



Programa de Doctorado en Medicina

**“ESTUDIO DE LA CARGA TROMBÓTICA
ANGIOGRÁFICA EN ANGIOPLASTIA PRIMARIA”**

Tesis doctoral presentada por

DAVID MARTÍ SÁNCHEZ

Directores:

Dr. José Luis Mestre Barceló

Profesor Clínico, Universidad de Alcalá

Dra. Luisa Salido Tahoces

Profesor Clínico, Universidad de Alcalá

Alcalá de Henares, 2015

INFORME DE LOS DIRECTORES DE TESIS

CONFORMIDAD DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA

AGRADECIMIENTOS

- Lejos de ser un trabajo individual, esta tesis supone la meta a la carrera de fondo de todo un equipo.
- A mis directores, Luisa y José Luis, por su implicación en esta tesis y por ayudarme a entrar en este mundo extraordinario.
- A Jaime y Ana, por su continua enseñanza y su confianza.
- A Paco, por aportar la palabra precisa y el humor perfecto.
- A Sergio, María Jesús, Luismi y todos mis compañeros del Pira por facilitarme consentimientos, tiempos de isquemia y sobre todo su amistad.
- A mis maestros por hacerme sentir orgulloso.
- A Edu Casas, por ser un buen guitarrista, un excelente científico y mejor persona.
- A Almu, por ir siempre con el sí por delante.
- A Nieves, por su ayuda estadísticamente significativa.
- A mis compañeros de Torrejón y del Gómez Ulla, por hacerme crecer con cada etapa.
- A Lola y Juan, porque esta obra es posible gracias a vuestra ayuda.
- A mi hermana por su optimismo, a mi madre por su bondad, y a mi padre por su talante. A vosotros, porque os debo casi todo lo que soy en la vida.
- Y sobre todo, a mis coronarias izquierda y derecha, Edu y Loli, porque hacéis que mi corazón lata con fuerza 86.400 veces al día.

ÍNDICE

Informe favorable de los directores de tesis	3
Conformidad del departamento de Medicina de la Universidad de Alcalá	5
Agradecimientos	7
Índice	9
Índice de tablas y figuras	15
Abreviaturas y acrónimos	19
Summary	24
I. INTRODUCCIÓN	28
I.1. Impacto sanitario de la enfermedad coronaria	29
I.2. Fisiopatología del síndrome coronario agudo, de la rotura de la placa a la red de fibrina	32
I.3. Sistemas de gradación de la carga trombótica	37
I.3.a. Sistema TIMI original	40
I.3.b. Sistema TIMI simplificado	41
I.3.c. Sistema de Rotterdam (TIMI modificado)	45
I.3.d. Sistema cualitativo	49
I.3.e. Otros sistemas de cuantificación angiográfica del trombo	50
I.4. Tratamiento intervencionista del infarto de miocardio	51
I.4.a. Estado actual de las terapias de reperfusión en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST	52
I.4.b. Técnica de angioplastia primaria	57
I.4.c. Dispositivos de protección embólica y trombectomía	58

I.4.d. Farmacología adyuvante	64
I.4.e. Manejo del fenómeno de no reflujo	67
I.4.f. Indicadores angiográficos de reperfusión	69
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	74
III. MATERIAL Y MÉTODOS	79
III.1. Diseño del estudio	80
III.1.a. Tipo de estudio	80
III.1.b. Periodo de estudio	80
III.1.c. Ámbito	80
III.1.d. Selección de pacientes	81
III.2. Protocolo del estudio	83
III.2.a. Descripción general del circuito de atención al infarto de miocardio con elevación del segmento ST	83
III.2.b. Tratamiento inicial y procedimiento de angioplastia primaria	85
III.2.c. Procedimiento de registro de datos y seguimiento	88
III.2.d. Valoración angiográfica de la carga trombótica	89
III.2.e. Parámetros de reperfusión y seriación enzimática	91
III.3. Aspectos éticos	91
III.4. Análisis estadístico	92
III.4.a. Previo: Cálculo del tamaño de la muestra	92

III.4.b. Posterior: Análisis de resultados	93
III.5. Definición de variables	96
IV. RESULTADOS	101
IV.1. Descripción de la población	102
IV.1.a. Grupos de carga trombótica	104
IV.1.b. Características clínicas de la población	107
IV.1.c. Hallazgos angiográficos y tratamiento intervencionista	109
IV.1.d. Resultados del intervencionismo. Parámetros de reperusión y tamaño del infarto	111
IV.1.e. Curso hospitalario y tratamientos al alta	113
IV.1.f. Eventos clínicos	116
IV.1.g. Trombosis del stent	118
IV.2. Valor pronóstico de la carga trombótica en la angioplastia primaria	119
IV.3. Predictores de complicaciones trombóticas	122
IV.4. Concordancia interobservador en la valoración de la carga trombótica	123
V. DISCUSIÓN	125
V.1. Definición de alta carga trombótica	127
V.2. Incidencia de alta carga trombótica y factores asociados	129
V.3. Valor pronóstico de la carga trombótica	131
V.4. Concordancia interobservador	135

V.5. Utilidad práctica de la evaluación angiográfica de la carga trombótica	136
V.6. Limitaciones	138
VI. CONCLUSIONES	141
VII. BIBLIOGRAFÍA	144
VIII. ANEXOS	165
IX. PUBLICACIONES	173

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Resumen de estudios sobre sistemas de gradación de la carga trombótica en el infarto de miocardio	39
Tabla 2. Sistema TIMI original	40
Tabla 3. Sistema TIMI simplificado	41
Tabla 4. Eventos cardiovasculares mayores según grupos de carga trombótica en el estudio On-TIME	44
Tabla 5. Sistema TIMI modificado	46
Tabla 6. Sistema cualitativo	49
Tabla 7. Indicaciones actuales de las terapias de reperfusión en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST	53
Tabla 8. Escala TIMI de flujo epicárdico	70
Tabla 9. Escala de perfusión según los grados de Blush o tatuaje miocárdico	71
Tabla 10. Características basales y presentación clínica de los pacientes	108
Tabla 11. Hallazgos angiográficos y tratamiento intervencionista	110
Tabla 12. Resultados del intervencionismo y tamaño del infarto	111
Tabla 13. Complicaciones durante el ingreso y tratamientos recibidos	115
Tabla 14. Características clínicas y angiográficas de los pacientes con trombosis definitiva del stent	118
Tabla 15. Modelo inicial de regresión de Cox	121
Tabla 16. Modelo final de regresión de Cox	121
Tabla 17. Variables asociadas con la aparición de complicaciones tromboticas en el análisis univariable y multivariable	122
Tabla 18. Distribución de pacientes por observador	123

Tabla 19. Tamaño del infarto y resultados angiográficos según el criterio de carga trombótica	128
Tabla 20. Tasa de eventos durante el seguimiento en los principales subgrupos	134
Figura 1. Defunciones según la Causa de Muerte en España (año 2011)	30
Figura 2. Representación esquemática de las fases de la hemostasia primaria (pared vascular y plaquetas) y secundaria (coagulación)	34
Figura 3. Tipos de redes de fibrina y respuesta a fibrinólisis con rtPA	36
Figura 4. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio	103
Figura 5. Distribución de la población según grados de carga trombótica.	105
Figura 6. Ejemplo de alta carga trombótica por aspirado de abundante material trombótico	105
Figura 7. Ejemplos de pacientes con baja y alta carga trombótica tras la repermeabilización del vaso con la guía de angioplastia	106
Figura 8. Resultados de flujo epicárdico según grupos de carga trombótica	112
Figura 9. Resultados de perfusión según grupos de carga trombótica	112
Figura 10. Eventos clínicos en la población total y en los grupos de baja y alta carga trombótica	117
Figura 11. Incidencia del evento combinado por grupos de carga trombótica	119
Figura 12. Incidencia del evento combinado por grados de carga trombótica	120

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AP	Angioplastia primaria
ARA-II	Antagonista de los receptores de la angiotensina-II
ATOLL	Acute STEMI Treated with primary angioplasty and intravenous enoxaparin Or UFH to Lower ischemic and bleeding events at short- and Long-term follow-up
CD	Coronaria derecha
CPK	Creatinfosfoquinasa
CT	Carga trombótica
Cx	Circunfleja
DA	Descendente anterior
ECV	Enfermedad cardiovascular
EXPIRA	Impact of Thrombectomy with EXPort catheter in Infarct Related Artery during Primary PCI on Procedural Outcome in patients with AMI
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FL	Fibrinólisis
FNR	Fenómeno de no reflujo
GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries
HR	Hazard ratio
IAMEST	Infarto de miocardio con elevación del segmento ST
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina

INFUSE-AMI	Intracoronary Abciximab and Aspiration Thrombectomy in Patients With Large Anterior Myocardial Infarction
JETSTENT	Comparison of AngioJET Rheolytic Thrombectomy Before Direct Infarct Artery STENTing with Direct Stenting Alone in Patients with Acute Myocardial Infarction
LDL	Lipoproteína de baja densidad
MACE	Eventos cardíacos adversos mayores
On-TIME 2	Ongoing Tirofiban in Myocardial Infarction Evaluation 2
OR	Odds Ratio
QCA-D	Angiografía cuantitativa dual
RIC	Rango intercuartílico
SCA	Síndrome coronario agudo
SFA	Stent farmacoactivo
TA	Tromboaspiración
TAPAS	Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study
TASTE	Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia
TCI	Tronco común
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
Tn I	Troponina I

TRITON-TIMI 38	TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction
PLATO	Platelet Inhibition and Patient Outcomes
TS	Trombosis del stent
TV/FV	Taquicardia ventricular/fibrilación ventricular

SUMMARY

Background: Thrombus burden is a useful parameter that can be assessed earlier than other angiographic parameters, and assist the interventional procedure. Previous studies have suggested a prognostic effect, related to an increased risk of stent thrombosis. However, data come from obsolete series and non-homogeneous populations. The aim of this study was to analyze the effect of thrombus burden in the incidence of major adverse cardiac events during mid-term follow-up.

