

Actualización en cardiopatía isquémica 2004

Héctor Bueno^a, Alfredo Bardají^b, Xavier García-Moll^c y Joaquín Alonso^d

^aServicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital Joan XXIII. Tarragona. España.

^cServicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

^dServicio de Cardiología. Hospital de Fuenlabrada. Madrid. España.

Este artículo revisa los principales avances publicados o comunicados durante el año 2004 en la fisiopatología, la prevención secundaria, el pronóstico y el tratamiento de los síndromes coronarios agudos con y sin elevación del segmento ST, así como las nuevas guías de práctica clínica.

Palabras clave: *Síndromes coronarios agudos. Infarto de miocardio. Fisiopatología. Prevención.*

Update in Ischemic Heart Disease (2004)

This article reviews the main advances published or presented during year 2004 regarding the pathophysiology, prevention, prognosis and treatment of ST-segment and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, and the last clinical practice guidelines.

Key words: *Acute coronary syndromes. Myocardial infarction. Pathophysiology. Prevention.*

INTRODUCCIÓN

Este artículo pretende revisar los principales avances en la fisiopatología, el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de la cardiopatía isquémica (CI) publicados o comunicados durante el año 2004, con una atención especial a los síndromes coronarios agudos (SCA). Con el objeto de facilitar su lectura, hemos dividido el capítulo en 4 apartados genéricos: fisiopatología y marcadores bioquímicos, prevención secundaria, SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) e infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST.

FISIOPATOLOGÍA Y MARCADORES BIOQUÍMICOS

Albúmina modificada por la isquemia

La albúmina modificada por la isquemia (AMI) se forma mediante un cambio conformacional de la albúmina humana en N-terminal. Es un marcador muy sen-

sible de isquemia aunque inespecífico, que aparece a los 15 min de isquemia en la angioplastia coronaria, y se mantiene elevado durante 6 h. La AMI no se eleva con las pruebas de esfuerzo, la ecocardiografía de estrés o el ejercicio muy intenso, pero sí antes que la troponina en pacientes con SCA. En pacientes con sospecha de SCA la elevación de la AMI tiene un alto valor predictivo negativo (96%), aunque el valor predictivo positivo es bajo (33%). La sensibilidad para diagnosticar un SCA en pacientes con dolor torácico en el momento de ingresar es del 20% para las troponinas, el 45% para el electrocardiograma, el 65% para la AMI y el 95% cuando se combinan los 3. Por tanto, se trata de un marcador que puede ayudar en el diagnóstico diferencial del dolor torácico. Se ha observado, asimismo, que en pacientes con circulación colateral la AMI no se eleva durante una angioplastia, pero sí en los pacientes que carecen de circulación colateral¹.

Mieloperoxidasa

La mieloperoxidasa es una enzima leucocitaria que se encuentra en mayor proporción en las lesiones activas que en las estables. De hecho, se ha sugerido que la determinación de la mieloperoxidasa en pacientes que ingresan por dolor torácico es un buen predictor temprano del riesgo de IAM, así como de la incidencia de eventos cardiovasculares en los siguientes 6 meses. A diferencia de otros marcadores, como las

Correspondencia: Dr. H. Bueno.
Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: hecbueno@jet.es

ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular.
AMI: albúmina modificada por la isquemia.
AP: angioplastia primaria.
BNP: péptido natriurético auricular de tipo B.
cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.
CI: cardiopatía isquémica.
HNF: heparina no fraccionada.
IAM: infarto agudo de miocardio.
LDL: lipoproteínas de baja densidad.
PCR: proteína C reactiva.
PON-1: paroxonasa 1.
SCA: síndrome coronario agudo.
SCASEST: SCA sin elevación del segmento ST.

troponinas, la mieloperoxidasa identifica a pacientes con riesgo de eventos sin que haya habido necrosis miocárdica². Por otro lado, se ha observado que los valores de mieloperoxidasa son un predictor potente e independiente de disfunción endotelial. La disfunción endotelial mediada por la mieloperoxidasa es un posible vínculo de relación entre la oxidación, la inflamación y la enfermedad cardiovascular³ y pone de manifiesto la relevancia de los neutrófilos en la fisiopatología de la aterosclerosis.

Péptido natriurético auricular de tipo B

El péptido natriurético auricular de tipo B (BNP) y la porción aminoterminal de su precursor, NTproBNP, son hormonas secretadas en el miocardio ventricular sometido a estrés de pared, con un valor predictivo independiente de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca o CI. Un estudio ha sugerido que el grupo de pacientes con SCASEST que más se beneficia de un tratamiento invasivo temprano son los que tienen valores elevados de BNP/NTproBNP e interleucina 6. La utilización del BNP en pacientes con SCASEST es un predictor fiable de la mortalidad global y cardiovascular^{4,5}.

Proteína C reactiva

Se ha defendido el papel de la proteína C reactiva (PCR) como el marcador pronóstico en numerosas enfermedades, entre las que se encuentra el SCA. Sin embargo, Danesh et al⁶ ponen en duda esta afirmación. El estudio Reykjavik ha mostrado que la PCR es un marcador de riesgo cardiovascular discreto, con un significado clínico menor que el que proporcionan los valores de colesterol. El riesgo relativo de tener car-

diopatía isquémica fue de 1,45 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,25-1,68) en las personas en el tercil superior de la PCR comparadas con las del tercil inferior, mientras que el riesgo de las personas con el colesterol elevado fue de 2,35 (IC del 95%, 2,03-2,74) y el riesgo asociado al tabaco fue de 1,87 (IC del 95%, 1,62-2,16). Por ello, los autores no recomiendan el uso de la PCR para predecir el riesgo cardiovascular⁶.

