocárdica.

La diferenciación entre angina inestable e infarto de miocardio ha ido cambiando con el tiempo desde su definición clásica por la World Health Federation en 1971⁴² y su readaptación por una guía clínica en 1979⁴³ hasta la actual⁴⁴. En el año 2000 el Primer Grupo de Trabajo Global sobre Infarto de miocardio (IM) presentó una nueva definición del IM, que implicaba que cualquier necrosis en el ámbito de la isquemia miocárdica debería clasificarse de IM¹⁶. El Segundo Grupo de Trabajo Global sobre el IM dio como resultado el Documento de Consenso sobre la Definición Universal del Infarto de Miocardio en 2007, que

resaltaba los distintos trastornos que pueden desencadenar un IM⁴⁵. Finalmente, en el 2012 se presenta la Tercera definición universal del infarto de miocardio⁴⁴, fruto del Tercer Grupo de Trabajo Global sobre IM, ante el desarrollo de técnicas cada vez más sensibles para la detección de marcadores de necrosis miocárdica. En este último trabajo se reconoce que se pueden detectar cantidades muy pequeñas de necrosis o lesión miocárdica mediante marcadores bioquímicos y por técnicas de imagen.

En la nueva definición de infarto, cualquiera de los siguientes criterios cumple el criterio de IAM, siempre que haya un contexto clínico coherente con isquemia miocárdica aguda:

1. Detección de un aumento o descenso de los valores de biomarcadores cardíacos con, al menos, un valor por encima del percentil 99 del límite de referencia superior y con, al menos, uno de los siguientes: síntomas de isquemia; nuevos cambios del segmento ST-T o nuevo bloqueo de rama izquierda (BRIHH); aparición de ondas Q patológicas en el electrocardiograma (ECG), pruebas por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared; identificación de un trombo intracoronario en la angiografía o la autopsia.
2. Muerte cardíaca con síntomas de isquemia miocárdica y nuevas alteraciones isquémicas en ECG o nuevo BRIHH, que se produjo antes de determinar biomarcadores cardíacos.

3. Se define IM relacionado con intervencionismo coronario como la elevación de cTn (> 5 veces el percentil 99 del límite de referencia superior) en pacientes con valores basales normales, o un aumento del 20% si los valores son elevados y estables o descienden. Además, se necesita: síntomas, cambios en ECG, angiografía coherente con complicación del procedimiento, o demostración por imagen de nueva pérdida de miocardio o alteraciones del movimiento de la pared.
4. La trombosis del stent asociada a IM, se detecta en la angiografía coronaria o la autopsia en el contexto de isquemia miocárdica y con un aumento de los biomarcadores cardíacos con cualquier valor por encima del percentil 99 del límite de referencia superior.
5. IM relacionado con la cirugía de revascularización coronaria: elevación de biomarcadores cardíacos (> 10 veces el percentil 99 del límite de referencia superior) en pacientes con valores basales normales. Además, se debe considerar diagnóstico de IM la aparición de onda Q, alteraciones regionales en el movimiento de la pared, pérdida de miocardio viable en pruebas de imagen, o angiografía con oclusión de la coronaria nativa o del injerto.

Como en otras ediciones, la tercera definición del IM también establece los criterios de infarto de miocardio previo; cualquiera de los siguientes se ajusta al diagnóstico:

1. Ondas Q patológicas con o sin síntomas en ausencia de causas no isquémicas

2. Pruebas por imagen de pérdida de miocardio viable, en ausencia de causas no isquémicas.
3. Hallazgos patológicos de IM previo.

El síntoma principal que pone en marcha la cascada diagnóstica es la aparición de dolor torácico típico, pero la clasificación de los pacientes en los 2 grandes grupos descritos se basa como hemos visto en los hallazgos del ECG, y posteriormente en los marcadores de daño miocárdico.

2. SCACEST DENTRO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO.

Nos referimos al paciente con SCACEST como aquel que presenta síntomas de isquemia y elevación persistente del segmento ST o bloqueo de rama izquierda de nueva aparición en el electrocardiograma, presentando la gran mayoría de ellos una elevación de marcadores de daño miocárdico³².

Como ya hemos mencionado, la mortalidad por enfermedad coronaria es la causa individual más frecuente de mortalidad en todo el mundo, correspondiendo a un 13,2% de todas las muertes⁴. Mientras la tasa de incidencia de IAMCEST ha ido disminuyendo en los últimos años, de 121 a 77/100.000/año entre los años 1997 y 2005, la tasa de incidencia de IAM sin elevación del ST fue aumentando de 126 a 132/100.000/año⁹. En cuanto a la mortalidad aguda y a largo plazo los estudios señalan un descenso en los últimos años. En un estudio realizado en EEUU publicado en 2011 la mortalidad intra-

hospitalaria, a los 30 días y al cabo de año de haber sufrido el IAMCEST, había pasado de 11,1 a 9,7%; de 13,2 a 11,4%; y de 10,6 a 8,4% respectivamente, entre los años 1997 y 2005⁹. Un descenso similar e incluso más pronunciado se ha registrado en estudios europeos⁴⁶.

Las razones de este descenso de la mortalidad están ligadas con el aumento de la terapia de reperfusión, la generalización del intervencionismo coronario percutáneo (ICP), la mejora del tratamiento con doble terapia de antiagregación, la mejora del cumplimiento de los tratamientos de prevención secundaria y con la implementación de las guías clínicas^{9, 11, 46}. A pesar de esta disminución de la mortalidad la tasa de morbimortalidad que rodea a estos pacientes sigue siendo elevada⁴⁷.

Importancia de un diagnóstico y reperfusión precoz

Un diagnóstico precoz es clave para conseguir un mayor éxito en el manejo del SCACEST. La primera prueba complementaria fundamental es el electrocardiograma (ECG) que debe hacerse lo antes posible en todo aquel paciente con clínica de sospecha. El hallazgo típico es una elevación del segmento ST, que se mide en el punto J en 2 derivaciones contiguas, y debe ser $\geq 0,25$ mV en varones menores de 40 años de edad, $\geq 0,2$ mV en varones de más de 40 años, o $\geq 0,15$ mV en mujeres en las derivaciones V2-V3 o $\geq 0,1$ mV en otras derivaciones (siempre en ausencia de hipertrofia del VI o bloqueo de rama)^{44, 48}.

Existen determinados casos en los que el diagnóstico mediante ECG puede conllevar más dificultades:

- Durante el ritmo de marcapasos ventricular es difícil interpretar los cambios en el segmento ST.
- Bloqueo de rama del haz de His. Existen algunos algoritmos diagnósticos durante el bloqueo de rama⁴⁹⁻⁵¹.
- Infarto de miocardio posterior aislado. Suele haber depresión del ST en las derivaciones V1-V3. Debe tratarse como un infarto agudo con elevación del segmento ST (IAMCEST) y se debe realizar un ECG con derivaciones adicionales posteriores (V7-V9).
- Hay pacientes que cursan sin ECG diagnóstico. Se trata de pacientes a los que se les evalúa de forma muy precoz, en lo que aún no se ha establecido el ascenso del segmento ST. En tal caso se debe monitorizar el ECG, y buscar otros signos más precoces como son las ondas T hiperagudas, que pueden preceder al ascenso del ST. Existen algunas localizaciones de oclusión coronaria que cursan en ocasiones con pocas alteraciones electrocardiográficas, como es la arteria circunfleja, o la oclusión de un injerto venoso^{52, 53}.
- Presencia de depresión del ST en ≥ 8 derivaciones y elevación del ST en aVR y o V1: esta combinación sugiere isquemia debido a obstrucción de la coronaria izquierda principal (tronco o arteria descendente anterior proximal) o multivaso⁵⁴.

Hay que evitar retrasos en estos pacientes para poder iniciar el tratamiento, especialmente un tratamiento de reperfusión, ya que es esencial de

cara a los resultados. Debido a su gran importancia, los retrasos durante la asistencia a los pacientes con SCACEST deberían ser registrados en todos los hospitales, para asegurar el cumplimiento de estos indicadores de calidad asistencial. Los retrasos que se suelen monitorizar son los siguientes:

- Retrasos del paciente: desde el inicio de los síntomas hasta el primer contacto médico.
- Retraso entre el primer contacto médico y el diagnóstico: el objetivo debe ser realizar un ECG antes de los 10 minutos.
- Retraso entre el primer contacto médico y la terapia de reperfusión: se trata de un indicador de calidad asistencial y un predictor de resultados clínico. En pacientes que se atienden en un hospital sin ICP o de forma extrahospitalaria por un equipo de emergencias médicas, en las primeras 12 horas tras el inicio de los síntomas, se debe estimar el tiempo que se tardaría en realizar una reperfusión mediante ICP (paso de guía a través de la lesión responsable). Si se estima que ese tiempo será inferior o igual a 120 minutos (indicador de calidad < 90 minutos), está recomendada la ICP primaria. Si por el contrario ese tiempo estimado es superior a 120 minutos, se debe administrar fibrinólisis lo antes posible (en menos de 10 minutos). En pacientes atendidos en un hospital con posibilidad de realizar ICP el límite de tiempo para la reperfusión (paso de guía a través de la lesión responsable) se ha establecido en 60 minutos³².
- El retraso más importante es el medido desde el inicio de los síntomas hasta la terapia de reperfusión, ya que refleja el tiempo de isquemia total.

El servicio de ambulancias desarrolla un papel fundamental en el manejo del paciente con IAM ya que se trata de un lugar donde se suele producir el diagnóstico inicial, la selección y el tratamiento. El diagnóstico pre-hospitalario, la selección y el tratamiento de urgencias inicial se ha demostrado que se asocian a un mayor uso de las terapias de reperfusión, reducción de los retrasos y mejora de los resultados clínicos⁵⁵. Debido a esto el tratamiento adecuado del IAMCEST debe apoyarse sobre un adecuado sistema de redes entre hospitales conectados por un servicio eficiente de ambulancias^{56, 57}.

3. ATERTROMBOSIS EN EL SCA. IMPORTANCIA DE LA PLAQUETA EN EL SCA Y ESPECÍFICAMENTE EN EL SCACEST.

Las diferentes manifestaciones del síndrome coronario agudo (SCA) son un conjunto de entidades, que generalmente son debidas a la obstrucción parcial o total de una arteria coronaria por un trombo provocado por la rotura o erosión de una placa aterosclerótica. La base fisiopatológica es la complicación de una placa de ateroma ya existente en la arteria que desencadena los mecanismos de adhesión, activación y agregación plaquetaria, y activación de la cascada de la coagulación, con la consiguiente formación de un trombo que provocará diferentes grados de obstrucción del flujo coronario. Según la magnitud de la obstrucción se presentará como angina inestable, infarto agudo de miocardio sin elevación del ST o infarto agudo de miocardio con elevación del ST^{58, 59}.

La aterosclerosis es un término compuesto que involucra, por una parte, la ateromatosis, que se define como la acumulación focal de lípidos intracelulares y extracelulares, formación de células espumosas y la presencia de reacción

inflamatoria; y por otra parte la esclerosis es el endurecimiento de la pared arterial, que se caracteriza por el aumento de miocitos y más tardíamente por calcificación e infiltración inflamatoria. La aterosclerosis es una enfermedad difusa, con lesiones heterogéneas, en donde la composición es más importante que el tamaño, y es multifactorial⁶⁰.

Fases de la aterotrombosis

La aterosclerosis es un proceso de origen multifactorial que involucra al sistema vascular, inmunológico, endocrino-metabólico, con manifestaciones locales y sistémicas. Se trata de un proceso que se inicia desde la infancia, e incluso desde la vida prenatal⁶¹, y el desarrollo de la verdadera lesión (placa fibrolipídica) puede llevar décadas. Pocas enfermedades presentan un período de desarrollo tan prolongado. A continuación, se explican las fases de evolución de la aterosclerosis.

- Acumulación de lípido extracelular:

Tras el inicio de la dieta rica en colesterol y grasas saturadas, se produce una acumulación de pequeñas partículas lipoprotéicas en la íntima, que se unen a los proteoglicanos. Esta unión hace que sean más proclives a la oxidación y otras modificaciones químicas que se cree están implicadas en la patogenia de la aterosclerosis. Algunos estudios sugieren un aumento de la permeabilidad de la capa endotelial con predilección por las lipoproteínas de baja densidad⁶². Estas alteraciones son secundarias y entran dentro del proceso denominado disfunción endotelial⁶³. El endotelio en su normal funcionamiento produce moléculas que contribuyen a la homeostasis y a la hemostasis vascular mediante

la regulación de la vasodilatación arterial, la inflamación, la proliferación celular, y la modulación de la trombosis-fibrinólisis. Cuando hay disfunción del endotelio disminuye la disponibilidad de vasodilatadores, cuyo máximo representante es el óxido nítrico, produciendo una alteración del equilibrio homeostático a favor de los vasoconstrictores proaterogénicos y protrombóticos⁵⁹.

- **Infiltración leucocitaria:**

En las primeras fases de la lesión se produce también la llegada de leucocitos atraídos por las citocinas producidas por las lipoproteínas modificadas (oxidación y glucación). Los leucocitos se adhieren al endotelio y penetran a través de las uniones de las células endoteliales o incluso penetran a través de ellas para llegar a la íntima. Aquí comenzarán a acumular lípidos y se convertirán en células espumosas⁶⁴. No solo migran monocitos, también lo hacen linfocitos T. La adhesión de los monocitos y de los linfocitos T al endotelio está regulada por moléculas de adherencia leucocitaria que se encuentran en la superficie de las células endoteliales, tales como las VCAM-1 o CD106⁶⁵.

Una vez adheridos los leucocitos reciben una señal para atravesar la capa de endotelio y así penetrar en la pared arterial, estas señales se denominan quimiocinas^{66, 67}. Un ejemplo es la MCP-1, una quimiocina producida por el endotelio en respuesta a las lipoproteínas oxidadas y otros estímulos.

- **Formación de células espumosas**

Una vez los monocitos alcanzan la íntima de la arteria, pueden acumular lípidos y así convertirse en células espumosas (macrófagos cargados de lípidos).

Estas células no utilizan el clásico receptor de LDL para su captación, utilizan otros receptores conocidos como receptores limpiadores que intervienen en la captación excesiva de lípidos que caracteriza a las células espumosas, las cuales se unen a las lipoproteínas modificadas en vez de a las originales^{68, 69}.

En este punto del desarrollo del ateroma naciente, la lesión consiste fundamentalmente en macrófagos llenos de lípidos. Nos encontramos ante estrías grasas donde aún no hay fibrosis, ni trombosis ni calcificación, que son las características de los ateromas complejos. Este punto de la evolución aún es reversible.

- **Evolución del ateroma**

a) Mecanismos de la inflamación de la aterogenia: Inmunidad innata y adaptativa:

Las células espumosas no solo son un reservorio para los lípidos, actúan como mediadores proinflamatorios al sintetizar citocinas y quimiocinas. Estos mediadores de la inflamación pueden fomentar la respuesta inflamatoria de la placa, contribuyendo de esta forma a la progresión de las lesiones^{70, 71}. Cuando se habla de inmunidad innata se refiere a este tipo de amplificación de la respuesta inflamatoria, sin necesidad de un estímulo por un antígeno. Además, hay pruebas de que también puede participar la inmunidad adaptativa en la formación de la placa, con presencia de linfocitos T, que son una minoría entre los leucocitos^{72, 73}.

b) Emigración y proliferación de las células musculares lisas:

En la evolución hacia placas de ateroma complejas intervienen también las células musculares lisas, siendo distintas las células que se encuentran en la íntima de un ateroma que las presentes en la túnica media de una arteria normal⁷⁴. Se cree que estas células musculares llegan a la íntima por migración desde la túnica media debido a las quimiocinas secretadas por los macrófagos activados en la placa de ateroma^{75, 76}.

Las células musculares lisas son las encargadas de la síntesis de los componentes que forman la matriz extracelular de la placa de ateroma. Esta matriz corresponde a la mayor parte del volumen de la placa, y está formada por colágenos intersticiales y proteoglicanos, pudiendo contener en ocasiones fibras de elastina. De esta forma la estría adiposa evoluciona hacia una lesión fibroadiposa.

Además de la proliferación de las células musculares lisas, la muerte de éstas puede contribuir a las complicaciones de la placa aterosclerótica⁷⁷. Se trata de procesos de apoptosis que podrían producirse en respuesta a citocinas inflamatorias^{78, 79}.

c) Mineralización de la placa:

En la evolución de la placa de ateroma a menudo se forman sobre ella áreas de calcificación. Esta calcificación comparte muchos mecanismos relacionados con la formación del hueso^{80, 81}.

Por tanto, hasta aquí se ha formado una cápsula fibrosa, que puede estar calcificada externamente, que rodea un núcleo central rico en lípidos y en el que también puede haber células muertas y sus restos.

- **Complicación de la placa de ateroma**

Las fases de evolución de la placa de ateroma que se han expuesto anteriormente pueden durar varias décadas. El crecimiento y complicación de la placa puede conllevar las siguientes implicaciones clínicas:

- Estenosis arterial: el crecimiento de la placa puede progresar hasta provocar limitaciones en el flujo a través de la arteria. Cuando la estenosis supera el 60% del lumen de la arteria puede haber limitaciones en el flujo cuando aumenta la demanda. Este tipo de evolución puede producir angina de pecho.
- Rotura o erosión de la placa: esta es la complicación que origina la gran mayoría de los síndromes coronarios agudos (angina inestable, y el infarto agudo de miocardio con y sin elevación del ST)⁸². Entorno a dos terceras partes de los infartos agudos de miocardio son debidos a la fractura de la cobertura fibrosa; mientras que la erosión superficial de la placa es responsable del 25% de los IAM^{83, 84}.

Muchos infartos no se deben a estenosis de alto grado, sino a lesiones que no limitan el flujo a través de la arteria, y esta es la razón por la que en muchas ocasiones no se precede el IAM de clínica de angina de esfuerzo⁸⁵. Aunque las estenosis de mayor grado tienen una mayor probabilidad individual

de sufrir una complicación y provocar un IAM, las estenosis no críticas acaban provocando más IAM debido a que son mucho más frecuentes.

Existen varias características que intervienen en la complicación de una placa de ateroma, y que definen lo que se la denominada placa aterosclerótica vulnerable. 1) por una parte el adelgazamiento de la cobertura fibrosa de la placa, debido a la disminución de la síntesis del colágeno y a un aumento de su degradación⁸⁶; 2) Otra característica de la placa vulnerable es la ausencia relativa de células musculares lisas. Su disminución podría debilitar la capa fibrosa ya que son las encargadas de la síntesis del colágeno⁸⁷; 3) la tercera característica de la placa vulnerable es la gran acumulación de macrófagos y lípidos. Producen un aumento de la fuerza biomecánica en el lugar de la lesión. Además los macrófagos son los que producen las enzimas que degradan la matriz y que regulan la apoptosis de las células musculares lisas⁸⁸.

No todas las roturas de las placas de ateroma producen un SCA, se cree que la mayoría de las roturas de la placa no producen episodios de SCA clínicamente evidentes. Es probable que las roturas repetidas de las placas y su posterior cicatrización contribuyan a la evolución de las lesiones y en su crecimiento⁸⁴.

Importancia de la plaqueta:

Las plaquetas son un elemento clave en la trombogénesis, tanto por la interacción entre ellas, como con la trombina y con los factores de la coagulación. Al romperse una placa de ateroma queda expuesta la matriz subendotelial y tienen lugar los siguientes procesos:

- Adhesión: las plaquetas, a través de la glicoproteína Ib-IX se adhieren al colágeno y al factor de Von Willebrand (FvW) y se forma una capa que fomenta la síntesis de trombina y por consiguiente la formación de fibrina^{89, 90}.
- Activación: como resultado de la adherencia de las plaquetas al colágeno y al FvW se inicia un proceso a través de vías de señalización con diversos agonistas plaquetarios que dan lugar a su activación. Estas vías inducen la síntesis de tromboxano A₂ (dependiente de ciclooxigenasa-1) y la liberación de ADP, que acaban activando las plaquetas. El ADP interactúa con una familia de receptores en la membrana plaquetaria, y el más importante entre ellos es el P₂Y₁₂^{91, 92}.
- Agregación: consiste en la unión de las plaquetas entre sí para formar agregados, a través del complejo GP IIb/IIIa. Una vez activadas las plaquetas, el GP IIb/IIIa sufre una transformación que aumenta su afinidad por el fibrinógeno y el FvW, que son sus ligandos⁹³.

Las plaquetas una vez activadas fomentan el inicio de la cascada de la coagulación, mediante la expresión de un fosfolípido (fosfatidilo serina) que soporta el ensamblaje de los complejos del factor de coagulación. De manera que aumenta la síntesis de trombina y por consiguiente de fibrina. La trombina a la vez que convierte fibrinógeno en fibrina también aumenta la adhesión y activación de más plaquetas y de esta manera aumenta el tamaño del trombo. Las plaquetas además liberan factor V, factor XI, fibrinógeno y factor XIII. De esta manera se produce una activación coordinada de las plaquetas y la coagulación.

Manifestaciones clínicas de la aterotrombosis coronaria

En la mayoría de ocasiones la base fisiopatológica del síndrome coronario agudo es la rotura o erosión de la placa de ateroma que expone las sustancias aterógenas que inician la formación de un trombo en esta localización. Como ya se ha mencionado, esta rotura de la placa desencadena los procesos de adhesión, activación y agregación plaquetaria, a la vez que también se inicia la activación de la cascada de coagulación. Todo ello lleva a la formación de un trombo que puede provocar distintos grados de obstrucción al flujo coronario. La severidad de esta obstrucción, asociado al vasoespasmó y a otros condicionantes^{94, 95}, determinarán la presentación clínica de los diferentes síndromes coronarios agudos⁹⁶, pudiendo presentarse como angina inestable o como infarto agudo de miocardio con o sin elevación del ST.

- Angina inestable: cuando es debida a rotura de una placa de ateroma se trata de una trombosis coronaria parcial. La diferencia con el IAMSEST es que en la angina inestable no hay aumento de los marcadores de daño miocárdico (CK-MB o troponina).
- Infarto agudo de miocardio sin elevación del ST: cuando es debido a rotura de una placa de ateroma, se trata de una trombosis parcial, con presencia de marcadores de daño miocárdico (CK-MB o troponina).
- Infarto agudo de miocardio con elevación del ST: la mayoría son debido a una rotura de una placa de ateroma, y en este caso se trata de una oclusión trombótica completa.

4. FÁRMACOS ANTIAGREGANTES.

4.1 INICIOS CON EL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO.

Aunque la aspirina pura sólo se ha fabricado y comercializado desde 1899, el uso de su principio activo se remonta a la historia antigua. Medicamentos hechos de sauce y otras plantas ricas en salicilato aparecen en papiros de farmacología faraónica egipcia⁹⁷ que pertenecen al segundo milenio a.C. Posteriormente Hipócrates y Galeno, junto con otros autores siguieron haciendo referencia a los efectos medicinales del sauce blanco.

Cientos de años más tarde, en 1763, el reverendo de la iglesia de Inglaterra Edward Stone, publica un informe en la Royal Society donde describe el poder terapéutico del extracto de corteza de sauce para curar el “ague”, una enfermedad con síntomas como fiebre, dolor y fatiga, que hace referencia principalmente a la malaria⁹⁸.

En 1928, Un profesor de Farmacia en la Universidad de Múnich, Johann Buchner, aísla el principio activo de la corteza de sauce, al que puso el nombre de Salicina. En 1938, Raffaele Piria, obtuvo ácido salicílico en estado puro. Ya en 1853 el químico francés Chasles Frederic Gerhardt neutralizó el ácido salicílico con sodio y acetilclorhídrico, convirtiéndose en la primera persona en sintetizar químicamente el ácido acetilsalicílico. Aunque terminó abandonando su descubrimiento. Fue un químico alemán, Felix Hoffmann, que trabajaba para la compañía alemana Bayer, el que en 1897 redescubrió la fórmula de Gerhard para aislar ácido acetilsalicílico y de esta manera reducir los efectos secundarios que rodeaban el ácido salicílico, especialmente la irritación gástrica. Finalmente,

en febrero de 1899, los laboratorios Bayer registraron este nuevo compuesto con el nombre comercial de *Aspirina*, convirtiéndose hoy en día en uno de los fármacos más usados en todo el mundo, con una producción anual entorno a las 40.000 toneladas a nivel mundial.

El primer ensayo clínico riguroso con los salicilatos pertenece a John MacLagan, un médico que administró salicina a pacientes con reumatismo. Publicado en 1876, en el estudio de MacLagan los pacientes tratados con salicina experimentaban mejora de la fiebre y del dolor articular⁹⁹.

En el año 1971 John Robert Vane, un farmacólogo británico, demostró que la aspirina suprime la producción de prostaglandinas¹⁰⁰. Este descubrimiento sobre el mecanismo de acción de la aspirina supuso el inicio de la posibilidad de usar aspirina a bajas dosis para su empleo como antiagregante plaquetario.

La principal vía de administración del ácido acetilsalicílico es la vía oral, pudiendo ser administrado también por vía intravenosa e incluso rectal. La aspirina se absorbe de forma rápida en el duodeno y en la parte superior del intestino delgado, presentando un pico de máxima concentración en plasma pasadas 1-2 horas desde su ingesta. Su vida media en suero es de unos 15-20 minutos, sin embargo, como las plaquetas no pueden generar nueva ciclooxigenasa, el efecto de la aspirina sobre la plaqueta es irreversible y dura la totalidad de la vida de la plaqueta (10 días).

La aspirina ejerce su efecto mediante el bloqueo de la producción de prostaglandinas y tromboxano A₂^{100, 101} a través de la inhibición de forma

irreversible de la ciclooxigenasa (COX)¹⁰². Existen 2 isoformas de COX: COX-1 y COX-2. La isoforma COX-1 se expresa constitutivamente en muchas células, incluidas las plaquetas¹⁰³, y se encarga de la síntesis de prostaglandinas cuya función es mantener el funcionamiento normal de muchas células, incluyendo la protección de la mucosa gástrica, mantenimiento de la perfusión renal, y la activación y agregación plaquetaria¹⁰⁴. Por el contrario, la isoforma COX-2 no se expresa bajo condiciones fisiológicas, sino que se induce rápidamente como consecuencia de estímulos inflamatorios, lo que resulta en la producción de prostaglandinas que contribuyen en la respuesta inflamatoria¹⁰⁵. (Figura 7).

El tromboxano A₂, identificado por Samuelsson¹⁰⁶, es un potente vasoconstrictor y estimulador de la agregación plaquetaria, que se sintetiza y libera por las plaquetas activadas a partir de ácido araquidónico en respuesta a una amplia variedad de estímulos aumentando la capacidad agregante plaquetaria, hecho que convierte al tromboxano A₂ en un amplificador de la respuesta plaquetaria a agentes como epinefrina, ADP o el colágeno.

Como ya se ha mencionado, la aspirina consigue su efecto antitrombótico mediante la inhibición de la COX, y lo consigue a través de la acetilación selectiva en el grupo hidroxilo de un residuo de serina en posición 529 en la cadena polipeptídica de la COX-1 de las plaquetas^{107, 108}. En el caso de la COX-2 la aspirina acetila el residuo de serina en posición 516 provocando así la pérdida de su actividad de forma irreversible, siendo la inhibición de la COX-1 170 veces más potente que la que ejerce sobre COX-2¹⁰⁹. La inhibición de COX-1 se puede conseguir con bajas dosis de aspirina administrada una vez al día, mientras que la COX-2¹¹⁰ precisa de dosis más altas.

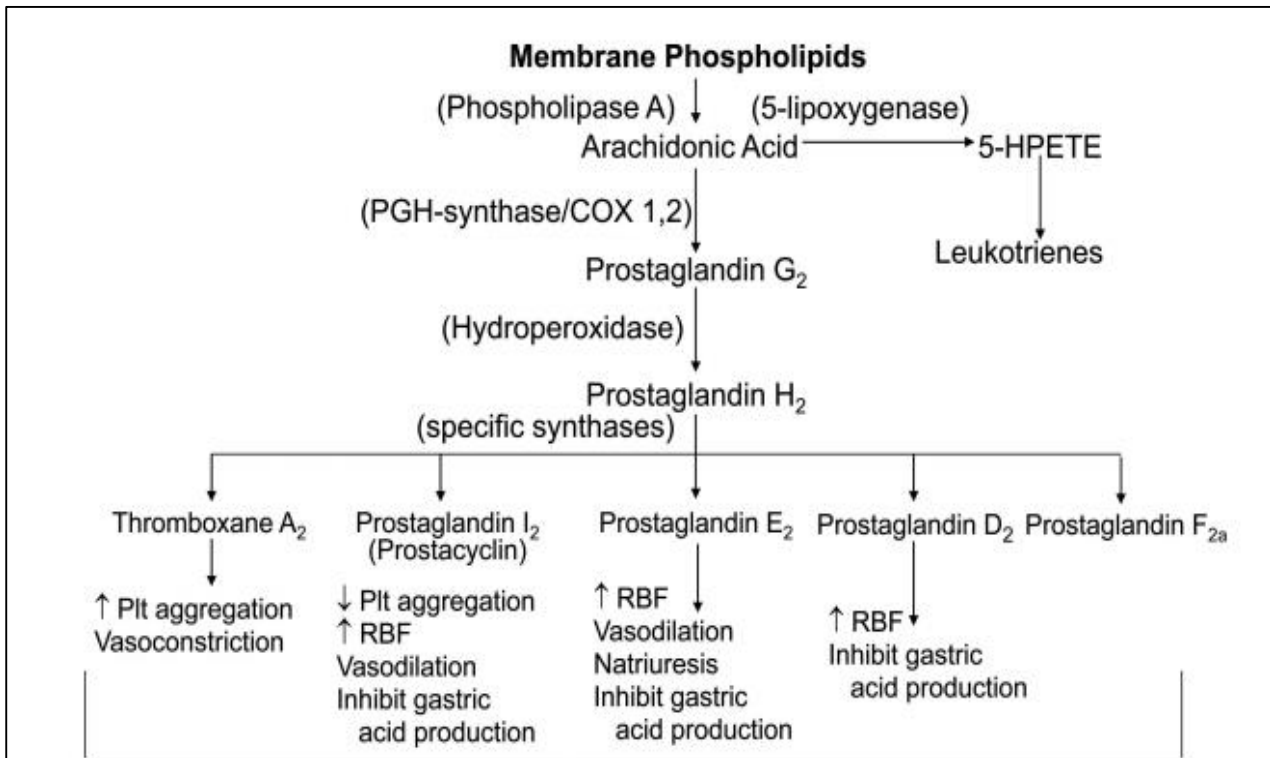


Figura 7: Producción de prostaglandinas a partir de ácido araquidónico y sus efectos fisiológicos

Aparte de la acción que ejerce sobre la formación de TxA2 por las plaquetas, se han descrito otros mecanismos que explican el efecto antiagregante de la aspirina. En 1995 se demostró que la aspirina tiene la capacidad de inhibir la activación plaquetaria ejerciendo su acción a través de los leucocitos¹¹¹. Los leucocitos tienen la capacidad de generar óxido nítrico (NO) y la aspirina actúa estimulando la formación de NO por el leucocito, inhibiendo por este mecanismo la activación plaquetaria. El NO, además de su acción vasodilatadora, presenta una acción directa sobre el efecto antitrombótico de la aspirina. Más tarde, en 2003, se demostró que la aspirina también induce la liberación de NO por el endotelio, el cual protege a estas células de daño inducido por los radicales libres del oxígeno¹¹². Se ha sugerido también que la

aspirina ejerce una acción reductora del efecto proagregante plaquetario que poseen los eritrocitos¹¹³.

Aparte de su efecto antitrombótico, la aspirina presenta otros mecanismos que contribuyen a su beneficio clínico en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. La aspirina interviene reduciendo la progresión de la aterosclerosis impidiendo la oxidación del LDL¹¹⁴, y también mejora la disfunción endotelial en los vasos con aterosclerosis¹¹⁵. Se han postulado varios mecanismos para explicar estos beneficios, todos ellos presentan como elemento central el rol que ejerce la aspirina como antioxidante.