Methods: We conducted a prospective cohort study of 504 consecutive patients treated in a systematic primary percutaneous coronary intervention program. Angiograms were interpreted by investigators unaware of the clinical data. Large thrombus burden was defined as thrombus length ≥ 2 vessel diameters or as large thrombus obtained through catheter aspiration. The primary outcome measure was a composite of death, reinfarction, or target vessel revascularization.

Results: Thrombus burden was evaluated in 435 patients, 205 (47%) of which met criteria for large thrombus burden. Direct stenting, abciximab infusion and catheter thrombus aspiration were performed more frequently in this group. Patients with larger thrombi showed worse reperfusion parameters (Blush 0/1, 20% vs. 12%, $p=0,049$) and larger infarcts (peak troponin I, 74 vs. 50 ng/mL, $p=0.015$).

During a mean follow-up period of 19 ± 5 months, 37 (16.2%) patients in the small thrombus burden group, and 25 (12.8%) patients in the large thrombus group experienced the primary outcome. Large thrombus burden was not

associated with the primary outcome in a Cox regression model (adjusted hazard ratio 0.88, 95% CI: 0.46 to 1.67, p=0.691). There were five angiographically confirmed stent thrombosis, four in the large thrombus burden group and one in the small thrombus burden group (2.2% vs. 0.5%, p=0.190).

Conclusions: In a population with a low rate of stent thrombosis, large thrombus burden was not associated with a higher rate of clinical events during mid-term follow up. Thrombus quantification can help in efficient use of adjuvant therapies to optimize myocardial perfusion.

I. INTRODUCCIÓN

I.1. IMPACTO SANITARIO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

El tratamiento de la enfermedad cardiovascular (ECV) es uno de los campos de la medicina que ha experimentado avances más notables en las últimas décadas. (ISIS-2, 1988; Keeley, 2003)

Pese a la mejoría en el pronóstico, la alta prevalencia de los factores de riesgo y el envejecimiento progresivo de la población hacen que la incidencia de ECV continúe alcanzando cifras de epidemia, y que esta enfermedad siga siendo la principal causa de muerte e invalidez en los países industrializados de occidente (OMS, 2013; Flores-Mateo, 2011; Nichols, 2012; Go, 2013)

Con más de 4 millones de fallecimientos anuales en Europa, la enfermedad coronaria y el ictus son responsables del 47% de todas las muertes en el continente. Estas cifras sitúan a la ECV como primera causa de mortalidad global en nuestro entorno. La ECV supone la primera causa de muerte en mujeres en todos los países, y la primera causa de muerte en varones en todos excepto en seis países europeos.

En nuestro país, a pesar de una incidencia inferior a la encontrada en países más meridionales y orientales, la ECV es la primera causa de muerte en la población general y en el sexo femenino, y la segunda causa de muerte en varones, por detrás de los tumores.

En concreto, la enfermedad coronaria se mantiene como la primera causa individual de muerte desde hace más de 30 años. Los últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística, correspondientes al año 2011, identificaron a las enfermedades isquémicas del corazón como causantes de casi 35.000 fallecimientos en España, un número superior al ocasionado por la enfermedad cerebrovascular, los tumores específicos, la demencia, la insuficiencia cardiaca o las enfermedades pulmonares (INE, 2013).

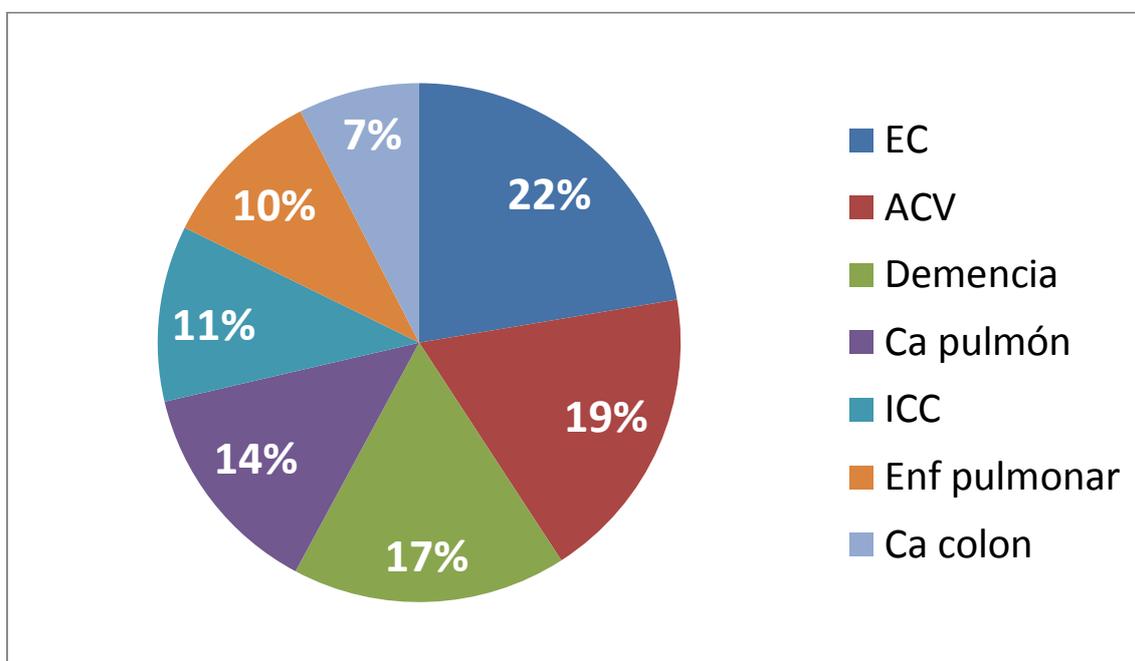


Figura 1. Defunciones según la Causa de Muerte en España (año 2011).

Fuente: Instituto Nacional de Estadística, 2013.

Además de su gran repercusión en términos de mortalidad, la enfermedad coronaria es un problema de primera magnitud en morbilidad y consumo de recursos.

En los años que siguen al infarto de miocardio, los pacientes experimentan un deterioro significativo de la calidad de vida, una cuarta parte de la población activa no vuelve a trabajar, y más del 20% sufre un ingreso por reinfarto (Schweikert, 2009; Andrés, 2012; Isaaq, 2010). En referencia a los costes sanitarios, los síndromes coronarios agudos (SCA) suponen un coste anual de 1.000 millones de euros en nuestro país, y el coste medio por paciente supera los 14.000 euros en los 2 años siguientes a la hospitalización (Taylor, 2007; Fernández de Bobadilla, 2013).

El enorme impacto sanitario y social de la enfermedad coronaria se ha acompañado de grandes logros en investigación sanitaria, particularmente en el campo de los SCA. No obstante, aunque se han mejorado sensiblemente los resultados en la salud de los pacientes hospitalizados (Arós, 2011; McManus, 2011), las perspectivas de control de la enfermedad no son optimistas. Los datos más recientes prevén un aumento progresivo de la incidencia de los SCA en la primera mitad del siglo XXI, lo que está muy relacionado con el envejecimiento y los hábitos de vida de la población occidental (Dégano, 2013; Perk, 2006).

Aún hay un amplio margen de mejora en el tratamiento de los SCA. Centrándonos en el manejo hospitalario del infarto de miocardio, los mayores esfuerzos en la actualidad se concentran en la mejoría de tres aspectos:

- Primero, asegurar el acceso a las terapias de reperfusión y la minimización de las demoras mediante el diseño de redes asistenciales

- En segundo lugar, ampliar el uso de la reperfusión y los tratamientos basados en la evidencia en los subgrupos de población menos favorecidos, como ancianos y mujeres.
- Por último, e íntimamente relacionado con el motivo de esta tesis, optimizar los resultados de la reperfusión, no sólo en términos de flujo epicárdico, sino también de perfusión miocárdica y de prevención del daño por reperfusión (Svilaas, 2008; Piot, 2008).

I.2. FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO, DE LA ROTURA DE LA PLACA A LA RED DE FIBRINA

El punto crítico en la fisiopatología del SCA es la rotura de la placa de ateroma y la formación del trombo coronario (DeWood, 1980; Libby, 2001).

Hoy en día sabemos que la propensión a la rotura de una placa no viene determinada por su tamaño, sino por sus características tisulares y moleculares.

Se consideran placas “vulnerables” aquellas en las que coexisten un gran núcleo lipídico, focos de inflamación y necrosis, y una cápsula fibrosa fina. Estos factores están muy relacionados, observándose como las partículas de LDL-oxidada favorecen la diferenciación y acumulación de macrófagos, los cuales sintetizan citoquinas y metaloproteasas que promueven la inflamación y

degradan la matriz intersticial protectora, desencadenando la rotura de la cubierta fibrosa (Gössl, 2007; Tearney, 2003; Rodríguez, 2007).

Además, en la rotura de la placa influyen factores reológicos como la presión luminal, el tono vasomotor o la taquicardia, que justifican la aparición predominante del SCA durante las primeras horas del día y en relación a situaciones de estrés (Muller, 1989).

La rotura de placa provoca la exposición de la matriz subendotelial al torrente sanguíneo. Las sustancias de la matriz, altamente trombogénicas, inducen la adhesión y agregación plaquetaria, la generación de trombina y la formación del trombo (Benito, 2005).

