

Tratamiento coadyuvante en el intervencionismo coronario percutáneo del infarto agudo de miocardio

Ramón López-Palop y María Pilar Carrillo Sáez

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario San Juan de Alicante. Alicante. España.

Se han estudiado varios fármacos coadyuvantes del intervencionismo percutáneo en el infarto agudo de miocardio con el objetivo de mejorar la perfusión tisular y el daño miocárdico isquémico asociado con la reperusión mecánica.

Los fármacos antiplaquetarios, aspirina y clopidogrel, deben ser administrados lo más precozmente posible antes del intervencionismo. Entre los inhibidores de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa, el abciximab es el fármaco más estudiado. Su uso se asocia con un menor número de eventos y una mayor permeabilidad de la arteria antes del intervencionismo. La angioplastia facilitada con trombolíticos, un interesante concepto para generalizar la reperusión mecánica en el infarto, requiere más estudios antes de su recomendación. Otros fármacos, como las heparinas de bajo peso molecular o la bivalirudina, estudiados en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST no lo han sido en el intervencionismo del infarto agudo de miocardio.

Palabras clave: Angioplastia coronaria. Infarto de miocardio. Inhibidores agregación plaquetaria. Aspirina. Heparina. Trombólisis.

Adjunctive Treatment in Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction

Numerous studies of the different adjuvant drugs used with percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction have been carried out with the aim of improving tissue perfusion and decreasing the ischemic myocardial damage associated with mechanical reperfusion.

The antiplatelet drugs, aspirin and clopidogrel, must be given as early as possible before coronary intervention. Abciximab is the most studied glycoprotein IIb/IIIa inhibitor. Its use is associated with the occurrence of fewer adverse events and better coronary artery patency before intervention. The use of thrombolytic drugs in combination with angioplasty is a promising way of extending mechanical reperfusion within the infarct but more studies must be carried out before it can be recommended. Other drugs, such as low-molecular-weight heparins and bivalirudin, have been studied in non-ST-elevation acute coronary syndrome but not in interventions for acute myocardial infarction.

Key words: Coronary angioplasty. Myocardial infarction. Platelet aggregation inhibitors. Aspirin. Heparin. Thrombolysis.

INTRODUCCIÓN

El restablecimiento precoz del flujo coronario en la arteria ocluida durante el infarto agudo de miocardio (IAM) es uno de los tratamientos más determinantes del pronóstico a corto y largo plazo. Desde prácticamente el comienzo del intervencionismo coronario, la angioplastia ha sido empleada como tratamiento de revascularización en el IAM.

Aunque hay ciertas discrepancias en algunos aspectos de la nomenclatura del intervencionismo coronario en el IAM, la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología clasifica¹ las distintas actuaciones, en función

de la administración previa de tratamiento coadyuvante y sus resultados, en:

1. Angioplastia primaria: intervencionismo coronario percutáneo realizado sobre la arteria relacionada con el infarto (ARI) en la fase aguda de éste (primeras 12 h) sin administración previa de trombolítico.
2. Angioplastia de rescate: intervencionismo coronario percutáneo realizado en la fase aguda del IAM, tras la administración de trombolítico por sospecha clínica de fallo en la reperusión con la trombólisis.
3. Angioplastia facilitada.

– Inmediata: intervencionismo coronario percutáneo realizado electivamente en las primeras 3 h tras la administración de trombólisis y un antagonista de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa (IGP IIb/IIIa).

Correspondencia: Dr. R. López-Palop.
Ricardo Gil, 20, 3.º dcha. 30002 Murcia. España.
Correo electrónico: mlopezs@meditex.es

ABREVIATURAS

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea.
ACV: accidente cerebrovascular.
ARI: arteria relacionada con el infarto agudo de miocardio.
IAM: infarto agudo de miocardio.

– Diferida: intervencionismo coronario percutáneo realizado electivamente entre las primeras 3 y 24 h tras la administración exitosa de trombólisis y un IGP IIB/IIIA.

La Sociedad Europea de Cardiología, en sus recientes guías sobre intervencionismo coronario², divide la angioplastia facilitada en función del fármaco empleado (trombólisis o IGP IIB/IIIA) y no según el momento de su realización.

Como tratamiento inicial en el IAM con elevación del segmento ST y tras una década de estudios comparativos entre el tratamiento trombolítico y la angioplastia primaria, la perfusión mecánica ha demostrado ser el mejor tratamiento de perfusión cuando cumple una serie de condiciones básicas³⁻⁹.

A pesar de sus ventajas sobre la trombólisis, la angioplastia primaria presenta algunas limitaciones como tratamiento de perfusión ideal en el IAM. Una limitación es el mayor retraso en relación con la trombólisis al que este tratamiento suele asociarse, especialmente cuando el paciente no es diagnosticado del infarto en un centro con capacidad para realizar de forma inmediata una angioplastia urgente. El retraso desde el inicio de los síntomas hasta la apertura de la arteria ha demostrado ser un importante condicionante del pronóstico¹⁰⁻¹².

Otra limitación es la constatación de que, a pesar de la consecución de una apertura adecuada de la arteria y la restauración del flujo hasta límites normales, la perfusión tisular no se logra en un número importante de pacientes. Inicialmente, la consecución de un flujo normal en la ARI (grado TIMI III) se consideró el objetivo de la perfusión mecánica en el IAM¹³⁻¹⁵. Estudios con ecografía de contraste^{16,17}, la aplicación de escalas cuantitativas de medición del flujo TIMI^{18,19}, la medición de la velocidad del flujo coronario²⁰⁻²¹, la determinación del grado de «tinción miocárdica» en la angiografía²²⁻²⁴, así como el análisis de la resolución de la elevación del segmento ST revelaron que, a pesar de un flujo TIMI III en la ARI, la microcirculación podía estar afectada, con lo que no se lograrían los beneficios en la restauración de la contractilidad y la evolución pronóstica esperables con la perfusión.