La investigación sobre la relevancia fisiopatológica de factores de riesgo clásicos ha cobrado una especial importancia durante el último año. El estudio INTERHEART⁷ ha puesto en entredicho la relevancia clínica de los nuevos marcadores en contraposición a los factores de riesgo clásicos. Este estudio, realizado en 15.152 pacientes con IAM y 14.820 controles asintomáticos ajustados por edad y sexo y con representación de todos los continentes, halló 9 factores de riesgo independientes, todos ellos potencialmente modificables y fácilmente valorables en la práctica clínica, que permiten predecir más del 90% de los IAM. El tabaquismo, los antecedentes de hipertensión o diabetes, el consumo de alcohol, la puntuación psicosocial, la actividad física y los hábitos dietéticos (consumo de fruta, vegetales y alcohol) se valoraron con cuestionarios sencillos. La obesidad y el acúmulo de grasa abdominal se valoraron con el índice de masa corporal y la determinación del perímetro de la cintura y la cadera, mientras que los valores de apolipoproteínas B y A-I se determinaron en plasma y no en ayunas, lo que facilita mucho su obtención en la práctica clínica rutinaria. Los resultados son aplicables independientemente del origen étnico, el sexo y la edad. El mensaje principal del INTERHEART es claro: aunque existen diferencias en la prevalencia de factores de riesgo entre diferentes regiones y grupos étnicos, la prevalencia de factores de riesgo bien conocidos de CI son diferentes entre los pacientes con infartos y los controles. Además, un índice psicosocial bajo y la obesidad abdominal también se relacionan de forma independiente con el IAM. Finalmente, ser activo físicamente, consumir fruta y vegetales y hacer una ingesta moderada de alcohol son cardioprotectores. Estos datos facilitarán la adopción de políticas de prevención orientadas a promocionar dietas saludables, prohibir el tabaquismo y disminuir el sedentarismo.

Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

El incremento de un 1% en los valores de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) se acompaña de una reducción del riesgo cardiovascular del 2-3%⁸. Habitualmente se ha atribuido este efecto beneficioso al transporte inverso de colesterol desde las arterias hacia el hígado. Sin embargo, se está observando que algunos componentes de las partículas HDL pueden tener un papel por sí mismos^{9,10}. De he-

cho, se ha observado que en modelos animales con colesterol total muy elevado y concentraciones también elevadas de HDL se retrasa significativamente la formación de placas ateroscleróticas¹¹. La actividad antioxidante del cHDL se atribuye a la paroxonasa 1 (PON-1), que disminuye la peroxidación de los lípidos de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Se sabe que una actividad de la PON-1 reducida en sangre se asocia a una mayor incidencia de CI¹². Todo ello ha conducido a desarrollar nuevas líneas de tratamiento, como el inhibidor de la proteína transferidora de éster de colesterol para elevar las concentraciones de HDL^{13,14} con tratamientos que aumenten la actividad de la PON-1¹⁵. Además, se considera que el cHDL es el vínculo entre la diabetes, la inflamación y la enfermedad cardiovascular¹⁶, y se ha observado que revierte el efecto proinflamatorio de la PCR¹⁷.

Diabetes mellitus

El estudio GAMI¹⁸ ha puesto de manifiesto que sólo una tercera parte de los pacientes ingresados por IAM tienen el metabolismo de la glucosa normal, mientras que el 31% son diabéticos sin saberlo y el resto son intolerantes a la glucosa, lo que hace plantearse la indicación de realizar una prueba de tolerancia a la glucosa a los pacientes ingresados por IAM, porque el paciente con un control glucémico inadecuado tiene un pronóstico claramente desfavorable.

Infección y aterosclerosis

Los primeros estudios que evaluaron el tratamiento antibiótico contra *Chlamydia pneumoniae* para reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con SCA ofrecieron resultados negativos. Dos nuevos estudios con antibióticos, de gran tamaño muestral, se han presentado. El PROVE-IT aleatorizó a 4.162 pacientes ingresados por IAM a recibir placebo o 400 mg/día de gatifloxacino, administrado por primera vez después del alta hospitalaria y con una pauta de 10 días al mes (dejando 20 días para recuperación de la flora gastrointestinal) durante 2 años. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de tratamiento (el 25% de eventos cardíacos mayores en el grupo placebo frente al 23,7% del grupo gatifloxacino). Además, el tratamiento no redujo los valores de PCR de alta sensibilidad, los títulos de anticuerpos frente a *C. pneumoniae*, ni la cantidad de *C. pneumoniae* determinada por PCR en monocitos¹⁹. El estudio ACES (Azithromycin and Coronary Events Study) incluyó a 4.016 pacientes con estenosis > 50% en al menos 1 arteria coronaria o con antecedentes documentados de IAM previo, que fueron aleatorizados a placebo o azitromicina (600 mg) 1 vez a la semana durante 1 año. Tampoco se encontraron diferencias en la incidencia del objetivo primario (muerte por CI, IAM no

fatal, revascularización coronaria y hospitalización por angina inestable) entre el grupo que recibió azitromicina y el que recibió placebo (el 22,4% en ambos)²⁰. Los autores consideran que la *C. pneumoniae* probablemente está involucrada en fases iniciales de la aterosclerosis, de forma que cuando ya ha habido un IAM el tratamiento ya no es efectivo. La única manera de dilucidar el papel de la infección por *C. pneumoniae* en la aterosclerosis sería desarrollar una vacuna contra ella y aplicarla durante la infancia. Sin embargo, se trata de un estudio poco plausible, ya que para obtener resultados, de haberlos, se debería esperar entre 50 y 60 años.

Trasplante celular

Durante este año se han presentado datos que servirán para perfilar el tratamiento con células madre. Se ha observado que para obtener una reendotelización se necesitan diferentes tipos celulares (células mononucleares, pero también se requiere la presencia de otras líneas celulares indiferenciadas). Por otro lado, se están obteniendo datos relacionados con la supervivencia de células mononucleadas y células madre mesenquimales trasplantadas y su grado de anidamiento. Se sabe que hay una elevada supervivencia de las células durante las primeras horas (35%), pero con un marcado descenso a las 6 semanas ($\pm 1\%$). Los datos fueron similares para células mononucleares y células madre mesenquimales. Al inyectar células en la arteria causante del infarto se ha observado que anidan en el corazón (el 1-10%), en el bazo y el hígado (el 3-17%), y más del 50% de la actividad inyectada se pierde. La posibilidad de regenerar el miocardio tras un IAM mediante la infusión intracoronaria de células madre de la médula ósea se está evaluando por muchos grupos. En España, el grupo del ICICOR de Valladolid ha publicado sus primeros resultados²¹. En 5 pacientes con infarto de miocardio en que se implantaron células madre por vía intracoronaria a los 12 días del acontecimiento, se demostró que a los 6 meses el volumen telediastólico no se modificaba, pero el volumen telesistólico disminuía, por lo que la fracción de eyección ventricular izquierda aumentaba del 53 al 58%.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

La atención posthospitalaria del paciente que ha presentado un SCA es fundamental para modificar el mal pronóstico que tienen muchos de ellos. En el año 2004 se han clarificado algunos aspectos de la prevención secundaria y se ha aportado nueva información que tiene una repercusión asistencial importante.