Hasta la publicación del *Segundo Estudio Internacional sobre supervivencia del Infarto (ISIS-2)*¹¹⁶ en el año 1988 no se estableció el efecto beneficioso de la aspirina en el infarto de miocardio. En este estudio se incluyeron 17.187 pacientes, que fueron aleatorizados en 4 grupos en las primeras 24 horas después de la sospecha de infarto agudo de miocardio: al primer grupo se le administró estreptoquinasa iv (1.5 MU) durante 1 hora, en un segundo grupo aspirina con dosis diaria de 162 mg durante 1 mes; en un tercer grupo ambos tratamientos; y en el último ninguno de los tratamientos. Transcurridas 5 semanas, tanto los pacientes tratados con estreptoquinasa como con aspirina experimentaron una reducción significativa en la mortalidad vascular: 25% en el caso de los tratados con estreptoquinasa y del 23% en el caso del grupo de la aspirina. La combinación de ambos tratamientos fue significativamente mejor que el de ambos tratamientos por separado, con una reducción de la mortalidad vascular del 42% frente al placebo. La aspirina redujo además de forma significativa el reinfarto no-fatal (50%) y el ictus no-fatal (50%),

y no se asoció a aumento de hemorragia cerebral ni a sangrados que requirieran transfusión. La estreptoquinasa sí se asoció a aumento de sangrados que precisaban transfusión y a hemorragia cerebral. Se encontró además un aumento del reinfarto no-fatal con el uso de la estreptoquinasa, pero este aumento se vio contrarrestado cuando se usaba junto a la aspirina. En resumen, la combinación de aspirina y estreptoquinasa produjo una reducción significativa de reinfarto, ictus y mortalidad. El beneficio observado en cuanto a mortalidad se mantuvo en el seguimiento a los 10 años¹¹⁷.

Al igual que en los pacientes que presentan infarto agudo de miocardio con elevación del ST, la aspirina también ha mostrado un beneficio significativo en los pacientes con IAM sin elevación del ST y en la angina inestable. Cuatro estudios demostraron una reducción en torno al 50% tanto de la mortalidad como del reinfarto en estos pacientes¹¹⁸⁻¹²¹.

La aspirina ha sido comparada con la heparina en varios estudios en el tratamiento del IAMSEST. En el estudio RISC¹¹⁸ el tratamiento con solo heparina no redujo de forma significativa la incidencia de infarto de miocardio y muerte, siendo la aspirina significativamente mejor que la heparina. Sin embargo, el mayor beneficio se obtuvo con la combinación de ambos tratamientos. Otros estudios demostraron un beneficio mayor de la heparina frente a la aspirina, y un aumento de las complicaciones hemorrágicas con la combinación de ambos¹²¹⁻¹²³. En un metaanálisis en 1996, la adición de heparina a la terapia con aspirina en pacientes con IAMSEST resultó en un descenso no significativo del 33% en el riesgo de sufrir infarto de miocardio o muerte comparado con aspirina sola,

este beneficio no se acompañó en un aumento de complicaciones hemorrágicas¹²⁴.

En cuanto a la prevención secundaria después del tratamiento agudo del infarto de miocardio, se han publicado 6 grandes estudios en los que se usa la aspirina como tratamiento antiagregante único a largo plazo¹²⁵⁻¹³⁰. En todos menos uno de estos seis¹²⁵ se ha observado un descenso de la mortalidad con el tratamiento con la aspirina. Los resultados de estos estudios y de otros 139 que evalúan el uso de la aspirina a largo plazo han sido revisados en un metaanálisis publicado en 1994¹³¹. En este metaanálisis la aspirina redujo en un tercio tanto el riesgo de infarto de miocardio no fatal, como el riesgo de ictus no fatal, y en un sexto el riesgo de muerte vascular. Estos resultados son apoyados por un metaanálisis publicado en el año 2009, donde se evalúa el uso de la aspirina tanto en prevención primaria como secundaria¹³². Con toda esta evidencia queda demostrado claramente el beneficio de la aspirina como prevención secundaria en pacientes con enfermedad cardiovascular.

En estos estudios se han venido usando diferentes dosis de aspirina, siendo los más habituales entre 75 y 325 mg/dl, sin que se hayan observado diferencias en cuanto a efectividad del fármaco. Debido a los efectos secundarios que produce la aspirina a dosis altas, parece razonable usar la mínima dosis efectiva, empleando una dosis para el tratamiento crónico que va desde los 75 a los 160 mg/día en pacientes con enfermedad coronaria.

En cuanto al uso de aspirina después de revascularización con angioplastia, desde los primeros estudios se demostró una reducción

significativa en las complicaciones agudas de la angioplastia con la combinación de aspirina y dipiridamol¹³³, aunque esta combinación aportaba poco beneficio adicional al tratamiento con aspirina sola¹³⁴. La combinación de aspirina con ticlopidina comparada con tratamiento solo con aspirina en el contexto de revascularización percutánea sí que reducía de forma significativa a los 30 días la combinación de muerte, trombosis del stent e infarto de miocardio¹³⁵.

En el caso de cirugía de bypass aortocoronario con injerto de vena safena, la administración de aspirina en el postoperatorio inmediato reduce en un 50% la trombosis aguda del injerto^{136, 137}.

Por lo que respecta al uso de la aspirina para prevención primaria de eventos cardiovasculares se han publicado grandes estudios aleatorizados¹³⁸⁻¹⁴⁴ así como metaanálisis^{145, 146}. En el *Physician's Health Study*¹³⁹ se aleatorizaron 22.071 hombres médicos entre 40 y 84 años a recibir una dosis diaria de 325 mg de aspirina o placebo. A los 5 años se detuvo el estudio de forma prematura al observar una reducción del 44% en el riesgo a sufrir un primer infarto de miocardio en los pacientes tratados con aspirina, un efecto limitado a los pacientes mayores de 50 años.

En el metaanálisis publicado en 2002 que incluía estudios aleatorizados que comparan tratamiento con aspirina frente a un control, en pacientes con un alto riesgo cardiovascular, se concluyó lo siguiente¹⁴⁵: en los pacientes en tratamiento con aspirina se observó una reducción de un 25% en el objetivo combinado de sufrir cualquier evento vascular serio, reducción del 33% de sufrir

un infarto de miocardio no fatal, 25% de reducción en ictus no fatal, y reducción de un sexto en la mortalidad.

En relación a estos buenos resultados, la USPSTF (*United States Preventative Services Task Force*), recomendó en 2002 que los médicos consideraran de forma seria el uso de la aspirina en adultos en riesgo de sufrir patología coronaria¹⁴⁷.

Más recientemente se ha publicado en 2009 un metaanálisis¹⁴⁶ sobre el efecto de la aspirina en prevención primaria frente al placebo que pone en duda los resultados obtenidos en el metaanálisis publicado en 2002. La gran ventaja de este metaanálisis fue la de contar con los datos individuales de cada uno de los más de 95.000 sujetos incluidos. En prevención primaria con aspirina se observó una reducción significativa del 12% del riesgo de eventos cardiovasculares, debida fundamentalmente a una reducción del riesgo de IAM fatal y no fatal. No se observaron diferencias en la reducción del riesgo de ictus ni en la mortalidad cardiovascular. Por otra parte, se observó un aumento significativo en el riesgo de hemorragias mayores gastrointestinales o intracraneales. Los autores del metaanálisis concluyeron que hoy en día no estaría justificado el uso rutinario de aspirina en prevención primaria en sujetos de bajo riesgo.

4.2 APARICIÓN DE LAS TIENOPIRIDINAS. CLOPIDOGREL

Al igual que todas las tienopiridinas el clopidogrel inhibe de forma selectiva e irreversible el receptor plaquetario del ADP P2Y₁₂. Estos receptores están acoplados a proteínas G inhibitorias¹⁴⁸. A través de estos receptores se

antagoniza la inhibición inducida por el ADP de la actividad de la adenilciclase, resultando en un incremento de adenosín-monofosfato cíclico (AMPc)^{149, 150}. Estos valores elevados de AMPc causan un estado refractario de la plaqueta y evitan los cambios conformacionales de los receptores GP IIb/IIIa, obviando la agregación plaquetaria. Las tienopiridinas son prodrogas que deben metabolizarse en el hígado mediante el citocromo P450 para pasar a ser moléculas activas.

El primer inhibidor del receptor plaquetario P2Y₁₂ comercializado fue la ticlopidina. En los años noventa un estudio con ticlopidina demostró en combinación con la aspirina ser superior a la terapia estándar de aquel momento con la asociación de aspirina y anticoagulación en pacientes revascularizados mediante stent¹⁵¹. En este estudio se redujo de forma significativa la incidencia de nuevo IAM, necesidad de nueva revascularización, trombosis del stent y las complicaciones hemorrágicas en los 30 días post-revascularización. Estos buenos resultados fruto de la combinación de aspirina y ticlopidina se reprodujeron en otros estudios^{135, 152}. Sin embargo, a pesar de su eficacia, su uso fue limitado debido a los graves efectos secundarios que presentaba a nivel hematológico (neutropenia, púrpura trombocitopénica) y al desarrollo del clopidogrel, una tienopiridina con un mejor perfil de seguridad.

El primer gran estudio aleatorizado en comparar la eficacia del tratamiento combinado de clopidogrel y aspirina frente a la aspirina fue el estudio CURE en el año 2001¹⁵³. En este estudio se aleatorizaron 12.562 pacientes con SCA, a recibir clopidogrel (300 mg de carga seguidos de 75 mg diarios) o placebo, añadidos al tratamiento con aspirina (75 a 325 mg diarios). Se incluyeron

aquellos pacientes que habían sido hospitalizados dentro de las primeras 24 horas del inicio de los síntomas, y que presentaran cambios en el electrocardiograma sugestivos de isquemia miocárdica o elevación de marcadores de daño miocárdico en analítica de sangre. Se excluyeron pacientes que presentaran elevación de ST en el ECG, revascularización coronaria en los 3 meses previos, pacientes con contraindicaciones para tratamiento antitrombótico y antiagregante, tratados con anticoagulantes orales, y aquellos que hubiesen recibido tratamiento con antagonistas de la GP IIb/IIIa en los 3 días previos. El tratamiento se prolongó entre 3 a 12 meses, con una media de 9 meses.

El objetivo primario de muerte cardiovascular, infarto no fatal e ictus se redujo de forma significativa en la cohorte del clopidogrel (9.3% vs 11.4%, $p=0.001$, reducción del riesgo RR = 20%), siendo estos resultados ya muy evidentes a los 30 días del inicio del tratamiento. El segundo objetivo primario, formado por la combinación anterior más la isquemia refractaria, también experimentó una reducción significativa del 14% en el grupo del clopidogrel. Los objetivos de seguridad fueron las complicaciones hemorrágicas. Hubo un aumento en la incidencia de sangrado mayor con clopidogrel (3,7% versus 2,7%, RR: 1,38, cardiopatía isquémica 95%: 1,13-1,67, $p=0,001$), pero sin aumento de sangrados fatales (2,1% versus 1,8%, $P=0,13$), prevaleciendo el beneficio a favor del uso del clopidogrel sumado a la aspirina.

El estudio PCI-CURE¹⁵⁴, derivado del estudio CURE, analizó el subgrupo de pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (PCI). Añadido al tratamiento con aspirina, los pacientes se aleatorizaron para recibir una dosis de

clopidogrel o placebo previa realización de la ICP. Después de la ICP, los pacientes con stent recibieron una tienopiridina (tanto clopidogrel como ticlopidina), en combinación con aspirina durante 2 a 4 semanas, a partir de la cual se continuó con la administración del tratamiento aleatorio asignado hasta el final del periodo de seguimiento (3-12 meses post-aleatorización). El objetivo primario del estudio fue muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio o revascularización urgente (por nueva ICP o cirugía), dentro de los 30 días desde la ICP. Se evaluó también la muerte cardiovascular o el infarto de miocardio desde la ICP hasta el final del seguimiento para determinar los efectos de la continuación del tratamiento con clopidogrel a largo plazo. Los pacientes tratados con clopidogrel experimentaron una reducción significativa en el objetivo primario (RR 0,7, IC 95%, 0,55-0,97, $p=0,03$). El tratamiento con clopidogrel a largo plazo también se asoció de forma significativa con una reducción en la muerte cardiovascular o IAM ($p=0,047$).

En el año 2002 se publicó el estudio CREDO¹⁵⁵, en el cual se aleatorizaron 2116 pacientes sometidos a ICP electiva a pretratamiento con clopidogrel (dosis de carga de 300 mg) o placebo 3-24 horas antes de la ICP, además de la aspirina. Todos los pacientes recibieron clopidogrel y aspirina durante 28 días tras la ICP. A partir de los 28 días y hasta los 12 meses los pacientes se aleatorizaron a recibir clopidogrel más aspirina o aspirina sola. El objetivo primario fue la tasa de muerte, IAM o ictus a los 28 días y a los 12 meses.

El pretratamiento con clopidogrel no redujo significativamente el objetivo primario a los 28 días. Sin embargo, en los pacientes pretratados 6 o más horas antes de la ICP sí que se detectó una reducción significativa del objetivo primario.

El tratamiento con clopidogrel más aspirina entre el día 28 y los 12 meses redujo de forma significativa el objetivo primario a los 12 meses.

En pacientes con SCACEST tratados con fibrinolíticos y aspirina se evaluó la asociación del clopidogrel en los estudios CLARITY¹⁵⁶ y COMMIT¹⁵⁷. En el estudio CLARITY se estudiaron a 3491 pacientes con SCACEST tratados mediante trombolíticos y aspirina. Se aleatorizaron los pacientes a recibir clopidogrel (dosis carga 300 mg y mantenimiento con 75 mg/día) o placebo. A todos los pacientes se les realizaba posteriormente una coronariografía, momento en que se interrumpía el clopidogrel. El objetivo primario (combinación de oclusión de arteria responsable del infarto, muerte o infarto antes de la coronariografía) fue significativamente inferior con el clopidogrel en un 36%. El clopidogrel también redujo de forma significativa el objetivo de muerte cardiovascular, reinfarto o isquemia recurrente a los 30 días en un 20%. A destacar que no se registraron aumentos significativos de la tasa de hemorragias mayores ni intracraneales con el clopidogrel, ni siquiera hubo más hemorragias mayores en los pacientes que fueron sometidos a cirugía coronaria durante la hospitalización. En el estudio COMMIT se aleatorizaron a 45,852 pacientes, la mayoría de ellos con SCACEST (93%). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir clopidogrel (75 mg/día) o placebo, sumado al tratamiento con aspirina. El tratamiento se continuó hasta el alta hospitalaria, o hasta las 4 semanas del ingreso. El clopidogrel redujo de forma significativa el objetivo primario combinado de muerte, reinfarto o ictus al alta hospitalaria (9,3% versus 10,1%, $p=0,002$). Estos resultados no se asociaron a un aumento de la tasa de hemorragias mayores ni de ictus hemorrágicos, ni siquiera en pacientes mayores

de 70 años o tratados con fibrinolíticos (0,58% vs 0,55%, $p=0,59$). A raíz de estos resultados, los estudios CLARITY y COMMIT, constituyen la base del uso del clopidogrel en los pacientes con SCACEST sometidos a tratamiento con fibrinolíticos.

Respecto a la dosis de clopidogrel a utilizar, uno de los estudios más importantes es el CURRENT-OASIS 7¹⁵⁸. Se aleatorizaron 25,086 pacientes con SCA, a quien se les iba a practicar ICP, a recibir tratamiento con dosis altas de clopidogrel (600 mg de carga seguidos de 150 mg diarios durante 6 días, y 75 mg posteriormente) o a dosis estándar (300 mg de carga y 75 mg diarios posteriormente), y también a recibir dosis altas de aspirina (300-325 mg diarios) o dosis bajas (75-100 mg diarios). No hubo diferencias significativas en el objetivo primario (muerte cardiovascular, IAM, o ictus a los 30 días) entre ambas dosis de clopidogrel, o entre las dosis de aspirina. En un análisis del subgrupo de pacientes tratados con angioplastia coronaria (17,263 pacientes) sí que se demostró una reducción significativa del objetivo primario (3,9% versus 4,5%, HR 0,86, IC 95%: 0.74-0,99, $p=0,039$)¹⁵⁹. La tasa de trombosis intrastent también se redujo de forma significativa con la doble dosis de clopidogrel (0,7% versus 1,3%, $p=0,0001$). La doble dosis de clopidogrel sí que se asoció a hemorragia mayor, pero no a un aumento de sangrado fatal o intracraneal. La dosis alta de aspirina no se asoció a aumento de hemorragia mayor.

Existen varios estudios que demuestran que la respuesta al tratamiento con clopidogrel varía ampliamente entre los pacientes, lo que constituye uno de los puntos débiles de este fármaco. Se ha señalado una falta de respuesta que varía desde un 4% a un 30% después de 24 horas de la administración del

fármaco, dependiendo del método que se utilice para comprobar el efecto¹⁶⁰. Numerosos mecanismos se han postulado para explicar la variabilidad de la respuesta al clopidogrel. Uno de los mecanismos descritos es la variabilidad genética en cuanto a los enzimas encargados de la metabolización hepática del clopidogrel. Entre los enzimas implicados, el CYP2C19 se ha comprobado que presenta varias isoformas que producen gran variabilidad en su actividad catalítica, que se traduce en variabilidad en cuanto a conversión del clopidogrel en su forma activa^{161, 162}. Otros muchos mecanismos se han descrito en relación con la metabolización del clopidogrel por las enzimas hepáticas, incluyendo interacciones farmacológicas¹⁶³⁻¹⁶⁵. Otro mecanismo que se ha estudiado son las alteraciones en el receptor plaquetario P2Y12¹⁶⁶. También se han visto involucrados factores clínicos como es la diabetes mellitus¹⁶⁷.

En cuanto a la relevancia clínica de la resistencia al clopidogrel, existen múltiples estudios que demuestran que estos pacientes presentan un riesgo aumentado en cuanto a eventos isquémicos post-PCI, incluyendo la trombosis del stent¹⁶⁸⁻¹⁷⁴. A pesar de ello no se recomienda analizar de forma rutinaria la reactividad plaquetaria en pacientes que van a ser tratados con clopidogrel debido a que con esta medida no se ha demostrado un beneficio clínico. Se recomienda tan solo en determinadas situaciones como pueden ser los pacientes con alta probabilidad de eventos post-PCI^{175, 176}. Varios estudios farmacodinámicos demuestran que aumentando la dosis de clopidogrel aumenta la inhibición plaquetaria¹⁷⁷. Sin embargo, estudios aleatorizados que analizan el impacto clínico del aumento de dosis en pacientes con aumento de la reactividad plaquetaria no han demostrado un beneficio clínico respecto a la dosis

estándar^{178, 179}. No hay que confundir estos resultados con los resultados positivos obtenidos en el estudio CURRENT-OASIS 7¹⁵⁸, estudio realizado sobre una población general (no seleccionada por reactividad plaquetaria) en el que hubo un beneficio con el uso de doble dosis de clopidogrel durante la primera semana de tratamiento en pacientes con SCA sometidos a angioplastia coronaria.

Sin embargo, en los estudios que comparan la administración de dosis altas de clopidogrel con el tratamiento con un nuevo antiagregante plaquetario (prasugrel o ticagrelor), en pacientes con elevada reactividad plaquetaria después del tratamiento estándar con clopidogrel, se demuestra un beneficio clínico (mortalidad vascular o trombosis del stent) a favor de la administración del nuevo antiagregante¹⁸⁰. El motivo principal por el cual no está indicado realizar de forma rutinaria una evaluación de la resistencia al clopidogrel es la falta de beneficio clínico que se obtiene con el uso de estos test en pacientes sometidos a ICP¹⁸¹.

Existe controversia respecto al uso concomitante de clopidogrel con omeprazol. Varios estudios farmacodinámicos han demostrado una disminución del efecto antiagregante del clopidogrel cuando se administra junto con el omeprazol^{182, 183}. Sin embargo, en cuanto a la repercusión clínica de esta interacción farmacológica, los estudios publicados son discordantes. Algunos de los estudios observacionales publicados sugieren un aumento del riesgo para sufrir eventos isquémicos cuando los inhibidores de la bomba de protones se añaden al clopidogrel¹⁸⁴⁻¹⁹⁰. Mientras que los estudios aleatorizados no muestran un aumento de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto no fatal

o ictus)¹⁹¹⁻¹⁹⁴. En los estudios observacionales se estudiaron los inhibidores de la bomba de protones como clase¹⁹⁵⁻²⁰². Mientras que en los estudios aleatorizados tan solo se estudió el omeprazol, y solo en 1 de ellos se evaluó el esomeprazol. Estos datos sugieren que el clopidogrel se puede administrar juntamente con el omeprazol de forma segura. Los resultados de los estudios aleatorizados chocan con la advertencia de la FDA de no utilizar estos fármacos de forma conjunta. En las guías clínicas más recientes se clasifica a los IBP según su grado de interacción con el clopidogrel: omeprazol y esomeprazol son lo que tendrían una mayor propensión a la interacción; lansoprazol tendría una interacción intermedia; y el pantoprazol y rabeprazol la más baja³⁴.

4.3 DOBLE ANTIAGREGACIÓN. TRATAMIENTO ESTÁNDAR

Una de las causas más importantes de la reducción de los eventos isquémicos en pacientes afectados de cardiopatía isquémica es la evolución de los fármacos antiagregantes en las últimas décadas. En los inicios del tratamiento de las lesiones coronarias mediante stent intra-coronario a principios de los años noventa, la prevención de la trombosis sobre el stent se realizaba mediante aspirina más anticoagulación²⁰³⁻²⁰⁶. El primer estudio en comparar una estrategia de doble antiagregación frente a la asociación de la aspirina con anticoagulación oral fue el publicado por Schömig *et al* en 1996¹⁵¹. Se trata de un estudio donde se aleatorizó a 517 pacientes a recibir doble antiagregación con aspirina más ticlopidina o a recibir aspirina más anticoagulación oral. En este estudio se redujo de forma significativa la incidencia de nuevo IAM, necesidad de nueva revascularización, trombosis del stent y las complicaciones hemorrágicas en los

30 días post-revascularización. La ticlopidina es el primer inhibidor del receptor plaquetario P2Y₁₂ comercializado. En estudios posteriores publicados en 1998 por Leon *et al*¹³⁵ y por Bertrand *et al*¹⁵² se reproducía la superioridad de la ticlopidina más aspirina frente a la aspirina más anticoagulación oral. De esta manera se abría la puerta al tratamiento mediante doble antiagregación en los pacientes revascularizados mediante stent intracoronario.

Sin embargo, pronto hubo la necesidad de buscar un sustituto a la ticlopidina debido a sus efectos secundarios. Producía alteraciones graves a nivel hematológico, neutropenia y púrpura trombocitopénica. El clopidogrel fue el siguiente inhibidor del receptor plaquetario P2Y₁₂ comercializado. El primer gran estudio que demostró la eficacia del clopidogrel junto a la aspirina fue el estudio CURE en el año 2001¹⁵³. Estudios posteriores han demostrado la existencia de una gran variabilidad interindividual en la respuesta al clopidogrel^{160, 207}, y un inicio de acción lento²⁰⁸, por lo que en los últimos años se han comercializado nuevos antiagregantes, prasugrel y ticagrelor.

4.4 LIMITACIONES DEL CLOPIDOGREL. APARICIÓN DE PRASUGREL Y TICAGRELOR.

Pese al adecuado cumplimiento de la terapia con doble antiagregación con aspirina y clopidogrel en paciente que han sufrido un síndrome coronario agudo, se ha observado que un porcentaje importante de pacientes siguen presentando episodios trombóticos y hemorrágicos²⁰⁹. Varias son las limitaciones que presenta el clopidogrel que han propiciado que se buscaran

nuevos fármacos antiagregantes: una respuesta con una gran variabilidad interindividual¹⁶⁰ y un lento inicio de acción²⁰⁸.

La primera molécula en aparecer tras el clopidogrel fue el prasugrel, una tienopiridina de tercera generación. Se trata de un antiagregante que también ejerce su acción inhibiendo el receptor del ADP P2Y₁₂, y lo hace de forma irreversible. Es un profármaco que precisa de tan solo una biotransformación a nivel hepático mediada por el CYP450^{210, 211}. Presenta menos variabilidad interindividual, un inicio de acción más rápido, y una inhibición plaquetaria mayor que el clopidogrel. El estudio TRITON³⁵, publicado en el año 2007, fue el primer gran estudio en validar la eficacia y seguridad del prasugrel. Se aleatorizaron 13,608 pacientes con SCA (con y sin elevación del ST) programados para ICP a terapia con aspirina más prasugrel (60 mg de dosis de carga y 10 mg al día de mantenimiento) o con aspirina más clopidogrel (dosis de carga de 300 mg y dosis de mantenimiento de 75 mg al día), durante 6 a 15 meses de duración. Es importante remarcar que la aleatorización de los pacientes (a recibir clopidogrel o prasugrel) se realizaba una vez conocida la anatomía coronaria, salvo en el grupo de SCACEST que recibieron angioplastia primaria. El prasugrel redujo de forma significativa el objetivo primario de eficacia (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus), 12,1% en el grupo del clopidogrel y 9,9% en el grupo del prasugrel (una reducción del riesgo relativo del 19%), a expensas de la reducción del IAM no fatal. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos en cuanto a muerte cardiovascular o ictus. También se observó una reducción significativa en la trombosis del stent (2.4% vs. 1.1%; P<0.001), y en la revascularización urgente del vaso tratado (3.7% vs. 2.5%; P<0.001).

En cuanto al perfil de seguridad, el prasugrel presentó mayor riesgo de sangrado respecto al clopidogrel. Hubo un aumento significativo en la incidencia de sangrado mayor, 2,4% en pacientes que recibieron prasugrel frente a un 1,8% en los que recibieron clopidogrel (HR 1,3, $p = 0,03$), incluyendo también el sangrado con riesgo vital (1,4% frente a 0,9%, $p = 0,01$), y hemorragias mayores fatales (0,4% frente a 0,1%, $p = 0,002$). Con el objetivo de analizar el beneficio neto del prasugrel frente al clopidogrel debido a la discordancia entre su eficacia y el riesgo de sangrado, se analizó el beneficio clínico neto, formado por el objetivo de muerte por cualquier causa, IAM no fatal, ictus no fatal y hemorragia mayor, siendo los resultados favorables hacia el prasugrel (13,9% con el clopidogrel frente al 12,2% con el prasugrel, HR 0,87, $p = 0,004$). Un análisis post hoc del estudio demostró que no hubo beneficio con el prasugrel en 3 subgrupos de pacientes: mayores de 75 años; con antecedente de ACV o AIT; y pacientes con peso menor de 60 kg. Además, en el subgrupo de pacientes con antecedente de AIT o ACV el fármaco resultó ser perjudicial y está contraindicado. Por otro lado, el prasugrel demostró que su superioridad respecto al clopidogrel es mayor en algunos subgrupos: pacientes diabéticos, con IAM con elevación del ST que van a ser sometidos a intervencionismo, y en pacientes menores de 65 años.

El estudio TRILOGY²¹² es otro estudio de especial relevancia que compara el prasugrel frente al clopidogrel en paciente con SCA sin elevación del ST a los cuales no se les practicó revascularización. Se aleatorizó a 9.326 pacientes, el subgrupo de pacientes menores de 75 años fue tratado con una dosis de prasugrel de 10 mg, mientras que el subgrupo de pacientes mayores de 75 años recibió una dosis de 5 mg. El objetivo primario fue la tasa muerte

cardiovascular, IAM, o ictus, con una media de seguimiento de 17 meses. El prasugrel no redujo de forma significativa el objetivo primario, ni en pacientes menores de 75 años (10,1% en el grupo del prasugrel frente a 13,9% en el grupo del clopidogrel, HR 0,91, $p = 0,21$), ni en la población general (13,3% frente a 13,9%, HR 0,96, $p = 0,45$). En un análisis pre-especificado, el prasugrel redujo los eventos isquémicos recurrentes en pacientes menores de 75 años frente al clopidogrel (HR 0,85, $p = 0,04$). En cuanto a la seguridad, no hubo diferencias significativas en cuanto a sangrados mayores o intracraneales. En conclusión, en los pacientes con SCASEST que no se someten a terapia de revascularización, el prasugrel no reduce el objetivo primario, con una tasa similar de sangrado entre los 2 grupos.

Otro estudio a destacar es el estudio ACCOAST²¹³, en el que se evalúa el pretratamiento con prasugrel en pacientes ingresados con IAMSEST. Se asignó a 4.033 pacientes que iban a ser programados para intervencionismo en las 2-48h siguientes a la aleatorización a 2 grupos: prasugrel (30 mg de carga) antes de la coronariografía o placebo. Cuando estaba indicada la angioplastia, en el momento de ICP se administraba una dosis adicional de 30mg en el grupo de pretratamiento y 60 mg en el grupo control. El objetivo principal de eficacia a los 7 días, compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, revascularización urgente o tratamiento de recate con fármacos inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, no fue significativamente diferente entre los 2 grupos (HR=1,02; IC 95%: 0,84-1,25; $p = 0,81$). El porcentaje de sangrado mayor según criterio TIMI, relacionado o no con la cirugía de revascularización coronaria, a los 7 días fue mayor en el grupo de pretratamiento (HR=1,90; IC 95%: 1,19-3,02; $p = 0,006$). Por consiguiente el prasugrel no está indicado para pacientes con SCA

cuya anatomía coronaria no se conozca y sin una indicación clara de ICP, a excepción de pacientes con IAMCEST programados para cateterismo coronario inmediato e ICP.

En el año 2009, tan solo 2 años más tarde desde la aparición del prasugrel, sale al mercado un nuevo antiagregante, el ticagrelor. Se trata de un inhibidor no tienopiridínico (ciclopentil-triazolo-pirimidínico) del receptor P2Y₁₂, de acción directa y reversible²¹⁴. Presenta una inhibición plaquetaria más intensa que el clopidogrel. No es una prodroga por lo que no requiere de ninguna metabolización para ejercer su acción^{215, 216}.

El estudio que avala la eficacia y seguridad del ticagrelor en la práctica clínica es el PLATO³⁶. En él se aleatorizaron 18.624 pacientes que habían ingresado por SCA, con y sin elevación del ST, a recibir tratamiento con aspirina más ticagrelor (180 mg de carga seguidos de 90 mg cada 12 horas) o aspirina más clopidogrel (300-600 mg de carga seguidos de 75 mg cada 24h). A los 12 meses el ticagrelor redujo de forma significativa el objetivo primario formado por la combinación de muerte cardiovascular, IAM no fatal o ictus (9,8% versus 11,7%, HR 0,84, p = 0,0001). Resultados que se obtuvieron a expensas de la reducción de la mortalidad cardiovascular (4% versus 5,1%, HR 0,79, P = 0,001), y del IAM (5,8% versus 6,9% HR 0,84, P = 0,005), pero no por el ictus (1,5% versus 1,3%, P = 0,22). A diferencia del prasugrel, el ticagrelor sí reduce la mortalidad por cualquier causa al compararlo con el clopidogrel (4,5% versus 5,9%, p = 0,001). Entre los pacientes que recibieron revascularización mediante stent, el ticagrelor disminuyó la tasa de trombosis del stent de forma significativa (1,3% versus 1,9%, p = 0,009). Un dato interesante que remarcar es que tanto

los pacientes que se revascularizaban de forma percutánea, como quirúrgica, e incluso en aquellos que no se revascularizaban, se mantenía el beneficio del ticagrelor sobre el clopidogrel.

En cuanto a seguridad, el ticagrelor no aumentó de forma significativa la tasa de hemorragia mayor tal y como se define en el estudio (11,6% versus 11,2% con el clopidogrel, $p = 0,43$), ni según los criterios TIMI (7,9% versus 7,7% con el clopidogrel), ni la tasa de hemorragia fatal (5,8% en los 2 grupos, $p=0,7$). Sin embargo, el sangrado mayor no relacionado con la cirugía de revascularización aortocoronario sí fue mayor con el ticagrelor (4,5% versus 3,8%, $p = 0,03$). El ticagrelor presentó también mayor tasa de hemorragias intracraneales (26 [0.3%] versus 14 [0.2%], $p = 0.06$), incluida la hemorragia intracraneal fatal (11 [0.1%] versus 1 [0.01%], $p = 0.02$).

Como se ha reflejado en el estudio PLATO, la administración al ingreso de ticagrelor reduce la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en paciente con SCA. En el estudio el tratamiento fue intra-hospitalario, y se desconocía si su administración prehospitalaria en el contexto del IAMCEST hubiera podido mejorar la reperfusión coronaria y los resultados clínicos. Con el objetivo de resolver esta duda surge el estudio ATLANTIC²¹⁷. Se trata de un estudio multicéntrico, donde se aleatorizó a 1.862 pacientes con IAMCEST, para comparar tratamiento con ticagrelor prehospitalario (en la ambulancia) versus hospitalario. El objetivo primario fue la proporción de pacientes que no tienen resolución de la elevación del segmento ST antes de la intervención coronaria percutánea, y la proporción de pacientes sin flujo TIMI grado 3 en la arteria responsable del infarto. No hubo mejoría de la reperfusión coronaria pre-PCI en

los pacientes tratados con ticagrelor prehospitalario, las 2 estrategias tuvieron eficacia similar.