La preservación de la microcirculación y la restauración de la perfusión tisular son consideradas, en la ac-

tualidad, los principales objetivos de la perfusión en el infarto, y no la simple restauración del flujo en la arteria epicárdica.

Tras establecerse que el *stent* coronario, al igual que ocurría en la angioplastia convencional, mejoraba los resultados del intervencionismo coronario²⁵⁻²⁷, los esfuerzos en investigación se han centrado en estudiar distintos fármacos o estrategias que puedan ayudar a disminuir el daño miocárdico provocado por el retraso hasta la realización del cateterismo (favoreciendo la apertura de la arteria o preservando el miocardio) o por la microembolización y los cambios tisulares producidos durante el intervencionismo coronario.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

La aspirina es el antiagregante plaquetario más empleado y del que más experiencia se posee sobre sus beneficios en el IAM. Sus efectos antiagregantes se desarrollan fundamentalmente mediante la inhibición de la formación del activador plaquetario tromboxano A₂ (fig. 1.)²⁸. Sus beneficios en el IAM fueron demostrados en el ensayo clínico ISIS-2²⁹, administrada junto con estreptocinasa. Aunque no hay estudios comparativos en pacientes tratados con perfusión mecánica, su empleo está fuertemente avalado por las actuales guías de actuación^{2,30}.

Las tienopiridinas ticlopidina y clopidogrel han sido ampliamente utilizadas en el intervencionismo coronario. Su mecanismo de inhibición plaquetaria se basa en la inhibición del receptor de la adenosina difosfato. Sus beneficios, en asociación con la aspirina, en la disminución de la incidencia de trombosis del *stent* han sido sólidamente demostrados. La demostración de la menor incidencia de púrpura trombocitopénica trombótica con clopidogrel, que hace innecesarios los controles hematológicos durante su administración, lo ha hecho preferible como antiagregante a la ticlopidina. Dado que el implante de *stent* es la práctica habitual en el intervencionismo coronario en el IAM, el empleo de alguno de estos 2 fármacos asociados con aspirina (idealmente clopidogrel) está enérgicamente recomendado (recomendación de clase I, nivel de evidencia B)³⁰.

El clopidogrel ha desplazado a la ticlopidina en la mayoría de las indicaciones, dada su menor tasa de efectos secundarios. En el ensayo clínico CLARITY TIMI-28³⁰, el empleo de una carga de 300 mg seguida de 75 mg al día obtuvo, asociada con aspirina y trombólisis, una mayor permeabilidad de la ARI que en los pacientes no aleatorizados para recibir clopidogrel.

Aunque no hay ensayos clínicos que analicen la dosis de carga óptima ni la duración del tratamiento con clopidogrel en el intervencionismo coronario del IAM, las actuales guías europeas de actuación en intervencionismo coronario² recomiendan su empleo con una dosis de carga de 600 mg (doble de la estándar).

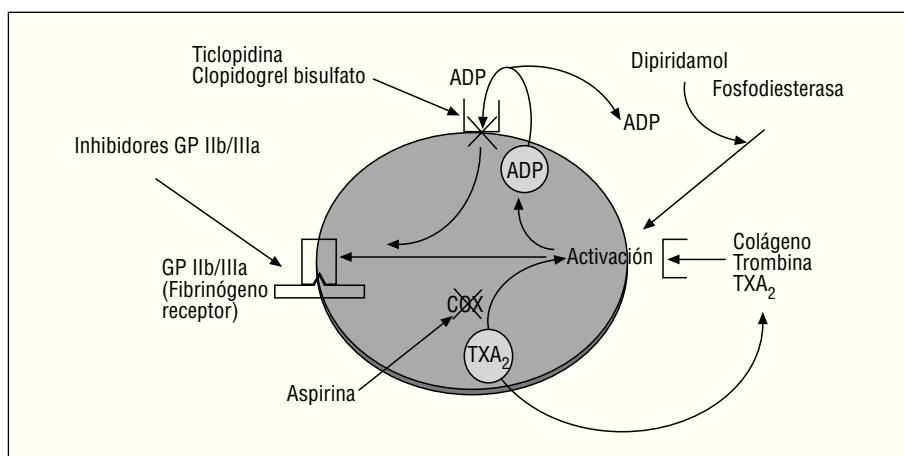


Fig. 1. Grados de actuación de los diferentes agentes antiplaquetarios. ADP: adenosindifosfato; COX: ciclooxigenasa; GP: glucoproteína; TXA₂: tromboxano A₂. Adaptada de Schafer et al²⁸.

TABLA 1. Estudios aleatorizados que analizan los efectos del abciximab en la angioplastia primaria

Estudio	Número pacientes	Grupos	Objetivo primario	Resultado objetivo primario
RAPPORT ³⁴	483	ACTP balón + abciximab frente a ACTP balón	Combinado ^a 6 meses	NS
ISAR-2 ⁴²	401	Stent + abciximab frente a stent	6 meses reestenosis	NS
ADMIRAL ³³	300	Stent + abciximab frente a stent	Combinado ^a 6 meses	Mejor abciximab
CADILLAC ²⁷	2.082	Stent + abciximab frente a stent frente a ACTP balón + abciximab	Combinado ^a 6 meses	Mejor abciximab + stent
Petronio et al ⁴¹	89	ACTP rescate + abciximab frente a ACTP rescate	Combinado ^b 6 meses	Mejor abciximab
Zorman et al ⁴³	163	ACTP + abciximab precoz frente a ACTP + abciximab frente a ACTP	Resolución ST	Mejor abciximab
ACE ⁴⁴	400	Stent + abciximab frente a stent	Combinado ^a 1 mes	Mejor abciximab
Petronio et al ⁴⁰	31	ACTP + abciximab frente a ACTP	Perfusión miocárdica 30 días	Mejor abciximab

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; NS: no significación estadística entre los dos grupos de aleatorización.