Entre las medidas no farmacológicas, tal vez la supresión del tabaquismo es la que tiene un máximo impacto en la prevención secundaria. En una revisión de la Cochrane Database, se ha estimado que existe una reducción relativa en el riesgo de mortalidad del

36% en los pacientes que dejan de fumar, comparados con los que siguen fumando²². La dieta es muy importante en la prevención secundaria y un aspecto en este sentido es el consumo de pescado. Los consumidores de pescado tienen un riesgo relativo de mortalidad un 14% menor²³. La actividad física estimulada mediante programas de rehabilitación cardíaca ha mostrado mejorar la capacidad de esfuerzo y este beneficio podría estar mediado por una mejoría en la función ventricular diastólica evaluada mediante ecocardiografía²⁴.

Entre las medidas farmacológicas de prevención secundaria destacan los estudios con estatinas. El PROVE-IT comparó una estrategia intensiva con una estrategia moderada de reducción de lípidos en 4.162 pacientes hospitalizados por un SCA en los 10 días previos que fueron aleatorizados a recibir 40 mg/día de pravastatina (tratamiento estándar) u 80 mg/día de atorvastatina (tratamiento intensivo). El tratamiento estándar consiguió reducir el nivel de LDL hasta 95 mg/dl y el tratamiento intensivo hasta 62 mg/dl. El objetivo combinado de muerte, IAM, hospitalización por angina inestable, revascularización o accidente cerebrovascular (ACV) ocurrió en el 22,4% del grupo de tratamiento estándar y en el 26,3% del grupo de tratamiento intensivo (reducción del 16%, $p = 0,005$)²⁵. Recientemente se ha presentado el estudio PRINCESS (Scott Wright, comunicación personal, Hotline Session, Congreso Europeo de Cardiología, Múnich 2004), en el que se aleatorizó a los pacientes con IAM en sus primeras 48 h a recibir 0,4 mg/día de cerivastatina o placebo durante 3 meses. A pesar de que el estudio fue suspendido por retirarse del mercado la cerivastatina, se analizaron los cerca de 2.000 pacientes reclutados. La mortalidad y tasa de IAM no fueron diferentes entre los 2 grupos de tratamiento, pero los acontecimientos isquémicos recurrentes fueron significativamente menores en el grupo tratado con cerivastatina. La fase Z del estudio A to Z comparó la estrategia de iniciar un tratamiento intensivo y temprano con simvastatina (40 mg/día durante 1 mes, seguido de 80 mg/día) frente a un tratamiento conservador (placebo durante 4 meses seguido de 20 mg/día de simvastatina) en pacientes con SCA de menos de 5 días de evolución. En los primeros 4 meses no hubo diferencias significativas en el evento combinado de muerte, IAM, readmisión por SCA o ACV. Sin embargo, a partir de los 4 meses estos eventos se redujeron significativamente en el grupo tratado de forma temprana con simvastatina²⁶. Estos estudios apoyan firmemente la idea de iniciar el tratamiento con estatinas tras un SCA cuanto antes y a dosis altas. Otra novedad con respecto de la prevención secundaria la aporta el estudio PEACE, que aleatorizó a 8.290 pacientes con CI crónica estable, sin historia previa de insuficiencia cardíaca o de disfunción ventricular, a placebo o trandolapril. Este estudio no

demonstró un efecto significativo en el pronóstico (mortalidad total o cardiovascular, IAM o necesidad de revascularización) a largo plazo en estos pacientes²⁷. En general, los eventos cardiovasculares de esta población fueron menores que en estudios previos en pacientes con CI estable e insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular tratados con estos fármacos. Probablemente, en la era actual, la adición de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina al tratamiento de estos pacientes, que en muchas ocasiones han sido revascularizados, tienen la presión arterial controlada y están recibiendo una estatina, no estaría muy justificada. Sin embargo, hay todavía un largo camino para conseguir objetivos terapéuticos claramente definidos en prevención secundaria, como una presión arterial $\leq 130/85$ mmHg y un colesterol unido a LDL ≤ 100 mg/dl. Un análisis de la base de datos del Pacific Northwest Veterans Affairs ha demostrado que aunque los pacientes que reciben una atención cardiológica continuada alcanzan objetivos terapéuticos con más frecuencia que los que son seguidos únicamente por su médico de cabecera, existe una importantísima proporción de pacientes con un mal control de factores de riesgo independientemente del especialista que les trate²⁸.

SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Pronóstico

Los investigadores del registro GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) desarrollaron, mediante un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox, un modelo predictivo para evaluar el riesgo de muerte a 6 meses para todo tipo de SCA (IAM con y sin elevación del segmento ST y angina inestable) basado en las características clínicas, el tratamiento y la evolución de 15.007 supervivientes hospitalarios de un SCA con un seguimiento completo de 6 meses. Este modelo fue validado aplicándolo a otros 7.638 pacientes independientes incluidos posteriormente en el GRACE. Nueve predictores independientes de mortalidad fueron identificados: la edad (*hazard ratio* [HR] = 1,8 por cada 10 años de incremento), historia de infarto de miocardio (HR = 1,5), historia de insuficiencia cardíaca (HR = 2,2), pulso (HR = 1,3 por cada incremento de 30 latidos por minuto), presión sistólica (HR = 1,1 por cada disminución de 20 mmHg), creatinina basal (HR = 1,2 por mg/dl de incremento), elevación de las enzimas cardíacas iniciales (HR = 1,6), descenso del segmento ST (HR = 1,4) e ingreso en un hospital sin intervención coronaria (HR = 1,6). El modelo mostró un buen valor predictivo, similar para todo tipo de SCA (IAM con y sin elevación del segmento ST o angina inestable)²⁹.