Solo existe un estudio aleatorizado que compara directamente el prasugrel y el ticagrelor. El PRAGUE 18²¹⁸, publicado en 2016, es un estudio multicéntrico, aleatorizado, que compara estos dos fármacos en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST tratados mediante angioplastia primaria. Aunque la intención inicial era la inclusión de 2.500 pacientes, finalmente solo se incluyeron a 1.230, debido a que el estudio se detuvo de forma prematura por futilidad. El objetivo primario se definió como objetivo combinado de muerte, reinfarto, ictus, necesidad de revascularización urgente del vaso culpable, hemorragia que requiriera transfusión o prolongación de la hospitalización, a los 7 días. Se presentaron resultados también a los 3 meses como objetivo secundario (combinación de muerte cardiovascular, infarto no fatal y accidente cerebro vascular). No se encontraron diferencias en la aparición del objetivo primario entre prasugrel y ticagrelor (4,0% y 4,1%, respectivamente; OR 0,98 (IC 95% 0,55-1,73); $p=0,939$). Tampoco hubo diferencias en cuanto al objetivo secundario (2,7% vs. 2,5%, OR 1,06 (IC 95% 0,53-2,15); $p=0,864$).

4.5 SITUACIÓN ACTUAL DEL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE EN EL SCACEST

Ante un síndrome coronario agudo con elevación del ST las guías actuales de práctica clínica recomiendan un régimen de 12 meses de doble terapia antiagregante con ácido acetilsalicílico y un inhibidor del difosfato de adenosina para pacientes con SCA sin un riesgo hemorrágico elevado. Para

aquellos con SCA con un riesgo hemorrágico elevado se recomienda aspirina más copidogrel o ticagrelor durante 6 meses según la escala PRECISE-DAPT³⁴. Se debe usar aspirina de forma indefinida, con una clase de recomendación I y un nivel de evidencia A³². Se usa una dosis de carga de aspirina en el momento agudo de entre 250-500 mg oral o intravenosa, seguida de una dosis de mantenimiento de 75-100 mg,

Actualmente disponemos de 3 inhibidores del receptor P2Y₁₂, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor. Las guías actuales de práctica clínica recomiendan preferiblemente una combinación de la aspirina con prasugrel o ticagrelor, más que con clopidogrel, en pacientes con IAMCEST tratados con ICP (clase de recomendación I, nivel de evidencia A)³².

La duración del tratamiento con doble antiagregación es un tema de controversia. Las guías actuales recomiendan en paciente con IAMCEST que se sometan a angioplastia primaria, fibrinólisis, y en pacientes que no hayan recibido tratamiento de reperfusión, una duración de 12 meses con doble antiagregación plaquetaria^{32, 155, 219, 220}.

Los pacientes que no reciben tratamiento con reperfusión deben recibir doble antiagregación plaquetaria durante al menos 1 mes y hasta 12 meses, y el inhibidor del receptor P2Y₁₂ de elección en este caso es el ticagrelor^{36, 212, 221}.

En los pacientes tratados con fibrinólisis se recomienda un tratamiento mínimo de 30 días con doble antiagregación, e idealmente durante 12 meses^{32, 219}. En el estudio CLARITY-TIMI 28¹⁵⁶, la adición del clopidogrel a la aspirina en

paciente con IAMCEST sometidos a fibrinólisis mejoró de forma significativa el flujo de la arteria coronaria culpable (flujo TIMI) y redujo a los 30 días el objetivo compuesto por muerte cardiovascular, reinfarto y la necesidad de revascularización urgente (14,1% vs 11,6%, $p=0,003$). En este caso el inhibidor del receptor P2Y12 indicado es el clopidogrel¹⁵⁷.

En pacientes tratados con ICP que presentan un alto riesgo hemorrágico, como son los pacientes que precisan de tratamiento anticoagulante concomitante, se puede suspender el inhibidor del P2Y12 a partir de los 6 meses.

Existen diferencias en cuanto a esta indicación en las guías de práctica clínica americanas y en las europeas. Se puede suspender a los 6 meses con una clase de indicación IIb y nivel de evidencia C en las guías americanas, independientemente del tipo de stent^{219, 222-225}. En las guías europeas la indicación de acortar la duración depende del riesgo isquémico y hemorrágico. Cuando prevalece el riesgo isquémico (alta complejidad de la enfermedad coronaria tratada; carga de enfermedad que se deja sin tratar; consideraciones técnicas en relación con el implante del stent y resultados) se puede realizar triple terapia (aspirina, clopidogrel y anticoagulación) durante 6 meses, a continuación terapia doble con aspirina o clopidogrel más anticoagulación hasta los 12 meses, y a partir de los 12 meses solo anticoagulación. Si el que prevalece es el riesgo hemorrágico (escala HAS—BLED o ABC) se puede realizar doble terapia con clopidogrel y anticoagulación durante 1 año, y posteriormente solo anticoagulación; o realizar triple terapia durante 1 mes, doble terapia hasta los 12 meses, y solo anticoagulación a partir del año³⁴. No se recomienda el

tratamiento con ticagrelor o prasugrel en pacientes tratados con triple terapia (aspirina, inhibidor receptor P2Y12 y anticoagulación oral)³².

En pacientes con IAMCEST que finalmente se someten a cirugía de revascularización coronaria, al igual que con el tratamiento percutáneo, la duración y tipo de tratamiento depende del riesgo isquémico y hemorrágico. Los pacientes que no presentan un riesgo hemorrágico alto deben realizar tratamiento con doble terapia antiagregante durante 12 meses (aspirina más clopidogrel, ticagrelor o prasugrel). Si el riesgo hemorrágico es alto deben realizar doble terapia antiagregante durante 6 meses con aspirina más clopidogrel o ticagrelor^{34, 219, 226}.

Por lo que respecta a la prolongación del tratamiento con doble terapia antiagregante más allá de los 12 meses en pacientes con síndrome coronario agudo, las guías americanas recomiendan esta opción en pacientes revascularizados mediante stent, que no hayan presentado sangrado durante el período de doble antiagregación, y que no presentan alto riesgo hemorrágico²¹⁹.

Actualmente existe controversia sobre la duración del tratamiento con doble antiagregación. Se han realizado múltiples estudios al respecto, algunos enfocados hacia un régimen de antiagregación de corta duración y otros hacia períodos de tratamiento con doble antiagregación más allá de los 12 meses.

En cuanto a las estrategias de corta duración, los estudio EXCELLENT²²³, PRODIGY²²⁷ y SECURITY²²² utilizaron un protocolo de 6 meses. En el primero se incluyeron 1.443 pacientes, y se demostró la no inferioridad entre el régimen

de 6 frente al de 12 meses para el desarrollo de muerte de origen cardíaco, infarto o revascularización del vaso intervenido. En el estudio PRODIGY²²⁷ se aleatorizaron 2.013 pacientes a recibir doble antiagregación durante 6 o 24 meses. No hubo diferencias en cuanto al objetivo primario compuesto por muerte por cualquier causa, infarto de miocardio o eventos cerebrovasculares entre los 2 grupos; sin embargo, sí hubo un aumento significativo del riesgo hemorrágico en el grupo de 24 meses de tratamiento. En el estudio SECURITY²²² se incluyeron 1.399 pacientes, demostrando la no inferioridad entre un régimen de 6 frente a 12 meses para el objetivo primario formado por muerte cardíaca, infarto de miocardio, ictus, trombosis del stent o sangrado. Los estudios OPTIMIZE²²⁸ y RESET²²⁴ utilizaron un protocolo de 3 meses de duración, y ambos demostraron la no inferioridad en comparación con un régimen de 12 meses de antiagregación para el objetivo de muerte, eventos cardiovasculares o sangrado. Al igual que estos estudios, varios metaanálisis^{225, 229} no han demostrado un riesgo aumentado de trombosis del stent con una duración de la doble terapia antiagregante menor de 12 meses, habiendo una disminución de las complicaciones hemorrágicas²³⁰. Hay que destacar que la mayoría de estos estudios incluían a pacientes de bajo riesgo cardiovascular y con clopidogrel como segundo antiagregante.

Por lo que respecta a la estrategia de larga duración, durante más de 12 meses, el estudio más importante es el DAPT²³¹, que aleatorizó a 9.961 pacientes post-ICP con stents medicados, a recibir tratamiento con doble antiagregación durante 12 meses o continuarlo hasta los 30 meses. El objetivo primario fue la incidencia de trombosis del stent y eventos vasculares mayores

(muerte, infarto de miocardio o ictus); y el objetivo primario de seguridad fue el sangrado moderado o grave. Al comparar las 2 estrategias se encontró que la terapia extendida hasta los 30 meses reduce de forma significativa la incidencia de trombosis del stent (0,4% vs 1,4%, HR 0,29, $p < 0,001$), y de cualquier evento cardiovascular mayor (4,3% vs 5,9%, HR 0,71, $p < 0,001$). Por lo que respecta a la incidencia de infarto de miocardio, fue significativamente menor en el grupo de la terapia dual durante 30 meses (2,1% vs 4,1%, HR 0,47, $p < 0,001$). La incidencia de sangrado fue mayor en el grupo que se prolongó el tratamiento por 30 meses (2,5% vs 1,6%, $p = 0,001$). Un dato llamativo fue el aumento significativo de la incidencia de la muerte por cualquier causa en el grupo que prosiguió el tratamiento por 30 meses (2% vs 1,5%, HR 1,36, $p = 0,05$), atribuido en parte a cáncer; sin diferencia en muerte cardiovascular entre ambos grupos. Se observó un riesgo elevado de trombosis del stent y de infarto de miocardio en ambos grupos en los 3 meses posteriores a la discontinuación del segundo antiagregante.

En base al aumento de la mortalidad global en el estudio DAPT, se publicó un metaanálisis²³² en el año 2015 con la intención de evaluar la mortalidad relacionada con la doble antiagregación. Se incluyeron 14 estudios con 69.644 pacientes, a través de los cuales se pretendía comparar la incidencia de la mortalidad por cualquier causa, cardiovascular y no cardiovascular, entre un régimen de doble terapia antiagregante de corta duración (≤ 6 meses) y un régimen de terapia más prolongado. Comparado con el tratamiento de corta duración (≤ 6 meses), el tratamiento prolongado no se asoció de forma significativa con mayor mortalidad global (HR 1,05, IC 0,96-1,19, $p = 0,33$), ni

tampoco de forma específica con la mortalidad cardiovascular (1,01, IC 0,93-1,12, $p = 0,81$).

Con el objetivo de solventar la duda sobre la prevención del desarrollo de eventos cardiovasculares con la terapia de doble antiagregación de larga duración, se desarrollaron varios metaanálisis.

Giustino et al. en el 2015²³³ publicaron un metaanálisis en el que se incluyeron 10 ensayos clínicos con más de 32.000 pacientes, tratados con diferente duración de doble terapia. Se observó que la terapia doble de corta duración (≤ 6 meses) se asociaba a mayor incidencia de trombosis del stent (OR 1,71, IC 1,26-2,32, $p = 0,001$); con menor sangrado (OR 0,6, IC 0,52-0,75, $p < 0,001$). La mortalidad global fue numéricamente más alta en el grupo de larga duración, pero sin llegar a ser estadísticamente significativa la diferencia. En este trabajo se realizó una comparación interesante en el que se analizaba la trombosis del stent entre los 2 grupos según el stent utilizado, y se observó que no había diferencia significativa entre los 2 grupos cuando se usaba un stent de segunda generación (OR 1,54, IC 0,96-2,47), mientras que en los stents de primera generación sí que la había (OR 3,94, IC 2,20-7,05). De esta manera tener un stent de segunda generación atenúa el beneficio de la doble antiagregación de larga duración.

Otro metaanálisis²³⁴ fue publicado por Palmerini et al. también en el año 2015. Se incluyeron 10 estudios con más de 31.000 pacientes. Se observó una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa en el grupo de terapia dual de corta duración (≤ 6 meses) (HR 0,82, IC 0,69-0,98, $p = 0,02$). Esta

reducción de la mortalidad fue atribuida a la mortalidad no cardiovascular (HR 0,67, IC 0,51-0,89, $p = 0,006$), con similar mortalidad cardiovascular (HR 0,93, IC 0,73-1,17. $P = 0,52$). La estrategia de corta duración de terapia dual se asoció también a menor riesgo de sangrado mayor, pero con mayor incidencia de infarto de miocardio y de trombosis del stent. En otros metaanálisis publicados al respecto también en el 2015, muestran resultados similares, con disminución de la trombosis del stent, y del infarto de miocardio en el grupo de la terapia dual de larga duración, pero con un aumento del sangrado mayor y de la mortalidad por cualquier causa^{225, 235}.

El estudio PEGASUS²³⁶ es otro de los estudios que estudia la eficacia de la doble antiagregación más allá de los 12 meses. La inclusión en el estudio fue distinta a la del resto de estudios con el mismo objetivo ya que los pacientes podían ser incluidos tras 1 a 3 años del IAM. Se incluyeron 21,162 paciente y se les aleatorizó a recibir ticagrelor 90 mg/12h, ticagrelor 60 mg/12h o placebo. Todos recibían tratamiento con aspirina. El objetivo primario fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, o ictus. El objetivo primario de seguridad fue un sangrado mayor según la clasificación TIMI. Se observó una reducción constante en todos los componentes del objetivo principal con ticagrelor frente a placebo. El objetivo primario de eficacia fue del 7,85% en el grupo de 90 mg, 7,77% en el de 60 mg y 9,04% en el de placebo (para la dosis alta y baja, respectivamente, frente a placebo, $p=0,008$ y $p=0,004$). Las tasas de sangrado mayor TIMI fueron más altas con ticagrelor (2,60% con 90 mg y 2,30% con 60 mg) que con placebo (1,06) ($p<0,001$ para cada dosis vs. placebo). Los autores concluyen que el tratamiento con ticagrelor, en pacientes con un IM de

más de 1 año de evolución, reducía significativamente el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, o ictus, e incrementa el riesgo de sangrado mayor.

El estudio más reciente en cuanto a extender la terapia dual más allá de los 12 meses es el estudio OPTIDUAL²³⁷, en el que no se observaron diferencias significativas entre las 2 estrategias en cuanto al desenlace primario formado por mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio, ictus, o sangrado mayor (5,8% vs 7,5%, HR 0,75, IC 0,5-1,28, p = 0,17). En otros estudios anteriores a éste se obtuvieron resultados similares^{220, 238, 239}.

Las guías actuales proponen algunas pautas sobre la duración de la doble antiagregación en pacientes con síndrome coronario agudo, pero al analizar la literatura de la que disponemos hasta la actualidad nos damos cuenta de que no se puede definir un tiempo ideal para la terapia de doble antiagregación. Se debe optimizar de forma individualizada según las características de los pacientes.

Debido a esto es importante que el médico conozca los factores predictores de trombosis y sangrado, y el stent usado, tipo de indicación y medicación de cada paciente. Sólo de esta forma se puede valorar de forma adecuada el riesgo/beneficio de cada paciente. Aún quedan muchos interrogantes que resolver respecto a la duración de la doble terapia de antiagregación, como puede ser el aumento de la mortalidad global con el alargamiento de la terapia más allá de los 12 meses; el uso de otros antiagregantes diferentes al clopidogrel, ya que en muchos de los estudios de los que disponemos se ha utilizado exclusivamente clopidogrel; y los pacientes

con necesidad de anticoagulación. Se trata de un tema de interés actual en el que hay que seguir investigando.

V- MATERIAL Y MÉTODOS

1. MATERIAL Y MÉTODOS.

1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio observacional retrospectivo de una cohorte de pacientes consecutivos.

1.2. PACIENTES.

1.2.1. FASE HOSPITALARIA:

Se consideraron candidatos a la inclusión en el estudio todos los pacientes remitidos a la Unidad de Hemodinámica del Hospital San Juan de Alicante, dentro del Plan Código Infarto Alicante Norte, desde el 1 de febrero de 2013 al 30 de abril de 2015 con la indicación de angioplastia primaria.

La muestra de pacientes se obtuvo a partir de la información almacenada en el registro prospectivo de hemodinámica existente en la Unidad de Hemodinámica del Hospital Universitario San Juan de Alicante. En el registro figuran las indicaciones de la coronariografía, datos clínicos, angiográficos e intervalos de tiempo de actuación relacionados con cada uno de los procedimientos. La información se completó con la revisión de la historia clínica informatizada en el programa de alta hospitalaria del mismo hospital.

Criterios de inclusión:

Se consideraron candidatos a angioplastia primaria aquellos pacientes que cumplían los siguientes 2 criterios:

1- Clínica compatible con isquemia miocárdica de menos de 12 horas de evolución y mantenida durante 30 minutos y sin respuesta a nitroglicerina.

2- Presencia en el ECG de elevación del segmento ST de morfología isquémica de más de 1 mm en, al menos 2 derivaciones en II, III o aVF, o mayor de 2 mm en 2 derivaciones contiguas de V1 a V6, que persista más de 20 minutos; o presencia de bloqueo de rama izquierda no diagnosticado previamente o ritmo de marcapasos que ocasiona artefacto en el ECG impidiendo una adecuada valoración del segmento ST.

En todos los casos se aplicó el principio de *intención de tratar*, de forma que se incluyeron todos los pacientes tras su aceptación para la realización de angioplastia primaria por parte del hemodinamista, aunque el proceso se detuviera en cualquiera de sus fases, bien por fallecimiento del paciente antes del procedimiento o bien por no realización del mismo por cualquier otro motivo.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron aquellas activaciones del código infarto realizadas por indicaciones distintas a angioplastia primaria. También fueron excluidos los pacientes que ya habían sido incluidos previamente. La nueva participación en el programa Código Infarto se consideró como seguimiento.

En nuestro medio el tratamiento de elección del infarto agudo de miocardio con criterios de realizar tratamiento de reperfusión es la angioplastia primaria, salvo alguna de las siguientes circunstancias excepcionales:

1- Negativa del paciente a la realización de la cateterización.

- 2- Ocupación del equipo intervencionista en otro procedimiento no demorable.
- 3- Criterio expreso del médico responsable de la indicación del tratamiento de reperfusión.

1.2.2. FASE DE SEGUIMIENTO:

Se realizó un seguimiento clínico de todos los pacientes que sobrevivieron a la fase hospitalaria, mediante consulta de la historia clínica del paciente y llamada telefónica de aquellos que no acudieron a consulta.

1.3. MANEJO DE LOS PACIENTES.

Los tratamientos administrados y las pruebas diagnósticas realizadas fueron de acuerdo con las pautas habituales de actuación del laboratorio de hemodinámica, y de los médicos responsables tanto en la Unidad de Cuidados Intensivos como en la planta de hospitalización. Las actuaciones eran acordes con las guías de práctica clínica vigentes en el momento de la realización del estudio.

Estrategia de solicitud de cateterismo urgente

La activación del Código Infarto se realizó mediante contacto directo entre médico solicitante y hemodinamista de guardia en cada momento en el Hospital Universitario San Juan de Alicante. Para la activación se contactaba telefónicamente con los cardiólogos intervencionistas presentes en la sala de hemodinámica durante el horario laboral, o con el hemodinamista de guardia localizado en su domicilio fuera de este horario.

Técnica del intervencionismo

La angioplastia primaria se realizó comenzando el procedimiento diagnóstico por la arteria coronaria presumiblemente no responsable del infarto según los datos electrocardiográficos. Se administró heparina sódica a dosis de 70 U/Kg o 100 U/Kg en función de si se asociaba o no tratamiento con inhibidores de los receptores glucoproteínicos plaquetarios IIb/IIIa.

A excepción de algunos casos por imposibilidad técnica, o contraindicación por sangrado activo, siempre que fue posible se empleó stent intracoronario. La realización o no de predilatación, uso de dispositivos de trombectomía, de los inhibidores de los receptores IIb/IIIa, del balón de contrapulsación intraaórtico y otros tratamientos adyuvantes quedaron a criterio del operador. Si los pacientes presentaban lesiones coronarias distintas a la lesión responsable del infarto, susceptibles de revascularización percutánea, éstas se trataron en un segundo tiempo, menos en los pacientes en situación de shock cardiogénico en los que la situación de shock se consideró agravada por la presencia de enfermedad multivazo, por lo que en estos casos se intentó la revascularización completa en el mismo tiempo.

Tras la realización de la angioplastia primaria, los pacientes se trasladaron a la UCI de su hospital correspondiente, salvo los pacientes cuya situación clínica o hemodinámica lo desaconsejase o ausencia de camas disponibles en el hospital de referencia, en cuyo caso quedaban ingresados en la UCI del Hospital San Juan de Alicante.

Tratamiento antiagregante

A todos los pacientes en los que se activaba el Código Infarto se administraba tratamiento con doble antiagregación plaquetaria, bien en su hospital de origen, en el servicio de Urgencias, en el SAMU o ya en la sala de hemodinámica si no se había hecho con anterioridad. El protocolo de antiagregación que se siguió durante el periodo del estudio fue el siguiente:

1. Ácido acetilsalicílico: 150-300 mg oral o 80-150 mg intravenoso.
2. Prasugrel 60 mg oral si edad <75 años, peso >60 kg y no existen antecedentes de accidente cerebrovascular. Ticagrelor 180 mg oral si edad >75 años, peso <60 kg o antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico. Clopidogrel 600 mg oral si no es posible administrar alguno de los anteriores o existe imposibilidad de obtener información clínica del paciente

Las dosis de mantenimiento para los 3 fármacos utilizados fueron las siguientes: ácido acetilsalicílico 100 mg cada 24 horas de forma indefinida a no ser que hubiese contraindicaciones. Prasugrel 10 mg cada 24 horas, ticagrelor 90 mg cada 12 horas y clopidogrel 75 mg cada 24 horas, durante 1 año si no hay contraindicaciones. Durante el periodo del estudio, el régimen de doble antiagregación cambia considerablemente dependiendo de las características del stent empleado, de la necesidad de anticoagulación del paciente y de otras comorbilidades que se puedan asociar.

El protocolo fue aceptado por todos los servicios implicados en el programa Código Infarto Alicante Norte. El protocolo figuraba, de forma escrita,

en el documento de organización realizado previamente a la puesta en marcha del plan Código Infarto, firmado por responsables de todas las unidades participantes y expuesto repetida y adecuadamente antes del inicio del plan.

Desde el inicio del programa Código Infarto, los tres antiagregantes, clopidogrel, ticagrelor y prasugrel, estaban disponibles en los hospitales participantes y en las ambulancias del sistema de emergencias extrahospitalarias. El protocolo fue presentado en distintas sesiones clínicas a todos los implicados en el programa Código Infarto Alicante Norte.

Pruebas diagnósticas

Se realizó un electrocardiograma convencional de 12 derivaciones, con un registro adicional de 2 derivaciones precordiales derechas y 2 posteriores si se sospechaba infarto de cara inferior, a todos los pacientes a su llegada al hospital. También se realizaron análisis de sangre que incluían al menos bioquímica con marcadores de daño miocárdico, hemograma con estudio de las tres series globulares y un estudio de coagulación basal. Tras el procedimiento se realizaron determinaciones seriadas cada 8 horas de los marcadores de daño miocárdico, bioquímica y hemograma.

Tratamiento hospitalario post-intervencionismo

El resto de procedimientos diagnósticos y terapéuticos durante el ingreso hospitalario y el tratamiento al alta se realizó de acuerdo con el criterio del médico responsable, siguiendo las recomendaciones actuales de las sociedades científicas para el manejo del infarto agudo de miocardio.

1.4. VARIABLES.

1.4.1 FASE HOSPITALARIA

Los datos se obtuvieron a partir del registro prospectivo existente en la Unidad de Hemodinámica del Hospital Universitario San Juan de Alicante, y de la revisión de la historia clínica informatizada en el programa de alta hospitalario del mismo hospital.

A. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- Nombre completo del paciente
- Sexo
- Fecha de nacimiento
- Índice de masa corporal (Kg/m²)
- Lugar de residencia habitual
- Hospital de procedencia
- Horario del ingreso en el primer hospital
- Número de historia hospitalaria
- Teléfono

B. ANTECEDENTES

Se incluyeron los antecedentes clínicos, conocidos previamente al ingreso que fueron referidos por el paciente, su familia o recogidos de la historia clínica previa.

- Factores de riesgo cardiovascular:
 - Hipertensión arterial

- Diabetes mellitus
- Hipercolesterolemia
- Tabaquismo
- Antecedentes de enfermedad cardiovascular:
 - Infarto de miocardio
 - Revascularización coronaria previa (percutánea o quirúrgica)
 - Enfermedad vascular periférica
 - Accidente cerebrovascular
- Otros antecedentes: patología neoplásica, antecedente hemorrágico, anemia, enfermedad renal, enfermedad pulmonar, arritmias.
- Tratamiento habitual del paciente: especial interés en el tratamiento con antiagregantes y anticoagulantes.
- Capacidad cognitiva del paciente para poder realizar un adecuado cumplimiento del tratamiento pautado.

C. PRESENTACIÓN Y TRATAMIENTO AGUDO DEL INFARTO

- Tratamiento antiagregante administrado antes de la llegada a la sala de hemodinámica, diferenciando entre: NINGUNO, ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, CLOPIDOGREL, PRASUGREL y TICAGRELOR.
- Tratamiento antiagregante administrado en la sala de hemodinámica, haciendo la misma distinción que en el administrado previo a la llegada a la sala.

- Se consideró la existencia de contraindicación específica para el empleo de nuevos antiagregantes (prasugrel y ticagrelor) la presencia de alguno de los siguientes:

- Diátesis hemorrágica, hemorragia activa, anemia ferropénica o no filiada.
- Enfermedad tumoral maligna en ausencia de remisión completa.
- Hemorragia intracraneal previa.
- Cualquier patología que requiera tratamiento con anticoagulación.
- Incapacidad económica demostrada para la adquisición del fármaco.

Se distinguió en contraindicación antes del cateterismo, antes del alta, o durante seguimiento en función de cuando fuera conocida la limitación.

- Se consideró la existencia de contraindicación para el empleo de prasugrel alguna de las siguientes:

- Contraindicación para el empleo de nuevos antiagregantes
- Edad mayor de 75 años
- Peso menor de 60 kg
- Accidente cerebrovascular previo.

- Intervalos de tiempo hasta la reperusión. Se definieron los siguientes tiempos en minutos:

- Inicio de los síntomas hasta primer contacto médico.
- Inicio de los síntomas hasta activación del Código Infarto

- Inicio de los síntomas hasta apertura del vaso responsable
- Tiempo desde activación del Código Infarto hasta la apertura del vaso responsable
- Área desde donde se activa el Código Infarto, distinguiendo entre:
 - San Juan de Alicante
 - Villajoyosa
 - Denia
 - Otras procedencias
- Periodo horario en el que se activa el Código Infarto. Comprende las siguientes franjas horarias:
 - Mañana, de 08:00 a 15:00h
 - Tarde, de 15:00 a 24:00h
 - Noche, de 24:00 a 08:00h
- Variables clínicas al ingreso:
 - Grado según la clasificación de Killip-Kimball.
 - Presencia o no de parada cardiorrespiratoria, y dónde se produce, diferenciando entre: EXTRAHOSPITALARIA, SAMU, e INTRAHOSPITALARIA.
 - Características morfológicas del electrocardiograma al ingreso:
 - Localización electrocardiográfica del infarto, distinguiendo entre ANTERIOR, INFERIOR, LATERAL o la combinación de las mismas. Se designó como INDETERMINADO cuando existían alteraciones basales

en el electrocardiograma que impedían su interpretación (bloqueo de rama izquierdo o ritmo de marcapasos)

- Presencia o ausencia de arritmias ventriculares (taquicardia ventricular o fibrilación ventricular)
- Presencia o ausencia de bloqueo auriculoventricular completo.
- Afectación electrocardiográfica del ventrículo derecho (definido como elevación mayor o igual a 0.1 mV en V_{3R} o V_{4R})

- Variables angiográficas basales:

- Arteria coronaria responsable del infarto, distinguiendo entre: TRONCO COMÚN IZQUIERDO, CORONARIA DESCENDENTE ANTERIOR, CORONARIA DERECHA, CORONARIA CIRCUNFLEJA, E INJERTO (arterial o venoso). Se consideraron arterias coronarias normales cuando las tres arterias coronarias epicárdicas y sus ramas principales presentaban basalmente flujo TIMI 3 y ausencia de estenosis angiográficas al 20%.
- Número de arterias enfermas, considerando enfermedad una estenosis mayor del 50% en una coronaria distinta a aquella responsable del infarto.

D. EVOLUCIÓN HOSPITALARIA Y COMPLICACIONES

- Función ventricular izquierda antes del alta hospitalaria, codificado como NORMAL ($\geq 55\%$), LIGERA 41-54%). MODERADA (30-40%) Y SEVERAMENTE DEPRIMIDA ($< 30\%$), según el informe de la ecocardiografía realizada antes del alta.
- Fármacos antiagregantes administrados durante el ingreso, y pautados al alta.
- Complicaciones durante la fase hospitalaria;
 - Reinfarto definido como la recurrencia de los síntomas isquémicos de al menos 30 minutos de duración (o re-elevación del segmento ST en las derivaciones previamente afectadas) junto a un nuevo incremento en los niveles de los marcadores de daño miocárdico (CK-MB o troponina).
 - Necesidad de nueva revascularización coronaria no programada.
 - Sangrado de cualquier etiología, definido según la clasificación BARC (Bleeding Academic Research Consortium): tipo 0 (sin sangrado), tipo 1 (sangrado no significativo, no requiere de más estudio), tipo 2 (sangrado que requiere hospitalización, estudio o intervención médica o quirúrgica. No debe cumplir criterios de 3, 4 o 5), tipo 3 (3a: necesidad de transfusión o descenso de hemoglobina mayor de 3 pero menos de 5 g/dl; 3b: descenso hemoglobina mayor de 5 gr/dl, taponamiento cardíaco, requiere

intervención quirúrgica o agentes vasoactivos; 3c: sangrado intracraneal o intraocular con compromiso de la visión), tipo 4 (sangrado asociado a revascularización miocárdica), tipo 5 (sangrado fatal. 5^a si es probable y no definido, y 5b si es confirmado)

- Interrupción de la doble antiagregación, especificando causa.
- Cambio del antiagregante al alta por otro, especificando la causa.
- Aparición de cualquier enfermedad o situación que obligue a interrumpir, cambiar, o que pueda suponer un riesgo para el tratamiento antiagregante del paciente, como las siguientes:
 - Diagnóstico de neoplasia maligna durante el seguimiento.
 - Diagnóstico de cualquier patología que requiera anticoagulación.
 - Aparición de sangrado de cualquier etiología, o anemia que requiera estudio.
- Accidente cerebrovascular, especificando entre isquémico o hemorrágico.
- Desenlace del ingreso, especificando si fue EXITUS. Si no hay éxitus se especifican los días de estancia hospitalaria. En caso de éxitus se especificó causa de muerte.

1.4.2 FASE DE SEGUIMIENTO

Después del alta se revisaron todas las visitas médicas en consultas, en urgencias, y los ingresos o, en su defecto, mediante contacto telefónico. Se registraron las siguientes variables durante el seguimiento:

- El estado del paciente entre VIVO o EXITUS
- En los VIVOS se especificó:
 - Cualquier tipo de sangrado, especificando clasificación de BARC (según se ha definido previamente) y etiología.
 - Interrupción de la doble antiagregación antes de la finalización del tiempo recomendado al alta, especificando causa.
 - Cambio del antiagregante al alta por otro, especificando la causa.
 - Aparición de cualquier enfermedad o situación que obligue a interrumpir, cambiar, o que pueda suponer un riesgo para el tratamiento antiagregante del paciente.
 - Nuevo infarto agudo de miocardio.
 - Necesidad de nueva revascularización.
 - Accidente cerebrovascular, especificando entre isquémico o hemorrágico.
 - Fecha de último seguimiento

- En los pacientes que resultaron EXITUS se registró:
 - Fecha del fallecimiento.
 - Causa de la muerte.
 - Todas las variables que se registraron para los VIVOS.

- Antiagregante administrado en la consulta después del alta hospitalaria.

- Fecha de la primera consulta después del alta hospitalaria.

- Fecha del cambio en el régimen de antiagregación si lo hubo.

- Fecha de la última visita en consulta.

- Se especifica entre aquellos pacientes que han tenido un seguimiento en el servicio de cardiología y aquellos pacientes que solo han tenido seguimiento en su centro de salud.