^aEvento combinado muerte + reinfarcto + revascularización.

^bEvento combinado muerte + reinfarcto + revascularización + recurrencia isquémica.

Sobre la nueva tienopiridina, prasugrel, no hay todavía datos sobre sus efectos en el IAM.

ANTAGONISTAS PLAQUETARIOS IIB/IIIA

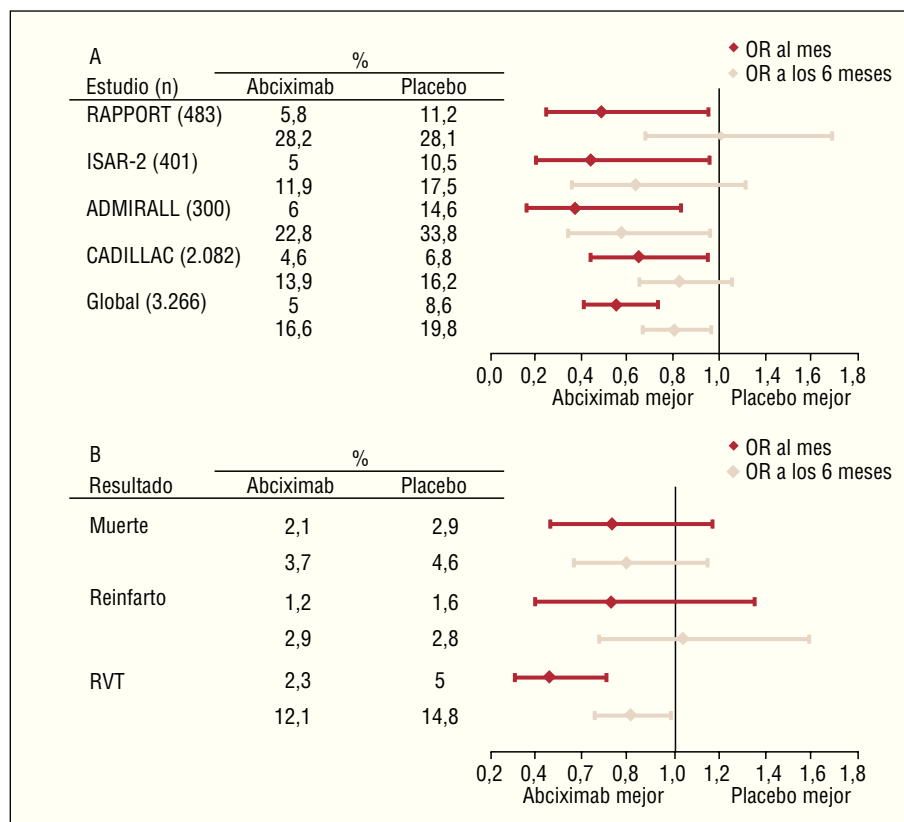
En 1983, Collier desarrolló un anticuerpo monoclonal capaz de inhibir la agregación plaquetaria al bloquear los receptores plaquetarios de fibrinógeno IIb/IIIa. Posteriormente se desarrollaron moléculas sintéticas peptídicas y no peptídicas capaces también de bloquear los citados receptores. La potencia inhibitoria de los antagonistas plaquetarios IIb/IIIa se debe a su acción sobre la vía final común de la agregación plaquetaria. Los mecanismos del beneficio obtenido con el empleo de los antagonistas plaquetarios IIb/IIIa en el IAM son inciertos. La disminución de la embolización distal de microagregados plaquetarios y la acción directa sobre la agregabilidad plaquetaria en el endotelio de la zona reperfundida han sido dos mecanismos indicados para los efectos observados^{31,32}.

En la actualidad sólo tres moléculas han demostrado una segura eficacia en el contexto del síndrome coronario agudo. Abciximab, tirofiban y eptifibatida han sido estudiados en la angioplastia del IAM, aunque abciximab es el fármaco que cuenta con una mayor experiencia.

Varios estudios clínicos aleatorizados de tamaño moderado en los que se han comparado los resultados de la angioplastia primaria con y sin el empleo de abciximab han coincidido en la mejora del pronóstico clínico y angiográfico de los pacientes tratados con este antagonista plaquetario (tabla 1)^{27,33-36}. El pequeño número de pacientes incluidos en estos estudios y la variabilidad de su diseño han dificultado la generalización de los resultados. Esta limitación ha impulsado la elaboración de varios metaanálisis que analizan de forma conjunta estos y otros estudios.

Un primer metaanálisis (Kandzari et al 2004)³⁷ incluyó cuatro^{27,33-35} de los ensayos clínicos que habían evaluado la eficacia y la seguridad de abciximab en

Fig. 2. Resultados clínicos de abciximab frente a placebo en pacientes con infarto agudo de miocardio tratado con angioplastia primaria. A: Riesgo de muerte, reinfarto o revascularización urgente del vaso tratado a los 30 días y a los 6 meses. B: Riesgo de cada uno de los componentes del resultado combinado a los 30 días y a los 6 meses. OR: *odds ratio*; RVT: revascularización del vaso tratado. Adaptada de Kandzari et al³⁷.



pacientes en los que se realizó una angioplastia primaria con o sin implante de *stent*. El metaanálisis mostró una reducción significativa a los 30 días del objetivo combinado (muerte, reinfarto o nueva revascularización urgente o motivada por isquemia del vaso tratado) a favor del grupo tratado con abciximab, que se mantuvo a los 6 meses. Aunque la mayor parte del beneficio fue a expensas de reducir la necesidad de nueva revascularización, el grupo tratado con abciximab mostró una disminución del 28% en la ocurrencia de muerte o reinfarto a corto plazo y del 21% en la ocurrencia de muerte a medio plazo. Los pacientes tratados con abciximab presentaron una mayor incidencia de episodios hemorrágicos graves, pero una incidencia similar de hemorragia intracraneal y trombocitopenia (fig. 2)³⁸.