Tratamiento antitrombótico

En el año 2004 se han publicado 2 guías de tratamiento antitrombótico: una europea, el Documento de Consenso de Expertos de la European Society of Cardiology (ESC) sobre el uso de Antiagregantes Plaquetarios en Pacientes con Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica³⁰, y la Séptima Conferencia del American College of Chest Physicians (ACCP), que recoge una completa revisión del mecanismo de acción, los nuevos fármacos, las complicaciones y los análisis de eficacia en los distintos contextos clínicos³¹.

Entre los estudios originales, destacan 2 comparaciones de enoxaparina y heparina no fraccionada (HNF). El estudio SYNERGY estudió en 10.027 pacientes mayores de 60 años con SCASEST de alto riesgo, en los que estaba planificada una angioplastia coronaria, la eficacia (muerte o IAM no letal a los 30 días) y seguridad de la enoxaparina comparadas con las de la HNF. No hubo diferencias en la incidencia del objetivo primario ni de los objetivos individuales, pero el uso de enoxaparina se asoció a una incidencia mayor de hemorragias mayores según la clasificación TIMI (el 9,1 frente al 7,6%; $p < 0,01$), pero no del GUSTO (el 2,7 frente al 2,2%; $p = 0,08$)³². La fase A del estudio A to Z comparó la eficacia y la seguridad de la enoxaparina con las de la HNF en un estudio aleatorizado, abierto, de no inferioridad, en 3.987 pacientes con SCASEST que recibían tratamiento con tirofiban. La incidencia del objetivo primario —muerte, reinfarto o isquemia refractaria a los 7 días— fue del 8,4% en los pacientes tratados con enoxaparina y del 9,4% en los tratados con HNF (HR = 0,88; IC del 95%, 0,71-1,08), con tendencias similares en los pacientes con tratamiento conservador o invasivo y para todos los objetivos individuales excepto la muerte (el 1,1% con enoxaparina, el 0,9% con HNF; $p = 0,47$), con un incremento en la incidencia de hemorragias del 2,2 al 3% ($p = 0,13$) y de hemorragias mayores (el 0,9 frente al 0,4%; $p = 0,05$)³³. Un metaanálisis posterior, que recogió a 21.946 pacientes reclutados en todos los estudios aleatorizados que compararon enoxaparina y HNF en el SCASEST, estimó que el tratamiento con enoxaparina no tiene ningún efecto en la mortalidad, pero que reduce un 9% (IC del 95%, 1% a 17%) la incidencia de muerte e IAM a los 30 días comparada con la HNF, sin causar un incremento en la incidencia de hemorragias mayores o transfusión en los primeros 7 días. El beneficio es particularmente evidente en la población que no ha recibido previamente medicación antitrombótica (reducción de riesgo, 19%; IC del 95%, 6%-30%)³⁴.

Intervencionismo coronario

Varios análisis retrospectivos de estudios aleatorizados previos han aportado una nueva información acerca del papel de la revascularización coronaria en los SCA-

SEST. El primero comparó la evolución de los pacientes incluidos en 2 estudios que evaluaron la eficacia de una estrategia de intervencionismo coronario temprano en pacientes de características similares con SCASEST con una diferencia de casi una década: el estudio TIMI IIIB (1989-1992) y el TACTICS (1997-1999). Los pacientes del TACTICS presentaron una incidencia un 38% menor (IC del 95%, 27%-48%) de muerte, IAM o rehospitalización por SCA a los 6 meses ajustada por las diferencias en las características basales. Esta reducción fue observada en los pacientes de riesgo bajo (*odds ratio* [OR] = 0,50), intermedio (OR = 0,72) o alto (OR = 0,50) y en los distintos objetivos: muerte (OR = 0,87), IAM (OR = 0,56) o SCA (OR = 0,72). Los autores atribuyen el beneficio a los cambios en la realización del intervencionismo en esa década como la utilización de *stents* (el 85 frente al 0%), de tienopiridinas y, particularmente, de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa³⁵. Un análisis del estudio GUSTO IV-ACS mostró una menor mortalidad (el 2,3 frente al 5,6%; $p < 0,001$) en los pacientes que recibieron revascularización coronaria, percutánea o quirúrgica en los primeros 30 días del episodio. El análisis multivariable para ajustar por las importantes diferencias clínicas entre los 2 grupos seleccionó la revascularización como un predictor independiente de menor mortalidad (riesgo relativo [RR] = 0,53; IC del 95%, 0,37-0,77)³⁶. Dos nuevos análisis han sugerido que el beneficio de la estrategia intervencionista temprana se concentra en los pacientes de edad más avanzada y en los varones. Los investigadores del estudio TACTICS observaron que mientras en los pacientes menores de 65 años el resultado de las 2 estrategias era similar, en los pacientes ≥ 65 se observaba una reducción absoluta del 4,8% y relativa del 39% en la incidencia de muerte e IAM a los 6 meses (el 8,8 frente al 13,6%; $p = 0,018$) y del 10,8 y el 56%, respectivamente (el 10,8 frente al 21,6%; $p = 0,016$) en los mayores de 75 años, lo que se acompañaba de un coste adicional menor pero una incidencia superior de sangrados mayores en los más ancianos (el 16,6 frente al 6,5%; $p = 0,009$)³⁷. Un subanálisis del estudio RITA-3 ha encontrado que la estrategia de intervencionismo temprano se asocia a una reducción en la incidencia de muerte e IAM a 1 año en los varones (OR ajustada = 0,63; IC del 95%, 0,41-0,98), mientras que las mujeres muestran una tendencia opuesta (OR = 1,79; IC del 95%, 0,95-3,35; $p = 0,07$). Además, los varones que fueron sometidos a coronariografía tuvieron una probabilidad mayor de recibir revascularización quirúrgica que las mujeres, incluso tras considerar las diferencias basales³⁸.

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

En agosto se publicó la actualización de la guía de tratamiento del IAM del ACC/AHA de 1999. En ella

se revisan todas las novedades relacionadas con el diagnóstico, la prevención y el tratamiento del IAM³⁹.