Las plaquetas activadas liberan sustancias con potentes efectos vasoconstrictores, proinflamatorios y proagregantes (serotonina, adenosín difosfato, tromboxano A₂, radicales libres de oxígeno, endotelina, factor de activación plaquetaria). Estas sustancias promueven la propagación del trombo y contribuyen al comportamiento dinámico típico de los SCA (Rentrop, 2000).

Concomitantemente, la liberación de factor tisular desde el lugar de daño vascular activa la vía extrínseca de la coagulación y la formación de fibrina. La

activación de la coagulación ocurre de forma temprana, como se ha puesto de manifiesto por la presencia de fibrina en fases iniciales del trombo coronario.

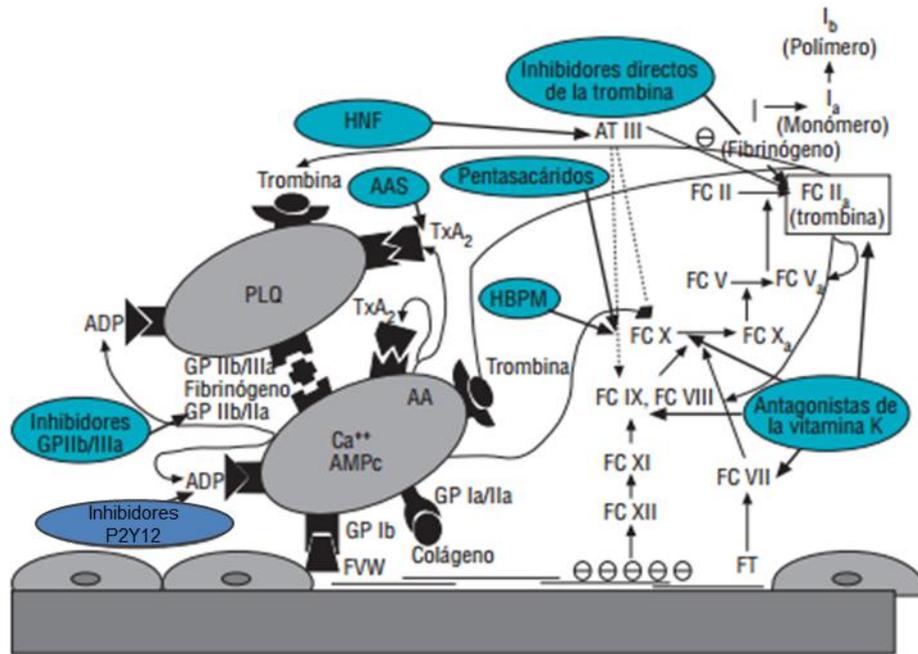


Figura 2. Representación esquemática de las fases de la hemostasia primaria (pared vascular y plaquetas) y secundaria (coagulación). De izquierda a derecha hemostasia primaria (plaquetas), vía intrínseca iniciada mediante la activación del factor XII, y vía extrínseca iniciada mediante la activación del factor VII mediada por el factor tisular. Modificado de Benito, 2005.

Como consecuencia de la formación del trombo, se produce una interrupción del flujo coronario y un desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno, que cuando es intenso y mantenido conduce a la necrosis miocárdica. Clínicamente, según el grado de obstrucción, duración de la misma, y presencia de circulación colateral, se observan SCA con o sin elevación persistente del segmento ST.

El trombo es el componente anatómico-patológico más característico de los SCA, probablemente el que más condiciona el tratamiento, y el que más dificulta el manejo intervencionista (Topaz, 2011).

Macroscópicamente, los trombos responsables del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAM-EST), típicamente oclusivos, suelen tener una longitud en torno a 1 cm, y se extienden hasta cubrir zonas de endotelio “sano” adyacente. Con frecuencia presentan un aspecto estratificado que indica una formación en varias etapas. En cuanto a su composición, se distinguen el trombo blanco, compuesto por plaquetas y fibrina, y el trombo rojo, que contiene además elementos formes de la sangre, eritrocitos y leucocitos (Antmann, 2009).

La respuesta del trombo a los fibrinolíticos y las maniobras mecánicas dependen de la arquitectura de la red de fibrina (Fig. 3). Pasadas 24 a 72 horas, el trombo mural comienza a experimentar cambios regresivos, con compresión e hialinización del mismo que dificultan la difusión de los trombolíticos y explican su falta de eficacia de en el infarto evolucionado (Carr, 1995; Collet, 2000).

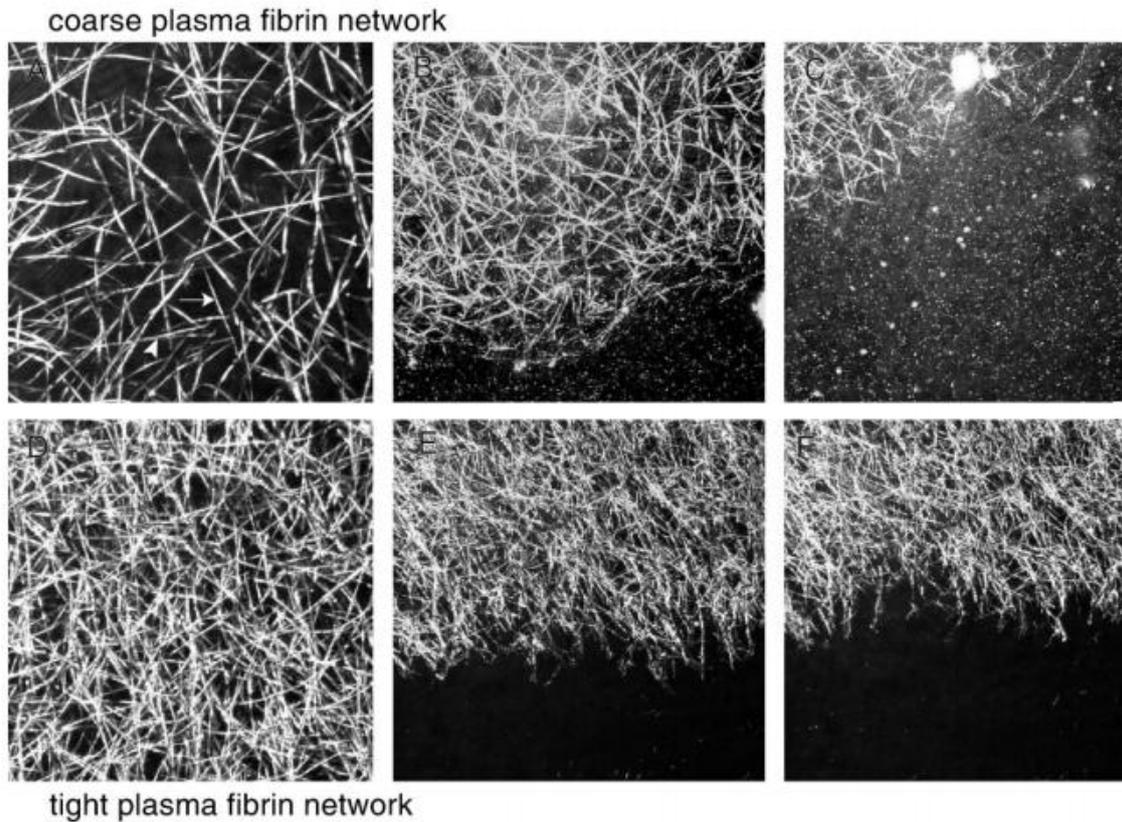


Figura 3. Tipos de redes de fibrina y respuesta a fibrinólisis con rtPA. Imágenes de microscopía electrónica. Paneles superiores: red fluida de fibrina, compuesta por escaso número de fibras gruesas (coarse plasma fibrin network), más susceptible a fibrinólisis. Paneles inferiores: red densa de fibrina (tight plasma fibrin network), con fibras más finas pero mucho más numerosas y resistentes a la fibrinólisis. Adaptado de Carr, 1995.

La respuesta del trombo a las medidas terapéuticas no depende sólo del tamaño, sino también de su arquitectura y su cronología. Pese a ello, como veremos a continuación algunos estudios observacionales han relacionado la longitud del trombo en coronariografía (carga trombótica), con los resultados del intervencionismo y los eventos clínicos.

I.3. SISTEMAS DE GRADACIÓN DE LA CT

La asociación entre la presencia de trombo y la complejidad del intervencionismo coronario es ampliamente conocida desde los inicios de esta técnica (White, 1996; Singh, 2001). La detección de trombo se relaciona con la aparición de complicaciones como fenómeno de no reflujo (FNR), embolización distal y trombosis del stent (TS) (Izgi, 2007; Yip, 2002). Por ello, las principales clasificaciones morfológicas contemplan la presencia de trombo como un criterio de riesgo. Tanto la Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCAI) como el Syntax Score atribuyen a las lesiones trombóticas un riesgo intermedio, sin discriminar cuantitativamente según la cantidad de trombo observado (Krone, 2000; Sianos, 2005).

Conceptualmente, la cuantificación del trombo es una herramienta muy atractiva en la práctica intervencionista, ya que enfoca el componente más característico del SCA, y ayuda a la selección óptima de fármacos y dispositivos.

La angiografía convencional presenta una sensibilidad limitada para la detección y cuantificación del trombo. Sin embargo, el uso de otras técnicas (tomografía de coherencia óptica, angioscopia) es más complejo y no se ha extendido en la práctica (Teirstein, 1995; White, 1996; Amabile, 2014). A pesar de su escasa sensibilidad, algunos estudios han puesto de manifiesto la utilidad de la angiografía en la gradación de la carga trombótica (CT) y en su interés pronóstico. Como es lógico, estos estudios se han llevado a cabo sobre todo en

el IAMEST, pero su número es reducido, lo que contrasta con la relevancia actual de las técnicas de trombectomía. En base a estos estudios, la coronariografía podría aportar una información suficiente para la toma de decisiones terapéuticas.