Más recientemente, otro metaanálisis³⁹, compuesto de 8 ensayos clínicos sobre el empleo de abciximab en la angioplastia primaria^{27,33,34,40-44} y 4 acompañando a la trombólisis incluyó a 27.115 pacientes. Los autores de este estudio observaron una significativa reducción de la mortalidad a los 30 días y 6-12 meses con el empleo del abciximab en la angioplastia primaria, pero no en pacientes tratados con trombólisis. El riesgo de hemorragia grave fue significativamente mayor con la asociación trombólisis-abciximab, pero no cuando el antagonista plaquetario se usó en el contexto de la angioplastia primaria.

Algunos subestudios de los ensayos clínicos sobre los resultados del empleo de abciximab en la angioplastia primaria³³ revelaron que la administración precoz de este fármaco se asociaba con mayores beneficios que su administración tardía en la sala de hemodinámica una vez iniciado el cateterismo. La aparición de estos datos, junto con otros procedentes de pequeños estudios, motivó la realización de metaanálisis para determinar con una población mayor el momento más beneficioso para la administración de abciximab.

Gödicke et al (2005)⁴⁵ incluyeron en su metaanálisis 6 estudios con 260 pacientes que habían recibido abciximab precozmente y a 342 que lo habían recibido durante el procedimiento. Los autores encontraron un mejor flujo TIMI en la ARI antes de la angioplastia y una mayor resolución del segmento ST con la administración precoz de abciximab. No observaron diferencias significativas en los eventos clínicos analizados. Los autores justificaron la falta de beneficio clínico por el reducido número de pacientes incluido a pesar de tratarse de un metaanálisis.

En un segundo metaanálisis³⁸, esta vez con 931 pacientes procedentes de 6 estudios, 3 de ellos con tirofiban⁴⁶⁻⁴⁸ y 3 con abciximab, la proporción de pacientes con flujo TIMI grado 3 en la angiografía inicial fue mayor en el grupo de tratamiento precoz (el 20,3 frente al 12,2%; $p < 0,01$). Tampoco en este trabajo se ob-

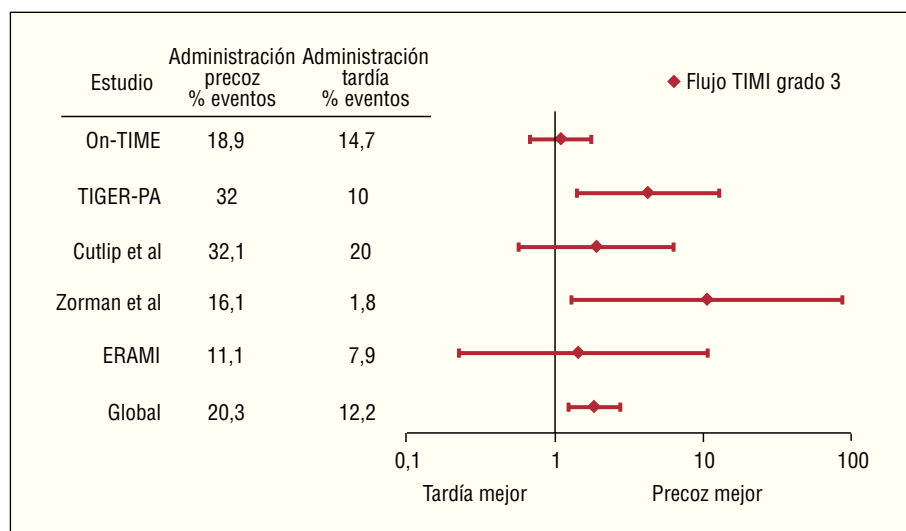


Fig. 3. Flujo TIMI grado 3 con la administración precoz frente a la administración tardía de los antagonistas plaquetarios IIb/IIIa. Adaptada de Montalescot et al³⁸.

servó una reducción significativa de la mortalidad, aunque sí una reducción no significativa del 28% a corto o medio plazo en el grupo tratado de forma precoz (el 3,4 frente al 4,7%; $p = 0,42$) (fig. 3).

En la actualidad, el empleo de abciximab durante la angioplastia primaria se considera una indicación de clase IIa, aunque persisten las dudas sobre su utilidad a largo plazo en estos pacientes⁴⁹.

La administración de tirofiban en un reciente estudio retrospectivo⁵⁰ mostró una mejoría en la resolución del segmento ST asociado con su uso en la angioplastia primaria. Basados en el menor coste de tirofiban, Valgimigli et al (estudio STRATEGY)⁵¹ compararon, en un ensayo clínico, la estrategia de tirofiban + *stent* recubierto de sirolimus frente a abciximab + *stent* convencional y observaron iguales tasas de resolución del segmento ST y flujo TIMI III en la ARI; también se comprobaron menores tasas de reestenosis en el seguimiento a largo plazo en el grupo de *stent* recubierto. El tirofiban fue administrado como una dosis de un bolo de 25 g/kg seguido de una perfusión de 0,15 g/kg durante 18-24 h.