Estrategias de reperfusión en el IAM

No existe controversia acerca de la importancia de la reperfusión lo más temprana posible, sea mediante trombólisis o angioplastia primaria (AP). También parece claramente demostrado que la AP es la mejor técnica de reperfusión, superior a la trombólisis tanto en términos de mortalidad como de desarrollo de eventos cardíacos en el seguimiento⁴⁰. El objetivo de la investigación en el momento actual se centra en desarrollar estrategias que mejoren la eficacia de ambas técnicas y que superen sus limitaciones (la disponibilidad temprana en la AP, el fracaso en la apertura y la reoclusión en la trombólisis). En estos aspectos se han producido avances importantes en 3 aspectos: 1) la angioplastia facilitada, 2) la selección del tipo de reperfusión, farmacológica o mecánica, en función del contexto en el que se va realizar y los tiempos en los que se pueda acceder a cada uno de ellos, y 3) el desarrollo de estrategias para mejorar la eficacia de la trombólisis, en concreto, la realización sistemática de una coronariografía precoz en los pacientes tratados con trombólisis, fuera del concepto de angioplastia facilitada.

Angioplastia facilitada

La angioplastia facilitada pretende mejorar la reperfusión en el IAM, lo que permite tener una estrategia tan disponible como la trombólisis y tan eficaz o más que la AP. Las próximas guías de angioplastia de la ESC⁴¹ definen la angioplastia facilitada como la estrategia que incluye de forma planificada la realización temprana (< 12 h) de una intervención (coronariografía diagnóstica y revascularización) después de la administración de fármacos destinados a disolver el trombo causante del IAM. Sin embargo, el término angioplastia facilitada no es usado de forma uniforme por clínicos e investigadores. En sentido estricto, sólo debería utilizarse cuando se realiza una intervención percutánea planificada de forma temprana tras la fibrinólisis. Sin embargo, algunos autores utilizan este término también para la estrategia de angioplastia en el IAM asociada a la administración de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.

Angioplastia facilitada con trombolíticos

Los resultados preliminares del estudio GRACIA 2, que aleatorizó a 212 pacientes con IAM a recibir AP con abciximab en las primeras 3 horas desde el diagnóstico o la trombólisis inmediata con tenecteplasa, seguida de coronariografía y angioplastia (si estaba indicada) 3 a 12 h después de la reperfusión farmacológica, han sido recientemente comunicados⁴². No hubo

diferencias en ninguno de los objetivos del estudio, el tamaño del infarto evaluado mediante la determinación del área bajo la curva de la fracción MB de la creatinina masa y troponina T, la función ventricular global y segmentaria a las 6 semanas y el grado de perfusión miocárdica analizado mediante el grado de normalización del ST. La incidencia de muerte, reinfarto o ACV a los 6 meses fue también similar entre los pacientes aleatorizados a angioplastia facilitada o primaria, lo que sugiere que la estrategia de facilitación con tenecteplasa podría ser equivalente a la AP al menos en los parámetros funcionales, pese a realizarse más tarde (5 h de media en el estudio)⁴². Actualmente hay estudios de gran tamaño diseñados para evaluar el efecto de esta estrategia en los objetivos clínicos (FINESSE, ASSENT IV). El estudio BRAVE evaluó el efecto de la administración temprana de reteplasa en el tamaño del infarto (valorado isotópicamente entre el día 5 y 10) en 253 pacientes con IAM. Se aleatorizó a los pacientes a la administración inmediata de dosis estándar de abciximab, con o sin reteplasa (mitad de la dosis), seguida de AP (2,5 h de promedio), y no se encontraron diferencias significativas en los resultados del estudio⁴³.

Pese a los prometedores resultados del estudio GRACIA 2, no existe evidencia suficiente respecto a la utilización de trombolíticos para facilitar la angioplastia temprana (< 12 h) en el IAM, de forma que en las guías ACC/AHA se recomienda con indicación grado IIb en pacientes de alto riesgo, cuando la AP no está inmediatamente disponible y el riesgo de hemorragias es bajo³⁹.

Angioplastia facilitada con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

En el estudio ACE se demostró una tasa menor de mortalidad (el 5 frente al 12%; $p = 0,017$) y de reinfarto (el 1 frente al 6%) en los pacientes tratados con AP y abciximab que en los que no lo recibieron⁴⁴. Existen, por el contrario, datos contradictorios en relación con la facilitación con tirofiban. Los resultados del estudio piloto TIGER-PA⁴⁵, que sugerían que la administración de tirofiban en el diagnóstico del IAM en relación con la administración tardía (al inicio de la AP) mejoraba el porcentaje de pacientes con flujo TIMI 3 al inicio del cateterismo, no fueron confirmados en el estudio ON-TIME, en el que se aleatorizó a 507 pacientes a la administración temprana (una vez realizado el diagnóstico de IAM pero antes del ingreso hospitalario) o tardía (al inicio del cateterismo) de tirofiban, de forma que éste se administró aproximadamente 1 h antes en el grupo de administración precoz. A pesar de ello, el porcentaje de pacientes con flujo TIMI 3 al inicio y tras la angioplastia fue similar en ambos grupos, así como la incidencia de muerte o el reinfarto al año⁴⁶. Por tanto, con los datos disponibles, y a pesar de que se ha discu-

tido la dosis que se utilizó, parece razonable no recomendar de momento esta estrategia de facilitación⁴⁷.

Criterios para la selección de la estrategia de reperfusión

La AP es la técnica más eficaz⁴⁰, pero limitada por su disponibilidad y por la dificultad de un acceso rápido a ella en la mayoría de los centros, de forma que menos del 20% de los pacientes que ingresan en un hospital con IAM se pueden beneficiar de ella^{48,49}. La trombólisis, ampliamente disponible, está limitada por su escasa tasa de reperfusión de la arteria responsable. Dos estudios recientemente publicados han confirmado la importancia del tiempo en la selección de la mejor estrategia. El CAPTIM comparó la trombólisis prehospitalaria con la AP, y no encontró diferencias en la incidencia de muerte, reinfarto o ACV a los 30 días⁵⁰. El análisis de los tiempos reveló que en los pacientes aleatorizados en las primeras 2 h desde el inicio de los síntomas, la mortalidad a 30 días era inferior con trombólisis que con AP (el 2,2 frente al 5,7%; $p = 0,058$), lo que no se observó en los pacientes con un retraso mayor⁵¹. El segundo es un análisis que confirma que el tiempo hasta la reperfusión con AP influye también de manera decisiva en los resultados de la AP, de forma que cada minuto de retraso afecta a la mortalidad a 1 año (RR = 1,075 por cada 30 min de retraso)⁵². Por tanto, la trombólisis es muy eficaz en las primeras horas de evolución del IAM y el retraso atribuible a la angioplastia tiene repercusión pronóstica. Por ello, las nuevas guías del ACC/AHA³⁹ han propuesto sus recomendaciones sobre la selección de la mejor estrategia de reperfusión basadas en el tiempo de evolución en el momento de la valoración y en otras consideraciones clínicas. Se proponen 2 etapas (tabla 1), en la primera se debe valorar: 1) el tiempo desde el inicio de los síntomas, 2) el riesgo del IAM, 3) el riesgo de la trombólisis, y 4) el tiempo requerido para el transporte a un laboratorio de hemodinámica experimentado. Si el tiempo de evolución es < 3 h y no hay retraso para la AP, no existe preferencia por ninguna de las 2 estrategias. Se considera preferible la angioplastia primaria o la trombólisis según la evaluación de los criterios anteriores, siguiendo las recomendaciones que se muestran en la tabla 1.