1.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables cualitativas se expresan como valor absoluto y porcentaje. La comparación entre las mismas se realizó utilizando el test Chi-cuadrado de Pearson. Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar y/o mediana y percentiles 25-75. Estas variables se compararon mediante el test t-Student. Para analizar las variables asociadas de forma independiente a las distintas variables dependientes, se utilizó el análisis de regresión logística, introduciendo en los modelos aquellas variables en las que se había encontrado una asociación bivalente con la variable dependiente con

una $p < 0,05$ y aquellas asociadas en la literatura a la variable dependiente. Se realizaron los pertinentes análisis de supervivencia y los modelos multivariantes de Cox para determinar la asociación independiente de variables durante el seguimiento. Se consideró un valor de significación de $p < 0,05$. Se empleó el paquete estadístico SPSS v22 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

VI- RESULTADOS

RESULTADOS

Entre el 1 de febrero de 2013 y el 30 de abril de 2015 cumplieron los criterios de inclusión 628 pacientes. Todos fueron cateterizados de forma urgente excepto 3, uno de ellos por negativa taxativa a la realización de la prueba, otro por rotura de la sala de hemodinámica estando el paciente asintomático (se pospuso el cateterismo para el día siguiente) y el último por fallecer antes de iniciarse el procedimiento. Hubo otro paciente que falleció durante el diagnóstico.

1. CARACTERÍSTICAS BASALES. PRESENTACIÓN DEL INFARTO. PROCEDIMIENTO INTERVENCIONISTA.

Las características basales de los pacientes se muestran en la Tabla 1. Las características de presentación del infarto se muestran en la Tabla 2. Los resultados y la descripción de los procedimientos se muestran en la Tabla 3. De los 628 pacientes remitidos para angioplastia primaria se realizó coronariografía en 625 y angioplastia en 543 (86,5%). Ochenta y cinco pacientes no tenían lesiones responsables del infarto susceptibles de tratamiento percutáneo (13,5%).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES DE LOS PACIENTES

	N=628	N (%)
Edad*	63,7±13,2; 64 (53-74)	
Edad > 75 años	148 (23,6)	
Edad > 80 años	82 (13)	
Sexo femenino	159 (25,3)	
Peso < 60 Kg	42 (6,7)	
Factores de riesgo		
Hipertensión arterial	360 (57,3)	
Diabetes mellitus	161 (25,6)	
Dislipemia	226 (36)	
Tabaquismo	331 (52,7)	
Antecedentes cardiovasculares		
IAM previo	64 (10,2)	
ACV previo	51 (8,1)	
Arteriopatía periférica	23 (3,7)	
Revascularización previa	66 (10,5)	
ACTP	56 (8,9)	
Quirúrgica	4 (0,6)	
Mixta	6 (0,9)	

*Edad expresada como media ± desviación estándar y mediana (percentiles 25-75).
 ACV: Accidente cerebro vascular; IAM: Infarto agudo de miocardio; ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea.

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE PRESENTACIÓN DEL IAM. N (%)

N=628	
PCR antes del cateterismo	39 (6,2)
Lugar PCR	
Extrahospitalaria	27 (4,3)
SAMU	3 (0,5)
Intrahospitalaria	9 (1,4)
Clasificación Killip-Kimball	
I	528 (84,1)
II	21 (3,3)
III	28 (4,5)
IV	51 (8,1)
Nº de vasos enfermos	
0	70 (11,1)
1	317 (50,5)
2	151 (24)
3	87 (13,9)
Localización IAM	
Anterior	290 (46,2)
Inferior	277 (44,1)
Lateral	19 (19)
Indeterminado	42 (6,7)

IAM: Infarto agudo de miocardio; PCR: parada cardiorrespiratoria; SAMU: Servicio de Atención Médica de Urgencia extrahospitalaria.

TABLA 3. LUGAR Y MOMENTO DE ACTIVACIÓN DEL CÓDIGO INFARTO. INTERVALOS DE TIEMPO EN EL IAM

N=628	
	N (%)
Área desde donde se activa Código Infarto	
San Juan de Alicante	256 (40,8)
Villajoyosa	224 (35,7)
Denia	136 (21,7)
Otra	12 (1,9)
Origen del paciente	
Hospital	340 (54,1)
SAMU	288 (45,9)
Periodo horario	
Mañana	272 (43,3)
Tarde	164 (26,1)
Noche	192 (30,6)
Intervalos de tiempo:	
Inicio síntomas - 1º contacto médico	164,6±243,6; 78 (35,2-180)
Inicio síntomas – Activación Código	223,3±261,5; 135 (75-252,2)
Inicio síntomas – Apertura arteria	305,6±267,7; 223 (151-350,5)
Activación Código – Apertura arteria	81,6±32,7; 79 (57-105)

Intervalos de tiempo expresados como media \pm desviación estándar y mediana (percentiles 25-75). IAM: Infarto agudo de miocardio; SAMU: Servicio de Atención Médica de Urgencia extrahospitalaria.

2. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE.

2.1 ANTES DEL INICIO DEL PROCEDIMIENTO.

La utilización de los fármacos antiagregantes antes del inicio del procedimiento se muestran en la Tabla 4.

De los 628 pacientes remitidos para angioplastia primaria, a 544 (86,6%) se les administró aspirina antes de su llegada a la sala de hemodinámica. Un 82,5% recibieron un segundo antiagregante (518), principalmente clopidogrel (45,1%), seguido de prasugrel en un 26,0% y ticagrelor en un 11,5%.

TABLA 4. USO DE FÁRMACOS ANTIAGREGANTES ANTES DEL INICIO DEL PROCEDIMIENTO

	N= 628	N (%)
AAS		544 (86,6)
Segundo antiagregante		518 (82,5)
Tipo de segundo antiagregante		
Clopidogrel		283 (45,1)
Prasugrel		163 (26)
Ticagrelor		72 (11,5)
Ninguno		110 (17,5)

AAS: ácido acetilsalicílico

Un 17,8% de los pacientes presentaron alguna limitación para el tratamiento antiagregante. Las más frecuentes, la presencia de una enfermedad neoplásica maligna (5,3% de los pacientes; 29,5% de las limitaciones) y la

indicación de anticoagulación oral (4,5% de los pacientes, 25% de las limitaciones). (Tabla 5).

Por el antecedente de edad superior a 75 años, peso menor de 60 kg y accidente cerebrovascular previo, un 40,4% de los pacientes presentaban contraindicaciones al empleo de prasugrel. (Tabla 5).

TABLA 5. LIMITACIÓN PARA EL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE ANTES DEL INICIO DEL PROCEDIMIENTO

	N=628	N (%)
Problema para antiagregación		112 (17,8)
Tipo problema para antiagregación*		
Neoplasia maligna		33 (29,5)
Uso anticoagulante		28 (25)
Anemia		20 (17,9)
Hemorragia digestiva previa		18 (16,1)
HIC previa		6 (5,4)
Incapacidad cumplimiento		3 (2,7)
Contraindicación para Prasugrel		254 (40,4)
Contraindicaciones específicas para prasugrel		
Edad > 75 años		148 (23,6)
ACV previo		51 (8,1)
Peso < 60 kg		42 (6,7)

HIC: hemorragia intracraneal;

*% dentro de las limitaciones para antiagregación

Un 82,2% de los pacientes, por el protocolo establecido, tenían indicación de un nuevo antiagregante (en un 59,6% prasugrel y en un 22,6% ticagrelor). El empleo de nuevos antiagregantes antes del cateterismo fue del 37,4% (Tabla 6), sin diferencias en el origen de la activación (SAMU o medio hospitalario, $p=0,15$) (Figura 8).

TABLA 6. ANTIAGREGANTE INDICADO POR PROTOCOLO ANTES DEL INICIO DEL PROCEDIMIENTO Y USO REAL. N (%)

N= 628		
	PROTOCOLO	PRÁCTICA CLÍNICA
Indicación nuevo AA	516 (82,2)	235 (37,5)
Prasugrel	374 (59,6)	163 (26)
Ticagrelor	142 (22,6)	72 (11,5)
Indicación Clopidogrel	112 (17,8)	283 (45,1)

AA: antiagregante

El mayor incumplimiento del protocolo se dio en la administración de clopidogrel cuando estaba indicado prasugrel (24,5% de los pacientes) y de clopidogrel en lugar de ticagrelor (12,6%). En un 37,1% de los pacientes en los que estaba indicado un nuevo antiagregante se dio clopidogrel. En el 33,1% de los que estaban indicado un nuevo antiagregante se dio alguno de ellos (aunque fuera el que no correspondiera por protocolo). En un 4,3% de los pacientes con contraindicaciones para nuevos antiagregantes se dieron estos fármacos. (Figura 9 y 10).

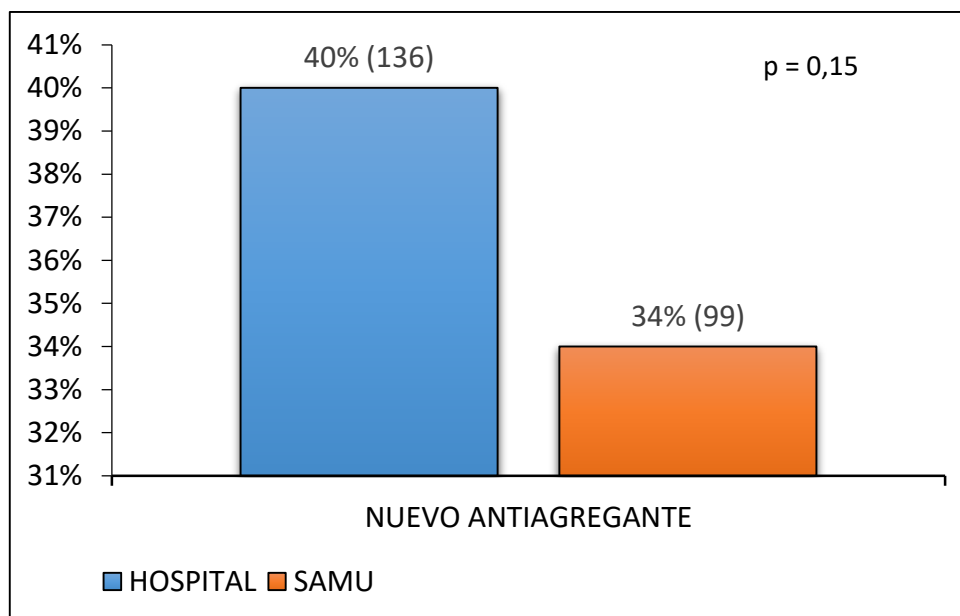


Figura 8: Uso de nuevo antiagregante según origen de activación del Código Infarto.

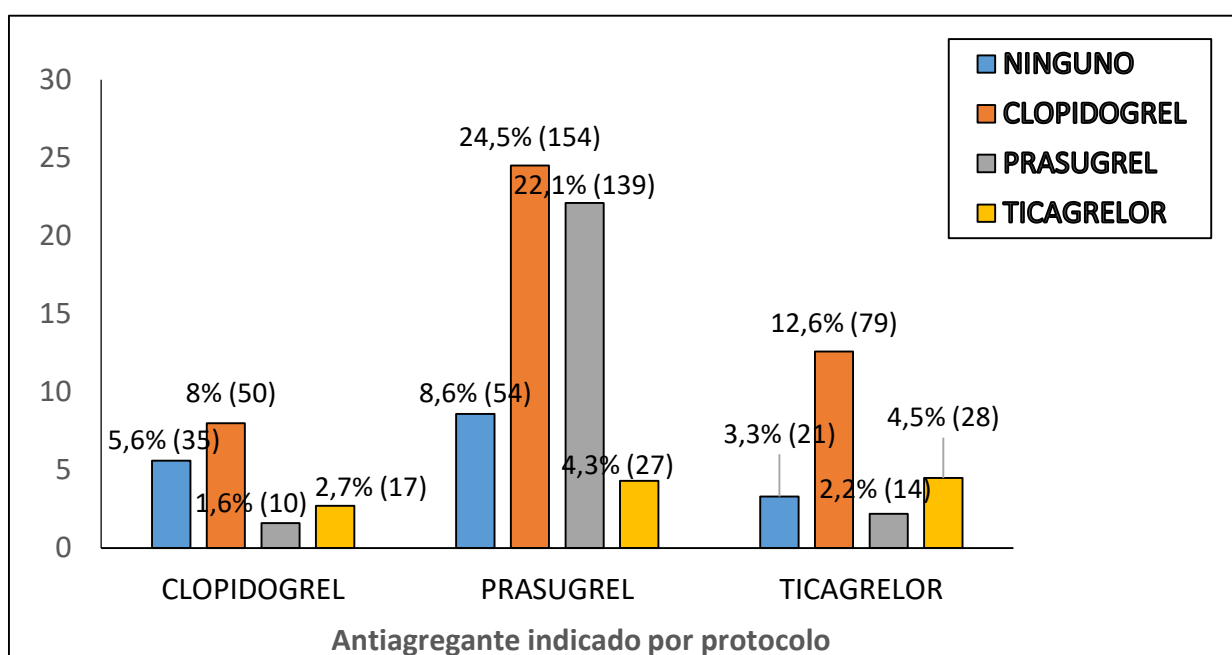


Figura 9: Antiagregación administrada frente a la antiagregación indicada por protocolo.

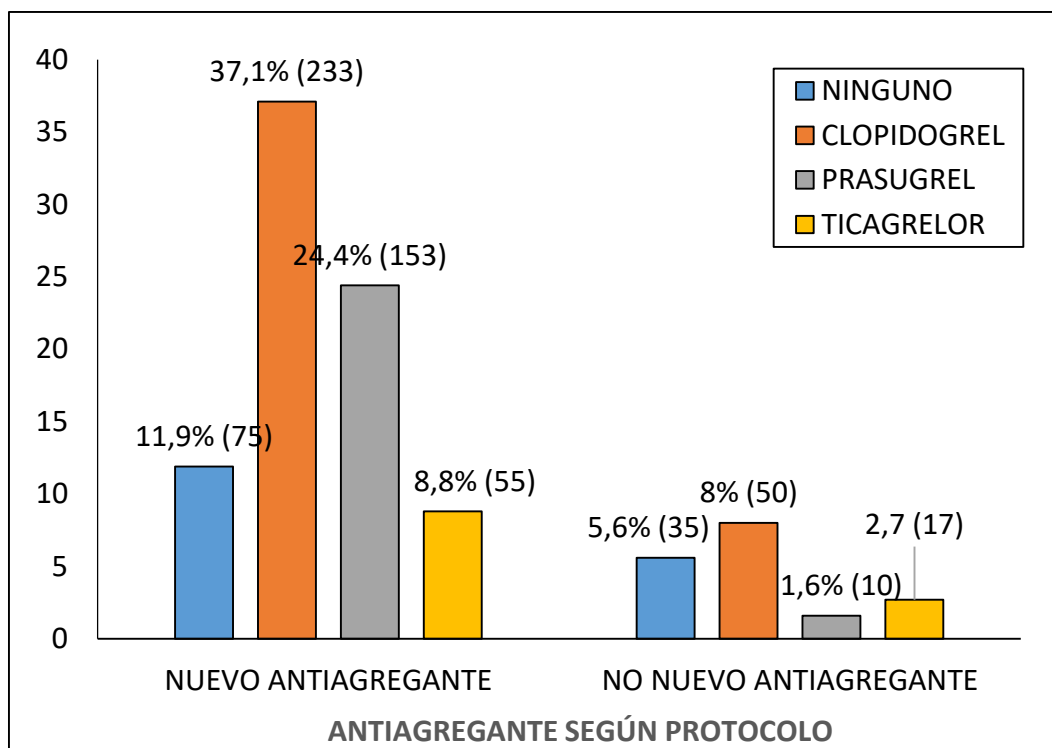


Figura 10: Grado de cumplimiento de la indicación de los nuevos antiagregantes. Protocolo frente a la práctica clínica.

TABLA 7. CUMPLIMIENTO PROTOCOLO ANTIAGREGACIÓN PREVIO AL INICIO DEL PROCEDIMIENTO

	N=628	N (%)	p
Cumplimiento protocolo de antiagregación		217 (34,6)	
SAMU		91 (31,6)	0,152
HOSPITAL		126 (37,1)	
Cumplimiento protocolo referido a los nuevos antiagregantes*		244 (38,9)	
SAMU		99 (34,4)	0,034
HOSPITAL		145 (42,6)	

*Nuevos antiagregantes: prasugrel y ticagrelor

En un 34,6% de los pacientes se cumplió el protocolo prefijado. En un 38,9% se cumplió en lo referente al empleo de nuevo antiagregante (Tabla 7), con un mayor grado de cumplimiento en el medio hospitalario que en el servicio SAMU (42,6% vs 34,4%; $p=0,034$). (Tabla 7)

La Tabla 8 muestra la distribución de características clínicas según el empleo o no de un segundo antiagregante. En el análisis multivariante realizado (Tabla 9) solo la contraindicación para nuevos antiagregantes, la situación hemodinámica grado Killip mayor de 2 y haber presentado una parada cardiaca antes de la llegada a la sala de hemodinámica, se asociaron significativamente a un menor empleo de la doble antiagregación antes del cateterismo.

TABLA 8. TRATAMIENTO CON UN SEGUNDO ANTIAGREGANTE PREVIO A ANGIOPLASTIA SEGÚN CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES. N (%)

N=628			
Variable	No 2º AA	Sí 2º AA	P
Edad>75 años	31 (28,2)	117 (22,6)	0,209
Peso<60 Kg	5 (4,5)	37 (7,1)	0,322
Mujer	32 (29,1)	127 (24,5)	0,316
HTA	77 (70)	283 (54,6)	0,003
DM	27 (24,5)	134 (25,9)	0,773
DLP	43 (39,1)	183 (35,3)	0,455
Obesidad	17 (15,5)	79 (15,3)	0,957
ACV	13 (11,8)	38 (7,3)	0,118
Tabaco	53 (48,2)	278 (53,7)	0,295
SAMU	49 (44,5)	239 (46,1)	0,761
Art. periférica	4 (3,6)	19 (3,7)	0,987
PCR	22 (20)	17 (3,3)	0,000
Clasificación K-K >2	28 (25,5)	51 (9,8)	0,000
IAM anterior	46 (41,8)	244 (47,1)	0,313

ACV: accidente cerebrovascular; DLP: dislipemia; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; K-K: clasificación Killip-Kimball; PCR: parada cardiorrespiratoria; SAMU: Servicio de Atención Médica de Urgencia.

TABLA 9. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA. TRATAMIENTO CON 2º ANTIAGREGANTE PREVIO PROCEDIMIENTO.

Variable	OR	IC 95%	p
Edad	1,001	0,983-1,019	0,905
Mujer	1,102	0,667-1,823	0,704
DM	1,341	0,782-2,300	0,286
Origen activación del Código*	1,036	0,661-1,623	0,877
Localización anterior del IAM	1,239	0,795-1,934	0,344
Grado Killip-Kimball>2	0,372	0,208-0,665	0,001
Inicio síntomas-1º contacto**	1	0,999-1,001	0,669
Contraindicación nuevos AA	0,387	0,230-0,651	0,000
PCR	0.159	0,078-0,325	0,000

AA: antiagregantes; DM: diabetes mellitus; IAM: infarto agudo de miocardio; PCR: parada cardiorrespiratoria.

*Origen activación del Código Infarto

** Intervalo de tiempo desde inicio de los síntomas hasta primer contacto médico.

La Tabla 10 muestra la distribución de características clínicas según el cumplimiento o no del protocolo prefijado. En el análisis multivariante realizado (Tabla 11) solo la contraindicación para nuevos antiagregantes, y la situación hemodinámica grado Killip mayor de 2 se asociaron significativamente a un mayor no seguimiento del protocolo de antiagregación.

TABLA 10. CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE ANTIAGREGACIÓN PREVILO AL PROCEDIMIENTO SEGÚN CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES. N (%)

N=628			
Variable	Cumple protocolo	No cumple protocolo	P
Edad>75 años	45 (20,7)	103 (25,1)	0,225
Peso<60 Kg	9 (4,1)	33 (8)	0,064
Mujer	49 (22,6)	110 (26,8)	0,252
HTA	117 (53,9)	243 (59,1)	0,210
DM	54 (24,9)	107 (26)	0,754
DLP	81 (37,3)	145 (35,3)	0,611
Obesidad	32 (14,7)	64 (15,6)	0,785
ACV	19 (8,8)	32 (7,8)	0,672
Tabaco	122 (56,2)	209 (50,9)	0,200
SAMU	91 (41,9)	197 (47,9)	0,152
Art. periférica	5 (2,3)	18 (4,4)	0,188
PCR	8 (3,7)	31 (7,5)	0,057
Clasificación K-K >2	18 (8,3)	61 (14,8)	0,019
IAM anterior	106 (48,8)	184 (44,8)	0,330

ACV: accidente cerebrovascular; Art. Periférica: arteriopatía periférica; DLP: dislipemia; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; PCR: parada cardiorrespiratoria; SAMU: Servicio de Atención Médica de Urgencia.

TABLA 11. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA. CUMPLIMIENTO PROTOCOLO ANTIAGREGACIÓN PREVIO AL PROCEDIMIENTO

Variable	OR	IC 95%	P
Edad	1,008	0,994-1,022	0,244
Mujer	0,799	0,534-1,195	0,274
DM	1,022	0,684-1,528	0,914
Origen activación del Código*	1,279	0,910-1,799	0,157
Localización anterior del IAM	0,836	0,597-1,171	0,297
Grado Killip-Kimball>2	1,911	1,068-3,419	0,029
Inicio síntomas-1 ^o contacto**	1	0,999-1,001	0,937
Contraindicación para nuevos AA	0,505	0,324-0,787	0,003
PCR	1,946	0,859-4,408	0,111

AA: antiagregantes; DM: diabetes mellitus; IAM: infarto agudo de miocardio; PCR: parada cardiorrespiratoria.

*Origen activación del Código Infarto

** Intervalo de tiempo desde inicio de los síntomas hasta primer contacto médico.

2.2 ANTIAGREGACIÓN TRAS EL PROCEDIMIENTO.

Teniendo en cuenta que los pacientes sin lesiones responsables del infarto se excluyeron del protocolo de antiagregación y la exclusión de los pacientes fallecidos durante el procedimiento, el antiagregante indicado según protocolo, tras el cateterismo, se refleja en la tabla 12.

TABLA 12. INDICACIÓN Y CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE TRAS EL CATETERISMO

N=517	N (%)	
	AA-PROTOCOLO	AA-USADO
CLOPIDOGREL	79 (15,3)	116 (22,4)
PRASUGREL	319 (61,7)	300 (58)
TICAGRELOR	119 (23)	101 (19,5)

AA: antiagregante

En, al menos, el 82,3% (517) de los pacientes estuvo indicada la doble antiagregación, por haberse encontrado lesiones responsables y no haber fallecido antes del fin del procedimiento. Prasugrel estuvo indicado en el 50,8% del total (61,7% considerando los pacientes excluidos). En un 12,6% estuvo indicado clopidogrel (en un 15,3% considerando los pacientes excluidos).

En 15 pacientes en los que no se observaron lesiones responsables susceptibles de tratamiento percutáneo se indicó desde la sala de hemodinámica doble antiagregación (en 7 casos clopidogrel, en 5 prasugrel y en 3 ticagrelor). En todos los pacientes se indicó aspirina tras el procedimiento, excepto en un caso, en el que el infarto se presentó en el contexto de hemorragia activa y anemia severa. La paciente fue tratada solo con angioplastia con balón sin usarse ningún antiagregante. Esta paciente se consideró una exclusión por protocolo para el empleo de doble antiagregación.

En un 69,7% de los pacientes de los 628 pacientes iniciales estuvo indicado un nuevo antiagregante por protocolo (en un 84,7 de los 517 pacientes tras excluir los fallecidos y aquellos sin lesiones).

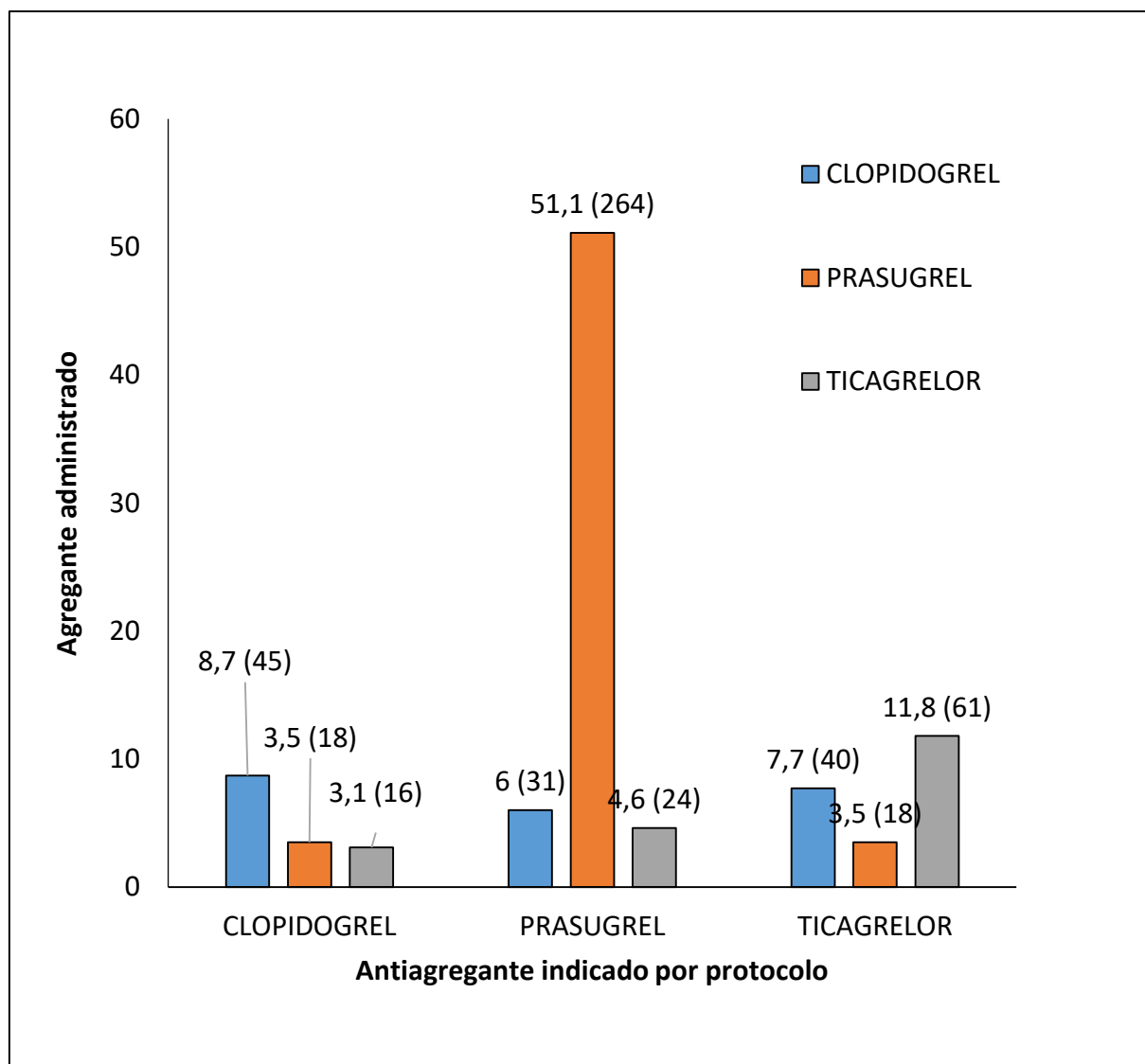


Figura 11: Tipo de antiagregante administrado tras el cateterismo en la práctica real en función del antiagregante indicado por protocolo. Sin contar exclusiones (N=517). %(N)

La diferencia entre el antiagregante indicado por protocolo y el realmente administrado en la sala de hemodinámica se muestra en la Figura 11 y 12. En un 6,6% de pacientes con contraindicaciones relativas para los nuevos antiagregantes se dio alguno de ellos. En un 3,5% de pacientes con contraindicaciones específicas para prasugrel se dio este fármaco. El protocolo, tras el cateterismo se cumplió en el 72% de los pacientes. (Figura 12).

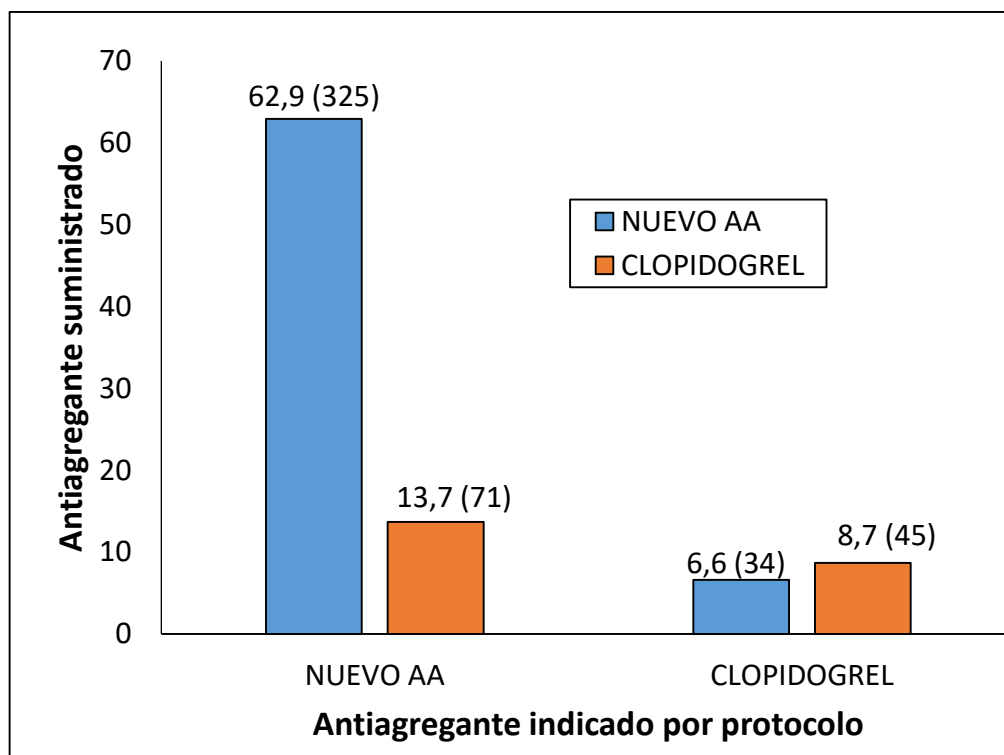


Figura 12: Uso real de un nuevo antiagregante en función de lo recomendado por protocolo. N=517. % (N)

Los cambios en el antiagregante administrado antes del cateterismo con el indicado/administrado después del mismo se muestran en la Figura 13. En un 40% de los casos se cambió el antiagregante administrado antes del procedimiento.