La eptifibatida también ha sido estudiada en el seno del intervencionismo del IAM. Zeymer et al, en un estudio piloto (INTAMI), encontraron que su administración en doble bolo, antes del inicio de la angioplastia primaria, se asociaba con un mejor flujo TIMI III en la ARI que si no se administraba o se hacía tardíamente⁵². En este mismo trabajo no se encontraron diferencias clínicas en la frecuencia de eventos y en resolución del segmento ST entre los 2 grupos.

FÁRMACOS TROMBOLÍTICOS

El uso de trombolíticos como coadyuvante del intervencionismo coronario en el seno del IAM debe entenderse hoy en día como su administración intravenosa

antes de la realización del procedimiento. El empleo de trombólisis intracoronaria durante la angioplastia o incluso intravenosa no se recoge en ningún caso en las más recientes guías de actuación en el intervencionismo coronario. Recientemente se ha publicado en la bibliografía la realización de trombólisis intracoronaria únicamente en casos aislados con situaciones especiales. No hay evidencia para recomendar su uso en ningún subgrupo de pacientes, a no ser en situaciones anecdóticas donde se consideren fracasados los métodos convencionales de tratamiento y asumiendo sus muy dudosas ventajas sobre su administración intravenosa.

El concepto de angioplastia facilitada surge para compensar el retraso propio de la angioplastia primaria. La administración de un fármaco trombolítico detendría el proceso de necrosis miocárdica iniciado al ocluirse la arteria. La apertura de la arteria, aunque sea de forma transitoria o parcial, mantendría la eficacia de la angioplastia primaria, a pesar de que pudiera asociarse con retrasos prolongados.

Los estudios realizados hasta la actualidad no permiten recomendar la angioplastia facilitada en el tratamiento del IAM². El estudio piloto SPEED⁵³ mostró una mayor tasa de permeabilidad previa a la angioplastia en el grupo tratado con un IGP IIb/IIIa y media dosis de trombólisis que en los pacientes en los que se realizó una angioplastia primaria sin facilitación con estos fármacos. El ensayo clínico PACT⁵⁴ también demostró una mayor permeabilidad de la ARI en los pacientes tratados previamente con media dosis de trombólisis (alteplasa). El estudio BRAVE⁵⁵, en el que se comparó el pretratamiento con media dosis de reteplasa y abciximab frente a abciximab antes de la angioplastia con *stent*, no encontró diferencias significativas en el objetivo principal del estudio (el tamaño del infarto). Ninguno de los anteriores estudios ha demostra-

TABLA 2. Estudios aleatorizados que analizan los resultados de la angioplastia facilitada con trombólisis en el infarto agudo de miocardio

Estudio	Número pacientes	Facilitación	Objetivo primario	Resultado objetivo primario
SPEED ⁵³	323	1/2 reteplasa + abciximab	Flujo ARI antes ACTP	Mejor flujo ARI
PACT ⁵⁴	606	rt-PA		Iguals eventos clínicos
BRAVE ⁵⁵	253	1/2 reteplasa + abciximab	Flujo ARI antes ACTP	Mejor flujo ARI
ADVANCE MI ⁵⁷	148 ^a	1/2 tenecteplasa + eptifibatida	Tamaño del IAM	Igual tamaño
			Permeabilidad	Mejor permeabilidad
			Eventos clínicos	Peores eventos
				Suspensión precoz del ensayo
GRACIA-2 ⁵⁹	215	Tenecteplasa	Tamaño infarto	Iguals resultados
			Flujo TIMI	
PRAGUE ⁵⁶	300	Estreptocinasa 1,5 millones U	Evento combinado ^b	Peor. Mejor resultado con traslado y ACTP primaria
FINESSE ⁷⁵	3.000	1/2 reteplasa + abciximab	Evento combinado a 90 días	Pendiente
ASSENT 4 ⁵⁸	4.000	Tenecteplasa	Evento combinado	Suspendido precozmente: mayores eventos adversos en grupo de angioplastia facilitada
CADILLAC-2		Tenecteplasa + tirofiban	Evento combinado	Pendiente

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; ARI: arteria relacionada con el infarto; IAM: infarto agudo de miocardio; NS: no significación estadística entre los dos grupos de aleatorización; rt-PA: activador tisular recombinado con plasminógeno; TIMI: estudio de la trombólisis en el infarto.

^aMuestra planeada 5.640 pacientes. Se interrumpió prematuramente por la acumulación de eventos adversos.

^bEvento combinado muerte + reinfarto + accidente cerebrovascular hemorrágico.

do ventajas clínicas en la facilitación de la angioplastia con trombólisis. Incluso en alguno de ellos, las diferencias no significativas fueron a favor de la angioplastia primaria sin la administración previa de trombolítico^{55,56}. El estudio ADVANCE MI, inicialmente diseñado para incluir a 5.640 pacientes, fue prematuramente interrumpido cuando sólo se había incluido a 148 pacientes al detectarse un mayor número de eventos clínicos adversos y el doble de complicaciones hemorrágicas en el subgrupo de pacientes aleatorizados para recibir dosis estándar de tenecteplasa y eptifibatida, frente a los pacientes que recibieron eptifibatida únicamente antes de la angioplastia⁵⁷ (tabla 2).

Los resultados de uno de los principales y más recientes ensayos clínicos diseñados para determinar el valor de la angioplastia facilitada en el tratamiento del IAM (estudio ASSENT 4) se han publicado recientemente⁵⁸. El estudio comparaba, en el IAM con elevación del segmento ST de menos de 6 h de evolución, la angioplastia primaria con la angioplastia urgente precedida de la administración de una dosis completa en bolo de tenecteplasa, aspirina y heparina no fraccionada. El retraso aleatorización-inflado del balón fue similar en ambos grupos. El estudio, planeado para incluir a 4.000 pacientes, se detuvo cuando se llevaban incluidos 1.667 por la mayor mortalidad hospitalaria del grupo tratado con la estrategia facilitada (el 6 frente al 3%; $p = 0,0105$). El grupo de angioplastia facilitada tuvo también una significativa mayor frecuencia de reinfarto, revascularización de la arteria tratada y

accidente cerebrovascular isquémico. Todo ello, a pesar de observarse una mayor permeabilidad de la ARI. Los propios autores concluyen que, basándose en sus resultados, no es posible, en la actualidad, recomendar la angioplastia facilitada inmediata.