Estas recomendaciones contrastan con las realizadas por las guías de la ESC del 2003, que consideran la AP como la terapia de reperfusión preferible en el IAM, con la única condición de poder realizarla en los 90 min posteriores del primer contacto médico⁵³.

Coronariografía sistemática en los pacientes tratados con trombólisis

El estudio GRACIA 1 demostró que la realización de una coronariografía rutinaria 6-12 h después de la

TABLA 1. Selección de la estrategia de reperfusión en el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. Recomendaciones de la guías del American College of Cardiology/American Heart Association 2004³⁹

Etapa 1: Evaluar
Tiempo inicio de los síntomas
Riesgo del IAM
Riesgo de la trombólisis
Tiempo de transporte a laboratorio de hemodinámica experimentado
Etapa 2: Selección del tipo de reperfusión
<i>Trombólisis preferible si:</i>
Evolución < 3 h y retraso para ICP primario (véase abajo)
ICP primario no disponible, dificultades en el acceso vascular o equipo de hemodinámica poco experimentado
Retraso a ICP primario: diferencia prevista > 1 h entre los tiempos de ingreso y el inicio de la trombólisis y el ingreso y el inicio del ICP primario, o tiempo desde el primer contacto médico o el ingreso hasta el inicio del cateterismo > 90 min
<i>Angioplastia preferible si:</i>
Hemodinámica disponible en < 90 min desde el ingreso o primer contacto médico con diferencia de tiempo previsible ingreso-ICP menos tiempo ingreso-inicio de trombólisis < 1 h
ICP primario no disponible, dificultades en el acceso vascular o equipo de hemodinámica poco experimentado
Contraindicación para trombólisis o alto riesgo de hemorragia grave
Tiempo de evolución del IAM > 3 h
Diagnóstico dudoso del IAM

IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

trombólisis es beneficiosa en términos clínicos. Comparó en 500 pacientes (fig. 1) una estrategia clásica (coronariografía sólo en caso de isquemia recurrente o provocada) frente a una estrategia de coronariografía sistemática 6-24 h después de la trombólisis. Al año la incidencia de muerte, reinfarto o necesidad de revascularización se redujo el 66% (el 9 frente al 21%; 0,44 [0,28-0,70]), con una tendencia a una menor tasa de muerte o reinfarto al año en los pacientes asignados a la estrategia invasiva (el 7 frente al 12%; 0,59 [0,33-1,05]). Esta mejor evolución de los pacientes aleatorizados a la realización de una coronariografía rutinaria se produjo sin un aumento en la incidencia de eventos cardíacos o hemorrágicos durante la hospitalización y con una estancia hospitalaria significativamente más corta⁵⁴. Por tanto, en pacientes con IAM tratados con trombólisis, la realización de una coronariografía sistemática, seguida de revascularización, si está indicada, es segura y preferible a la estrategia clásica conservadora, ya que mejora la evolución clínica al año. El estudio SIAM III aleatorizó a 197 pacientes a coronariografía y *stenting* de la arteria causante en las 6 h siguientes a la trombólisis frente a realizarla posteriormente (2 semanas después). La incidencia de muerte,

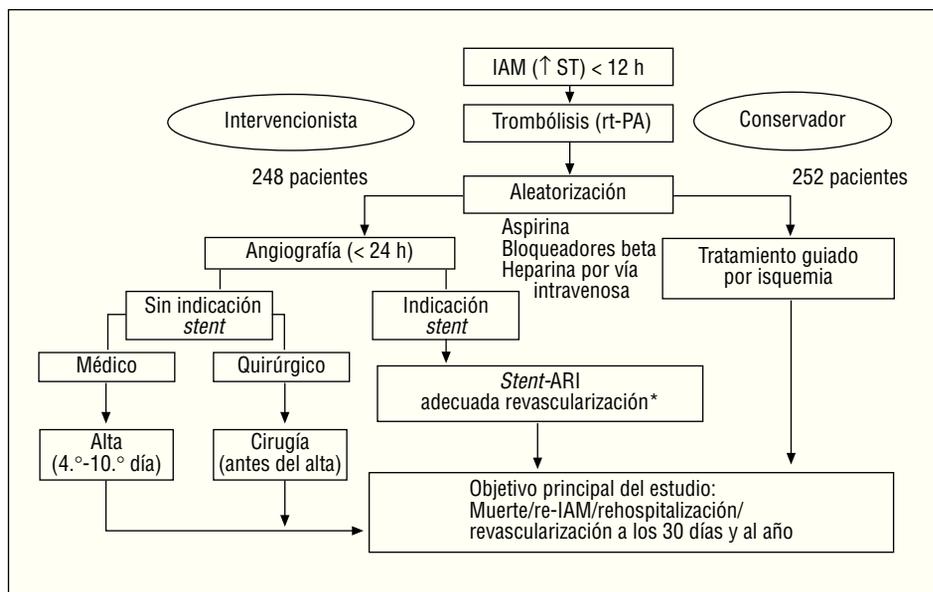


Fig. 1. Algoritmo del estudio GRACIA¹⁴. *Adecuada revascularización: revascularización de la arteria causante o arterias no causantes con estenosis severa que compromete áreas extensas de miocardio. ARI: arteria responsable del infarto; IAM: infarto agudo de miocardio.

eventos isquémicos, reinfarcto o revascularización fue menor (el 25,6 frente al 50,6%; $p = 0,001$) en aquellos en que se realizó precozmente, sin incremento de las hemorragias graves⁵⁵.