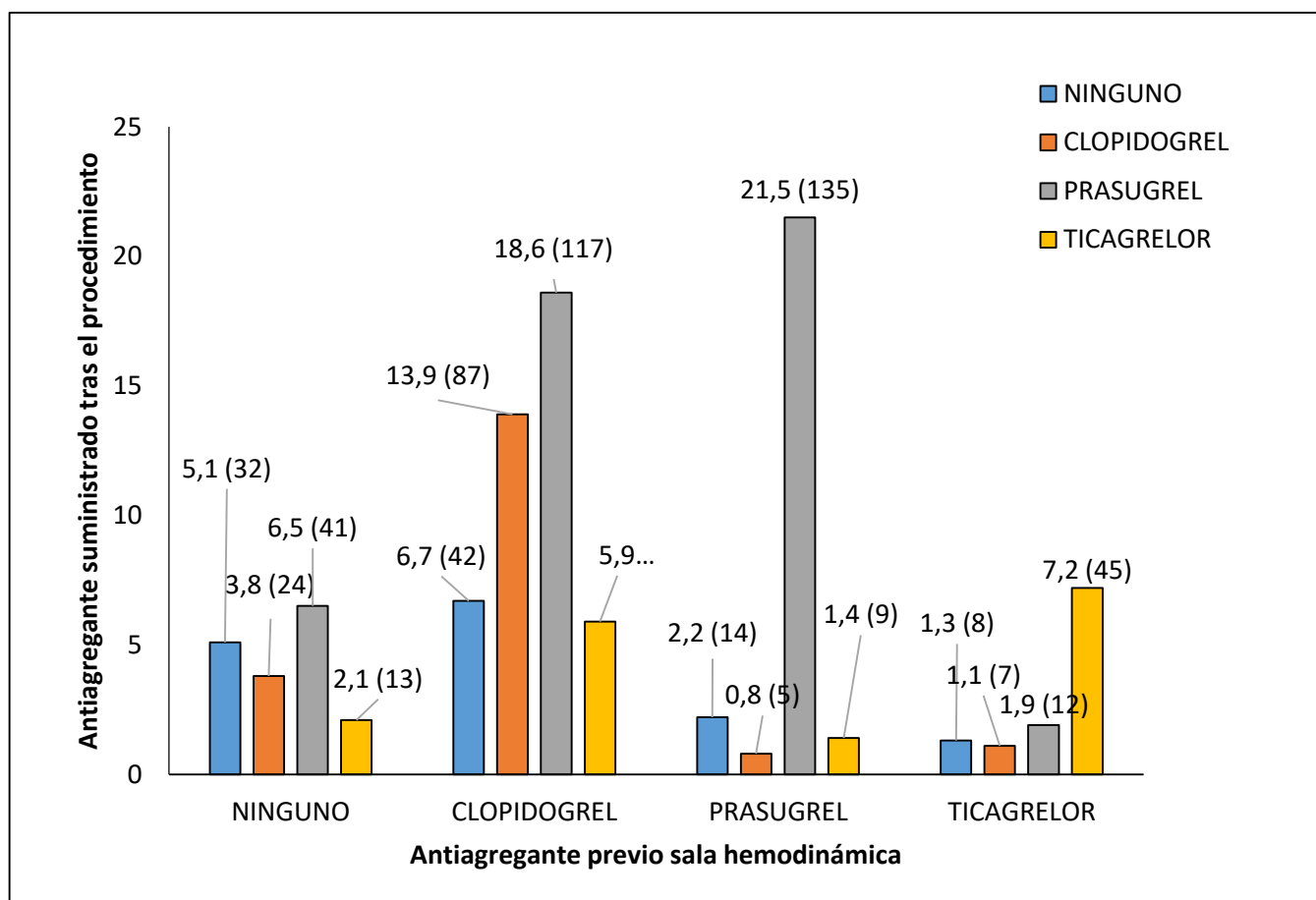


Figura 13: Cambios del antiagregante administrado antes del cateterismo por el administrado después del mismo. N=628. N (%)

De un 34,5% de cumplimiento del protocolo antes del procedimiento, se pasó a un 71,6% (Figura 14). De los 330 pacientes en los que no se cumplió el protocolo antes del cateterismo 201 lo cumplieron después del mismo (60,9%). (Figura 15)

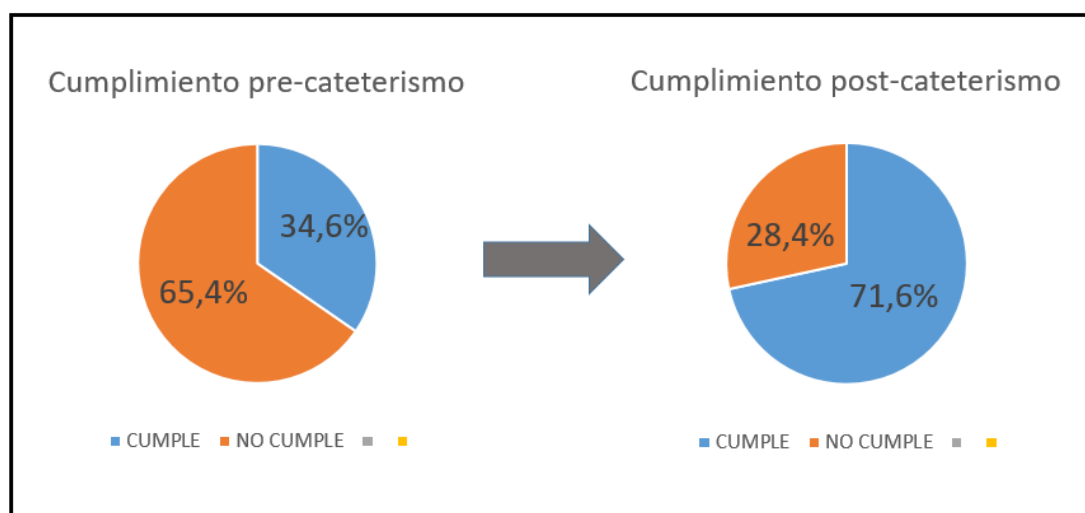


Figura 14: Cumplimiento del protocolo de antiagregación antes y después del cateterismo.

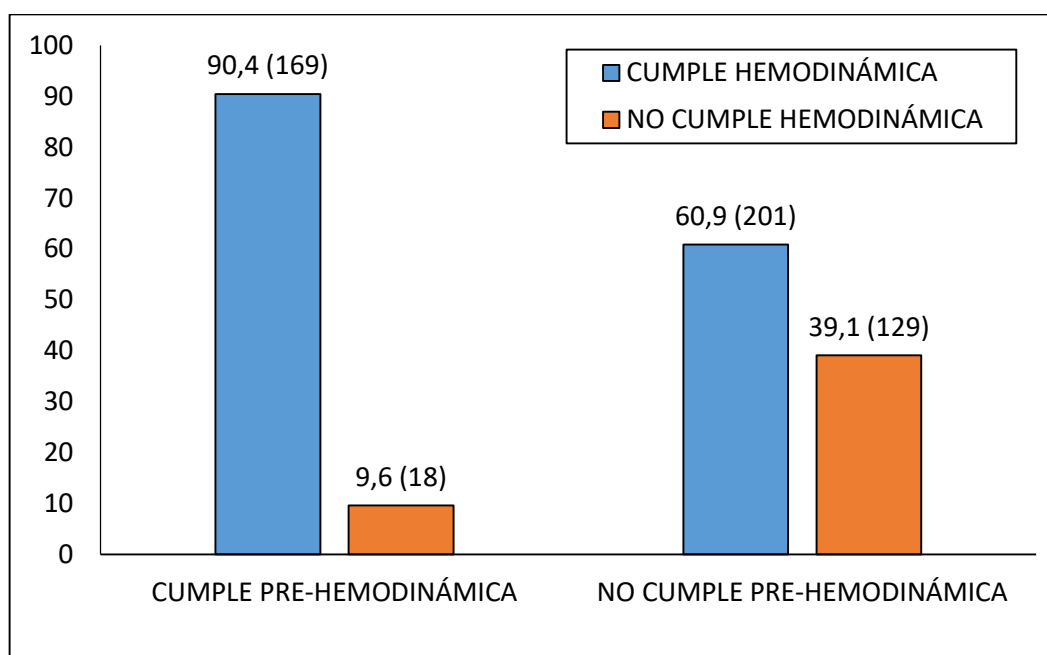


Figura 15: Cumplimiento del protocolo de antiagregación en la recomendación dada en la sala de hemodinámica en función del cumplimiento antes de llegar a hemodinámica. N=517. N (%).

2.3 EVOLUCIÓN HOSPITALARIA. ANTIAGREGACIÓN DURANTE EL INGRESO.

De los 628 pacientes incluidos, 17 (2,7%) murieron en la sala de hemodinámica o antes de llegar a ella. Otros 44 (7,0%) fallecieron durante el ingreso. La mortalidad total hospitalaria fue del 9,7% (por intención de tratar, incluyendo, incluso los pacientes no cateterizados o fallecidos antes de llegar al laboratorio de hemodinámica). De los 61 fallecidos en la fase hospitalaria 28 llegaron a la sala en situación de shock cardiogénico y 7 pacientes fallecidos más (5 en killip1 y 2 en killip 3) cursaron con parada cardiaca extrahospitalaria previa al cateterismo. La mortalidad hospitalaria fuera del shock cardiogénico y la parada extrahospitalaria fue, por tanto, del 4,1%. Un 15,2% de los pacientes dados de alta vivos no habían tenido lesiones responsables del infarto susceptibles de tratamiento en el cateterismo. (Tabla 13).

TABLA 13. SITUACIÓN VITAL AL ALTA DE LA PLANTA DE CARDIOLOGÍA. N=628

	N (%)
Alta vivos	567 (90,3)
Mortalidad en sala hemodinámica	17 (2,7)
Mortalidad post-PCR o shock cardiogénico	13 (2,1)
Mortalidad durante ingreso	44 (7)
Mortalidad post-PCR o shock cardiogénico	22 (3,5)
Mortalidad hospitalaria total	61 (9,7)
Mortalidad hospitalaria sin PCR ni shock cardiogénico	26 (4,1)

AA: antiagregantes; PCR: parada cardiorrespiratoria;

Durante el ingreso hospitalario 19 pacientes presentaron nuevas contraindicaciones para el tratamiento con nuevos antiagregantes (Tabla 15), principalmente nuevas indicaciones de anticoagulación oral, tanto por fibrilación auricular como por otros motivos (una embolia de pulmón y 5 trombos intracavitarios). Cinco pacientes con contraindicaciones antes del cateterismo presentaron nuevas limitaciones añadidas (1 fibrilación auricular, 2 hemorragia y 2 presencia de trombo intracavitario). Entre los 567 pacientes dados de alta vivos, 113 pacientes (19,9%) presentaron alguna contraindicación relativa para el empleo de nuevos antiagregantes. Un 39,7% tuvieron contraindicaciones relativas para el uso de prasugrel (Tabla 15).

TABLA 14. POTENCIALES CONTRAINDICACIONES PARA EL USO DE NUEVOS ANTIAGREGANTES DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO. N=567

	N (%)
Contraindicación relativa para nuevos antiagregantes	113 (19,9)
Causa contraindicación*	
Neoplasia maligna	28 (24,8)
Neoplasia + anemia	4 (3,5)
HD previa	22 (19,5)
HIC previa	5 (4,4)
ACO	40 (35,4)
Anemia	10 (8,8)
Incapacidad cumplimiento	3 (2,7)
Alergia	1 (0,9)
Contraindicación relativa para prasugrel	225 (39,7)
Nueva contraindicación durante el ingreso	19 (3,3)
Causa nueva contraindicación*	
Fibrilación auricular	9 (47,4)
Hemorragia	3 (15,8)
Anticoagulación sin FA	6 (31,6)
Alergia	1 (5,3)

ACO: anticoagulación oral; FA: fibrilación auricular; HD: hemorragia digestiva; HIC: hemorragia intracraneal

* Porcentaje dentro de las contraindicaciones

De los 86 pacientes en los que no se realizó intervencionismo coronario 18 recibieron doble antiagregación (20,9%), 7 nuevos antiagregantes (8,1%) (Tabla 15).

TABLA 15. INDICACIÓN Y CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE AL ALTA DE LA PLANTA DE CARDIOLOGÍA.

N=567	N (%)
2º AA usado	
NINGUNO	75 (13,2)
CLOPIDOGREL	149 (26,3)
PRASUGREL	261 (46)
TICAGRELOR	82 (14,5)
2º AA Indicado por protocolo*	
CLOPIDOGREL	86 (17,9)
PRASUGREL	297 (61,7)
TICAGRELOR	98 (20,4)
Cumplimiento protocolo en pacientes con lesiones coronarias (n=481)	315 (65,5)
Cumplimiento de protocolo en pacientes dados de alta vivos (n= 567)	383 (67,5%)
Antiagregación en pacientes sin ICP	
NINGUNO	68 (79,1)
CLOPIDOGREL	11 (12,8)
PRASUGREL	4 (4,7)
TICAGRELOR	3 (3,5)

AA: antiagregante

* Porcentaje sobre pacientes en los que se ha realizado ICP (N=480)

En los pacientes en los que se realizó intervencionismo estuvo indicado un nuevo antiagregante en el 82,3% de los casos (Tabla 15), en un 62% prasugrel. Los incumplimientos del protocolo se muestran en la Figura 16 y 17.

En un 32,5% no se cumplió el protocolo de antiagregación establecido en el momento del alta hospitalaria.

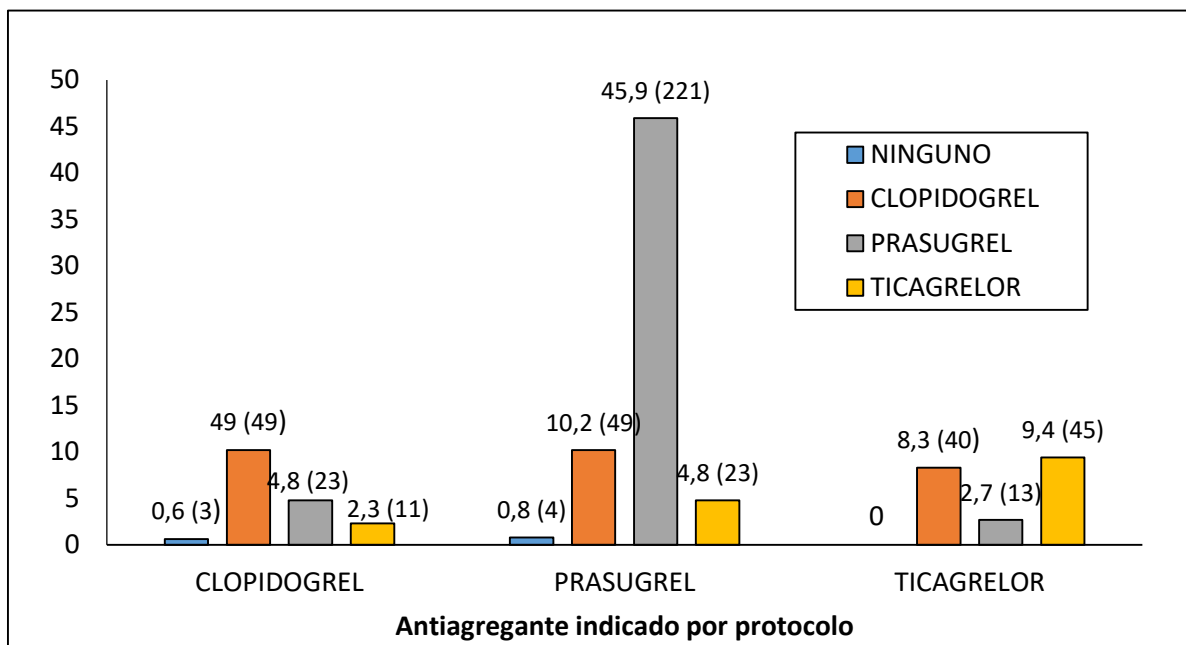


Figura 16: Empleo de los fármacos antiagregantes al alta de la planta de cardiología en función de lo marcado por el protocolo de actuación. N= 481. % (N)

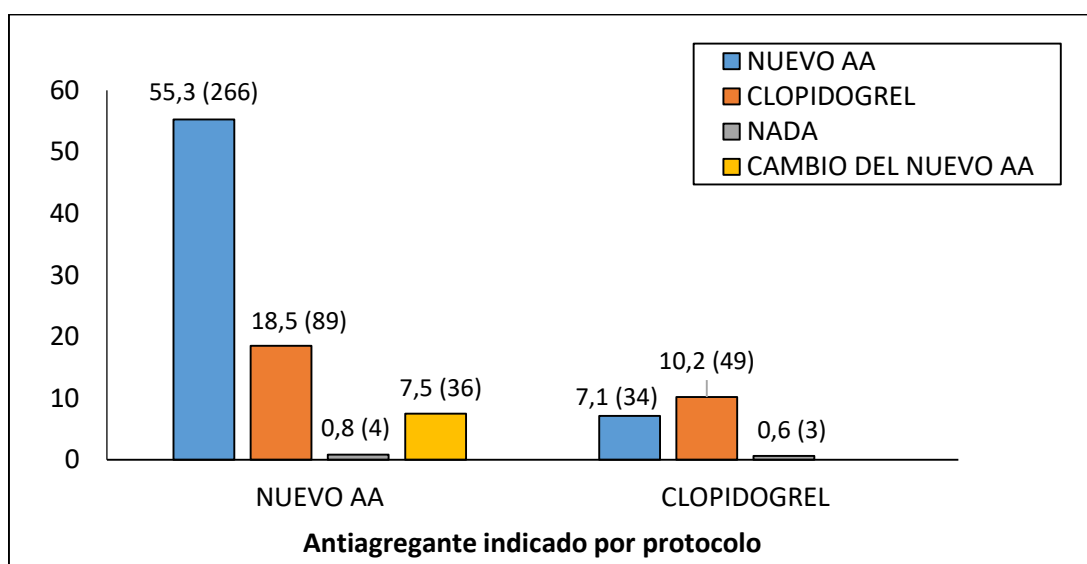


Figura 17: Empleo de los fármacos antiagregantes al alta de la planta de cardiología en función de la utilización de nuevos antiagregantes marcada por el protocolo de actuación. N=481. % (N) AA: antiagregante

En la tabla 16 se muestran la distribución de variables clínicas según el cumplimiento o no del protocolo. En el análisis multivariante realizado (tabla 17) solo la edad avanzada y un mayor peso se asociaron a incumplimientos en el protocolo.

TABLA 16. CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE ANTIAGREGACIÓN DURANTE FASE HOSPITALARIA SEGÚN CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES. N (%)

N=567			
Variable	Cumple protocolo	No cumple protocolo	P
Edad > 75 años	68 (17,8)	45 (24,5)	0,061
Peso < 60 Kg	20 (5,2)	17 (9,2)	0,07
SAMU	181 (47,3)	80 (43,5)	0,398
Mujer	81 (21,1)	54 (29,3)	0,032
HTA	200 (52,2)	119 (64,7)	0,005
DM	84 (21,9)	48 (26,1)	0,273
Tabaco	211 (55,1)	95 (51,6)	0,439
DLP	135 (35,2)	70 (38)	0,517
Obesidad	61 (15,9)	31 (16,8)	0,781
Art. periférica	11 (2,9)	5 (2,7)	0,917
ACV	27 (7)	15 (8,2)	0,639
PCR	22 (5,7)	3 (1,6)	0,025
Clasificación K-K > 2	24 (6,3)	18 (9,8)	0,134
IAM anterior	174 (45,4)	85 (46,2)	0,864

ACV: accidente cerebrovascular; Art. Periférica: arteriopatía periférica; DLP: dislipemia; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; PCR: parada cardiorrespiratoria; SAMU: Servicio de Atención Médica de Urgencia.

TABLA 17. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA. INCUMPLIMIENTO PROTOCOLO ANTIAGREGACIÓN DURANTE LA FASE HOSPITALARIA.

Variable	OR	IC 95%	P
Edad	1,019	1,004-1,034	0,011
Grado K-K > 2	1,544	0,805-2,961	0,191
Localización anterior del IAM	1,011	0,705-1,449	0,953
Peso	0,981	0,968-0,993	0,003
DM	1,139	0,744-1,744	0,549

DM: diabetes mellitus; IAM: infarto agudo de miocardio; Problema no AA pre-proced: problema no antiagregación previo al procedimiento; PCR: parada cardiorrespiratoria.

*Origen activación del Código Infarto

** Intervalo de tiempo desde inicio de los síntomas hasta primer contacto médico.

Todos los pacientes excepto en uno (tratado con balón con hemorragia activa no controlada) fueron dados de alta con aspirina. En un 7,1% de pacientes, a pesar de existir contraindicaciones relativas para los nuevos antiagregantes, se dieron en lugar de clopidogrel. En un 1,4% de pacientes no se dio un segundo antiagregante. El protocolo establecido se incumplió en un 34,6% de los casos, principalmente por indicar clopidogrel en lugar de un nuevo antiagregante en el 18,5% de los casos. (Figura 16).

El 85,5% de los pacientes fueron dados de alta con el mismo antiagregante que se administró tras el procedimiento (Tabla 18). El cambio más frecuente fue la sustitución del ticagrelor indicado en hemodinámica por clopidogrel (en el 19,1% de las indicaciones en hemodinámica de ticagrelor) y de prasugrel por clopidogrel (en el 10,8% de las indicaciones). En el 2,3% se cambió desde ticagrelor a prasugrel o viceversa (Figura 18). Un 12,7% de los pacientes en los

que se indicó un nuevo antiagregante desde hemodinámica fueron dados de alta con clopidogrel y un 1,8% sin doble antiagregación. (Figura 19).

TABLA 18. EMPLEO Y CAMBIOS DE LA ANTIAGREGACIÓN DISTINTA A LA ASPIRINA DURANTE EL INGRESO. N=567

	N (%)
Nº de antiagregantes P2Y12 distintos por paciente desde el diagnóstico hasta el alta	
0	24 (4,2)
1	283 (49,9)
2	254 (44,8)
3	6 (1,1)
Nº de cambios de pauta de antiagregantes P2Y12 desde el diagnóstico hasta el alta.	
0	281 (49,6)
1	257 (45,3)
2	29 (5,1)
Empleo de 2 nuevos antiagregantes P2Y12 durante ingreso	34 (6%)
Cambio del antiagregante administrado en hemodinámica.	82 (14,5)

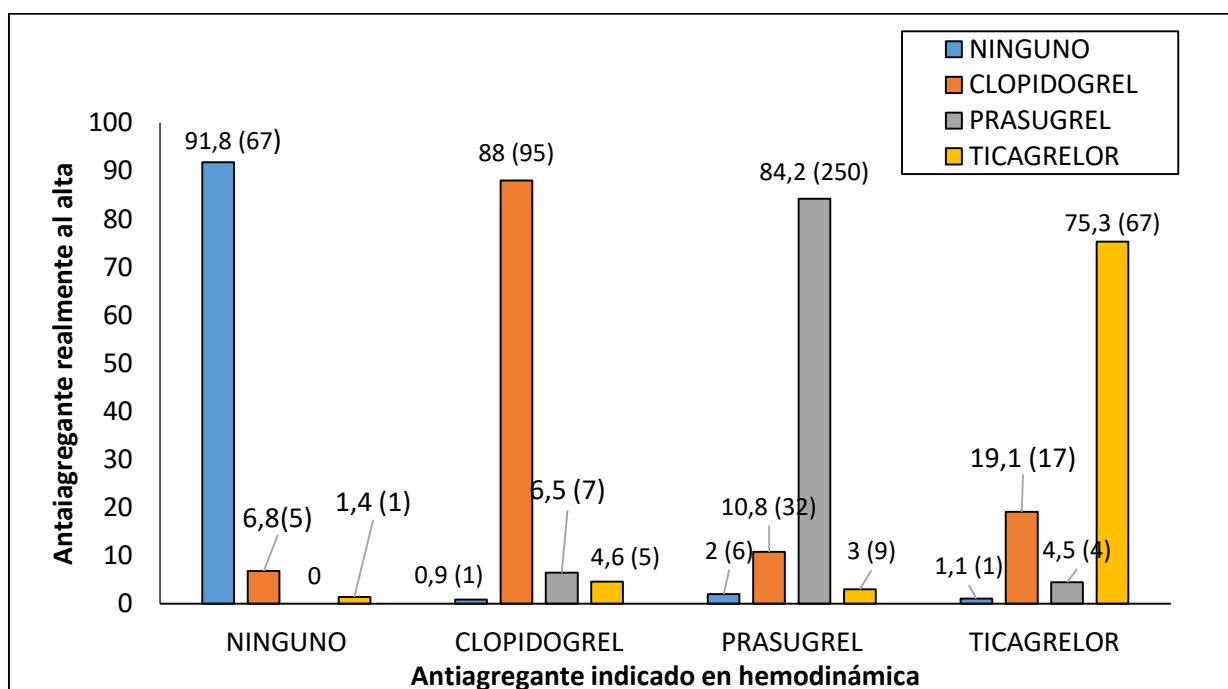


Figura 18: Antiagregante P2Y12 suministrado al alta en función del pautaado en hemodinámica. N=567. % (N).

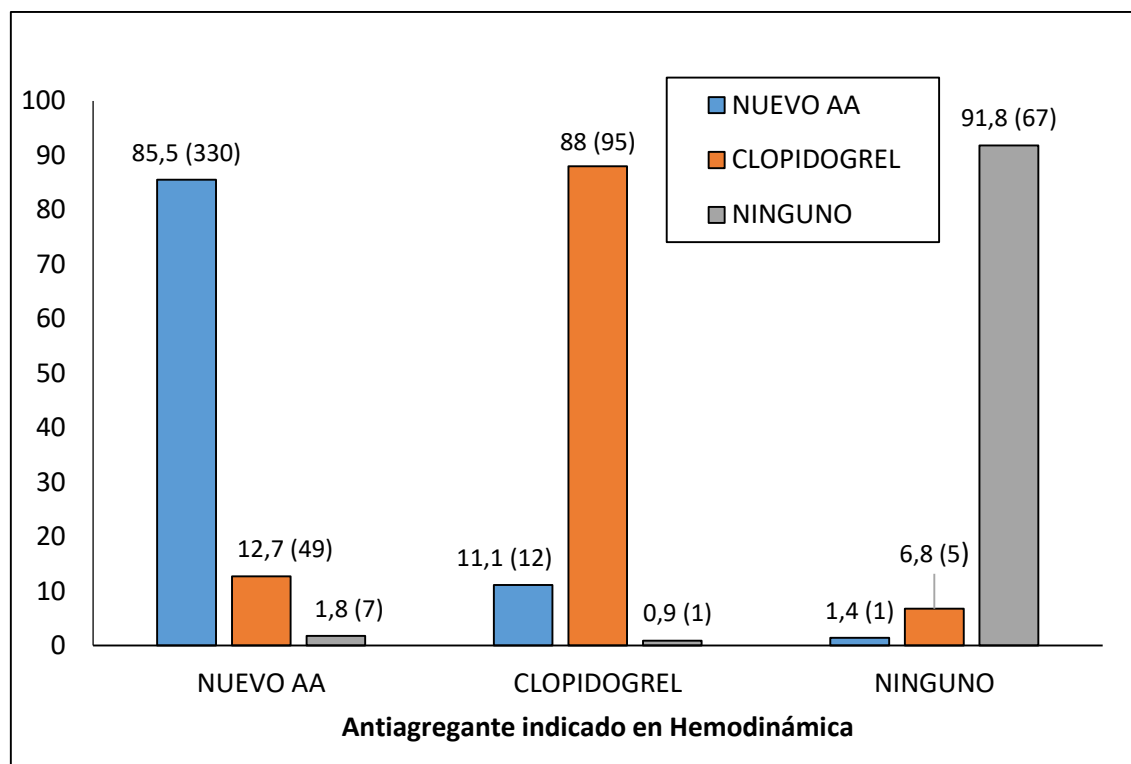


Figura 19: Uso de nuevos antiagregantes al alta en función de la antiagregación pautaada en hemodinámica. N=567. % (N).

Desde el diagnóstico del infarto hasta el alta, un 44,8% de los pacientes recibieron 2 segundos antiagregantes distintos durante el ingreso, principalmente clopidogrel con alguno de los nuevos antiagregantes. Un 6% recibió prasugrel seguido de ticagrelor o viceversa. Un 45,3% de los pacientes tuvo un cambio de antiagregante durante el ingreso y un 5,1% tuvo dos cambios. (Tabla 18)

En los 395 pacientes dados de alta en los que, por protocolo, estuvo indicado un nuevo antiagregante se utilizaron en el 76,5%. La Tabla 19 muestra las características de los pacientes en los que se dieron o no, estando indicados.

Los pacientes con indicación de nuevos antiagregantes en los que no se usaron tuvieron una mayor edad, fueron en mayor proporción hipertensos, presentaron menos peso y una menor localización anterior.

TABLA 19. TRATAMIENTO CON UN NUEVO ANTIAGREGANTE AL ALTA SEGÚN CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES. N (%)

N=395			
Variable	No N-AA	Sí N-AA	p
Edad*	66,03 ±13,22	59,6±11,54	0,000
Nº vasos enfermos*	1,55±0,74	1,54±0,72	0,920
HTA	63 (67,7)	152 (50,3)	0,003
DM	24 (25,8)	64 (21,2)	0,350
Tabaco	49 (52,7)	183 (60,6)	0,176
DLP	35 (37,6)	104 (34,4)	0,572
Obesidad	19 (20,4)	48 (15,9)	0,308
ACV	5 (5,4)	14 (4,6)	0,770
Peso*	76,5±13,88	81,57±14,46	0,003
Mujer	26 (28)	60 (19,9)	0,098
Localización anterior IAM	33 (35,5)	142 (47)	0,050
Grado Killip>2	8 (8,6)	19 (6,3)	0,440
Inicio síntomas-apertura*/**	326,97±249,25	299,97±279,79	0,405

ACV: accidente cerebrovascular; DLP: dislipemia; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; Clasificación K-K: clasificación Killip-Kimball

* Edad, nº de vasos enfermos, peso e inicio síntomas-apertura están expresados como media ± desviación estándar.

** Intervalo de tiempo desde inicio de los síntomas hasta apertura de la coronaria responsable.

En el análisis multivariante realizado, la edad, presencia de hipertensión, localización no anterior del infarto y un menor peso se asociaron a un menor

empleo de nuevos antiagregantes, a pesar de no existir contraindicaciones, por protocolo, para su uso. (Tabla 20).

TABLA 20. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA. PREDICTORES DE TRATAMIENTO CON CLOPIDOGREL AL ALTA.

Variable	OR	IC 95%	p
Edad	1,036	1,013-1,059	0,002
Mujer	0,924	0,495-1,728	0,805
HTA	1,833	1,066-3,153	0,028
Peso	0,974	0,955-0,995	0,014
Localización anterior del IAM	0,602	0,364-0,996	0,048
Grado K-K máximo	0,992	0,702-1,403	0,965
Inicio síntomas-apertura*	1	0,999-1,001	0,825
Nº vasos enfermos	0,879	0,619-1,247	0,470
ACV	0,963	0,325-2,852	0,946

HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; Grado k-k: grado clasificación de Killip-Kimball

* Intervalo de tiempo desde inicio de los síntomas hasta apertura de la arteria coronaria responsable.

2.4 EVOLUCIÓN TRAS EL ALTA HOSPITALARIA. ANTIAGREGACIÓN TRAS EL ALTA HOSPITALARIA.

Fueron dados de alta vivos 567 pacientes. Se obtuvo un seguimiento al año en el 89,5% de los pacientes. La mayoría de las pérdidas se debieron al retorno a su país de pacientes extranjeros transeúntes en el momento de sufrir

el infarto. La media de seguimiento fue de 689,3 días, con una mediana de 714 y percentiles 25-75 de 477-953 días.

A los 30 días permanecían vivos el 90,3% de los pacientes, el 86,8% al año de seguimiento.

De los datos de alta vivos, fallecieron durante el primer año de seguimiento 22 pacientes, sobreviviendo el 96,1%. Murieron 3 pacientes dentro de los 30 días tras el alta, con una supervivencia a 30 días del 99,5% entre los datos de alta vivos.

TABLA 21. CAUSAS DE MUERTE DURANTE EL SEGUIMIENTO TRAS EL ALTA.

N=567		
	N	Porcentaje
Muerte súbita	3	0.5
IAM	5	0.9
Insuficiencia cardíaca	4	0.7
Hemorragia	1	0.2
ACV isquémico	2	0.4
Hemorragia intracraneal	3	0.5
Encefalopatía post-anóxica	1	0.2
Neoplasia	11	1.9
Sepsis	4	0.7
Isquemia intestinal	1	0.2
Insuficiencia respiratoria	2	0.4
Consunción	3	0.5
Desconocido	2	0.4
Total	42	7.4

ACV: accidente cerebrovascular; IAM: infarto agudo de miocardio

Las causas de mortalidad tras el alta se muestran en la Tabla 21. Al final del seguimiento murieron 14 pacientes de causa cardíaca (2,5%). Las figuras 20 y 21 muestran las curvas de supervivencia libre de muerte de cualquier causa y libre de muerte cardíaca.

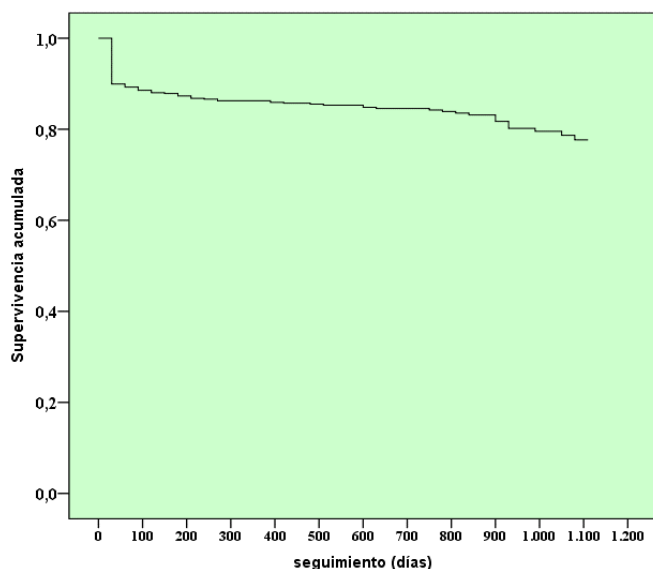


Figura 20: Curva de supervivencia libre de muerte por cualquier causa.