En este apartado se repasan los principales sistemas de gradación de la CT. En la actualidad los más empleados son los derivados del sistema Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) (Gibson, 2001; Sianos, 2007; Sianos, 2010).

Autor, fecha	Tipo de estudio	n	Población	Sistema de gradación	Proporción alta CT	Parámetro de valoración en relación a la CT
Gibson, 2001	Prospectivo	2394	Fibrinólisis	TIMI original	NR	ECG
Izgi, 2007	Prospectivo	212	AP	TIMI simplificado	46% (G3-G5)	Angio
Niccoli, 2010	Prospectivo	91	AP	TIMI simplificado	70% (G4-G5)	NR
Hermanides, 2012	Prospectivo	1398	Angioplastia facilitada	TIMI simplificado	72% (G4-G5)	Angio
Ahmed, 2012	Prospectivo	153	Angioplastia facilitada	TIMI simplificado	61% (G4-G5)	Bioquímico
Kurt, 2013	Retrospectivo	307	AP	TIMI simplificado	65% (G4-G5)	Angio/ECG
Tanboga, 2013	Retrospectivo	662	AP	TIMI simplificado	68% (G4-G5)	Angio/ECG
Sianos, 2007	Retrospectivo	812	AP y de rescate(SFA de 1 ^a generación)	TIMI modificado	28% (G4)	MACE
Sianos, 2010	Retrospectivo	900	AP y de rescate	TIMI modificado	30% (G4)	MACE
Miranda-Guardiola, 2009	Retrospectivo	98	AP y de rescate	TIMI modificado	38% (G4)	Angio/ECG
Vavuranakis, 2011	Prospectivo	74	AP	TIMI modificado	51% (G4)	NR
Yip, 2002	Prospectivo	794	AP	Cualitativo	28%	Angio
Dongbao, 2010	Prospectivo	210	AP	Cualitativo	42%	Angio

Tabla 1. Resumen de estudios sobre sistemas de gradación de la carga trombótica en el infarto de miocardio. NR, no reportado.

SFA, stent farmacoactivo. MACE, eventos cardiacos adversos mayores.

I.3.a. Sistema TIMI original.

Esta clasificación fue desarrollada con el fin de identificar los efectos de distintas estrategias farmacológicas sobre el trombo coronario y los parámetros de perfusión miocárdica (Gibson, 2001).

Es un sistema de utilización relativamente sencilla que se basa en la relación entre la longitud del trombo con el diámetro de referencia del vaso (tabla 2).

- Grado 0 (G0): sin evidencia angiográfica de trombo.
- Grado 1 (G1): características angiográficas sugestivas pero no diagnósticas de trombo:
 - Reducción de la densidad de contraste.
 - Turbidez del contraste.
 - Contorno irregular de la lesión.
 - Presencia de un menisco convexo y liso en la zona de oclusión.
- Grado 2 (G2): presencia definitiva de trombo, de longitud máxima $\leq 1/2$ el diámetro de referencia del vaso.
- Grado 3 (G3): presencia definitiva de trombo, de longitud $> 1/2$ y < 2 veces el diámetro de referencia del vaso.
- Grado 4 (G4): presencia definitiva de trombo, de longitud ≥ 2 veces el diámetro de referencia del vaso.
- Grado 5 (G5): presencia definitiva de trombo, con oclusión completa del vaso

Tabla 2. Sistema TIMI original.

El estudio de referencia incluyó 2394 pacientes de los ensayos TIMI 4, 10A, 10B y 14, todos ellos tratados con trombolítico aislado o en combinación con abciximab. Se consideró que había evidencia angiográfica de trombo en 783 pacientes con grados G2 a G5 (33% de la población).

Los pacientes con trombo presentaron mayor peso corporal, mayor frecuencia de infarto inferior, y menor frecuencia de flujo TIMI 3. El uso de abciximab fue un factor protector frente a la presencia de trombo (Odds Ratio (OR) 0.69, $p < 0.001$).

La presencia de trombo se asoció de forma significativa a una menor resolución completa ($>70\%$) del segmento ST (18.9% frente a 37.2%, $p < 0.001$). En esta población de pacientes post-fibrinólisis, el trombo no tuvo efecto independiente en el flujo post-intervencionismo tras el ajuste por el flujo basal.

I.3.b. Sistema TIMI simplificado.

Varios grupos han empleado la escala TIMI original en sus investigaciones, simplificándola en 2 categorías (tabla 3).

Tabla 3. Sistema TIMI simplificado

Este sistema incluye el grado G5 en el grupo de alta CT, lo que ha caído en desuso, ya que la oclusión total es un concepto de flujo, no de trombo, y por tanto no implica necesariamente un alto contenido trombótico.

Además, la falta de permeabilidad de la arteria al inicio del cateterismo condiciona per se el pronóstico, independientemente de la CT. La inclusión de G5 explica que todos estos estudios hayan observado una menor proporción de flujo TIMI 3 inicial en los pacientes con alta CT.

El primer grupo en utilizar una simplificación del sistema TIMI original tuvo como objetivo la identificación de predictores de embolización distal en AP (Izgi, 2007). A diferencia de los estudios posteriores, estos investigadores incluyeron al grado G3 en la categoría de alta CT.

El estudio incluyó 212 pacientes consecutivos en los que se identificó una incidencia de embolización del 12.7%. La proporción de pacientes con alta CT (G3 o superior) fue del 46.2% en la población total, ascendiendo al 92.6% en los pacientes que sufrieron embolización distal (25 de 27 pacientes). A pesar de un número reducido de eventos, los autores llevaron a cabo un análisis multivariable concluyendo que la CT fue un predictor independiente de embolización.

Las siguientes investigaciones con el sistema TIMI simplificado limitaron el criterio de alta CT a los grupos G4 y G5. Niccoli y cols., identificaron la ausencia de tratamiento previo con aspirina como predictor independiente de alta CT. El registro se compuso de 91 pacientes con un primer episodio de IAMEST, el 70% de los cuales presentó alta CT (Niccoli, 2010).

El estudio Ongoing Tirofiban in Myocardial Infarction Evaluation 2 (On-TIME 2) demostró que el empleo de una dosis alta de tirofiban en bolo prehospitalario producía mayor resolución del ST y posiblemente una reducción de los eventos clínicos. Se ha publicado un subanálisis que aporta información relevante sobre el valor pronóstico de la CT (Hermanides, 2012).

De los 1180 pacientes con CT valorable, 849 (72%) cumplieron criterios de alta CT según el sistema TIMI simplificado. Estos pacientes tuvieron peor flujo TIMI final, mayor incidencia de complicaciones angiográficas y menor tasa de éxito angiográfico (92.1% frente a 95.8%, $p=0.025$). Los autores concluyeron que a mayor grado de CT (de G0 a G5), peor pronóstico a 30 días.

Sin embargo, en la tabla de eventos se observa que aunque el grupo G5 presenta peor pronóstico, el grupo G4 lo presenta más favorable que el G3. Por tanto no existe una relación lineal entre el contenido trombótico y la tasa de eventos. Esto sugiere que en el pronóstico del grupo G5 influiría el estatus de oclusión completa más que la propia CT.

	G0 (n=11)	G1 (n=56)	G2 (n=48)	G3 (n=204)	G4 (n=247)	G5 (n=580)	p
MACE	0	3.6	2.1	5.4	4.9	7.8	0.032
Muerte	0	0	0	2.0	0.8	3.6	0.014
Reinfarto	0	0	2.1	2.0	2.8	1.7	0.811
TS	0	2.1	2.3	2.2	4.5	4.1	0.339

Tabla 4. Eventos cardiovasculares mayores según grupos de carga trombótica en el estudio On-TIME. MACE, eventos cardiacos adversos mayores; TS, trombosis del stent. Adaptado de Hermanides, 2012.

Otro grupo estudió 153 pacientes consecutivos tratados con abciximab antes de la AP. La proporción de pacientes con alta CT fue del 61.4%. Entre los predictores de alta CT se identificaron la ausencia de angina previa y las lesiones proximales (Ahmed, 2012). El efecto protector de la angina previa sobre la CT se explicó por la mayor sensibilidad a la fibrinólisis endógena de estos pacientes (Andreotti, 1996). Los pacientes con alta CT fueron tratados con más frecuencia con tromboaspiración (TA), y presentaron mayor tamaño del infarto, con valores más altos de troponina T y creatinfosfoquinasa (CPK) ($p < 0.001$).

Dos registros recientes han reportado una incidencia de alta CT del 65% y 67% en pacientes tratados con AP (Kurt, 2013; Tanboga, 2013). Los autores identifican asociación de la CT con la isquemia electrocardiográfica grado III de Birnbaum y el ancho de distribución eritrocitaria respectivamente. En ambos

estudios la CT se asoció a peores resultados del intervencionismo, mayor tasa de embolización y FNR, y mayor elevación de marcadores de daño miocárdico.

En conclusión, las investigaciones con el sistema TIMI simplificado han puesto de manifiesto una asociación de la CT con las complicaciones del intervencionismo y el tamaño del infarto, y una mayor incidencia de MACE en los grupos G3 a G5. No obstante no esclarecen si la mayor tasa de eventos se debe a diferencias del flujo inicial o a la carga trombótica per se.

I.3.c. Sistema de Rotterdam (TIMI modificado).

Este sistema fue ideado con el fin de restringir el criterio de alta CT al grupo G4, dado que, como se ha comentado anteriormente, el grupo G5 supone una clasificación de flujo y no de trombo (Sianos, 2007; Sianos, 2010).

Tomando como base el sistema TIMI original, el sistema modificado reclasifica al grupo G5 al inicio del procedimiento en grupos G0 a G4 en el primer momento en el que se obtiene flujo anterógrado que permite cuantificar el trombo. Con el fin de minimizar la manipulación del trombo, la reclasificación se realizó tras el paso de la guía de angioplastia o de un balón de bajo perfil (1.5 mm).