En función de estos datos, la coronariografía rutinaria seguida de intervención posttrombólisis en las primeras 24 h deberá ser una estrategia que habrá que considerar en todos los pacientes con IAM reperfundidos mediante fibrinólisis. De hecho, en la presentación de las futuras guías de la ESC de angioplastia, que la definen como «angioplastia pronóstica», la recomiendan como una indicación tipo I con nivel de evidencia B⁴¹.

Regeneración miocárdica en el contexto del IAM

Investigaciones realizadas en los últimos años han demostrado que: *a*) el corazón tiene una potente capacidad regenerativa intrínseca, y *b*) que estos procesos de regeneración de los cardiomiocitos y los vasos se realizan a partir de células madre situadas en el tejido cardíaco y probablemente también de progenitores extracelulares. A partir de estos datos se ha generado la hipótesis de que la capacidad natural de regenerar el tejido miocárdico infartado puede ser reforzada mediante la estimulación de las células madre endógenas o mediante un aporte o la implantación local de progenitores extracelulares. En concreto, las células madre obtenidas a partir de la médula ósea pueden instalarse y colonizar el miocardio infartado e inducir miogénesis y angiogénesis y mejorar la función cardíaca en animales.

Estudios en humanos (en fase I) realizados en los últimos años han mostrado que el trasplante de células

madre de médula ósea en tejido que ha presentado un infarto de miocardio tiene un efecto beneficioso en la evolución de los parámetros morfológicos o de la función del ventrículo izquierdo postinfarto, y han supuesto la apertura de un camino esperanzador para desarrollar técnicas de regeneración miocárdica utilizables en la práctica clínica. Dos estudios publicados en el año 2004 han aportado información suplementaria relevante. El primero de ellos es el primer ensayo clínico aleatorizado. Incluyó a 60 pacientes con IAM en los que se realizó una angioplastia de la arteria causante con éxito. Todos recibieron un tratamiento óptimo de acuerdo con las recomendaciones de las guías de práctica clínica y fueron aleatorizados en 2 grupos. Uno sirvió de control y se sometió a los pacientes asignados al otro grupo a una infusión intracoronaria de células madre una media de 4,8 días después de la angioplastia. El criterio de valoración del estudio fue la función ventricular izquierda a los 6 meses estudiada por técnicas de resonancia magnética. La fracción de eyección basal fue similar en los 2 grupos; a los 6 meses se observó un aumento significativamente mayor de la fracción de eyección en los pacientes que recibieron el trasplante de células madre. En concreto, en el grupo control la fracción de eyección aumentó 0,7 puntos porcentuales y en el grupo tratado, 6,7 puntos porcentuales ($p = 0,0026$). Los autores del estudio concluyeron que el trasplante intracoronario de células madre obtenidas de su médula ósea incrementa la mejoría de la función ventricular tras un infarto de miocardio⁵⁶.

El segundo estudio, publicado en octubre de 2004 por un grupo español, estudia también el efecto de la infusión intracoronaria de células madre en la arteria causante del infarto tras una angioplastia con éxito y,

además en un estudio paralelo evalúa la capacidad de las células infundidas de anidar y diferenciarse *in vitro* en miocitos (cultivándolas sobre rodajas de corazón de rata). El estudio clínico se realizó en 20 pacientes con infarto de miocardio y angioplastia con éxito, en los que la infusión intracoronaria de células madre se efectuó $13,5 \pm 5,5$ días después del infarto; los resultados se compararon con los de 13 controles de las mismas características. Como en el estudio anterior, no se observaron efectos adversos. Los parámetros de función ventricular determinados mediante resonancia magnética global y segmentaria mejoraron y los volúmenes decrecieron en relación con los pacientes control. El estudio *in vitro* paralelo demostró que las células madres eran capaces de anidar en el miocardio de rata dañado y adquirir el fenotipo característico de un cardiomiocito⁵⁷.

Ambos estudios añaden datos esperanzadores sobre la posible utilidad clínica futura de la cardiología regenerativa en los pacientes con IAM, aunque, como concluyen los autores, se precisan estudios aleatorizados a gran escala para valorar la eficacia clínica de este tipo de tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