Otros datos preliminares de estudios como el GRACIA-2⁵⁹ indican que la angioplastia facilitada diferida puede proporcionar los mismos beneficios que la angioplastia primaria y que permite un retraso mayor.

Los resultados de los otros ensayos clínicos en marcha, FINESSE y CADILLAC-2, podrán ofrecer más resultados sobre el papel de la facilitación con trombolíticos en el intervencionismo coronario del IAM.

HEPARINA NO FRACCIONADA Y HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

En la actualidad no hay evidencias que avalen el empleo de heparina no fraccionada en dosis distintas de las administradas durante cualquier otro procedimiento intervencionista (100 U/kg de peso o 50-60 U/kg si se utilizan IGP IIb/IIIa)².

El empleo de dosis altas de heparina en la angioplastia primaria (300 U/kg) fue estudiado en el ensayo clínico HEAP⁶⁰, en el que se aleatorizó a 584 pacientes, sin que se observara un beneficio significativo a favor del empleo de dosis altas. Los autores de este estudio sí encontraron una significativa mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas en el grupo de pacientes tratado con dosis altas de heparina.

El empleo en el intervencionismo coronario de heparinas de bajo peso molecular ha sido analizado ampliamente en pacientes con enfermedad coronaria estable y síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Su empleo en el contexto de la angioplastia primaria no ha sido, hasta la actualidad, bien estudiado. Hoy día se dispone de datos angiográficos del empleo de heparinas de bajo peso molecular junto con trombólisis. En la mayoría de los estudios se han observado diferencias significativas o tendencias no significativas hacia una mayor permeabilidad de la ARI con el empleo de estas heparinas que con el uso de heparina no fraccionada⁶¹⁻⁶⁴. Aunque la permeabilidad de la ARI antes de la angioplastia se ha correlacionado con un mejor pronóstico de los pacientes⁶⁵, se necesitan estudios comparativos de angioplastia primaria con el empleo de heparina no fraccionada frente a heparinas de bajo peso molecular para modificar las actuales recomendaciones de anticoagulación².

OTROS FÁRMACOS COADYUVANTES

El papel de los inhibidores directos de la trombina no está suficientemente estudiado en el intervencionismo coronario del IAM. Los estudios REPLACE-1⁶⁶ y REPLACE-2⁶⁷ analizaron el valor de la bivalirudina en el intervencionismo coronario fuera del infarto y crearon unas optimistas expectativas sobre el beneficio de su uso. El ensayo clínico ACUITY⁶⁸ ofrecerá más datos sobre su empleo en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Todavía no hay estudios sobre el empleo de bivalirudina en la angioplastia primaria.

Varios fármacos han sido utilizados para intentar mejorar la perfusión tisular en pacientes tratados con trombólisis o angioplastia primaria⁶⁹⁻⁷¹. Ninguno ha conseguido demostrar un claro beneficio en su utilización.

La adenosina ha sido muy utilizada, tanto de forma intravenosa como intracoronaria, para mejorar la perfusión tisular, prevenir el no-reflujo y tratar esta complicación una vez aparecida, en el intervencionismo del IAM^{72,73}. El ensayo clínico AMISTAD II⁷⁴ incluyó a 2.118 pacientes con IAM anterior tratados con trombólisis o angioplastia primaria. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una infusión de 3 h de adenosina, y no se encontraron beneficios clínicos con el uso del fármaco. Los pacientes que recibieron la dosis más alta (70 g/kg de peso) mostraron una reducción en el tamaño del infarto.

La adenosina intracoronaria, junto con el verapamilo, el nitroprusiato, el abciximab intracoronario o la adrenalina intracoronaria, ha sido también propuesta como tratamiento del fenómeno de no-reflujo una vez éste se ha instaurado. Aunque la experiencia parece mostrar cierta mejoría con estos fármacos, el tratamiento de esta complicación no está asentado en la actualidad.

TABLA 3. Clase de indicación de distintos fármacos coadyuvantes en el intervencionismo coronario del infarto agudo de miocardio según las más recientes guías de actuación

Fármaco	Clase de indicación	
	Sociedad Europea ²	Sociedades americanas ³⁰
Antiagregantes plaquetarios		
Aspirina	I B	I a A
Clopidogrel	I C	I a A
Trombólisis previa a ACTP (Angioplastia facilitada)	NER	II b B
Antagonistas IIb/IIIa		
Abciximab	II a A	II a B
Tirofiban	—	II b C
Eptifibatida	—	II b C
Heparinas		
No fraccionada	I C	I C
Bajo peso molecular	NER	II b B
Otros fármacos		
Adenosina	II a C ^b	—
Bivalirudina	NER	I B ^a

NER: no hay evidencias para la recomendación.

^aEn el caso de trombocitopenia asociada con la heparina.

^bEn caso de no reflujo.

CONCLUSIONES

Aunque se ha propuesto múltiples fármacos coadyuvantes en el intervencionismo coronario del IAM, en la actualidad sólo unos pocos han mostrado una eficacia probada (tabla 3).