Los pacientes en los que no se logra flujo anterógrado en ningún momento del procedimiento mantienen la clasificación G5 y son excluidos de las categorías de CT.

<ul style="list-style-type: none">• Grado 0 (G0): sin evidencia angiográfica de trombo.• Grado 1 (G1): características angiográficas sugestivas de trombo:• Grado 2 (G2): presencia de trombo de longitud $\leq 1/2$ el diámetro de referencia del vaso.• Grado 3 (G3): presencia de trombo de longitud $> 1/2$ y < 2 veces el diámetro de referencia.• Grado 4 (G4): presencia de trombo de longitud ≥ 2 veces el diámetro de referencia.• Grado 5 (G5): Oclusión total del vaso que impide la cuantificación del trombo. Este grupo se reclasifica a G0-G4 si se logra flujo anterógrado en algún momento del intervencionismo. En caso contrario mantiene la clasificación G5.• Categorías de CT: Alta CT: Clasificación final G4 Baja CT: Clasificación final G0 a G3

Tabla 5. Sistema TIMI modificado

Pese a presentar ciertas limitaciones de diseño, los estudios publicados con este sistema son la principal referencia bibliográfica actual del valor pronóstico de la CT.

Los autores realizaron un registro retrospectivo de 900 pacientes consecutivos intervenidos por IAMEST en un centro de gran volumen entre 2002 y 2004, incluyendo casos de AP (90%) y de angioplastia de rescate (10%). Los resultados se han publicado en 2 trabajos, el primero incluye los pacientes tratados con stents farmacoactivos (SFA) (812 pacientes, 90.1% del total), y el segundo a la totalidad de la población.

Se pudo caracterizar la CT en 870 pacientes, y la proporción de pacientes con alta CT según este sistema, más restrictivo que los previos, fue del 30.5%. Desde el punto de vista técnico, es importante subrayar que se realizó un uso mayoritario de SFA, excepto cuando no se dispuso de la medida adecuada, y que la única forma de trombectomía empleada fue la trombectomía reolítica.

El grupo de baja CT obtuvo mejores resultados angiográficos respecto al grupo de alta CT, con mayores tasas de Blush 3 (53.1% frente 35.4%, $p < 0.001$), TIMI 3 (94.4% frente 80.8%, $p < 0.001$), y menor incidencia de FNR (0.7% frente 5.3%, $p < 0.001$) y embolización distal (3.5% frente 20.3%, $p < 0.001$).

La incidencia de MACE durante un seguimiento medio de 19 meses fue del 15.5% y del 25.0% para los grupos de baja y alta CT respectivamente ($p < 0.001$). En el análisis multivariable, la alta CT se identificó como predictor

independiente de la mortalidad (Hazard ratio (HR): 1.66, IC 95%: 1.04–2.68, $p = 0.035$) y de los MACE a 2 años (HR: 2.04, IC 95%: 1.44–2.88, $p < 0.001$).

Un hallazgo interesante fue que los pacientes con alta CT tratados con trombectomía reolítica presentaron una tasa de eventos similar a los pacientes con baja CT, sugiriendo un efecto beneficioso de esta técnica.

El estudio de los pacientes tratados con SFA aporta información importante sobre la relación entre CT y trombosis del stent. La incidencia acumulada de trombosis definitiva del stent fue del 3.2% a 2 años, significativamente mayor en el grupo de alta CT frente al de baja CT (8.2% frente 1.3%, $p < 0.001$). La alta CT fue el predictor más potente de TS, con un riesgo superior incluso al de la trombosis del stent previa o al tratamiento de una bifurcación.

Llamativamente, la tasa de eventos del grupo de alta CT fue en gran parte atribuible a las TS. La incidencia de MACE tras la exclusión de TS no mostró diferencias significativas entre los grupos de alta y baja CT. Sobre esta base, el efecto pronóstico de la CT estaría íntimamente relacionado con la incidencia de TS en la población, y podría verse atenuado en cohortes con baja incidencia de trombosis del stent.

Otros estudios de pequeño tamaño han utilizado pequeñas variaciones del sistema de Rotterdam, observando relación de la CT con la ausencia de tratamiento antiplaquetario de base y la reactividad plaquetaria aumentada, y encontrando asociación con el fracaso de la reperfusión (Miranda-Guardiola, 2009; Vavuranakis, 2011).

I.3.d. Sistema cualitativo.

Yip y cols. analizaron las características morfológicas asociadas a los fenómenos de FNR y de flujo lento en una serie de 794 pacientes consecutivos tratados con AP entre 1993 y 2000. Se identificaron seis hallazgos indicativos de alta carga trombótica, cada uno de los cuales se asoció de forma independiente a la aparición de FNR o de flujo lento. La validez actual de este sistema es escasa, ya que fue desarrollado en la época previa al uso sistemático de stents (Yip, 2002).

- Longitud del trombo > 3 veces el diámetro de referencia del vaso
- Oclusión abrupta (en lugar de gradual)
- Presencia de trombo acumulado > 5mm proximal a la oclusión
- Presencia de trombo flotante proximal a la oclusión
- Retención de contraste persistente distal a la oclusión
- Diámetro de referencia del vaso \geq 4.0 mm

Tabla 6. Sistema cualitativo

I.3.e. Otros sistemas de cuantificación angiográfica del trombo.

Un trabajo reciente ha permitido la validación in vivo de la angiografía cuantitativa dual (QCA-D) en la cuantificación del trombo. La QCA-D combina la detección automática de bordes con la video-densitometría, atribuyendo a trombo la discrepancia entre las áreas medidas por ambas técnicas. En el trabajo, la QCA-D fue más sensible que la escala TIMI en la detección de cambios de la CT como resultado del tratamiento farmacológico. Aunque es una técnica prometedora, relativamente sencilla e incruenta, aún se debe investigar los puntos de corte de CT y estudiar su papel desde el punto de vista práctico (Aleong, 2009).

I.4. TRATAMIENTO INTERVENCIONISTA DEL INFARTO DE MIOCARDIO

El tratamiento de reperfusión es la medida terapéutica más efectiva en la fase aguda del infarto con elevación del ST. Desde los principales estudios de fibrinólisis (FL), llevados a cabo hace 3 décadas, varias estrategias de reperfusión farmacológica, mecánica o combinada han demostrado mejorar el pronóstico en comparación con el tratamiento conservador.

Existe consenso en que en las condiciones logísticas adecuadas la AP es el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes. No obstante, la gran dependencia de la infraestructura y las demoras hasta la intervención obligan a que se continúe investigando en redes de asistencia y en estrategias alternativas de reperfusión fármaco-invasiva.

La farmacoterapia y el intervencionismo en el IAMEST difieren de otros escenarios por 2 motivos: el carácter de emergencia de la intervención y la presencia de trombo, con el consiguiente elevado riesgo de embolización y FNR. El reconocimiento de este hecho es de gran importancia, ya que el uso de los fármacos y dispositivos adecuados puede mejorar los resultados a medio y largo plazo de la AP.

En este apartado se enumeran las indicaciones actuales de las principales formas de reperfusión, y posteriormente se revisa con mayor profundidad los aspectos técnicos de la AP.

I.4.a. Estado actual de las terapias de reperfusión en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

El tiempo es el factor más determinante en la indicación de las terapias de reperfusión. Se ha demostrado que el beneficio de estas terapias es mayor cuanto más precozmente se llevan a cabo, de forma que la restauración del flujo durante la primera hora logra “abortar” el infarto hasta en una cuarta parte de los pacientes (Verheugt, 2006).

Aplicada en las primeras 12 horas, la reperfusión reduce el tamaño del infarto y mejora la evolución clínica. El beneficio se extiende aún más tiempo en pacientes con shock cardiogénico, con isquemia en curso o en los que los síntomas han sido fluctuantes.

Además, la reperfusión mediante AP puede reducir el tamaño del infarto y la mortalidad a largo plazo en pacientes estables que se presentan hasta con 48 horas de evolución (Schömig, 2005). No obstante, pasada la barrera de las 72 horas, el intervencionismo sistemático de arterias ocluidas en el seno del infarto no ha demostrado un beneficio clínico significativo (Hochman, 2006; Ioannidis, 2007).

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Síntomas de duración inferior a 12 horas y elevación persistente del segmento ST, o bloqueo de rama izquierda de supuesta nueva aparición	I	A
Reperusión preferiblemente mediante intervencionismo en caso de isquemia en curso, incluso con síntomas de duración superior a 12 horas	I	C
Reperusión mediante intervencionismo en pacientes estables que se presentan entre 12 y 24 horas del inicio de los síntomas	IIb	B
Intervencionismo de rutina sobre arteria ocluida transcurridas más de 24 horas del inicio de los síntomas, en pacientes estables y sin signos de isquemia persistente	III	A

Tabla 7. Indicaciones actuales de las terapias de reperusión en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST. Adaptado de Steg, 2012.

Los principales métodos de reperusión son la AP, la angioplastia facilitada y la FL. La FL puede seguirse de angioplastia de rescate, de angioplastia guiada por la isquemia, o de angioplastia de rutina post-fibrinólisis.

La estrategia fármaco-invasiva se refiere a la angioplastia de rutina realizada algunas horas después de la FL.

La AP consiste en la reperusión emergente mediante catéter y sin tratamiento fibrinolítico previo. Se trata de la estrategia de elección cuando se realiza con mínima demora, por un equipo experimentado y en un centro con un programa adecuado. La AP logra restaurar el flujo TIMI 3 en la mayoría de los pacientes, con menor riesgo de reoclusión, y sin los riesgos hemorrágicos propios de la FL. Además, reduce drásticamente las complicaciones del infarto, la estancia hospitalaria y los costes.