- Garrido IP, Roy D, Calvino R, Vázquez-Rodríguez JM, Aldama G, Cosin-Sales J, et al. Comparison of ischemia-modified albumin levels in patients undergoing percutaneous coronary intervention for unstable angina pectoris with versus without coronary collaterals. *Am J Cardiol.* 2004;93:88-90.
- Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med.* 2003;349:595-604.
- Vita JA, Brennan ML, Gokce N, Mann SA, Goormastic M, Shishehbor MH, et al. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. *Circulation.* 2004;110:1134-9.
- Magnusson M, Melander O, Israelsson B, Grubb A, Groop L, Jovinge S. Elevated plasma levels of Nt-proBNP in patients with type 2 diabetes without overt cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2004;27:1929-35.
- Bhalla MA, Chiang A, Epshteyn VA, Kazanegra R, Bhalla V, Clopton P, et al. Prognostic role of B-type natriuretic peptide levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1047-52.
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1387-97.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937-52.
- Gotto AM Jr, Brinton EA. Assessing low levels of high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: a working group report and update. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:717-24.
- Assmann G, Gotto AM Jr. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109 Suppl 1:8-14.
- Martínez LO, Jacquet S, Terce F, Collet X, Perret B, Barbaras R. New insight on the molecular mechanisms of high-density lipoprotein cellular interactions. *Cell Mol Life Sci.* 2004;61:2343-60.
- Choudhury RP, Rong JX, Trogan E, Elmalem VI, Dansky HM, Breslow JL, et al. High-density lipoprotein retards the progression of atherosclerosis and favorably remodels lesions without suppressing indices of inflammation or oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1904-9.
- Getz GS, Reardon CA. Paraoxonase, a cardioprotective enzyme: continuing issues. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15:261-7.
- Clark RW, Sutfin TA, Ruggeri RB, Willauer AT, Sugarman ED, Magnus-Aryitey G, et al. Raising high-density lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multidose study of torcetrapib. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:490-7.
- De Grooth GJ, Klerkx AH, Stroes ES, Stalenhoef AF, Kastelein JJ, Kuivenhoven JA. What can we expect from inhibition of CETP activity in the treatment of dyslipidemia? *J Lipid Res.* 2004;45:1967-74.
- Meyers CD, Kashyap ML. Pharmacologic elevation of high-density lipoproteins: recent insights on mechanism of action and atherosclerosis protection. *Curr Opin Cardiol.* 2004;19:366-73.
- Rohrer L, Hersberger M, Von Eckardstein A. High density lipoproteins in the intersection of diabetes mellitus, inflammation and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15:269-78.
- Wadhwa C, Albanese N, Roberts J, Wang L, Bagley CJ, Gamble JR, et al. High-density lipoproteins neutralize C-reactive protein proinflammatory activity. *Circulation.* 2004;109:2116-22.
- GAMI. Glucose Abnormalities in patients with Myocardial Infarction —prevalence, diagnosis and prognostic implications. Presentación oral en el Congreso de la ESC. Múnich, agosto 2004.
- PROVE-IT TIMI 22 trial. Presentación oral en el Congreso de la ESC. Múnich, agosto 2004.
- Grayston JT, Kronmal R, Jackson LA, Parisi AF, Muhlestein JB, Cohen JD, et al. Antibiotic treatment for secondary prevention of coronary events. Results of the Azithromycin and Coronary Events Study (ACES). Presentación oral en el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología. Múnich, agosto 2004.
- Fernández Avilés F, San Román JA, García Frade JG, Valdés M, Sánchez A, De la Fuente L, et al. Regeneración miocárdica mediante la implantación intracoronaria de células madre en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:201-8.
- Critchley J, Capawell S. Smoking cessation for secondary prevention of coronary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD003041.
- Whelton AP, He J, Whelton PK, Muntner P. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2004;93:1119-23.
- Yo CM, Li LS, Lam MF, Siu DC, Miu RK, Lau CP. Effect of a cardiac rehabilitation program on left ventricular diastolic function and its relationship to exercise capacity in patients with coronary heart disease: experience from a randomized, controlled study. *Am Heart J.* 2004;147:e24.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495-504.
- De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KAA, White HD. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. Phase Z of the A to Z trial. *JAMA.* 2004;292:1307-16.
- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. PEACE Trial. *N Engl J Med.* 2004;351:2058-68.
- Ho PM, Masoudi FA, Peterson ED, Grunwald GK, Sales AE, Hammermeister KE, et al. Cardiology management improves secondary prevention measures among patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1517-23.

29. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A Validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291:2727-33.
30. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al. Documento de Consenso de Expertos sobre el uso de agentes antiplaquetarios. Grupo de Trabajo sobre el uso de agentes antiplaquetarios en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica de la Sociedad Europea de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:963-80.
31. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126 Suppl 3:172S-35S.
32. The SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004;292:45-54.
33. Blazing MA, De Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, et al. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292:55-64.
34. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes A systematic overview. *JAMA*. 2004;292:89-96.
35. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Implications of upstream glycoprotein IIb/IIIa inhibition and coronary artery stenting in the invasive management of unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. A comparison of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) IIIB Trial and the Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy (TACTICS)-TIMI 18 Trial. *Circulation*. 2004;109:874-80.
36. Ottervanger JP, Armstrong P, Barnathan ES, Boersma E, Cooper JS, Ohman EM, et al. Association of revascularisation with low mortality in non-ST elevation acute coronary syndrome, a report from GUSTO IV-ACS. *Eur Heart J*. 2004;25:1494-501.
37. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med*. 2004; 141:186-95.
38. Clayton TC, Pocock SJ, Henderson RA, Poole-Wilson PA, Shaw TR, Knight R, et al. Do men benefit more than women from an interventional strategy in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction? The impact of gender in the RITA 3 trial. *Eur Heart J*. 2004;25:1641-50.
39. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:671-719.
40. Keely EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13-20.
41. Silber S, Albrechtsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. European Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions (PCI). *Eur Heart J*. 2005: en prensa.
42. Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Castro Beiras A, Goicolea FJ, Blanco J, Alonso Briales J, et al. Angioplastia primaria con *stent* versus facilitada (trombólisis con tenecteplase seguida de ACP-*Stent*) en pacientes con IAM y elevación del segmento ST. Estudio GRACIA 2. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56 Supl 2:147.
43. Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K, Dotzer F, Dirschinger J, Schmitt C, et al. Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2004;291:947-54.
44. Antoniucci D, Migliorini A, Parodi G, Valenti R, Rodriguez A, Hempel A, et al. Abciximab-supported infarct artery stent implantation for acute myocardial infarction and long-term survival. A prospective, multicenter, randomized trial comparing infarct artery stenting plus abciximab with stenting alone. *Circulation*. 2004;109:1704-6.
45. Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, Fearon WF, Rezaee M, Carter AJ, et al. Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes. Results of the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty (TIGER-PA) pilot trial. *Circulation*. 2003;107:1497-501.
46. Van't Hof AWJ, Ernst N, De Boer MJ, de Winter R, Boersma E, Bunt T, et al. Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (ON-TIME) trial. *Eur Heart J*. 2004;25:837-46.
47. Büttner HJ, Neumann FJ. Tirofiban for catheter intervention in acute myocardial infarction? *Eur Heart J*. 2004;25:807-9.
48. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J*. 2002;23:1190-201.
49. Morrow DA, Antman EM, Parsons L, De Lemos JA, Cannon CP, Giugliano RP, et al. Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3. *JAMA*. 2001;286:1356-9.
50. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet*. 2002;360:825-9.
51. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al. Impact of the time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty. Data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation*. 2003;108:2851-6.
52. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction. Every minute of delay counts. *Circulation*. 2004;109:1223-5.
53. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. The Task Force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24:28-66.
54. Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 364:1045-53.
55. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:634-41.
56. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet*. 2004;364:141-8.
57. Fernández-Avilés F, San Román JA, García-Frade J, Fernández ME, Peñarubia MJ, De la Fuente L, et al. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction. *Circ Res*. 2004;95:742-8.