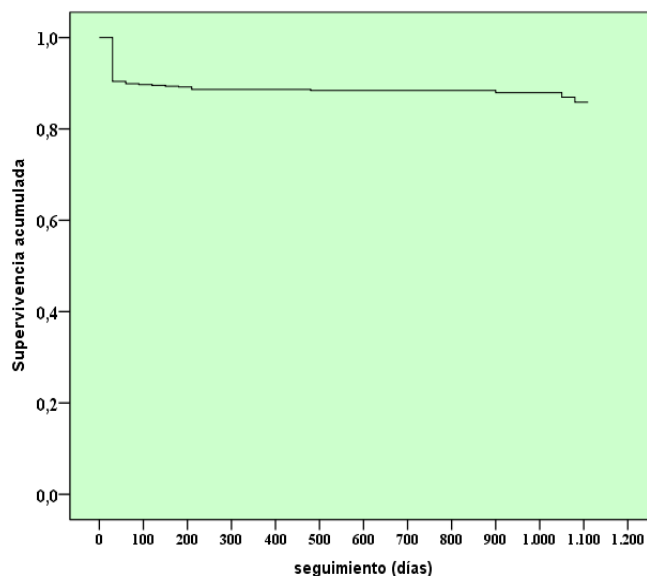


Figura 21: Curva de supervivencia libre de muerte cardíaca.

Tras el alta, 20 pacientes (3,9%) presentaron un nuevo infarto de miocardio. Otros 10 (2%) presentaron un ictus, isquémico 8 (1,6%) y hemorrágico 2 (0,4%).

Presentaron hemorragias durante el seguimiento 47 pacientes (8,4%), tipo 2 de la clasificación BARC 40 pacientes y 7 mayor de 2 (2 tipo 3^a y 5 tipo 5b)

Las figuras 22, 23 y 24 presentan la supervivencia libre de ictus, reinfarto y hemorragia tipo 2 o mayor y la figura 25 la supervivencia libre de muerte, ictus, infarto y hemorragia mayor o igual de 2 de la clasificación BARC. Presentaron el evento combinado de muerte, ictus, infarto o hemorragia mayor o igual de 2 de

la clasificación BARC (MACE) 98 pacientes tras el alta hospitalaria (19%). La figura 25 muestra la supervivencia libre de MACE. Al final del seguimiento, un 62% de los pacientes permanecían libres de MACE. Al año un 79% de los pacientes permanecían libres del evento combinado.

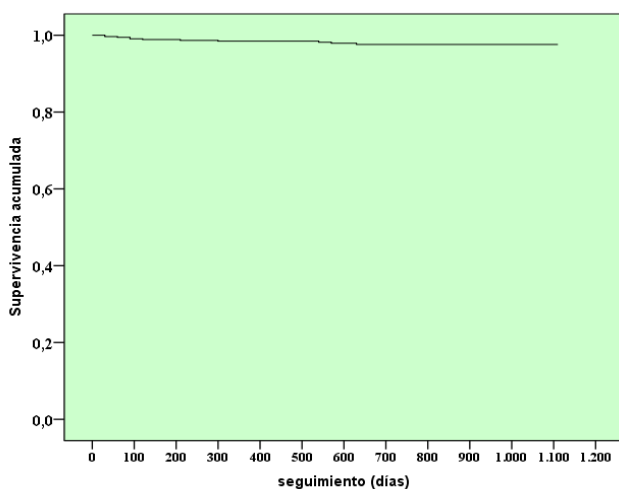


Figura 22: Curva de supervivencia libre de ictus

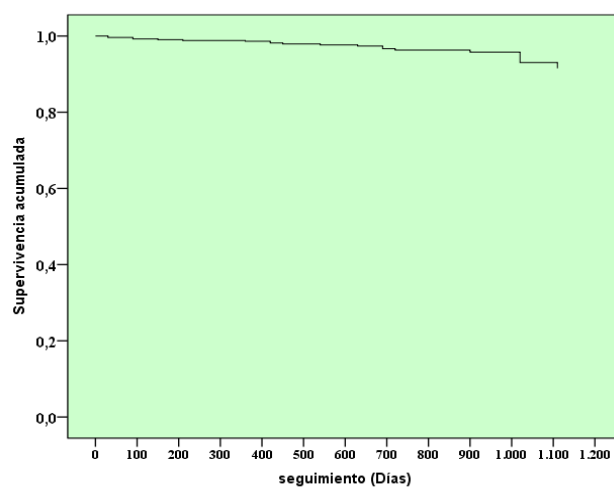


Figura 23: Curva de supervivencia libre de infarto agudo de miocardio

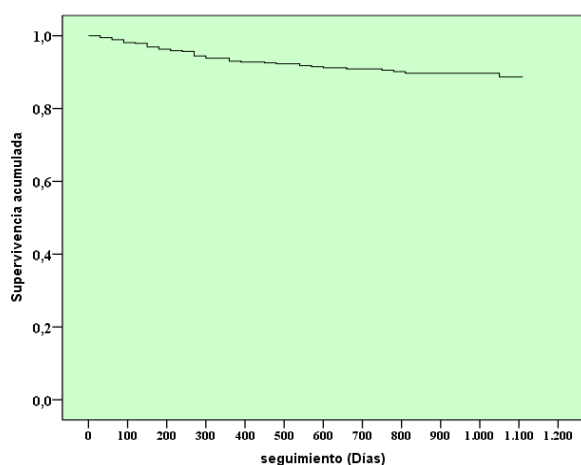


Figura 24: Curva de supervivencia libre de hemorragia grado ≥ 2 en la clasificación BARC

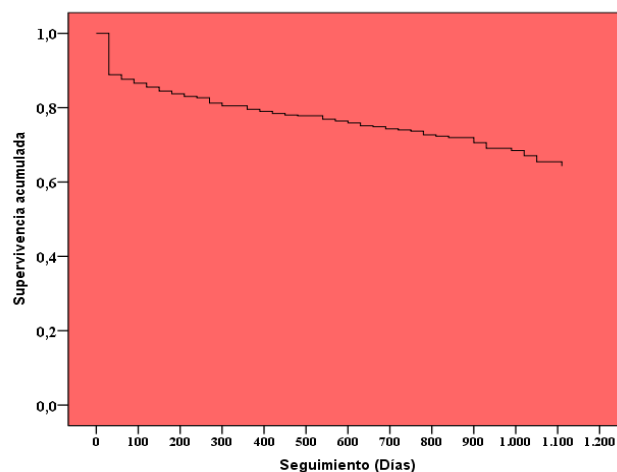


Figura 25: Curva de supervivencia libre de MACE

En lo referente a la antiagregación, 68 pacientes presentaron nuevas contraindicaciones para el uso de nuevos antiagregantes, (13,3% de los datos de alta vivos). Sumados a los pacientes que ya los presentaban, 181 (35,6%) de los pacientes dados de alta vivos presentaron contraindicaciones para el empleo de nuevos antiagregantes.

Durante el primer año de seguimiento, 80 (17%) de pacientes no tomaba ningún segundo antiagregante, 116 (24%) clopidogrel y 286 (59,3%) un nuevo antiagregante. A 17 pacientes dados de alta con nuevos antiagregantes se le sustituyeron (5,7%) y a 5 de los dados de alta sin nuevos antiagregantes se iniciaron estos (2,7%) El antiagregante usado en el seguimiento se muestra en la tabla 22

TABLA 22. ANTIAGREGANTE AÑADIDO A LA ASPIRINA DURANTE EL SEGUIMIENTO

	N (%)
Nuevo AA	286 (59,3)
Ticagrelor	217 (45)
Prasugrel	69 (14,3)
Sin nuevo AA	196 (40,7)
Ningún AA	80 (16,6)
Clopidogrel	116 (24,1)

AA: antiagregante

Cuando se analizaron los predictores de mortalidad (Tabla 23), la edad, la diabetes, el grado Killip, la existencia de problemas para el empleo de nuevos antiagregantes y la parada cardiaca antes de la angioplastia primaria fueron predictores independientes de éxitus.

TABLA 23. FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD DURANTE EL SEGUIMIENTO.

Variable	OR	IC 95%	p
Edad	1,086	1,056-1,117	0,000
Sexo	0,774	0,427-1,403	0,399
DM	2,280	1,312-3,963	0,003
Grado K-K máximo	2,034	1,635-2,531	0,000
Inicio síntomas-apertura*	1	0,999-1,001	0,569
Nº vasos enfermos	1,182	0,876-1,594	0,275
Contraindicación para Nuevos AA	2,971	1,599-5,518	0,001
PCR preangioplastia primaria	3,659	1,351-9,906	0,011

AA: antiagregantes; DM: diabetes mellitus; Grado k-k: grado clasificación de Killip-Kimball; PCR: parada cardiorrespiratoria.

* Intervalo de tiempo desde inicio de los síntomas hasta apertura de la arteria coronaria responsable.

La edad, la diabetes, el grado Killip, el número de vasos enfermos y las contraindicaciones para el empleo de nuevos antiagregantes fueron predictores independientes del evento combinado (MACE) (Tabla 24).

TABLA 24. FACTORES PREDICTORES DEL EVENTO COMBINADO (MACE) DURANTE EL SEGUIMIENTO.

Variable	OR	IC 95%	P
Edad	1,040	1,023-1,058	0,000
Sexo	1,176	0,762-1,815	0,465
DM	1,662	1,121-2,466	0,012
Grado K-K máximo	1,629	1,365-1,944	0,000
Inicio síntomas-apertura*	1	0,999-1	0,523
Nº vasos enfermos	1,296	1,040-1,616	0,021
Problemas uso Nuevos AA	5,739	3,635-9,061	0,000
PCR pre-angioplastia primaria	1,540	0,655-3,620	0,322

AA: antiagregantes; DM: diabetes mellitus; Grado k-k: grado clasificación de Killip-Kimball; PCR: parada cardiorrespiratoria.

* Intervalo de tiempo desde inicio de los síntomas hasta apertura de la arteria coronaria responsable.

En la tabla 25 se especifican los días transcurridos desde el IAM hasta la aparición de las hemorragias, las consecuencias de las mismas y el último segundo antiagregante pautado antes del episodio hemorrágico.

TABLA 25. HEMORRAGIA, MOMENTO DE APARICIÓN, CONSECUENCIAS Y ÚLTIMO SEGUNDO ANTIAGREGANTE PAUTADO PREVIO A LA HEMORRAGIA.

Tipo de hemorragia	Días desde IAM	Mortal	Segundo antiagregante previo a hemorragia
HIC (Espontánea)	2	Sí	NINGUNO
Digestiva alta	25	No	TICAGRELOR
Hematuria	28	No	TICAGRELOR
Rectorragia	33	No	PRASUGREL
Rectorragia	43	No	TICAGRELOR
HIC (Espontánea)	56	Sí	CLOPIDOGREL
HIC (Espontánea)	60	Sí	CLOPIDOGREL
Epistaxis	67	No	CLOPIDOGREL
Hematuria	69	Sí	CLOPIDOGREL
Hematoma	76	No	TICAGRELOR
Hematoma	113	No	PRASUGREL
Rectorragia	124	No	PRASUGREL
Hematoma	125	No	PRASUGREL
Hematoma	127	No	CLOPIDOGREL
Rectorragia	129	No	PRASUGREL
Hematoma	138	No	PRASUGREL
Hematoma	170	Sí	CLOPIDOGREL
Rectorragia	173	No	PRASUGREL
Hematoma	176	No	PRASUGREL
Rectorragia	182	No	PRASUGREL
Hematoma	203	No	TICAGRELOR
Digestiva alta	212	No	PRASUGREL
Epistaxis	242	No	PRASUGREL
Digestiva alta	249	No	TICAGRELOR
Digestiva alta	249	No	NINGUNO
HIC (Espontánea)	253	No	PRASUGREL
Metrorragia	254	No	PRASUGREL
HSA (traumática)	268	No	CLOPIDOGREL
Gingivorragia	283	No	CLOPIDOGREL
HIC (traumática)	284	No	PRASUGREL
Hematuria	289	No	PRASUGREL
Rectorragia	334	No	PRASUGREL
Subconjuntival	335	No	PRASUGREL
Gingivorragia	336	No	PRASUGREL
Epistaxis	357	No	PRASUGREL
Hematoma	372	No	CLOPIDOGREL
Rectorragia	466	No	TICAGRELOR
Rectorragia	511	No	PRASUGREL
Epistaxis	526	No	PRASUGREL
HIC (traumática)	578	No	CLOPIDOGREL
HIC (traumática)	722	Sí	NINGUNO
Hematuria	802	Sí	CLOPIDOGREL

HIC: hemorragia intracraneal. HSA: hemorragia subaracnoidea. IAM: infarto agudo de miocardio

VII- DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se ha estudiado la implementación de un protocolo de antiagregación oral dentro de un plan de Código Infarto. Se ha llevado a cabo un análisis del cumplimiento del tratamiento antiagregante previo a la realización del cateterismo, posterior a éste, en la sala de hemodinámica, durante el ingreso hospitalario y finalmente durante el seguimiento extrahospitalario. Se han analizado las contraindicaciones para el mismo, los condicionantes del incumplimiento en cada una de las fases mencionadas, y, además, el seguimiento de estos pacientes nos ha permitido analizar la supervivencia de los pacientes con SCACEST y los predictores de mortalidad en nuestro medio.

Se incluyeron 628 pacientes candidatos a angioplastia primaria, con un seguimiento medio de 689 días.

Como conclusión general encontramos que un porcentaje alto de pacientes tienen contraindicaciones relativas para el empleo de los nuevos antiagregantes y que estas contraindicaciones aumentan a medida que avanza el proceso asistencial. En un primer contacto médico las contraindicaciones observadas fueron del 17,8%, llegando al 35,6% durante el seguimiento extrahospitalario. También se concluye que, a pesar de la existencia de un protocolo escrito y aceptado por los facultativos implicados en el tratamiento de estos pacientes, el grado de incumplimiento puede superar el 50% en algunas fases del proceso asistencial.

Durante la fase previa al cateterismo se obtuvo solo un cumplimiento del protocolo de doble antiagregación del 34,6%. Las variables clínicas que se

asociaron de forma significativa a un mayor incumplimiento fueron la contraindicación para el empleo de nuevos antiagregantes y la situación hemodinámica grado Killip mayor de 2. Tras el cateterismo, en la sala de hemodinámica, el cumplimiento del protocolo de antiagregación ascendió al 72%.

Durante el ingreso en planta de cardiología el cumplimiento del protocolo aumentó (67,5%), en buena medida por su aplicación tras el cateterismo desde la sala de hemodinámica. En este caso, la edad avanzada y el menor peso se asociaron de forma significativa al incumplimiento del protocolo.

En el análisis de la mortalidad se obtiene una mortalidad hospitalaria, por intención de tratar del 9,7%, incluyendo incluso a los pacientes fallecidos antes de llegar al laboratorio de hemodinámica. La mortalidad a los 30 días fue del 10,2%, y al año del 13,2%. Excluyendo el shock cardiogénico y la parada cardiaca, la mortalidad hospitalaria fue del 4,1%.

1. CARACTERÍSTICAS DEL CENTRO HOSPITALARIO, DE LA ORGANIZACIÓN DEL PROGRAMA CÓDIGO INFARTO Y DE LA MUESTRA DE ESTUDIO

El centro donde se ha realizado el estudio, el Hospital Universitario San Juan de Alicante, es un centro con un Servicio de Cardiología que posee, desde 2013, guardias de hemodinámica con una cobertura de 24 horas del día durante todos los días del año. La unidad de hemodinámica realiza más de 1000 angioplastias al año con un equipo de hemodinamistas que cumplen los requisitos establecidos por las principales sociedades científicas tanto para la

realización de angioplastias electivas como primarias^{32, 240}. Durante el periodo del estudio el hospital actuó como referencia de 3 departamentos de salud de la Comunidad Valenciana, (San Juan de Alicante, Denia y Villajoyosa) con una población oficial superior a 628.000 habitantes (censo de 2016) pero con una población flotante que puede llegar a los 2.000.000 de habitantes en la época veraniega.

Los criterios para la activación del Plan Código Infarto, y por lo tanto la inclusión de pacientes en el estudio, se establecieron siguiendo las indicaciones para la aplicación de las estrategias de reperfusión de los pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST, que recomiendan las principales sociedades científicas en la actualidad^{32, 240}.

Desde los meses anteriores al comienzo del Plan Código Infarto, la Unidad de Hemodinámica del Hospital San Juan de Alicante organizó diversas reuniones conjuntas y diferenciadas, con los implicados en el proceso asistencial con el objetivo de unificar los criterios diagnósticos y terapéuticos. Los protocolos de actuación se consensuaron por todas las partes implicadas y se hicieron públicos a ellas mediante un documento (Protocolo y vías clínicas de la implementación del Código Infarto en el Hospital Universitario San Juan de Alicante) remitido a la Consellería de Salut de la Comunidad Valenciana y aprobado por ésta.

2. ANTECEDENTES DEMOGRÁFICOS Y CARDIOVASCULARES

2.1 EDAD

La edad media de los pacientes estudiados en el presente trabajo es de 63,7 años (DE 13,2 años) y la mediana de 64 años (percentil 25 a 75: 53-74 años), datos muy similares a los observados en la mayoría de estudios tanto nacionales^{241, 242} como internacionales^{9, 243-246}. (Tabla 26).

Tabla 26. Edad media de los pacientes con IAMCEST en el presente y en trabajos previos.

Estudio	Año publicación	Edad media	% pacientes ≥ 75 años
Trabajo actual	2017	63,7±13,2	23,6
Addala et al ²⁴⁷	2004	61	15
Stone et al ²⁴⁸	2005	59	-
Pinto en al ²⁴⁹	2006	61	-
Sorajja et al ²⁵⁰	2007	60	-
TAPAS ²⁵¹	2008	63	-
EXPIRA ²⁵²	2009	65	-
Toma et al ²⁵³	2010	65*	-
RIVAL ²⁵⁴	2011	62	15
RIFLE-STEACS ²⁵⁵	2012	65	-
Frobert et al ²⁵⁶	2013	66	-
Thayssen et al ²⁵⁷	2014	63	-
CASTUO ²⁵⁸	2015	-	36
DIOCLES ²⁴¹	2015	65	-
Gomez Lara et al ²⁵⁹	2016	62	-
Smits et al ²⁶⁰	2017	62	-
FAST-MI 2015 ²⁶¹	2017	63	23

*Mediana

Cuando nos referimos a pacientes mayores de 75 años, en nuestro estudio suponen el 23,6%. En los estudios publicados desde el año 2000 pocos distinguen a este subgrupo de pacientes que tienen unas peculiaridades clínicas y pronósticas especiales^{247, 254, 258, 262}. Dentro de los estudios que sí caracterizan a los pacientes mayores de 75 años, se observa una clara diferencia entre la proporción de éstos en los estudios observacionales^{258, 262} y en los ensayos clínicos^{247, 254}, siendo su proporción claramente menor en los ensayos clínicos. Además, los ancianos que forman parte de estos ensayos clínicos presentan menos factores de riesgo, mejor situación hemodinámica y menor comorbilidad que los no incluidos poniendo en duda la aplicación de sus resultados a mayores de 75 años²⁶³. Este subgrupo de pacientes merece especial mención debido a que presentando un mayor riesgo están infratratados²⁵⁸. En nuestra serie no existió ninguna exclusión por motivo de edad, si bien el tipo de tratamiento antiagregante estuvo condicionado por ella. Dada la mayor tasa de complicaciones observada en el estudio TRITON en los pacientes mayores de 75 años, dicha edad se consideró contraindicación para el empleo de prasugrel e indicación de ticagrelor, salvo que existieran otros condicionantes. En ningún paciente se utilizó la dosis de 5 mg/24 horas sugerida por la ficha técnica de prasugrel, y como ha quedado demostrado recientemente no es superior al clopidogrel²⁶⁴. La edad fue condicionante de incumplimiento en el protocolo al alta hospitalaria y marcador pronóstico en el seguimiento.

2.2 SEXO

La proporción de mujeres en el presente estudio es del 25,3%, muy similar a la mayoría de registros y estudios clínicos analizados^{241, 242, 253, 255-257, 260, 261}.

Se ha observado así mismo una mayor edad en el sexo femenino, con una media de 68,3 años (DE 13,3) frente a la de 62,1 años (DE 12,8) de los hombres. Diferencia de edad que también se observa en los estudios publicados^{265, 266}. Este último hecho posiblemente sea debido al efecto protector sobre la cardiopatía isquémica que ejercen los estrógenos hasta la menopausia²⁶⁷⁻²⁶⁹.

2.3 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La proporción de paciente con hipertensión arterial fue del 57,3%, la de diabetes mellitus del 25,6%, dislipemia del 36% y la del tabaquismo del 52,7%. Se trata de resultados similares a los observados tanto en registros nacionales²⁴¹ como internacionales^{9, 270}, realizados en la misma época. El factor de riesgo más común en todas las series es la hipertensión arterial, que en algunos estudios asciende hasta una prevalencia del 70-80% de los pacientes²⁷¹.

El porcentaje de pacientes con diabetes mellitus merece especial mención debido a que se asocia en la literatura a una mayor mortalidad en el infarto agudo de miocardio^{272, 273}. En nuestro estudio es del 25,6%, cifra ligeramente más elevada a la publicada en el registro español DIOCLES²⁴¹, del 22,3%. Si lo comparamos con registros internaciones, la cifra de diabetes en nuestra serie es ligeramente inferior a la de estudios de Estados Unidos donde se supera el 30%²⁷¹, y similar a las publicaciones europeas, que varía entre cifras incluso inferior al 20% en algunas publicaciones^{246, 261, 274} y el 30%²⁷⁵.

2.4 HISTORIA CARDIOVASCULAR

La proporción de pacientes con antecedente de infarto agudo, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica fue del 10,2%, 8,1% y 3,7% respectivamente. Se trata de cifras similares a las obtenidas en los registros nacionales^{241, 242} e internacionales^{246, 261} ya mencionados, con una proporción de pacientes con accidentes cardiovasculares ligeramente más elevada que la descrita en estos registros (8,1% en el presente estudio frente al 3,2-6% descritos).

3. CARACTERÍSTICAS DE PRESENTACIÓN Y DEL PROCEDIMIENTO DE REVASCULARIZACIÓN.

De los 628 pacientes remitidos para angioplastia primaria todos fueron cateterizados excepto 3, uno de ellos por negativa a la realización de la prueba, otro por rotura de la sala y el último por fallecer antes de iniciarse el procedimiento. De los 625 pacientes en los que se realizó coronariografía fueron subsidiarios de angioplastia 543, el 86,5%. Ochenta y cinco pacientes, el 13,5%, no presentaban lesiones responsables del infarto susceptibles de tratamiento percutáneo. Con el criterio de ausencia de lesión responsable susceptible de tratamiento nos encontraríamos ante un 13,5% de falsos positivos en la activación del Código Infarto, cifra similar a la descrita en otros registros nacionales^{241, 276} e internacionales^{277, 278}, aunque en algunos registros se alcanzan cifras cercanas o superiores al 30%^{279, 280}. Es cierto que, por consenso se estableció en nuestro centro la definición de “falsa activación” como aquella donde no existieran lesiones coronarias presumiblemente responsables susceptibles de tratamiento. Esta definición es conscientemente arbitraria,

porque incluye casos de miocardiopatía de Takotsubo y oclusiones coronarias transitorias (ambos casos activaciones correctas) y excluye pacientes tratados con lesiones no claramente responsables, aunque sí severas. El motivo de adoptar esta definición fue considerarla como una de las más objetivas, en la creencia de cierta compensación entre los casos considerados como incorrectas activaciones, siendo correctas y viceversa. Creemos que el empleo sistemático de la transmisión telemática del electrocardiograma en las activaciones extrahospitalarias ha favorecido que la cifra de falsas activaciones no sea muy alta. Aunque la transmisión no se encuentra sistematizada ni cuenta con los recursos corporativos que serían necesarios para su empleo en todos los casos.

A su llegada al laboratorio de hemodinámica el 84,1% de los pacientes presentaba una situación hemodinámica Killip I, sin ningún signo de insuficiencia cardíaca. El 8,1% ingresó en la sala en situación hemodinámica Killip IV, con signos de bajo gasto cardíaco. El porcentaje de pacientes que debutó con parada cardiorrespiratorio fue del 6,2%, siendo el 1,2% ya en el hospital previo a la realización de la coronariografía. Se trata de cifras de presentación del infarto muy similares a los registros nacionales^{241, 242} e internacionales^{246, 255, 261}.

La localización electrocardiográfica más frecuente del infarto fue la anterior, seguida de la inferior, con un porcentaje del 46,2% y del 44,1% respectivamente, coincidiendo con la mayoría de los estudios que se han publicado sobre angioplastia primaria^{246, 255, 271, 280}. Destaca un registro francés sobre infarto de miocardio a nivel nacional en el que participaron 204 centros, publicado en el año 2017, en el que la localización electrocardiográfica más

frecuente fue la inferior con un 50% de los pacientes, seguida de la anterior con un 42%.

El 50,5% de los pacientes no presentaban más lesiones aparte de la lesión culpable del proceso agudo. En el resto de pacientes, el 24% presentaba 2 lesiones y el 13,7% presentaban 3 lesiones. Se trata de cifras muy similares a las observadas en otros registros y ensayos clínicos^{242, 255}. Según indicaban las guías en el momento en el que se realizaron los procedimientos²⁸¹, en nuestro centro solo se trata la lesión culpable del proceso agudo, con la excepción de pacientes en los que persiste la isquemia una vez realizada la angioplastia sobre la supuesta lesión culpable, y en aquellos pacientes en shock cardiogénico con varias estenosis críticas o lesiones de aspecto inestable con sospecha de trombo. Es práctica común en nuestro centro y protocolizada, realizar la revascularización del resto de lesiones antes del alta hospitalaria, generalmente en la primera jornada laboral, pasadas 24 horas de la realización de la angioplastia primaria. Se trata de un tema en controversia debido a que frente a lo que se había observado que podía ser una estrategia peor^{282, 283}, han surgido estudios y metaanálisis que apoyan la estrategia de una revascularización completa durante la angioplastia primaria²⁸⁴⁻²⁸⁷. En la actualidad la indicación de revascularización de las arterias no culpables durante la angioplastia primaria ya no presenta una indicación IIb en las guías europeas³², pero sí en las americanas²⁴⁰.

El Código Infarto se activó en un 46% desde el SAMU, y la franja horaria en la que con mayor proporción se activó fue, por las mañanas, tiempo donde han tenido lugar el 43,3% de los infartos. Son múltiples los estudios que analizan

el horario de presentación de los síndromes coronarios agudos, y en todos se obtiene este mismo resultado, una mayor incidencia en las primeras horas de la mañana^{288, 289}. Es bien sabido que el ritmo circadiano juega un papel importante en la fisiología cardiovascular induciendo variaciones en la presión arterial, frecuencia cardíaca, función endotelial y otros parámetros^{290, 291}, y que produce un aumento de la incidencia en las primeras horas de la mañana, no solo de infarto de miocardio, sino de diversos eventos cardiovasculares (muerte súbita, arritmias malignas y accidentes cerebrovasculares ya sean isquémicos o hemorrágicos)²⁹². Se han publicado estudios que incluso demuestran un aumento del tamaño del infarto, y por lo tanto de la severidad del mismo, en relación con los infartos de miocardio que ocurren a primera hora de la mañana. Es cierto que la mayor frecuencia en el momento de activación del infarto por la mañana puede verse aumentada por un retraso voluntario por el paciente, en los casos menos graves, para no hacerlo en horario nocturno. Tampoco serían descartable otros factores no analizados como una deficiencia diagnóstica en el sistema sanitario durante las horas nocturnas.

En cuanto a los tiempos de atención al paciente con infarto agudo de miocardio, los resultados obtenidos en nuestro estudio son comparables a los que se han publicado tanto en registros españoles²⁹³ como en registros internacionales²⁹⁴, con una mediana (percentiles 25-75) del tiempo de isquemia de 223 (151-350) minutos. El tiempo desde la activación del Código Infarto hasta la apertura de la arteria fue de 79 minutos de mediana, resultado también muy similar al observado en los estudios mencionados^{293, 294}. Este último tiempo es probablemente el que mejor represente al retraso propio de la angioplastia

primaria para obtener la reperfusión del paciente cuando ya se ha hecho el diagnóstico del infarto.

4. CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE ANTIAGREGACIÓN EN EL PLAN DE CÓDIGO INFARTO

4.1 ANTES DE LA LLEGADA A LA SALA DE HEMODINÁMICA

En el presente estudio, antes de la llegada a la sala de hemodinámica, el 86,6% de los pacientes remitidos para angioplastia primaria recibieron tratamiento con aspirina y a un 82,5% se les administró un segundo antiagregante (tabla 4), siendo el clopidogrel el más utilizado, en un 45% de los pacientes, seguido del prasugrel en un 26% y ticagrelor en un 11,5%.

En las guías de práctica clínica se recomienda iniciar la doble antiagregación lo más precozmente posible para así alcanzar la eficacia más rápido³². Esta recomendación se basa en información farmacocinética, en que el riesgo del procedimiento percutáneo depende del grado de inhibición plaquetaria, y en la observación de algunos estudios sobre síndrome coronario agudo donde se llevó a cabo esta práctica, pero donde no se analiza de forma concreta^{154, 155}. En los últimos años se han publicado múltiples estudios que analizan la eficacia del tratamiento con un segundo antiagregante previo a la llegada a la sala de hemodinámica, la mayoría realizados con clopidogrel, y los resultados de la mayoría de ellos van a favor de esta práctica habitual²⁹⁵⁻²⁹⁸. En el estudio ATLANTIC²¹⁷ se analizó el beneficio del pretratamiento con ticagrelor, observando una mejoría significativa en la trombosis del stent, sin diferencias en el objetivo primario de mejoría de la perfusión pre-PCI de la arteria responsable.

En nuestro laboratorio, siguiendo las guías de práctica clínica, el protocolo de antiagregación incluye el inicio de la doble antiagregación lo más precoz posible. Las ambulancias del servicio de emergencias extrahospitalarias disponen de los 3 fármacos y sus médicos conocen el protocolo de actuación y han participado en el mismo. Los servicios de urgencias hospitalarias también conocen el protocolo de actuación. Aun así, llegan al laboratorio un 17,5% de pacientes para angioplastia primaria sin un segundo antiagregante, cifra que es solo ligeramente superior a la de los pacientes que llegan también sin aspirina.

En este primer contacto médico el incumplimiento del protocolo de antiagregación fue del 65,4%, y el cumplimiento referente al uso de un nuevo antiagregante lo fue en tan solo un 38,9%. Del 82,2% de los pacientes que tenían indicación para un nuevo antiagregante, se dieron en un 37,4% de los pacientes, mientras que un 45,1% de los pacientes recibieron clopidogrel cuando estaba indicado en un 17,8%. El mayor incumplimiento se dio al emplear clopidogrel en vez de prasugrel, hecho que sucedió en un 24,5% de los pacientes. Mientras que el empleo de nuevos antiagregantes cuando está indicado el clopidogrel (es decir, estando contraindicados) fue de un 4,3%. (Figura 9)

Al analizar los resultados separando los pacientes en 2 grupos según si provenían del SAMU o habían acudido por sus propios medios al hospital, no se encontraron diferencias en cuanto al cumplimiento del protocolo, observando un cumplimiento del 37,1% en el grupo del hospital y del 34,4% en el SAMU. En lo que sí se encontraron diferencias fue en el cumplimiento del protocolo referido a nuevos antiagregantes, 42,6% en el Hospital y 34,4% en el SAMU ($p = 0,034$). (Tabla 7). Es decir, el empleo de nuevos antiagregantes, cuando estaban

indicados, fue mayor en el medio hospitalario, pero con administración frecuente del que no correspondía según la pauta acordada.

Salvo contraindicaciones el segundo antiagregante indicado en las guías de práctica clínica³² y por lo tanto en nuestro protocolo es ticagrelor o prasugrel. En el presente estudio las contraindicaciones para el uso de estos nuevos antiagregantes, en esta primera fase, fueron del 17,8% (tabla 5). La limitación más frecuente fue la presencia de una enfermedad neoplásica maligna, presente en el 5,3% de los pacientes, y que supone el 29,5% de las limitaciones; seguida del uso del tratamiento con anticoagulación oral, en un 4,5% de los pacientes, 25% de las limitaciones. Más concretamente, el 40,4% de los pacientes presentaban alguna contraindicación para el uso del prasugrel (Tabla 5).