Múltiples ensayos clínicos han demostrado de forma consistente una reducción de la mortalidad y morbilidad con el uso de AP frente a la FL aplicada en el hospital. En un metaanálisis de 23 ensayos aleatorizados, la AP se asoció a una reducción del 22% en la incidencia de muerte, del 57% de reinfarto, y del 50% de ictus (Keeley, 2003).

El retraso a la reperusión tiene mayor trascendencia en infartos de gran tamaño y de corta evolución, en los que la cantidad de tejido potencialmente salvable es máxima (Pinto, 2011). Por este motivo, la AP no debe demorarse más de 90 minutos en estos casos, frente a los 120 minutos recomendados para infartos de menor tamaño o presentación más tardía.

La angioplastia facilitada se refiere a la administración de una dosis parcial o completa de fibrinolítico, y/o de un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa, previa a la realización del intervencionismo urgente. La diferencia con la estrategia fármaco-invasiva es el momento en el que se realiza el intervencionismo, que es más precoz en la angioplastia facilitada (en las primeras 3-4 horas de la administración del fármaco). A pesar de una tasa mayor de permeabilidad inicial de la arteria, la angioplastia facilitada ha mostrado peores resultados que la AP, con mayor incidencia de muerte, reinfarto y hemorragia mayor, por lo que actualmente es una estrategia en desuso (ASSENT-4 PCI, 2006; Ellis, 2008).

La angioplastia de rescate no es una estrategia de reperfusión en sí misma, sino que se trata de una angioplastia urgente que se realiza en casos de FL fallida (persistencia de signos isquémicos y ausencia de resolución >50% del segmento ST). Existen datos que abogan su beneficio, particularmente en infartos extensos y de corta evolución (Wijeysundera, 2007).

La FL sigue siendo el método de reperfusión predominante en regiones con difícil acceso al intervencionismo percutáneo. Su principal ventaja es la rapidez en la administración y la menor necesidad de infraestructura. Estas ventajas se ven contrarrestadas por su menor eficacia, en especial en infartos evolucionados o inestables, y el mayor riesgo de complicaciones (reoclusión, complicaciones mecánicas, sangrado mayor). La eficacia de la FL es muy

dependiente de la precocidad con la que se administre, por lo que se preconiza su administración prehospitalaria (Morrison, 2000).

Hoy en día, el estándar de tratamiento incluye la realización sistemática de una angioplastia de 3 a 24 horas después de la FL (estrategia fármaco-invasiva). Esta actitud se basa en varios estudios que han demostrado mejores resultados de esta estrategia en comparación con la realización de angioplastia más tardía, o de angioplastia selectiva en pacientes con isquemia residual (Fernández-Avilés, 2004; Di Mario, 2008). En un metaanálisis, la angioplastia precoz mostró una reducción del 50% en la tasa de reinfarto no fatal (Borgia, 2010).

Algunos estudios (Bonney, 2009; Armstrong, 2013) han comparado la estrategia fármaco-invasiva con la AP, observando que la primera puede ser una alternativa razonable en infartos de presentación muy precoz en los que se prevé demora hasta la AP, si bien se asocia a mayor riesgo de hemorragia intracraneal.

Como conclusión, la AP continúa siendo el mejor método de reperfusión para la mayoría de los pacientes, contemplándose la estrategia fármaco-invasiva como una opción válida cuando no se dispone de un acceso expeditivo a la AP.

I.4.b. Técnica de AP.

Aunque hay variabilidad entre centros, a continuación se expone la técnica habitual de AP. Es importante enfatizar los factores que condicionan las diferencias entre un procedimiento de AP y una angioplastia electiva, que son la premura de tiempo y la presencia de trombo.

La elección del acceso vascular depende de la experiencia del operador. El acceso radial reduce la morbilidad en el entorno del tratamiento antitrombótico intensivo, e incluso puede disminuir la mortalidad en centros con experiencia (Romagnoli, 2012)

La coronariografía de la arteria responsable se realiza habitualmente con el catéter guía, precedida o no de la angiografía de la arteria contralateral. La curva y tamaño del catéter no difieren de otros procedimientos de angioplastia. Se prefiere el uso de guías no poliméricas de punta flexible, con menor riesgo de disección y de perforación, reservándose las guías poliméricas para los casos con mayor grado de calcificación o tortuosidad.

El estándar de tratamiento es el uso de stents siempre que sea posible. Se pueden emplear stents convencionales o farmacoactivos atendiendo a factores clínicos, anatómicos o económicos. Los SFA de segunda generación han demostrado un buen perfil de eficacia y seguridad en el contexto del IAMEST (Sabaté, 2014). Actualmente se están evaluando dispositivos

específicos, como los stents mallados y los stents autoexpandibles, que podrían reducir el riesgo de embolización distal o de malposición tardía.

El implante directo, sin predilatación, es factible cuando se aprecia adecuadamente el vaso distal, y se asocia a mejores parámetros de reperfusión y menor incidencia de FNR. Un beneficio potencial de la TA es que puede favorecer el implante directo en un mayor número de pacientes (Svilaas, 2008).

La actuación sobre arterias no culpables continúa siendo motivo de debate. Las guías de práctica clínica contemplan el intervencionismo multivaso en casos de shock cardiogénico o en presencia de lesiones inestables. La evidencia más reciente sugiere que la revascularización completa es beneficiosa, aunque aún quedan dudas de cuál es la mejor estrategia temporal, si el intervencionismo en el procedimiento inicial, o de forma escalonada en varios procedimientos (Bangalore, 2011; Wald, 2014; Windecker, 2014).

I.4.c. Dispositivos de protección embólica y trombectomía.

El objetivo fundamental de la AP, más allá que la restauración del flujo, es el restablecimiento de la perfusión tisular. Aproximadamente en el 20% de los pacientes no se logra obtener una perfusión adecuada pese a recuperarse un flujo epicárdico normal, lo que se asocia a un pronóstico adverso (van't Hof, 1998; De Luca, 2005).

La causa principal del fallo de reperfusión es la embolización de material trombótico. Se han estudiado diversos catéteres para la prevención de este fenómeno, pudiéndose englobar en dos grandes grupos, los dispositivos de protección embólica y los dispositivos de trombectomía.

Los dispositivos de protección embólica incluyen catéteres de oclusión proximal, de oclusión distal y filtros. Cada uno de ellos tiene unas cualidades específicas en cuanto a necesidad de interrupción del flujo, necesidad de una zona de despliegue, protección o no de ramas laterales, y perfil de cruce (Dudek, 2012).

Varios de estos dispositivos han probado su eficacia en el intervencionismo sobre injertos de safena. Los estudios en infarto de miocardio han mostrado reducción de la embolización distal y mejoría del Blush, pero sin reducción del tamaño del infarto ni de la mortalidad a 30 días. El mayor estudio de un catéter de oclusión distal mostró un aumento del tamaño del infarto (Stone, 2005). La falta de eficacia en variables clínicas ha hecho que estos dispositivos caigan en desuso en AP.

La extracción del material trombótico, o trombectomía, es conceptualmente una técnica más atractiva, ya que no precisa de la oclusión del vaso ni de una zona de despliegue, y comienza a actuar antes de cruzar la

lesión, lo que reduce el riesgo de dislocación y/o embolización del trombo. Se distinguen dos tipos de trombectomía (Bavry, 2008):

- Trombectomía manual o tromboaspiración: consistente en la aspiración simple por jeringa de vacío.
- Trombectomía mecánica: fragmenta el trombo mediante distintos mecanismos como paso previo a la aspiración.

El uso sistemático de trombectomía mecánica se ha asociado a mayor tamaño del infarto, y en un estudio la trombectomía realítica se asoció a mayor mortalidad (Ali, 2006; Kaltoft, 2006).

La tromboaspiración es una técnica más sencilla y segura, y su empleo en AP ha sido ampliamente estudiado en los últimos años.

Los datos preliminares con diversos catéteres de TA (Export, Pronto, Diver, TVAC) mostraron reducción de la embolización y mejoría de flujo y perfusión, pero carecieron de poder estadístico para demostrar una reducción en eventos clínicos (Mongeon, 2011).

El ensayo Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS) supuso un punto de inflexión en el uso de la TA. Este estudio aleatorizó a más de 1000 pacientes

con IAMEST a recibir TA de rutina o “intervencionismo convencional” mediante predilatación e implante de stent. La variable principal de evaluación, la presencia de un Blush final grado 0 ó 1, fue significativamente menos frecuente en el grupo de TA. El seguimiento a 1 año mostró reducción de las variables secundarias de muerte de causa cardiaca y reinfarto en el grupo de TA (Svilaas, 2008; Vlaar, 2008).

El estudio Impact of Thrombectomy with EXPort catheter in Infarct Related Artery during Primary PCI on Procedural Outcome in patients with AMI (EXPIRA), fue un ensayo clínico realizado en 175 pacientes con IAMEST, con flujo TIMI 0/1 y presencia de trombo de grado G3 o superior de la clasificación TIMI original. Los pacientes fueron aleatorizados a TA o a intervencionismo convencional, obteniéndose unos resultados equiparables al TAPAS. El grupo de TA presentó mejores grados de Blush y mayor resolución del ST (variable de evaluación principal), menor obstrucción microvascular y tamaño del infarto por resonancia magnética, y menor mortalidad de causa cardiaca a los 9 meses (Sardella, 2009).

De ambos estudios se ha discutido el análisis de variables subrogadas, y la realización de predilatación en el grupo control, estrategia que se asocia a mayor embolización que el implante directo del stent.