El tratamiento lo más precoz posible con aspirina y una dosis de carga de clopidogrel, todavía pendiente de precisar, junto con el empleo de dosis estándar de heparina no fraccionada, es de administración obligada. Los IGP IIb/IIIa han demostrado beneficios clínicos y angiográficos cuando son administrados antes del inicio del intervencionismo. El antagonista más avalado por la bibliografía en este campo es el abciximab, aunque están apareciendo datos sobre el empleo de tirofiban y eptifibatida en el IAM. El empleo de abciximab en la angioplastia primaria con *stent* se asocia con los mejores resultados en términos de permeabilidad de la ARI y eventos clínicos.

El beneficio de la angioplastia facilitada con trombolíticos es, por el momento, dudoso. Los resultados de la angioplastia facilitada inmediata, realizada de forma urgente inmediatamente después de la administración del trombolítico, han sido peores que con el empleo de la angioplastia primaria. La demostración de que la angioplastia facilitada diferida (en las 24 h posteriores a la administración de trombolítico) tiene unos resultados similares a la angioplastia primaria podría permitir racionalizar el intervencionismo en el IAM, haciéndolo accesible a un mayor número de pa-

cientes. Esta demostración todavía no se ha producido. Los estudios actuales deberán ofrecer datos concluyentes sobre el valor real de esta estrategia.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Palop R, Moreu J, Fernández-Vázquez F, Hernández R. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XV Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2004). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1318-34.
2. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:804-47.
3. Keeley 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.
4. Zijlstra F, Hoorntje JC, De Boer MJ, Reijnders S, Miedema K, Oortvanger JP, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1999;341:1413-9.
5. Nunn CM, O'Neill WW, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, et al. Long-term outcome after primary angioplasty: report from the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI-I) trial. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:640-6.
6. Grines CL, Cox DA, Stone GW, García E, Mattos LA, Giambartolomei A, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:1949-56.
7. Aversano T. Thrombolytic therapy vs angioplasty in acute myocardial infarction. *JAMA*. 2002;288:2263-4.
8. Widimsky P, Budessinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial: PRA-GUE-2. *Eur Heart J*. 2003;24:94-104.
9. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:733-42.
10. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shoultz DA, Levy D, French WJ, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA*. 2000;283:2941-7.
11. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, Moschi G, Trapani M, Buonamici P, et al. Relation of time to treatment and mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 2002;89:1248-52.
12. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, Van't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:991-7.
13. Vogt A, Von Essen R, Tebbe U, Feuerer W, Appel KF, Neuhaus KL. Impact of early perfusion status of the infarct-related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1391-5.
14. Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, Sorensen SG, Menlove RL. TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction. Ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 Study. *Circulation*. 1993;87:1829-39.
15. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DRJ, White HD, Rutsch WR, Vahanian A, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators [see comments]. *Circulation*. 1995;91:1923-8.
16. Ito H, Okamura A, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996;93:1993-9.
17. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, et al. Clinical implications of the «no reflow» phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996;93:223-8.
18. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, Ryan KA, Marble SJ, McCabe CH, et al. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. A randomized comparison of intra-aortic balloon pumping after primary coronary angioplasty in high risk patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1999;20:659-65.
19. French JK, Hyde TA, Straznicki IT, Andrews J, Lund M, Amos DJ, et al. Relationship between corrected TIMI frame counts at three weeks and late survival after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1516-24.
20. Wakatsuki T, Nakamura M, Tsunoda T, Toma H, Degawa T, Oki T, et al. Coronary flow velocity immediately after primary coronary stenting as a predictor of ventricular wall motion recovery in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1835-41.
21. Mazur W, Bitar JN, Lechin M, Grinstead WC, Khalil AA, Khan MM, et al. Coronary flow reserve may predict myocardial recovery after myocardial infarction in patients with TIMI grade 3 flow. *Am Heart J*. 1998;136:335-44.
22. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation*. 2000;101:125-30.
23. Van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, De Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation*. 1998;97:2302-6.
24. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Marble SJ, Barron HV, Braunwald E. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002;105:1909-13.
25. Suryapranata H, Van't Hof AW, Hoorntje JC, De Boer MJ, Zijlstra F. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:2502-5.
26. Grines CL, Cox DA, Stone GW, García E, Mattos LA, Giambartolomei A, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:1949-56.
27. Stone GW, Grines CL, Cox DA, García E, Tchong JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;346:957-66.
28. Schafer AI. Antiplatelet therapy. *Am J Med*. 1996;101:199-209.
29. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2:349-60.
30. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB III, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for