Un 16% de los pacientes con contraindicaciones para el empleo de nuevos antiagregantes los recibieron antes de su llegada a la sala de hemodinámica. Una deficiente historia clínica, fruto de la rapidez con la que se realiza el diagnóstico y la toma de decisiones, dificultades de comunicación con el paciente u otras disfunciones pueden haber sido el origen de esta indicación inadecuada. En la figura 26 se muestra la proporción del tipo de nuevo antiagregante utilizado antes de la llegada a la sala de hemodinámica en función de la existencia o no de contraindicaciones relativas para el empleo de nuevos antiagregantes.

Se desconoce el porcentaje exacto de pacientes que presentan limitación para el uso de nuevos antiagregantes tanto en España como a nivel internacional. En algún estudio se han observado resultados similares con

limitación para el uso nuevos antiagregantes de casi el 16%, y más del 40% para el uso del prasugrel²⁹⁹. A la hora de analizar el grado de penetración de los nuevos antiagregantes (o el cumplimiento de las guías de práctica clínica), hay que tener en cuenta que, hasta un 18%, en la práctica clínica diaria puede tener alguna limitación para estos fármacos, llegándose a un 40% en el caso del prasugrel (sobre todo por la edad mayor de 75 años y la presencia de accidente cerebrovascular previo).

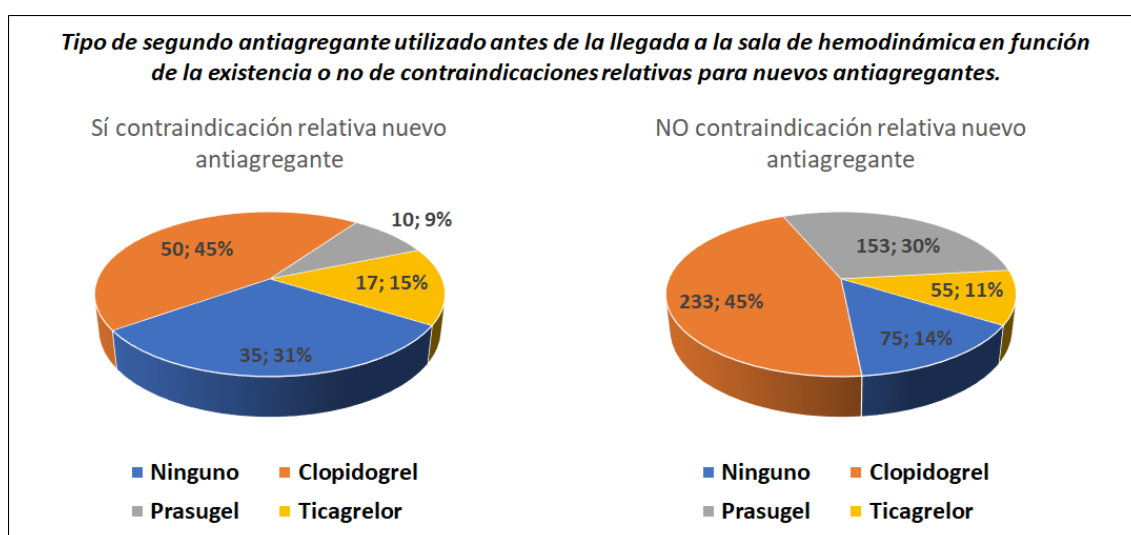


Figura 26: tipo de nuevo antiagregante utilizado antes de la llegada a la sala de hemodinámica en función de la existencia o no de contraindicaciones relativas para el empleo de nuevos antiagregantes.

4.2 EN LA SALA DE HEMODINÁMICA

La indicación del tratamiento antiagregante en la sala de hemodinámica se realizó una vez acabado el procedimiento. En ese momento se conocía la anatomía coronaria, el resultado de la angioplastia, y, había avanzado el proceso asistencial, de forma que podían existir más datos del paciente desconocidos antes de la llegada al laboratorio de hemodinámica (la historia electrónica, por

ejemplo). En esta fase de la actuación el incumplimiento del protocolo de antiagregación pasó de ser de un 65,4% a un 28%. Un 61% de los pacientes que no cumplían el protocolo en la fase anterior ahora sí que lo hacen (figura 15). Junto a una mayor profundización en el diagnóstico y antecedentes del paciente tras la coronariografía, es importante señalar que, en la mayoría de los casos el laboratorio de hemodinámica es el primer contacto con especialistas en cardiología (hemodinamistas), lo que puede haber contribuido a una mayor implicación en el cumplimiento del protocolo establecido y en la elección del antiagregante indicado. En la época en la que se realizó el estudio el hospital de referencia no disponía de guardia de cardiología que recibía a los pacientes con síndrome coronario agudo. Hoy en día se dispone de este servicio y sería interesante en un futuro analizar de nuevo el cumplimiento previo a la llegada del paciente a la sala de hemodinámica.

Una vez ya con el diagnóstico de certeza en el laboratorio de hemodinámica, estaba indicado un nuevo antiagregante en el 84,7% de los pacientes (teniendo en cuenta tan solo a los que se les realizó ICP), y se usaron en un 77,5% de los casos. El clopidogrel, indicado por protocolo en un 15,3% de los casos, se administró en un 22,4% de los pacientes. A destacar que en el 6,6% de los pacientes que tenían contraindicación para los nuevos antiagregantes se dieron éstos, 3,5% con contraindicación específica para el prasugrel. Es probable que la celeridad con la que se realiza la angioplastia primaria motivara la inadvertencia de la contraindicación relativa para el empleo de nuevos fármacos antiagregantes o que una mayor complejidad en las lesiones coronarias o mayor riesgo trombótico motivara su empleo a pesar de existir contraindicaciones, que probablemente fueran menores. Es lógico pensar que,

ante una angioplastia en el tronco común izquierdo y alto contenido trombótico en un paciente de 76 años con asma bronquial, pero con excelente situación basal y ningún factor de riesgo hemorrágico, el hemodinamista pudiera decantarse por un nuevo antiagregante, a pesar de existir contraindicaciones relativas a prasugrel y a ticagrelor.

Existe poca evidencia hacia cuál es el porcentaje de cada antiagregante usado en España en el IAMCEST, pero las escasas publicaciones reflejan que aún existe una infrautilización de los nuevos antiagregantes²⁹⁹.

4.3 DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO

El grado de incumplimiento del protocolo de antiagregación durante la fase de hospitalización, es decir, el tratamiento antiagregante con el que se da de alta a los pacientes, fue del 32,5% (figura 27), y, si tenemos en cuenta solo a los pacientes en los que se realizó intervencionismo, fue del 34,5%. El mayor incumplimiento se dio al administrar clopidogrel en vez de un nuevo antiagregante, que sucedió en el 18,5% de los casos, sobre todo al dar clopidogrel en vez prasugrel, en 10,2% de los casos. Es llamativo que el grado de incumplimiento fue mayor al alta hospitalaria que tras el cateterismo. Es posible que la penetración y la confianza en los nuevos antiagregantes sea distinta entre el cardiólogo clínico que maneja al paciente durante la hospitalización que el cardiólogo intervencionista. La pequeña magnitud de la diferencia podría explicarse en lógicas diferencias en la interpretación de los beneficios que puede experimentar el paciente con los nuevos tratamientos, o, como se ha dicho en otro lugar, por el conocimiento (no existente en el

laboratorio de hemodinámica) de problemas para financiar unos fármacos que tienen un mayor coste que el clopidogrel.

Como podemos observar el incumplimiento sigue siendo superior al 30% en un paciente que está siendo dado de alta de un servicio de cardiología. La mayor parte del incumplimiento resulta de la infrautilización de los nuevos antiagregantes a pesar de haber demostrado una clara superioridad frente al clopidogrel^{35, 36}, y de ser los antiagregantes indicados según las guías de práctica clínica tanto europeas como americanas^{32, 240, 281}. La no utilización de estos fármacos en los pacientes que, en principio, estaría indicado hacerlo puede responder a varios motivos. Por una parte, condicionantes económicos del paciente o sospechas de posibles incumplimientos puede haber llevado a los facultativos a la indicación de clopidogrel en lugar de nuevos antiagregantes. No es descartable, tampoco, la existencia de factores favorecedores del sangrado no evidenciables pero presentes en la inspección clínica de los pacientes o una cierta incredulidad del beneficio publicado con relación al riesgo hemorrágico de los facultativos responsable del alta de los pacientes. Especialmente la fragilidad en el paciente anciano o incluso, su edad, por sí sola, puede haber limitado el uso de ticagrelor en estos pacientes, en los que el prasugrel, por protocolo, estaba limitado por presentar más de 75 años.

Como ya se ha indicado, el porcentaje de pacientes con contraindicaciones relativas para los nuevos antiagregantes no es desdeñable, tanto en este trabajo como en la literatura²⁹⁹. Previo al cateterismo habíamos observado que un 17,8% de los pacientes presentaba alguna contraindicación para su uso. Durante el ingreso aparecieron nuevas comorbilidades, como puede

ser la fibrilación auricular o sangrados, que aumentaron este porcentaje hasta un 20% (tabla 14), y de casi un 40% para el uso del prasugrel. Se trata de una limitación importante para el uso de estos fármacos. Las contraindicaciones aparecidas pueden ser causa de un nuevo diagnóstico de una patología existente previamente (cáncer, anemia) o iniciada en el propio ingreso (hemorragia, fibrilación auricular, trombo intraventricular). Incluso alguna de las contraindicaciones puede ser motivada por el propio uso de los fármacos.

Desde la llegada al hospital hasta ser dados de alta, un 45% de los pacientes habían tenido un cambio de un antiagregante por otro, y hasta un 5% habían sufrido 2 cambios (Tabla 18). Este cambio del antiagregante inicial también es alto en la literatura³⁰⁰. Mientras que en algunos estudios no se ha demostrado que el cambio de un antiagregante a otro repercuta en un mayor sangrado o mayores eventos cardiovasculares durante el ingreso y los meses posteriores, existen estudios donde sí se observa un mayor sangrado intrahospitalario por el cambio de clopidogrel a un nuevo antiagregante, a la vez que disminuyen los eventos isquémicos³⁰¹, ambos hallazgos en la línea de las características de los ensayos clínicos del ticagrelor y el prasugrel.

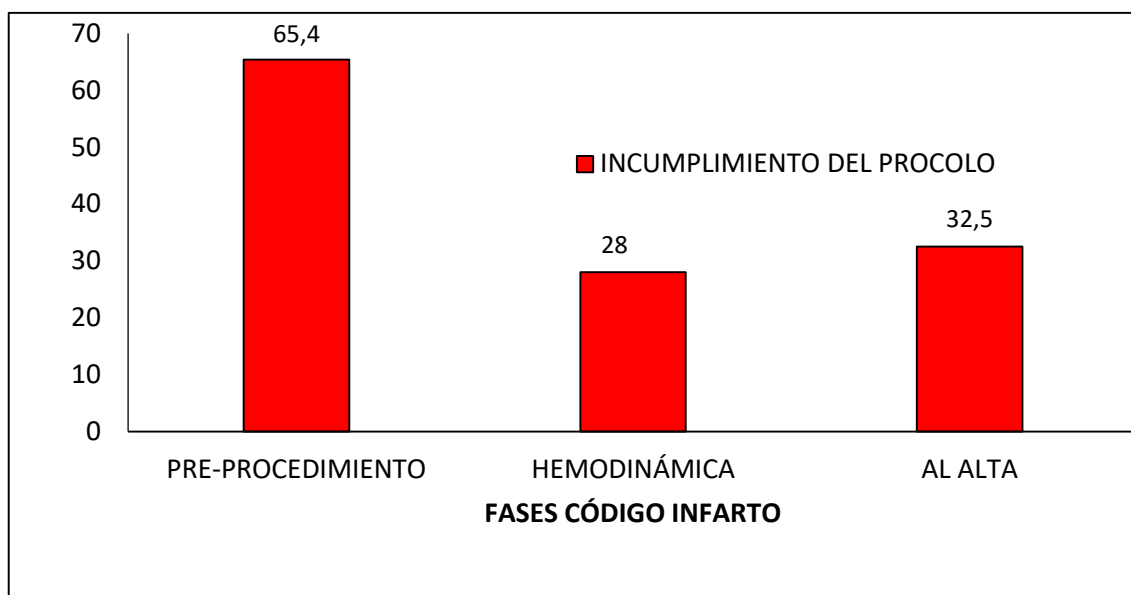


Figura 27: Evolución del incumplimiento en diferentes fases de un protocolo de antiagregación en pacientes con SCACEST

4.4 EVOLUCIÓN EXTRAHOSPITALARIA

Durante el primer año de seguimiento extrahospitalario, el 17% de los pacientes no tomaba un segundo antiagregante. Entre los que sí lo hacían, el 24% tomaba clopidogrel y el 59,3% tomaba un nuevo antiagregante. El hecho de no tomar un segundo antiagregante antes de finalizar el año como recomiendan las guías³² se puede deber a una falta de adherencia por parte del paciente o por indicación médica debido a un alto riesgo hemorrágico³⁴.

En diferentes registros donde se ha publicado la adherencia al tratamiento con doble antiagregación postinfarto de miocardio se han obtenidos resultados muy similares a los de nuestra serie, que es del 83% a los 12 meses³⁰²⁻³⁰⁴. No se han estudiado en este trabajo los factores asociados al cese de la doble antiagregación antes de la duración programada. En los trabajos en los que se ha realizado este análisis se han asociado los siguientes factores a una

disminución de la adherencia: tratamiento con anticoagulantes, sangrado, EPOC, factores socioeconómicos, nivel educacional y edad, entre otros^{302, 303, 305}.

Durante el seguimiento hubo un 35,6% de pacientes que presentaron contraindicaciones para el uso de los nuevos antiagregantes, un 13,3% de los casos aparecieron durante este seguimiento. Se trata de un porcentaje muy elevado de pacientes, que explica en parte el mayor uso del clopidogrel entre los pacientes dados de alta. Tras el alta hospitalaria, los pacientes presentaron nuevos diagnósticos que desaconsejaron, en el primer año tras el infarto, continuar con los antiagregantes más potentes, bien por la aparición de situaciones que podían aumentar el riesgo de sangrado o por necesidad de tratamiento anticoagulante oral.

No existen en los 3 departamentos donde se llevó a cabo el estudio un protocolo consensuado de tratamiento antiagregante extrahospitalario. Es práctica común que en el medio extrahospitalario (centros de salud) no se modifique el tratamiento iniciado en el hospital. A pesar de ello, probablemente, hay que seguir aumentando las medidas para mejorar el uso de los antiagregantes plaquetarios, que han demostrado beneficios a largo plazo en los pacientes, como es la realización de protocolos comunes de actuación.

5. FACTORES ASOCIADOS AL INCUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE ANTIAGREGACIÓN

En el estudio de los factores asociados a incumplimiento antes de la llegada del paciente a la sala de hemodinámica, el análisis univariado mostró

que solamente la situación hemodinámica, medida como clase Killip mayor de 2 se asociaba a incumplimiento. Para la construcción del modelo de regresión logística se tuvieron en cuenta esta y otras variables. Dentro de este modelo, solo la contraindicación relativa para el uso de nuevos antiagregantes y la situación hemodinámica Killip mayor de 2 se asociaron de una forma independiente y significativa a un mayor incumplimiento del protocolo de antiagregación.

En cuanto al empleo de un segundo antiagregante antes de la llegada a la sala de hemodinámica, se realizaron los mismos análisis, univariante y de regresión logística, con las mismas variables. En este caso la contraindicación para el uso de nuevo antiagregantes, la situación hemodinámica Killip mayor de 2 y el haber presentado una parada cardiorrespiratoria antes de la llegada a la sala se asociaron de forma independiente a un menor empleo de la doble antiagregación antes del cateterismo. Es una constante en muchos estudios observacionales, que una peor situación clínica o un mayor riesgo se asocia a un manejo más conservador. Se trata de una paradoja donde el intento de no dañar se impone sobre la utilización de tratamientos de probada eficacia en subpoblaciones en los que su peor pronóstico podría hacer que se obtuviera un mayor beneficio con determinadas intervenciones. La suposición de un desenlace fatal tras la parada cardíaca o en una situación hemodinámica de shock cardiogénico puede inducir a utilizar fármacos de menor coste, y asociados a una menor tasa de complicaciones (clopidogrel en este caso) aunque se sacrifique una pérdida en eficacia.

Durante el periodo de ingreso hospitalario, los factores que se asociaron de forma independiente a un mayor incumplimiento del protocolo de antiagregación fueron la edad avanzada y presentar un menor peso.

Durante esta fase de ingreso hospitalario también se analizaron los factores asociados un menor empleo de un nuevo antiagregante. En un modelo de regresión logística realizado, la edad, la presencia de hipertensión arterial, la localización no anterior del infarto y un menor peso se asociaron de forma independiente a un menor empleo de nuevos antiagregantes a pesar de no haber contraindicaciones para su utilización.

A pesar de que existe un consenso generalizado de que la edad no debe ser un criterio para la restricción de tratamientos de probado beneficio en la prevención de eventos, es una constante que los pacientes ancianos son manejados más conservadoramente. Este hecho puede denotar ageísmo o, por otra parte, enmascarar situaciones de fragilidad o comorbilidad que no han sido bien analizadas en este estudio y que, muchas veces, son difíciles de objetivar en una base de datos. El sentido clínico del facultativo, en ocasiones, se utiliza, no se sabe si de forma acertada o no, para sospechar situaciones en las que un tratamiento puede estar contraindicado o ser poco beneficioso. Recientes estudios que han analizado el valor pronóstico de índices geriátricos en el síndrome coronario agudo han demostrado su utilidad para predecir la aparición de eventos cardiovasculares y mortalidad³⁰⁶⁻³⁰⁸.

6. MORTALIDAD Y PREDICTORES DE MORTALIDAD EN EL IAMCEST

A pesar de no ser el objetivo principal de este trabajo, el seguimiento de los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio con elevación del ST nos permite analizar la mortalidad hospitalaria y al año de los mismos.

La mortalidad hospitalaria fue del 9,7% si incluimos a los pacientes fallecidos antes de llegar a la sala de hemodinámica, y del 7% si solo contabilizamos la mortalidad durante el ingreso postcateterismo. La mortalidad hospitalaria fuera del shock cardiogénico o PCR fue de 4,1%. Estas cifras de mortalidad hospitalaria son similares a las publicadas en la literatura, siendo los valores dispares dependiendo de las series³⁰⁹⁻³¹⁴. La cifra es acorde con las recomendaciones de la guía INCARDIO, de la Sociedad Española de Cardiología que sitúan como índice de calidad una mortalidad inferior al 5%.

Para el análisis de la mortalidad durante el seguimiento extrahospitalario, se obtuvo un seguimiento al año del 89,5% de los pacientes, siendo la mayoría de las pérdidas debidas a pacientes extranjeros que volvieron a su país de origen tras haber presentado el infarto estando de vacaciones en la zona. La mortalidad al año que se ha observado en nuestro trabajo es del 13,2%, y del 9,7% a los 30 días, cifra muy similar a la de publicaciones recientes^{273, 313, 315}. Entre los que se dieron de alta vivos, la supervivencia al año fue del 96,1%. Durante el primer año la mortalidad de causa cardiovascular fue del 33,3%, muy similar a la de otros trabajos^{273, 316}.

En el análisis de los predictores de mortalidad con un modelo de regresión de Cox, la edad, la diabetes, la situación hemodinámica Killip mayor de 2, la

existencia de contraindicación para el empleo de nuevos antiagregantes y la parada cardíaca antes de la angioplastia primaria fueron predictores independientes de mortalidad. En la literatura reciente revisada se analizan diferentes factores de asociación con la mortalidad de estos pacientes, pero la edad, la diabetes mellitus, y el grado Killip mayor de 2 son comunes en los trabajos publicados^{273, 313, 315}. El carácter de predictor independiente de la contraindicación para nuevos antiagregantes puede señalar un peor pronóstico por el hecho de no recibir una medicación que ha demostrado beneficios en reducción de mortalidad o, más probablemente, identificar una población, que, por su comorbilidad está expuesta a un mayor número de complicaciones a largo plazo.

En cuanto a los eventos durante el seguimiento, la tasa de reinfarto fue del 3,9%. Cifra dentro del rango de lo que se publica en trabajos actuales^{273, 313, 317}. Se trata de un evento asociado a la mortalidad de estos pacientes³¹⁷, siendo el tabaco, la enfermedad multivaso y la longitud del stent implantado factores predictores independientes para el reinfarto³¹⁷. La incidencia de ictus en nuestra serie fue del 2%, en un 1,6 % fue isquémico y un 0,4% hemorrágico. Cifras idénticas sobre el ictus hemorrágico, 0.4%, se ha reportado en otros trabajos³¹⁸.

La incidencia de sangrado durante el seguimiento fue del 8,4% de los pacientes dados de alta, siendo el 85% de estos sangrados leves, tipo 2 en la clasificación de BARC³¹⁹. El sangrado sigue siendo de las complicaciones más comunes después de sufrir un infarto agudo de miocardio, y además es un marcador de mal pronóstico tanto a corto como a largo plazo en el síndrome coronario agudo³²⁰⁻³²². La incidencia de sangrado durante el seguimiento en

nuestro estudio fue similar a la de las publicaciones más actuales³²⁰⁻³²², si bien, revisando la literatura parece observarse que en los últimos años la incidencia ha ido en aumento³²¹, probablemente debido a la introducción en la práctica clínica de antiagregantes con un perfil antiagregante más potente y por lo tanto también más hemorrágico.

Llamativamente, en nuestra serie, sólo hubo un evento de hemorragia intracraneal espontánea entre los pacientes que tomaban nuevos antiagregantes. La única ocurrió a los 253 días en un paciente diagnosticado de mieloma múltiple, dado de alta con prasugrel. Al tratarse de muy pocos eventos no es posible establecer conclusiones sobre la seguridad de los nuevos antiagregantes, en la práctica clínica en lo referente a la aparición de la hemorragia más temida (la intracraneal).

En nuestro trabajo definimos el evento combinado MACE como la presencia de muerte, ictus, infarto o hemorragia mayor o igual de 2 en la clasificación BARC. La incidencia de MACE durante el seguimiento fue del 19%. Al final del año un 79% permanecían libres del evento combinado, y al final del seguimiento (1,9 años) un 62%. Los resultados de MACE son difíciles de comparar en su conjunto con otros estudios ya que en cada trabajo se definen las variables de forma diferente³²⁰⁻³²².

En el análisis de los factores predictores del evento combinado (MACE) en nuestro trabajo, la edad, la diabetes mellitus, el número de vasos enfermos y las contraindicaciones para el empleo de nuevos antiagregantes fueron predictores independientes para el mismo.

7. IMPLICACIONES PRÁCTICAS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL PRESENTE TRABAJO

Se trata de un estudio observacional acerca de la aplicación de un protocolo de antiagregación, basado en las guías de práctica clínica, en el seno de un plan Código Infarto. Actualmente no se tienen datos fidedignos del uso apropiado de los nuevos antiagregantes en la práctica clínica, pero las publicaciones de que disponemos hasta el momento reflejan una infrautilización de los mismos. No existen estudios que analizan el empleo del tratamiento antiagregante en las diferentes fases que componen un plan Código Infarto. En nuestro trabajo hemos analizado el uso de la antiagregación en cada una de estas fases y de esta forma poder localizar donde existe mayor incumplimiento del protocolo, y de esta manera conocer donde focalizar nuestros esfuerzos para mejorar el cumplimiento.

Los nuevos antiagregantes han demostrado disminuir los eventos cardiovasculares mayores y alguno de ellos incluso la mortalidad. A pesar de ello al alta de la planta de cardiología los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio con elevación del ST presentan un incumplimiento del protocolo de antiagregación mayor del 30%, e incluso mayor del 50% en otras fases de actuación. El objetivo debe ser actuar de manera que consigamos disminuir este incumplimiento y aumentar el uso de los nuevos antiagregantes en todas las fases de actuación, ya que se ha observado que el mayor incumplimiento surge de la infrautilización de éstos cuando están indicados.

Hemos analizado los factores que predicen qué pacientes y qué situaciones nos llevan a un mayor incumplimiento. De esta manera nuestro esfuerzo para mejorar el cumplimiento será más dirigido.

Por último, hemos analizado la mortalidad, los eventos cardiovasculares mayores y los factores predictores de ambos en los pacientes atendidos por IAMCEST en nuestra área de actuación. De esta forma se comparan los resultados con otras publicaciones, además de obtener información propia de nuestra comunidad y así poder realizar actuaciones más específicas. La mortalidad por infarto agudo de miocardio sigue siendo alta tanto en el ingreso como en el seguimiento y debemos seguir trabajando en todos los campos para continuar mejorando los resultados.

Este trabajo deja abierta la puerta a un siguiente estudio que compare los cambios producidos en el uso de nuevos antiagregantes 5 años después del inicio del programa Código Infarto, y si se ha modificado el porcentaje de cumplimiento del protocolo establecido.

VIII- CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. A pesar de existir un protocolo de antiagregación el grado de incumplimiento puede superar el 50% en algunas de las fases del proceso asistencial.

2. Un porcentaje alto de pacientes presentan contraindicaciones relativas para el empleo de nuevos antiagregantes, y estas contraindicaciones aumentan a medida que avanza el proceso asistencial. Las contraindicaciones pueden ser próximas al 20% a la llegada al hospital y superar el 35% durante el seguimiento extrahospitalario.

3. La contraindicación relativa para el empleo de nuevos antiagregantes y una peor situación hemodinámica se asociaron a mayor incumplimiento del protocolo de antiagregación preprocedimiento.

4. La edad avanzada y un menor peso fueron factores independientes para el incumplimiento del protocolo durante el ingreso hospitalario.

5. La mortalidad de los pacientes que ingresan por IAMCEST sigue siendo alta tanto durante el ingreso como en el seguimiento. En nuestro trabajo la mortalidad hospitalaria fue del 9,7% y al año del 13,2%. Aunque inferior al 5% a los 30 días cuando se excluyen los pacientes en shock cardiogénico y con parada cardiorrespiratoria antes de la angioplastia primaria.

6. Los factores predictores de mortalidad durante el seguimiento fueron la edad, la diabetes mellitus, una situación hemodinámica Killip mayor de 2, existencia de contraindicación para el uso de nuevos antiagregantes y la parada cardíaca previa a la angioplastia.

7. Los factores predictores de eventos cardiovasculares mayores (MACE) fueron la edad, la diabetes mellitus, un grado Killip mayor de 2, el número de vasos enfermos y la contraindicación relativa para el uso de nuevos antiagregantes.

IX- BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015;372(14):1333-1341.
2. WHO Fact sheet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html> . 2018. Online Source
3. Vedanthan R, Seligman B, Fuster V. Global perspective on acute coronary syndrome: a burden on the young and poor. *Circ Res* 2014;114(12):1959-1975.
4. WHO Fact sheet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>. 2018. Online Source
5. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127(1):143-152.
6. López-Bescós L, Cosín J, Elosua R et al. Prevalencia de angina y factores de riesgo cardiovascular en las diferentes comunidades autónomas de España: estudio PANES. *Revista Española de Cardiología* 1999;52(12):1045-1056.
7. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121(7):e46-e215.
8. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31(8):943-957.
9. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011;124(1):40-47.
10. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(4):e18-e209.
11. Fox KA, Steg PG, Eagle KA et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA* 2007;297(17):1892-1900.

12. Instituto Nacional de Estadística (INE). Disponible en: http://www.ine.es/prensa/edcm_2015.pdf. 2018.

Ref Type: Online Source

13. Sans S, Puigdefabregas A, Paluzie G, Monerde D, Balaguer-Vintro I. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia Study. *Eur Heart J* 2005;26(5):505-515.

14. Cabades OA. [The REGICOR registry and the epidemiology of myocardial infarction in Spain: forging a path]. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(4):342-345.

15. Gil M, Marti H, Elosua R et al. [Analysis of trends in myocardial infarction case-fatality, incidence and mortality rates in Girona, Spain, 1990-1999]. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(4):349-356.

16. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21(18):1502-1513.

17. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2003;108(20):2543-2549.

18. Meier MA, Al-Badr WH, Cooper JV et al. The new definition of myocardial infarction: diagnostic and prognostic implications in patients with acute coronary syndromes. *Arch Intern Med* 2002;162(14):1585-1589.

19. Salomaa V, Koukkunen H, Ketonen M et al. A new definition for myocardial infarction: what difference does it make? *Eur Heart J* 2005;26(17):1719-1725.

20. Marrugat J, Elosua R, Marti H. [Epidemiology of ischaemic heart disease in Spain: estimation of the number of cases and trends from 1997 to 2005]. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(4):337-346.

21. Degano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013;66(6):472-481.

22. Ferreira-Gonzalez I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J et al. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(8):803-816.

23. Heart statistics. British Heart Foundation; 2013. 2017.

Ref Type: Online Source

24. Taylor MJ, Scuffham PA, McCollam PL, Newby DE. Acute coronary syndromes in Europe: 1-year costs and outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007;23(3):495-503.

25. Ergin A, Muntner P, Sherwin R, He J. Secular trends in cardiovascular disease mortality, incidence, and case fatality rates in adults in the United States. *Am J Med* 2004;117(4):219-227.

26. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels and European Society of Cardiology. 2012.

Ref Type: Online Source

27. Ford ES, Ajani UA, Croft JB et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007;356(23):2388-2398.

28. Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M et al. [Analyzing the coronary heart disease mortality decline in a Mediterranean population: Spain 1988-2005]. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(11):988-996.

29. Orozco-Beltran D, Cooper RS, Gil-Guillen V et al. Trends in mortality from myocardial infarction. A comparative study between Spain and the United States: 1990-2006. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65(12):1079-1085.

30. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-2619.

31. Ruiz-Nodar JM, Galcer+í Jornet E, G+ímez Sansano JMa. Optimizing antiplatelet therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2014;14(Supl.A):24-31.

32. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39(2):119-177.

33. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37(3):267-315.

34. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European

Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39(3):213-260.

35. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001-2015.

36. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11):1045-1057.

37. Boisaubin EV. Cardiology in ancient Egypt. *Tex Heart Inst J* 1988;15(2):80-85.

38. Heberden W. Some account of a disorder of the breast. *Medical Transactions* 1772.

39. Hektoen L. Embolism of the left coronary artery; sudden death. *The Medical News* 1892.

40. Obrastzow WP, Straschesko ND. Zur Kenntnis der Thrombose der Koronararterien des Herzens. *Z Klin Med* 1910.

41. Fuster V, Steele PM, Chesebro JH. Role of platelets and thrombosis in coronary atherosclerotic disease and sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(6 Suppl):175B-184B.

42. World Health Organization. Regional Office for Europe. Ischemic Heart Disease Registers: Report of the Fifth Working Group (including a Second Revision of the Operating Protocol), Convened by the Regional Office for Europe of the World Health Organization ; Copenhagen, 26-29 April 1971 : [Fifth Working Group on Ischaemic Heart Disease Registers]. 1971.

43. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979;59(3):607-609.

44. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33(20):2551-2567.

45. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(22):2173-2195.

46. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindback J, Wallentin L. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2011;305(16):1677-1684.

47. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;31(22):2755-2764.
48. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2, and V3. *J Am Coll Cardiol* 1985;6(6):1273-1279.
49. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. *N Engl J Med* 1996;334(8):481-487.
50. Shlipak MG, Lyons WL, Go AS, Chou TM, Evans GT, Browner WS. Should the electrocardiogram be used to guide therapy for patients with left bundle-branch block and suspected myocardial infarction? *JAMA* 1999;281(8):714-719.
51. Lopes RD, Siha H, Fu Y et al. Diagnosing acute myocardial infarction in patients with left bundle branch block. *Am J Cardiol* 2011;108(6):782-788.
52. Krishnaswamy A, Lincoff AM, Menon V. Magnitude and consequences of missing the acute infarct-related circumflex artery. *Am Heart J* 2009;158(5):706-712.
53. From AM, Best PJ, Lennon RJ, Rihal CS, Prasad A. Acute myocardial infarction due to left circumflex artery occlusion and significance of ST-segment elevation. *Am J Cardiol* 2010;106(8):1081-1085.
54. Yan AT, Yan RT, Kennelly BM et al. Relationship of ST elevation in lead aVR with angiographic findings and outcome in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2007;154(1):71-78.
55. Huber K, De CR, Kristensen SD et al. Pre-hospital reperfusion therapy: a strategy to improve therapeutic outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26(19):2063-2074.
56. Henry TD, Sharkey SW, Burke MN et al. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;116(7):721-728.
57. Le May MR, So DY, Dionne R et al. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358(3):231-240.
58. Almeida Gómez J, Álvarez Toledo O. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. *Revista Cubana de Medicina* 2006;45:0.