En el estudio Intracoronary Abciximab and Aspiration Thrombectomy in Patients With Large Anterior Myocardial Infarction (INFUSE-AMI) el empleo de TA no se asoció a una reducción del tamaño del infarto en infartos de localización anterior (Stone, 2012).

Recientemente se han conocido los resultados de estudio Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE), en el que se aleatorizó a 7244 pacientes con IAMEST a recibir intervencionismo precedido o no de TA. En este estudio, la TA de rutina no redujo la incidencia de muerte por cualquier causa, y tampoco del evento combinado (muerte, nueva hospitalización por infarto, o trombosis del stent) durante 1 año de seguimiento (Lagerqvist, 2014).

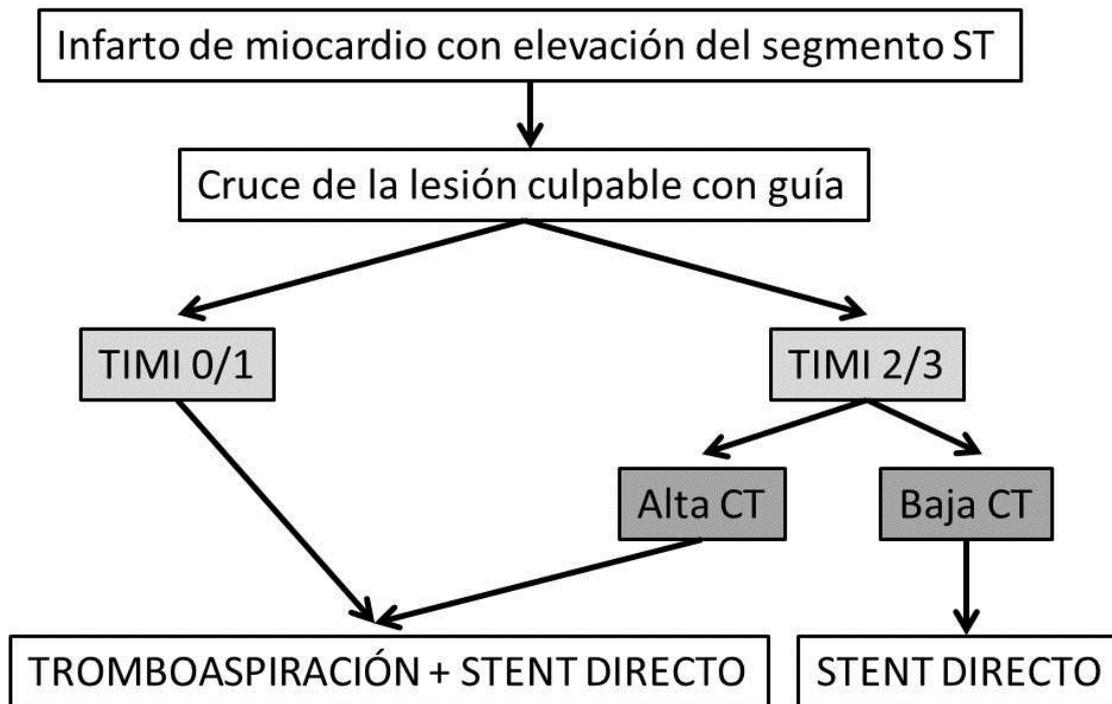
A raíz de los resultados del estudio TASTE (Lagerqvist, 2014), la Sociedad Europea de Cardiología ha reducido el grado de recomendación de la TA, otorgando a la TA de rutina una indicación IIb en las guías de práctica clínica más recientes (Windecker, 2014).

Enlazando con el tema de esta tesis, un aspecto determinante en la eficacia de estos dispositivos podría ser la evidencia angiográfica de trombo. Aunque se carece de ensayos aleatorizados que comparen su utilización de rutina frente a selectiva, hay referencias en la literatura que sugieren que la

trombectomía sería particularmente eficaz en pacientes con alta carga trombótica.

El estudio Comparison of AngioJET Rheolytic Thrombectomy Before Direct Infarct Artery STENTing with Direct Stenting Alone in Patients with Acute Myocardial Infarction (JETSTENT) mostró que la trombectomía realítica puede conservar un papel en vasos grandes con trombo de grado TIMI G3 o mayor (Migliorini, 2010). En el estudio EXPIRA (Sardella, 2009) el empleo de TA fue eficaz en pacientes con trombo G3 o mayor, y en el TAPAS (Svilaas, 2008) la tromboaspiración fue muy eficaz en casos con evidencia angiográfica de trombo. Un metaanálisis reciente indica que los efectos beneficiosos de la trombectomía aparecen principalmente en los pacientes en los que se objetiva trombo en la coronariografía (De Luca, 2013). Por último, el estudio TASTE mostró una tendencia favorable al uso de trombectomía en los grados G4 y G5 (Lagerqvist, 2014).

Como resumen del manejo intervencionista del trombo, presentamos un algoritmo, adaptado de Dudek y cols., en el que se contempla una estrategia selectiva según el flujo y la carga trombótica.



I.4.d. Farmacología adyuvante.

Los pacientes en los que se indica una AP deben recibir tratamiento antiagregante doble con ácido acetilsalicílico y un antagonista del receptor P2Y12 a la mayor brevedad posible, así como un anticoagulante parenteral (Steg, 2012; O’Gara, 2013).

Se prefiere el uso de los nuevos antagonistas del P2Y12, prasugrel y ticagrelor, ya que presentan un efecto más rápido, potente y predecible, y han demostrado superioridad frente a clopidogrel en grandes ensayos aleatorizados.

En la cohorte de IAMEST del estudio TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction (TRITON-TIMI 38), que incluyó pacientes sometidos a AP o diferida, el empleo de prasugrel se asoció a menor incidencia del evento combinado (muerte cardiovascular, infarto no fatal o ictus no fatal), tanto a 30 días (6.5% frente a 9.5%, $p=0.0017$) como a 15 meses (10.0% frente a 12.4%, $p=0.0221$). Se observó además una reducción del 50% en los casos de trombosis del stent (probable o definitiva). En contraste con la cohorte completa, no se apreció mayor incidencia de sangrados no relacionados con cirugía de revascularización (Montalescot, 2009).

En el subestudio de IAMEST del ensayo Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO), el ticagrelor mostró una tendencia a la reducción del evento combinado a los 12 meses (9.4% frente a 10.8%; $p=0.07$), con una reducción del 25% de la trombosis del stent (probable/definitiva), y sin incrementar de forma significativa las hemorragias mayores (Steg, 2010).

No existe una comparación directa entre ambos fármacos. En una comparación indirecta ajustada, ambos resultaron superiores a clopidogrel en el tratamiento de los SCA, y aunque presentaron un perfil de eficacia y seguridad similar, el prasugrel se asoció a una tasa inferior de trombosis del stent, y el ticagrelor a menor incidencia de sangrado relacionado con cirugía de revascularización (Biondi-Zoccai, 2011).

El clopidogrel se continúa empleando en casos de contraindicación a los nuevos fármacos, alto riesgo hemorrágico o necesidad de anticoagulación crónica.

Los anticoagulantes incluyen la heparina no fraccionada, la enoxaparina y la bivalirudina. El fondaparinux está contraindicado en AP, ya que se asoció a mayor riesgo de trombosis del catéter y complicaciones coronarias en estos pacientes (Yusuf, 2006).

La heparina no fraccionada ha sido durante décadas el anticoagulante preferido por el intervencionista, por la extensa experiencia, su efecto rápido y predecible, y la disponibilidad de antídoto.

En los últimos años la bivalirudina se ha posicionado como una opción atractiva en AP, aunque continúa abierto el debate sobre el beneficio neto de este fármaco frente a heparina con o sin inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (Stone, 2008; Dangas, 2011; Shahzad, 2014).

Por otra parte, existe evidencia creciente de la eficacia y seguridad de enoxaparina en AP. En el ensayo clínico abierto Acute STEMI Treated with primary angioplasty and intravenous enoxaparin Or UFH to Lower ischemic and bleeding events at short- and Long-term follow-up (ATOLL), la enoxaparina

intravenosa se asoció a una reducción significativa de variables secundarias de tipo isquémico, sin aumento del riesgo hemorrágico (Montalescot, 2011). En un metaanálisis, los mayores beneficios de enoxaparina en intervencionismo se observaron en el contexto del IAMEST (Silvain, 2012).

Con la introducción en la práctica de los nuevos antitrombóticos, el empleo de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa se ha reducido a situaciones concretas. El uso rutinario de estos antiagregantes puede ser inferior al uso de bivalirudina, y su beneficio añadido en pacientes con antiagregación oral potente es controvertido (Mehilli, 2009; Montalescot, 2009; Steg, 2010).

Las guías recomiendan su uso cuando se evidencia un trombo de gran tamaño o aparece una complicación trombótica durante el intervencionismo (Steg, 2012; O’Gara, 2013). Otras aplicaciones pueden ser su administración durante el traslado interhospitalario en infartos de alto riesgo (Van't Hof 2008; Rakowski, 2009), o su administración intracoronaria en infartos extensos, con el fin de reducir el tamaño del infarto (Stone, 2012).

I.4.e. Manejo del fenómeno de no reflujo.

El FNR se define como la falta de perfusión adecuada en el territorio dependiente de una arteria coronaria, sin evidencia angiográfica de una causa

mecánica (placa, disección, trombo o espasmo) que lo justifique. (Eeckhout, 2001; Niccoli, 2009).

El diagnóstico viene dado por la persistencia tras la intervención de un flujo TIMI inferior a 3 o un Blush grado 0/1. Cuando el flujo TIMI es 2 se habla también de fenómeno de flujo lento. Otras formas de identificar el FNR son la ausencia de resolución del segmento ST y las pruebas de imagen (ecografía de contraste, pruebas isotópicas o resonancia magnética).