- percutaneous coronary intervention a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1-121.
31. Collier BS. Potential non-glycoprotein IIb/IIIa effects of abciximab. *Am Heart J*. 1999;138:S1-5.
 32. Schwarz M, Nordt T, Bode C, Peter K. The GP IIb/IIIa inhibitor abciximab (c7E3) inhibits the binding of various ligands to the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18, alphaMbeta2). *Thromb Res*. 2002;107:121-8.
 33. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;344:1895-903.
 34. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation*. 1998;98:734-41.
 35. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, Blasini R, Hadamitzky M, Mehilli J, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:915-21.
 36. Antoniucci D, Rodríguez A, Hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo F, et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1879-85.
 37. Kandzari DE, Hasselblad V, Tcheng JE, Stone GW, Califf RM, Kastrati A, et al. Improved clinical outcomes with abciximab therapy in acute myocardial infarction: a systematic overview of randomized clinical trials. *Am Heart J*. 2004;147:457-62.
 38. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;292:362-6.
 39. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293:1759-65.
 40. Petronio AS, Rovai D, Musumeci G, Baglini R, Nardi C, Limbruno U, et al. Effects of abciximab on microvascular integrity and left ventricular functional recovery in patients with acute infarction treated by primary coronary angioplasty. *Eur Heart J*. 2003;24:67-76.
 41. Petronio AS, Musumeci G, Limbruno U, De CM, Baglini R, Paterini G, et al. Abciximab improves 6-month clinical outcome after rescue coronary angioplasty. *Am Heart J*. 2002;143:334-41.
 42. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, Blasini R, Hadamitzky M, Mehilli J, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:915-21.
 43. Zorman S, Zorman D, Noc M. Effects of abciximab pretreatment in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Am J Cardiol*. 2002;90:533-6.
 44. Antoniucci D, Rodríguez A, Hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo F, et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1879-85.
 45. Godicke J, Flather M, Noc M, Gyongyosi M, Arntz HR, Grip L, et al. Early versus periprocedural administration of abciximab for primary angioplasty: a pooled analysis of 6 studies. *Am Heart J*. 2005;150:1015.
 46. Van't Hof AW, Ernst N, De Boer MJ, De WR, 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. Cutlip DE, Ricciardi MJ, Ling FS, Carrozza JP Jr, Dua V, Garringer J et al. Effect of tirofiban before primary angioplasty on initial coronary flow and early ST-segment resolution in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003;92:977-80.
 48. 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.
 49. Ndrepepa G, Kastrati A, Neumann FJ, Schmitt C, Mehilli J, Schomig A. Five-year outcome of patients with acute myocardial infarction enrolled in a randomised trial assessing the value of abciximab during coronary artery stenting. *Eur Heart J*. 2004;25:1635-40.
 50. Uyarel H, Uzunlar B, Unal DS, Tartan Z, Samur H, Kasikcioglu H, et al. Effect of tirofiban therapy on st segment resolution and clinical outcomes in patients with ST segment elevated acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Cardiology*. 2006;105:168-75.
 51. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, Campo G, Ferrari F, Barbieri D, et al. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293:2109-17.
 52. Zeymer U, Zahn R, Schiele R, Jansen W, Girth E, Gitt A, et al. Early eptifibatide improves TIMI 3 patency before primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results of the randomized integrilin in acute myocardial infarction (INTAMI) pilot trial. *Eur Heart J*. 2005;26:1971-7.
 53. Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, Stebbins AL, Bode C, Betriu A, et al. Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction: results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1489-96.
 54. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, Greenhouse SW, Fink C, Frey A, et al. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1954-62.
 55. 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: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:947-54.
 56. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J*. 2000;21:823-31.
 57. ADVANCE MI trial investigators. Facilitated percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction: results from the prematurely terminated ADDRESSING the Value of facilitated ANgioplasty after Combination therapy or Eptifibatide monotherapy in acute Myocardial Infarction (ADVANCE MI) trial. *Am Heart J*. 2005;150:116-22.
 58. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet*. 2006;367:569-78.
 59. Fernández-Avilés F, Alonso J, Castro A, Goicolea J, Blanco J, Alonso J. Primary optimal PCI versus facilitated intervention (Tenecteplase plus stenting) in patients with ST elevated acute myocardial infarction: the GRACIA 2 randomized trial. *Circulation*. 2003;108 Suppl:2149.

60. Liem A, Zijlstra F, Ottervanger JP, Hoorntje JC, Suryapranata H, De Boer MJ, et al. High dose heparin as pretreatment for primary angioplasty in acute myocardial infarction: the Heparin in Early Patency (HEAP) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35: 600-4.
61. Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G, Dellborg M, Leiva-Pons JL, Keltai M, et al. Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 Trial. *Circulation*. 2005;112:3846-54.
62. Coussement PK, Bassand JP, Convens C, Vrolix M, Boland J, Grollier G, et al. A synthetic factor-Xa inhibitor (ORG31540/SR9017A) as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The PENTALYSE study. *Eur Heart J*. 2001;22: 1716-24.
63. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, Knudtson M, Draoui Y, Regalado L, et al. Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation*. 2001;104:648-52.
64. Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, Wesdorp JC, Hamer B, Bassand JP, et al. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTI-RE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation*. 2002;105:1642-9.
65. Stone GW, Cox D, García E, Brodie BR, Morice MC, Griffin J, et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation*. 2001;104:636-41.
66. Lincoff AM, Bittl JA, Kleiman NS, Sarembock IJ, Jackman JD, Mehta S, et al. Comparison of bivalirudin versus heparin during percutaneous coronary intervention (the Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events [REPLACE]-1 trial). *Am J Cardiol*. 2004;93:1092-6.
67. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: RE-PLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2003;289:853-63.
68. Stone GW, Bertrand M, Colombo A, Dangas G, Farkouh ME, Feit F, et al. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) trial: study design and rationale. *Am Heart J*. 2004;148:764-75.
69. Wall TC, Califf RM, Blankenship J, Talley JD, Tannenbaum M, Schwaiger M, et al. Intravenous Fluosol in the treatment of acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction 9 Trial. TAMI 9 Research Group. *Circulation*. 1994;90:114-20.
70. Baran KW, Nguyen M, McKendall GR, Lambrew CT, Dykstra G, Palmeri ST, et al. Double-blind, randomized trial of an anti-CD18 antibody in conjunction with recombinant tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction: limitation of myocardial infarction (LIMIT AMI) study. *Circulation*. 2001;104:2778-83.
71. Faxon DP, Gibbons RJ, Chronos NA, Gurbel PA, Sheehan F. The effect of blockade of the CD11/CD18 integrin receptor on infarct size in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty: the results of the HALT-MI study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1199-204.
72. Marzilli M, Orsini E, Marraccini P, Testa R. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101:2154-9.
73. Petronio AS, De CM, Ciabatti N, Amoroso G, Limbruno U, Palagi C et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty in patients treated with abciximab or intracoronary adenosine. *Am Heart J*. 2005;150:1015.
74. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:1775-80.
75. Ellis SG, Armstrong P, Betriu A, Brodie B, Herrmann H, Montalescot G, et al. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. *Am Heart J*. 2004; 147:E16-8.