59. Vilariño JO, Esper R, Badimón JJ. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. Tres paradigmas para un nuevo dogma. *Revista Española de Cardiología* 2004;4(Supl.G):13-24.
60. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92(3):657-671.
61. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997;100(11):2680-2690.
62. Weiss N, Keller C, Hoffmann U, Loscalzo J. Endothelial dysfunction and atherothrombosis in mild hyperhomocysteinemia. *Vasc Med* 2002;7(3):227-239.
63. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002;90(10C):40L-48L.
64. Muller WA. Mechanisms of transendothelial migration of leukocytes. *Circ Res* 2009;105(3):223-230.
65. Galkina E, Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(11):2292-2301.
66. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 2006;354(6):610-621.
67. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135-1143.
68. Moore KJ, Freeman MW. Scavenger receptors in atherosclerosis: beyond lipid uptake. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(8):1702-1711.
69. Van Berkel TJ, Out R, Hoekstra M, Kuiper J, Biessen E, Van EM. Scavenger receptors: friend or foe in atherosclerosis? *Curr Opin Lipidol* 2005;16(5):525-535.
70. Hartvigsen K, Chou MY, Hansen LF et al. The role of innate immunity in atherogenesis. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl:S388-S393.
71. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(23):2129-2138.
72. Andersson J, Libby P, Hansson GK. Adaptive immunity and atherosclerosis. *Clin Immunol* 2010;134(1):33-46.
73. Chou MY, Hartvigsen K, Hansen LF et al. Oxidation-specific epitopes are important targets of innate immunity. *J Intern Med* 2008;263(5):479-488.

74. Mulvihill ER, Jaeger J, Sengupta R et al. Atherosclerotic plaque smooth muscle cells have a distinct phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(7):1283-1289.
75. Bentzon JF, Weile C, Sondergaard CS, Hindkjaer J, Kassem M, Falk E. Smooth muscle cells in atherosclerosis originate from the local vessel wall and not circulating progenitor cells in ApoE knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(12):2696-2702.
76. Bentzon JF, Sondergaard CS, Kassem M, Falk E. Smooth muscle cells healing atherosclerotic plaque disruptions are of local, not blood, origin in apolipoprotein E knockout mice. *Circulation* 2007;116(18):2053-2061.
77. Clarke MC, Figg N, Maguire JJ et al. Apoptosis of vascular smooth muscle cells induces features of plaque vulnerability in atherosclerosis. *Nat Med* 2006;12(9):1075-1080.
78. Kavurma MM, Tan NY, Bennett MR. Death receptors and their ligands in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(10):1694-1702.
79. Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(9):1370-1380.
80. Bennett BJ, Scatena M, Kirk EA et al. Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE^{-/-} mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(9):2117-2124.
81. Morony S, Tintut Y, Zhang Z et al. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in *ldlr*(^{-/-}) mice. *Circulation* 2008;117(3):411-420.
82. Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E. Infarto de miocardio con elevación del ST: anatomía patológica, fisiopatología y manifestaciones clínicas. In: Elsevier, editor. *Braunwald Tratado de Cardiología*. 7a ed ed. Madrid: 2006:1141-63.
83. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(8 Suppl):C13-C18.
84. Kramer MC, Rittersma SZ, de Winter RJ et al. Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(2):122-132.
85. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111(25):3481-3488.
86. Libby P. The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J Intern Med* 2008;263(5):517-527.

87. Clarke MC, Littlewood TD, Figg N et al. Chronic apoptosis of vascular smooth muscle cells accelerates atherosclerosis and promotes calcification and medial degeneration. *Circ Res* 2008;102(12):1529-1538.
88. Libby P. Molecular and cellular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl:S352-S357.
89. Watson SP. Platelet activation by extracellular matrix proteins in haemostasis and thrombosis. *Curr Pharm Des* 2009;15(12):1358-1372.
90. Nieswandt B, Watson SP. Platelet-collagen interaction: is GPVI the central receptor? *Blood* 2003;102(2):449-461.
91. Nakahata N. Thromboxane A₂: physiology/pathophysiology, cellular signal transduction and pharmacology. *Pharmacol Ther* 2008;118(1):18-35.
92. Sadler JE. von Willebrand factor assembly and secretion. *J Thromb Haemost* 2009;7 Suppl 1:24-27.
93. Sangkuhl K, Shuldiner AR, Klein TE, Altman RB. Platelet aggregation pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21(8):516-521.
94. Airaksinen KE. Autonomic mechanisms and sudden death after abrupt coronary occlusion. *Ann Med* 1999;31(4):240-245.
95. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek JE, Virmani R. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA* 1999;281(10):921-926.
96. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992;326(4):242-250.
97. Nunn John F. *Ancient Egyptian Medicine*. 1996.
98. Edmund Stone. "An account of the success of the bark of the willow in the cure of the ague,". Royal Society Publishing 1763; *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, **53**: 195-200.
99. Maclagan T. The Treatment of Rheumatism by Salicin and Salicylic Acid. *Br Med J* 1876;1(803):627.
100. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231(25):232-235.
101. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res* 2003;110(5-6):255-258.

102. Hemler M, Lands WE. Purification of the cyclooxygenase that forms prostaglandins. Demonstration of two forms of iron in the holoenzyme. *J Biol Chem* 1976;251(18):5575-5579.
103. Morita I, Schindler M, Regier MK et al. Different intracellular locations for prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and -2. *J Biol Chem* 1995;270(18):10902-10908.
104. Smith WL. Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action. *Am J Physiol* 1992;263(2 Pt 2):F181-F191.
105. Xie WL, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88(7):2692-2696.
106. Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975;72(8):2994-2998.
107. Roth GJ, Majerus PW. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein. *J Clin Invest* 1975;56(3):624-632.
108. Loll PJ, Picot D, Garavito RM. The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H₂ synthase. *Nat Struct Biol* 1995;2(8):637-643.
109. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:97-120.
110. Bala M, Chin CN, Logan AT et al. Acetylation of prostaglandin H₂ synthases by aspirin is inhibited by redox cycling of the peroxidase. *Biochem Pharmacol* 2008;75(7):1472-1481.
111. López-Farré A, Caramelo C, Esteban A et al. Effects of Aspirin on Platelet-Neutrophil Interactions. *Circulation* 1995;91(7):2080.
112. Grosser N, Schroder H. Aspirin protects endothelial cells from oxidant damage via the nitric oxide-cGMP pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(8):1345-1351.
113. Santos MT, Valles J, Aznar J, Marcus AJ, Broekman MJ, Safier LB. Prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. Reduction by aspirin. *Circulation* 1997;95(1):63-68.
114. Steer KA, Wallace TM, Bolton CH, Hartog M. Aspirin protects low density lipoprotein from oxidative modification. *Heart* 1997;77(4):333-337.
115. Husain S, Andrews NP, Mulcahy D, Panza JA, Quyyumi AA. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 1998;97(8):716-720.

116. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2(8607):349-360.
117. Baigent C, Collins R, Appleby P, Parish S, Sleight P, Peto R. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *BMJ* 1998;316(7141):1337-1343.
118. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet* 1990;336(8719):827-830.
119. Cairns JA, Gent M, Singer J et al. Aspirin, sulfapyridine, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985;313(22):1369-1375.
120. Lewis HD, Jr., Davis JW, Archibald DG et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983;309(7):396-403.
121. Theroux P, Ouimet H, McCans J et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319(17):1105-1111.
122. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de GP, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993;88(5 Pt 1):2045-2048.
123. Neri Serneri GG, Gensini GF, Poggesi L et al. Effect of heparin, aspirin, or alteplase in reduction of myocardial ischaemia in refractory unstable angina. *Lancet* 1990;335(8690):615-618.
124. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996;276(10):811-815.
125. The aspirin myocardial infarction study: final results. The Aspirin Myocardial Infarction Study research group. *Circulation* 1980;62(6 Pt 2):V79-V84.
126. Aspirin in coronary heart disease. The Coronary Drug Project Research Group. *J Chronic Dis* 1976;29(10):625-642.
127. Elwood PC, Cochrane AL, Burr ML et al. A randomized controlled trial of acetyl salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *Br Med J* 1974;1(5905):436-440.
128. Persantine and aspirin in coronary heart disease. The Persantine-Aspirin Reinfarction Study Research Group. *Circulation* 1980;62(3):449-461.

129. Elwood PC, Sweetnam PM. Aspirin and secondary mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1979;2(8156-8157):1313-1315.

130. Breddin K, Loew D, Lechner K, Oberla K, Walter E. The German-Austrian aspirin trial: a comparison of acetylsalicylic acid, placebo and phenprocoumon in secondary prevention of myocardial infarction. On behalf of the German-Austrian Study Group. *Circulation* 1980;62(6 Pt 2):V63-V72.

131. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308(6921):81-106.

132. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849-1860.

133. Schwartz L, Bourassa MG, Lesperance J et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1988;318(26):1714-1719.

134. Lembo NJ, Black AJ, Roubin GS et al. Effect of pretreatment with aspirin versus aspirin plus dipyridamole on frequency and type of acute complications of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1990;65(7):422-426.

135. Leon MB, Baim DS, Popma JJ et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;339(23):1665-1671.

136. Gavaghan TP, GebSKI V, Baron DW. Immediate postoperative aspirin improves vein graft patency early and late after coronary artery bypass graft surgery. A placebo-controlled, randomized study. *Circulation* 1991;83(5):1526-1533.

137. Goldman S, Copeland J, Moritz T et al. Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* 1988;77(6):1324-1332.

138. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336(14):973-979.

139. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321(3):129-135.

140. Peto R, Gray R, Collins R et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6618):313-316.

141. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998;351(9098):233-241.

142. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351(9118):1755-1762.

143. de GG. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001;357(9250):89-95.

144. Ridker PM, Cook NR, Lee IM et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352(13):1293-1304.

145. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163(17):2006-2010.

146. Mehta SR. Aspirin for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2009;150(6):414-416.

147. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002;136(2):157-160.

148. Kunapuli SP, Daniel JL. P2 receptor subtypes in the cardiovascular system. *Biochem J* 1998;336 (Pt 3):513-523.

149. Mills DC, Puri R, Hu CJ et al. Clopidogrel inhibits the binding of ADP analogues to the receptor mediating inhibition of platelet adenylate cyclase. *Arterioscler Thromb* 1992;12(4):430-436.

150. Savi P, Laplace MC, Maffrand JP, Herbert JM. Binding of [3H]-2-methylthio ADP to rat platelets--effect of clopidogrel and ticlopidine. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;269(2):772-777.

151. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334(17):1084-1089.

152. Bertrand ME, Legrand V, Boland J et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in

unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation* 1998;98(16):1597-1603.

153. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345(7):494-502.

154. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358(9281):527-533.

155. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, III et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(19):2411-2420.

156. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM 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.

157. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1607-1621.

158. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363(10):930-942.

159. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376(9748):1233-1243.

160. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107(23):2908-2913.

161. Hulot JS, Bura A, Villard E et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006;108(7):2244-2247.

162. Sibbing D, Koch W, Gebhard D et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010;121(4):512-518.

163. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004;109(2):166-171.

164. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107(1):32-37.
165. Serebruany VL, Midei MG, Malinin AI et al. Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study. *Arch Intern Med* 2004;164(18):2051-2057.
166. Li XJ, Chen XM. [Association between clopidogrel resistance and polymorphism of platelet adenosine diphosphate receptor in patients with coronary atherosclerotic disease]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2014;43(3):333-338.
167. Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabate M et al. Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(16):1541-1547.
168. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109(25):3171-3175.
169. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(24):2312-2317.
170. Cuisset T, Frere C, Quilici J et al. High post-treatment platelet reactivity identified low-responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost* 2006;4(3):542-549.
171. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(9):1742-1750.
172. Sibbing D, Braun S, Morath T et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(10):849-856.
173. Sofi F, Marcucci R, Gori AM, Giusti B, Abbate R, Gensini GF. Clopidogrel non-responsiveness and risk of cardiovascular morbidity. An updated meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010;103(4):841-848.
174. Brar SS, ten BJ, Marcucci R et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(19):1945-1954.
175. Aradi D, Storey RF, Komocsi A et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2014;35(4):209-215.

176. Collet JP, Cuisset T, Range G et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012;367(22):2100-2109.

177. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation* 2007;115(6):708-716.

178. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305(11):1097-1105.

179. Parodi G, Marcucci R, Valenti R et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA* 2011;306(11):1215-1223.

180. Aradi D+, Tornyos A, Pint+@r T+ et al. Optimizing P2Y12 Receptor Inhibition in Patients With Acute Coronary Syndrome on the Basis of Platelet Function Testing: Impact of Prasugrel and High-Dose Clopidogrel. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63(11):1061-1070.

181. Trenk D, Stone GW, Gawaz M et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(24):2159-2164.

182. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(3):256-260.

183. Sibbing D, Morath T, Stegherr J et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009;101(4):714-719.

184. Ho PM, Maddox TM, Wang L et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301(9):937-944.

185. Charlot M, Grove EL, Hansen PR et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2011;342:d2690.

186. Gupta E, Bansal D, Sotos J, Olden K. Risk of adverse clinical outcomes with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following percutaneous coronary intervention. *Dig Dis Sci* 2010;55(7):1964-1968.

187. Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R et al. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study. *Pharmacotherapy* 2010;30(8):787-796.
188. Ortolani P, Marino M, Marzocchi A, De PR, Branzi A. One-year clinical outcome in patients with acute coronary syndrome treated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: results from a regional cohort study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2012;13(12):783-789.
189. van Boxtel OS, van Oijen MG, Hagens MP, Smout AJ, Siersema PD. Cardiovascular and gastrointestinal outcomes in clopidogrel users on proton pump inhibitors: results of a large Dutch cohort study. *Am J Gastroenterol* 2010;105(11):2430-2436.
190. Wu CY, Chan FK, Wu MS et al. Histamine₂-receptor antagonists are an alternative to proton pump inhibitor in patients receiving clopidogrel. *Gastroenterology* 2010;139(4):1165-1171.
191. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363(20):1909-1917.
192. Gao QP, Sun Y, Sun YX, Wang LF, Fu L. Early use of omeprazole benefits patients with acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28(3):282-287.
193. Ren YH, Zhao M, Chen YD et al. Omeprazole affects clopidogrel efficacy but not ischemic events in patients with acute coronary syndrome undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Chin Med J (Engl)* 2011;124(6):856-861.
194. Ng FH, Tunggal P, Chu WM et al. Esomeprazole compared with famotidine in the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndrome or myocardial infarction. *Am J Gastroenterol* 2012;107(3):389-396.
195. Banerjee S, Weideman RA, Weideman MW et al. Effect of concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2011;107(6):871-878.
196. Charlott M, Ahlehoff O, Norgaard ML et al. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2010;153(6):378-386.
197. Chitose T, Hokimoto S, Oshima S et al. Clinical outcomes following coronary stenting in Japanese patients treated with and without proton pump inhibitor. *Circ J* 2012;76(1):71-78.
198. Sarafoff N, Sibbing D, Sonntag U et al. Risk of drug-eluting stent thrombosis in patients receiving proton pump inhibitors. *Thromb Haemost* 2010;104(3):626-632.

199. Tentzeris I, Jarai R, Farhan S et al. Impact of concomitant treatment with proton pump inhibitors and clopidogrel on clinical outcome in patients after coronary stent implantation. *Thromb Haemost* 2010;104(6):1211-1218.
200. Rassen JA, Choudhry NK, Avorn J, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome. *Circulation* 2009;120(23):2322-2329.
201. Ray WA, Murray KT, Griffin MR et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;152(6):337-345.
202. Rossini R, Capodanno D, Musumeci G et al. Safety of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients undergoing drug-eluting stent implantation. *Coron Artery Dis* 2011;22(3):199-205.
203. Schomig A, Kastrati A, Mudra H et al. Four-year experience with Palmaz-Schatz stenting in coronary angioplasty complicated by dissection with threatened or present vessel closure. *Circulation* 1994;90(6):2716-2724.
204. Schatz RA, Baim DS, Leon M et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation* 1991;83(1):148-161.
205. Serruys PW, de JP, Kiemeneij F et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331(8):489-495.
206. Fischman DL, Leon MB, Baim DS et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331(8):496-501.
207. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(8):1157-1164.
208. L.Silvestro, S.N.Navu, S.Rizea Savu, I.Tarcomnicu. Clopidogrel Pharmacokinetic: Review of Early Studies and Novel Experimental Results. Nova Aciencie Publishers 2018.
209. Angiolillo DJ. Variability in responsiveness to oral antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2009;103(3 Suppl):27A-34A.
210. Tomasello SD, Tello-Montoliu A, Angiolillo DJ. Prasugrel for the treatment of coronary thrombosis: a review of pharmacological properties, indications for use and future development. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20(1):119-133.

211. Farid NA, Kurihara A, Wrighton SA. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans. *J Clin Pharmacol* 2010;50(2):126-142.
212. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367(14):1297-1309.
213. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;369(11):999-1010.
214. Capodanno D, Dharmashankar K, Angiolillo DJ. Mechanism of action and clinical development of ticagrelor, a novel platelet ADP P2Y₁₂ receptor antagonist. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8(2):151-158.
215. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120(25):2577-2585.
216. Teng R, Oliver S, Hayes MA, Butler K. Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of Ticagrelor in Healthy Subjects. *Drug Metab Dispos* 2010;38(9):1514.
217. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014;371(11):1016-1027.
218. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R et al. Prasugrel versus Ticagrelor in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation* 2016.
219. Levine GN, Bates ER, Bittl JA et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152(5):1243-1275.
220. Park SJ, Park DW, Kim YH et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010;362(15):1374-1382.
221. James SK, Roe MT, Cannon CP et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011;342:d3527.
222. Colombo A, Chieffo A, Frasherri A et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet

therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(20):2086-2097.

223. Gwon HC, Hahn JY, Park KW et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125(3):505-513.

224. Kim BK, Hong MK, Shin DH et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012;60(15):1340-1348.

225. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2015;350:h1618.

226. Sorensen R, Abildstrom SZ, Hansen PR et al. Efficacy of post-operative clopidogrel treatment in patients revascularized with coronary artery bypass grafting after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(10):1202-1209.

227. Valgimigli M, Campo G, Monti M et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125(16):2015-2026.

228. Feres F, Costa RA, Abizaid A et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013;310(23):2510-2522.

229. Palmerini T, Sangiorgi D, Valgimigli M et al. Short- versus long-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: an individual patient data pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(11):1092-1102.

230. Bittl JA, Baber U, Bradley SM, Wijeyesundera DN. Duration of Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review for the 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(10):1116-1139.

231. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371(23):2155-2166.

232. Elmariah S, Mauri L, Doros G et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;385(9970):792-798.

233. Giustino G, Baber U, Sartori S et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(13):1298-1310.

234. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2015;385(9985):2371-2382.

235. Spencer FA, Prasad M, Vandvik PO, Chetan D, Zhou Q, Guyatt G. Longer- Versus Shorter-Duration Dual-Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Placement: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163(2):118-126.

236. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372(19):1791-1800.

237. Helft G, Steg PG, Le FC et al. Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J* 2016;37(4):365-374.

238. Gilard M, Barragan P, Noryani AAL et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(8):777-786.

239. Lee CW, Ahn JM, Park DW et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2014;129(3):304-312.

240. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(10):1235-1250.

241. Barrabes JA, Bardaji A, Jimenez-Candil J et al. Prognosis and management of acute coronary syndrome in Spain in 2012: the DIOCLES study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;68(2):98-106.

242. Cequier A. The MASCARA registry reveals the true nature of acute coronary syndromes treatment in Spain. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(8):793-796.

243. Tousek P, Tousek F, Horak D et al. The incidence and outcomes of acute coronary syndromes in a central European country: results of the CZECH-2 registry. *Int J Cardiol* 2014;173(2):204-208.

244. Insam C, Paccaud F, Marques-Vidal P. Trends in hospital discharges, management and in-hospital mortality from acute myocardial infarction in Switzerland between 1998 and 2008. *BMC Public Health* 2013;13:270.

245. Bajaj RR, Goodman SG, Yan RT et al. Treatment and outcomes of patients with suspected acute coronary syndromes in relation to initial diagnostic impressions (insights from the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE] and Canadian Registry of Acute Coronary Events [CANRACE]). *Am J Cardiol* 2013;111(2):202-207.

246. Bauer T, Gitt AK, Hochadel M et al. Left circumflex artery-related myocardial infarction: Does ST elevation matter? Results from the Euro Heart Survey PCI registry. *International Journal of Cardiology* 168(6):5239-5242.

247. Addala S, Grines CL, Dixon SR et al. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score). *Am J Cardiol* 2004;93(5):629-632.

248. Stone GW, Webb J, Cox DA et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(9):1063-1072.

249. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114(19):2019-2025.

250. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA et al. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28(14):1709-1716.

251. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371(9628):1915-1920.

252. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention) prospective, randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(4):309-315.

253. Toma M, Buller CE, Westerhout CM et al. Non-culprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J* 2010;31(14):1701-1707.

254. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377(9775):1409-1420.

255. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(24):2481-2489.

256. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369(17):1587-1597.

257. Thayssen P, Lassen JF, Jensen SE et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with N-acetylcysteine or sodium bicarbonate in patients with ST-segment-myocardial infarction: a prospective, randomized, open-labeled trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7(2):216-224.

258. Fernandez-Berges D, Felix-Redondo FJ, Consuegra-Sanchez L et al. Myocardial infarction in older than 75 years: An increasing population. CASTUO Study. *Rev Clin Esp* 2015;215(4):195-203.

259. Gomez-Lara J, Brugaletta S, Jacobi F et al. Five-Year Optical Coherence Tomography in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Treated With Bare-Metal Versus Everolimus-Eluting Stents. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9(10).

260. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ et al. Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2017;376(13):1234-1244.

261. Belle L, Cayla G, Cottin Y et al. French Registry on Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction 2015 (FAST-MI 2015). Design and baseline data. *Arch Cardiovasc Dis* 2017;110(6-7):366-378.

262. Cequier A, Bueno H, Auge JM, Bardaji A, Fernandez-Ortiz A, Heras M. [Characteristics and mortality following primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction in Spain. Results from the TRIANA 1 (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) Registry]. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(4):341-350.

263. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115(19):2570-2589.

264. Savonitto S, Ferri LA, Piatti L et al. A Comparison of Reduced-Dose Prasugrel and Standard-Dose Clopidogrel in Elderly Patients with Acute

Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Revascularization. *Circulation* 2018.

265. Anand SS, Islam S, Rosengren A et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008;29(7):932-940.

266. Diercks DB, Owen KP, Kontos MC et al. Gender differences in time to presentation for myocardial infarction before and after a national women's cardiovascular awareness campaign: a temporal analysis from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress ADverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) and the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Am Heart J* 2010;160(1):80-87.

267. Rosano GM, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric* 2007;10 Suppl 1:19-24.

268. Rossouw JE, Manson JE, Kaunitz AM, Anderson GL. Lessons learned from the Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2013;121(1):172-176.

269. Hermenegildo C, Oviedo PJ, Cano A. Cyclooxygenases regulation by estradiol on endothelium. *Curr Pharm Des* 2006;12(2):205-215.

270. Gonzalez-Pacheco H, Vargas-Barron J, Vallejo M et al. Prevalence of conventional risk factors and lipid profiles in patients with acute coronary syndrome and significant coronary disease. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:815-823.

271. Pendyala LK, Torguson R, Loh JP et al. Comparison of adverse outcomes after contemporary percutaneous coronary intervention in women versus men with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2013;111(8):1092-1098.

272. Martínez S A, Nazzari N, Fajuri N et al. Mortalidad post infarto del miocardio en Chile: Comparación de los registros de angioplastia primaria versus trombolisis. *Revista chilena de cardiología* 2010;29:29-36.

273. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbaek H et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(20):2101-2108.

274. Velders MA, Boden Hn, van Boven AJ et al. Influence of Gender on Ischemic Times and Outcomes After ST-Elevation Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology* 2013;111(3):312-318.

275. Plakht Y, Gilutz H, Shiyovich A. Temporal trends in acute myocardial infarction: What about survival of hospital survivors? *Disparities*

between STEMI & NSTEMI remain. Soroka acute myocardial infarction II (SAMI-II) project. *International Journal of Cardiology* 203:1073-1081.

276. Regueiro A, Fernandez-Rodriguez D, Freixa X et al. False Positive STEMI Activations in a Regional Network: Comprehensive Analysis and Clinical Impact. Results From the Catalonian Codi Infart Network. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017.

277. Garvey JL, Monk L, Granger CB et al. Rates of cardiac catheterization cancelation for ST-segment elevation myocardial infarction after activation by emergency medical services or emergency physicians: results from the North Carolina Catheterization Laboratory Activation Registry. *Circulation* 2012;125(2):308-313.

278. Kim SH, Oh SH, Choi SP, Park KN, Kim YM, Youn CS. The appropriateness of single page of activation of the cardiac catheterization laboratory by emergency physician for patients with suspected ST-segment elevation myocardial infarction: a cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011;19:50.

279. Barnes GD, Katz A, Desmond JS et al. False activation of the cardiac catheterization laboratory for primary PCI. *Am J Manag Care* 2013;19(8):671-675.

280. McCabe JM, Armstrong EJ, Kulkarni A et al. Prevalence and factors associated with false-positive ST-segment elevation myocardial infarction diagnoses at primary percutaneous coronary intervention-capable centers: a report from the Activate-SF registry. *Arch Intern Med* 2012;172(11):864-871.

281. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention* 2015;10(9):1024-1094.

282. Kornowski R, Mehran R, Dangas G et al. Prognostic impact of staged versus "one-time" multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(7):704-711.

283. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G et al. Culprit vessel percutaneous coronary intervention versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(1):22-31.

284. Wald DS, Morris JK, Wald NJ et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369(12):1115-1123.

285. Elgendy IY, Huo T, Mahmoud A, Bavry AA. Complete versus culprit-only revascularization in patients with multi-vessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2015;186:98-103.

286. Elgendy IY, Wen X, Mahmoud A, Bavry AA. Complete Versus Culprit-Only Revascularization for Patients With Multi-Vessel Disease Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: An Updated Meta-Analysis of Randomized Trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;88(4):501-505.

287. El-Hayek GE, Gershlick AH, Hong MK et al. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Multivessel Versus Culprit-Only Revascularization for Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2015;115(11):1481-1486.

288. Tartabull Poutriel K, Rodríguez López AJ, Nicolau Pestana E, González Martínez F. Ritmo circadiano en el infarto agudo del miocardio. *Revista Archivo Médico de Camagney* 2009;13:0.

289. Kanth R, Ittaman S, Rezkalla S. Circadian patterns of ST elevation myocardial infarction in the new millennium. *Clin Med Res* 2013;11(2):66-72.

290. Rudic RD. Time is of the essence: vascular implications of the circadian clock. *Circulation* 2009;120(17):1714-1721.

291. Ohkura N, Oishi K, Sudo T et al. CLOCK regulates circadian platelet activity. *Thromb Res* 2009;123(3):523-527.

292. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989;79(4):733-743.

293. Rodríguez-Leor O, Fernández-Nofrerías E, Mauri F et al. Analysis of Reperfusion Delay in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty Based on First Medical Contact and Time of Presentation. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2011;64(06):476-483.

294. Rollando D, Puggioni E, Robotti S et al. Symptom onset-to-balloon time and mortality in the first seven years after STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart* 2012;98(23):1738-1742.

295. de WS, Eitel I, Desch S et al. Association of upstream clopidogrel administration and myocardial reperfusion assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;3(2):110-117.

296. Dorler J, Edlinger M, Alber HF et al. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;32(23):2954-2961.

297. Koul S, Smith JG, Schersten F, James S, Lagerqvist B, Erlinge D. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2011;32(23):2989-2997.

298. Zeymer U, Arntz HR, Mark B et al. Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered prehospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the randomized CIPAMI trial. *Clin Res Cardiol* 2012;101(4):305-312.

299. Lozano I, Gómez-Jaume A, Torre Hernández JM, Pérez Serradilla A, Fernández Fernández J, Fernández-Portales J. Use of the New Antiplatelet Agents in Acute Coronary Syndromes: Limitations Related to Patient Characteristics. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2015;68(05):448-450.

300. Akshay B, Eric DP, Emily H et al. In-hospital switching between adenosine diphosphate receptor inhibitors in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: Insights into contemporary practice from the TRANSLATE-ACS study. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2014;4(6):499-508.

301. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Deftereos S et al. In-hospital switching of oral P2Y12 inhibitor treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: Prevalence, predictors and short-term outcome. *American Heart Journal* 167(1):68-76.

302. Czarny MJ, Nathan AS, Yeh RW, Mauri L. Adherence to dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a systematic review. *Clin Cardiol* 2014;37(8):505-513.

303. Yallapragada S, Siddiqui S, Gindi R, Shroff A. Adherence to dual antiplatelet therapy: can we do better? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11(10):1417-1424.

304. Green A, Potteg+Ñrd A, Broe A et al. Initiation and persistence with dual antiplatelet therapy after acute myocardial infarction: a Danish nationwide population-based cohort study. *BMJ Open* 2016;6(5).

305. Prami T, Khanfir H, Deleskog A et al. Clinical factors associated with initiation of and persistence with ADP receptor-inhibiting oral antiplatelet treatment after acute coronary syndrome: a nationwide cohort study from Finland. *BMJ Open* 2016;6(11):e012604.

306. Sanchis J, Ruiz V, Bonanad C et al. Prognostic Value of Geriatric Conditions Beyond Age After Acute Coronary Syndrome. *Mayo Clin Proc* 2017;92(6):934-939.

307. Alegre O, Formiga F, Lopez-Palop R et al. An Easy Assessment of Frailty at Baseline Independently Predicts Prognosis in Very Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19(4):296-303.

308. Alegre O, Ariza-Sole A, Vidan MT et al. Impact of Frailty and Other Geriatric Syndromes on Clinical Management and Outcomes in Elderly Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: Rationale and Design of the LONGEVO-SCA Registry. *Clin Cardiol* 2016;39(7):373-377.

309. Garcia-Garcia C, Ribas N, Recasens LL et al. In-hospital prognosis and long-term mortality of STEMI in a reperfusion network. "Head to head" analysis: invasive reperfusion vs optimal medical therapy. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17(1):139.
310. Falcao FJdA, Alves CMR, Barbosa AHP et al. Predictors of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing pharmacoinvasive treatment. *Clinics* 2013;68:1516-1520.
311. Ghaffari S, Nadiri M, Pourafkari L et al. The predictive Value of Total Neutrophil Count and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Predicting In-hospital Mortality and Complications after STEMI. *J Cardiovasc Thorac Res* 2014;6(1):35-41.
312. Danchin N, Puymirat E, Steg PG et al. Five-year survival in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction according to modalities of reperfusion therapy: the French Registry on Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) 2005 Cohort. *Circulation* 2014;129(16):1629-1636.
313. Polonski L, Gasior M, Gierlotka M et al. A comparison of ST elevation versus non-ST elevation myocardial infarction outcomes in a large registry database: are non-ST myocardial infarctions associated with worse long-term prognoses? *Int J Cardiol* 2011;152(1):70-77.
314. Claeys MJ, Sinnaeve PR, Convens C et al. STEMI mortality in community hospitals versus PCI-capable hospitals: results from a nationwide STEMI network programme. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1(1):40-47.
315. Jager B, Farhan S, Kalla K et al. One-year mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction in the Vienna STEMI registry. *Wien Klin Wochenschr* 2015;127(13-14):535-542.
316. Doost Hosseiny A, Moloi S, Chandrasekhar J, Farshid A. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI. *Open Heart* 2016;3(1).
317. Stone SG, Serrao GW, Mehran R et al. Incidence, predictors, and implications of reinfarction after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment-elevation myocardial infarction: the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7(4):543-551.
318. Pospisil J, Hromadka M, Bernat I, Rokyta R. STEMI The importance of balance between antithrombotic treatment and bleeding risk. *Cor et Vasa* 2013;55(2):e135-e146.
319. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123(23):2736-2747.

320. Fath-Ordoubadi F, Spaepen E, El-Omar M et al. Outcomes in patients with acute and stable coronary syndromes; insights from the prospective NOBORI-2 study. PLoS One 2014;9(2):e88577.

321. Wita K, Filipecki A, Szydło K et al. Prediction of long-term outcome after primary percutaneous coronary intervention for acute anterior myocardial infarction. Kardiol Pol 2010;68(4):393-400.

322. Eitel I, de WS, Wohrle J et al. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2014;64(12):1217-1226.