La incidencia de FNR depende de la técnica diagnóstica empleada, oscilando entre el 5-10% por criterios angiográficos, y el 50% si se incluyen criterios electrocardiográficos y de imagen. La aparición de FNR es un predictor independiente de mortalidad tras la AP.

Se han ensayado múltiples medidas para la prevención o tratamiento del FNR. El mecanismo del FNR es multifactorial, influyendo además de la embolización de trombo, el daño por isquemia-reperfusión y la predisposición individual. La tromboaspiración y el abciximab pueden reducir la embolización distal, fundamentalmente en pacientes con alta CT (Svilaas, 2008; Danzi, 2004). A pesar de la disparidad en los resultados de los estudios, se siguen empleando vasodilatadores con efecto a nivel microvascular (Stoel, 2008; Amit, 2006). La investigación actual va encaminada en la prevención del daño por isquemia-reperfusión (Piot, 2008; Pizarro, 2014).

I.4.f. Indicadores angiográficos de reperfusión.

Las principales herramientas para la evaluación inmediata de la reperfusión son la resolución de los síntomas, la angiografía y el electrocardiograma. La restauración de la perfusión miocárdica es uno de los principales determinantes del pronóstico a corto y largo plazo en el IAMEST.

La angiografía nos permite valorar tanto el estado del flujo en el nivel epicárdico, como la perfusión en el nivel miocárdico (Pérez de Prado, 2006).

La escala TIMI establece cuatro grados de flujo según la presencia y velocidad de opacificación anterógrada por el contraste (tabla 8). Múltiples estudios han evidenciado una estrecha correlación entre el flujo TIMI final y la evolución clínica. Se ha demostrado la superioridad del flujo TIMI 3 frente al flujo TIMI 2, y de éste frente al flujo TIMI 0/1 (Mehta, 2003). Pese a tener limitaciones como su subjetividad (Hackworthy, 1988) o la influencia de factores hemodinámicos, su sencillez hace que sea el método más empleado en la práctica, y que la obtención de un flujo TIMI 3 sea el objetivo prioritario en AP.

TIMI 0, ausencia de perfusión (ausencia de flujo anterógrado más allá del punto de la oclusión)
TIMI 1, penetración sin perfusión (el medio de contraste supera el área de la obstrucción, pero no opacifica la totalidad del lecho coronario distal a la obstrucción durante el periodo de grabación de imágenes)
TIMI 2, reperfusión parcial (el medio de contraste supera la obstrucción y opacifica el lecho coronario distal a la obstrucción, con una rapidez de entrada y de eliminación del lecho distal perceptiblemente inferior a la de su entrada y/o desaparición de otras áreas comparables perfundidas por una arteria contralateral no relacionada con el infarto o con el lecho coronario proximal a la obstrucción)
TIMI 3, perfusión completa (el medio de contraste entra y sale del lecho distal a la obstrucción con la misma rapidez que en el lecho proximal a la obstrucción o en el lecho arterial coronario contralateral no afectado)

Tabla 8. Escala TIMI de flujo epicárdico

Una herramienta semi-cuantitativa, más objetiva pero menos utilizada por su mayor complejidad, es el “TIMI frame count”, que se basa en el conteo del número de imágenes necesarias para que el contraste alcance unas referencias predefinidas para cada arteria (Gibson, 1996).

Las ventajas son la reproducibilidad, la posibilidad de discriminar los casos con flujo dudoso, y la identificación de un subgrupo de excelente pronóstico dentro del flujo TIMI 3. Entre las limitaciones se encuentran la mayor complejidad que el TIMI tradicional, y la variabilidad en función de la frecuencia cardiaca o el uso de nitroglicerina.

El sistema más empleado para la valoración de la perfusión miocárdica es el Blush, opacificación o tatuaje miocárdico (van 't Hof, 1998). Esta denominación hace referencia a la imagen que produce el contraste al alcanzar la circulación capilar en el territorio irrigado. En condiciones normales se produce una opacificación transitoria que se lava en pocos latidos. La opacificación deficiente traduce un obstáculo a nivel epicárdico, o microvascular en casos en los que el flujo epicárdico es normal. Además, la ausencia de lavado o persistencia de tinción transcurridos varios segundos indica salida del contraste al espacio extravascular, y edema o hemorragia intersticial, características del daño por reperfusión.

Grado 0, ausencia de tinción o densidad de contraste; o persistencia de densidad de contraste en la siguiente proyección indicativo de escape del contraste al espacio extravascular
Grado 1, mínima densidad de contraste
Grado 2, densidad de contraste moderada pero inferior a la obtenida durante la angiografía de una arteria contralateral o ipsilateral no relacionada con el infarto
Grado 3, densidad de contraste normal, comparable a la obtenida durante la angiografía de una arteria contralateral o ipsilateral no relacionada con el infarto

Tabla 9. Escala de perfusión según los grados de Blush o tatuaje miocárdico

La principal aplicación de la escala Blush es la identificación de pacientes de alto riesgo pese a tener la arteria abierta (Stone, 2002), y la identificación del daño por reperfusión. Su utilidad pronóstica ha sido validada en múltiples estudios, como complemento al electrocardiograma (Haager, 2003; Sorajja, 2005), y algunos ensayos clínicos incluyen la normalización del

Blush como parámetro de valoración principal (Svilaas, 2008). Las principales limitaciones del Blush son la subjetividad en su interpretación, y la dependencia de aspectos técnicos: proyección angiográfica, duración e intervalo entre inyecciones, y flujo de contraste.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La AP se ha consolidado como el tratamiento de elección en el infarto de miocardio. Pese a sus buenos resultados globales, ésta terapia conlleva problemas técnicos específicos. En el 10% de los pacientes no se logra restablecer el flujo coronario y en el 15-20% se aprecia embolización de material trombótico, lo que incrementa el tamaño del infarto y se asocia a una evolución menos favorable (Stone, 2002; Henriques, 2002). La aparición de estas complicaciones está muy relacionada con la presencia y la cantidad de trombo coronario, que es el componente fisiopatológico característico del síndrome coronario agudo.

A largo plazo, los principales problemas de los stents son la reestenosis y la trombosis tardía. El 15-20% de los pacientes presentarán un evento mayor en los 2 años siguientes al infarto, y la mitad de estos eventos será por un problema directamente relacionado con el stent. Una parte importante de estas complicaciones está relacionada con la cantidad de trombo en el evento agudo. Se ha observado que la carga trombótica se asocia a la trombosis del stent (Sianos, 2007). Además, el trombo es uno de los principales determinantes de la mala aposición tardía y la reestenosis del stent (Dangas, 2010).

Por tanto, la identificación y cuantificación del trombo coronario permitiría identificar a pacientes en riesgo de complicaciones no sólo a corto, sino también a largo plazo, y con ello servir como guía en la toma de decisiones terapéuticas durante el intervencionismo y en el seguimiento de los pacientes.

El sistema de gradación del que se dispone de mayor experiencia es el sistema TIMI y sus variaciones, que cuantifica el trombo según la relación entre su longitud y el diámetro de referencia del vaso. A pesar de las limitaciones de la angiografía, ninguna otra técnica ha desplazado en la práctica a la valoración angiográfica del trombo. Conceptualmente, la valoración angiográfica del trombo es una herramienta sencilla, rápida y exenta de un coste añadido. Además, a diferencia de la escala de flujo TIMI y el Blush, la determinación de la carga trombótica tiene el valor añadido de ser una variable basal y no una variable de resultado, precediendo por tanto a los parámetros de reperfusión, y mostrándose de utilidad en la indicación de trombectomía o tratamientos adyuvantes.

La hipótesis de este trabajo plantea que: 1.- la carga trombótica angiográfica se asocia a la aparición de eventos cardiacos adversos a medio plazo, y 2.- la carga trombótica predice la aparición de complicaciones angiográficas durante la AP.

Sobre la base de esta hipótesis se establecieron los siguientes objetivos específicos:

- Objetivo principal: Evaluar la asociación de la alta carga trombótica con la incidencia de eventos cardiacos adversos (muerte, reinfarto o necesidad de nueva revascularización) durante un seguimiento mínimo de 12 meses.

- Objetivos secundarios:
 - Evaluar la incidencia y los predictores de complicaciones trombóticas (embolización distal y FNR) en AP.
 - Analizar la concordancia interobservador en la valoración de la carga trombótica.
 - Validar prospectivamente el sistema TIMI modificado de carga trombótica.
 - Estudiar la prevalencia, los factores clínicos asociados, y el manejo específico de la alta carga trombótica.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

III.1.a. Tipo de estudio.

Se realizó un estudio observacional prospectivo de cohorte, comparativo entre grupos de alta y baja carga trombótica.

III.1.b. Periodo de estudio.

La investigación tuvo lugar entre los meses de julio de 2008 y junio de 2013. Se incluyó a todos los pacientes consecutivos diagnosticados de infarto con elevación del segmento ST tratados con AP desde julio de 2008 hasta octubre de 2011, realizándose seguimiento de los pacientes durante un periodo mínimo de 1 año (rango de 12 a 41 meses).

III.1.c. Ámbito.

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario Ramón y Cajal, hospital terciario de la red pública madrileña que cuenta con un programa de AP sistemática operativo las 24 horas de los 7 días de la semana durante todo el año (centro 24/7), con Unidad Coronaria, y con cardiólogo de presencia física.

III.1.d. Selección de pacientes.

Durante el periodo de estudio no hubo ningún caso de FL prehospitalaria ni intrahospitalaria en los infartos atendidos en el centro, por lo que fueron elegibles todos los pacientes con infarto con elevación del ST en los que se planteó terapia de reperfusión, en todos los casos mediante AP.

El estudio incluyó a pacientes con síntomas isquémicos y elevación significativa del segmento ST, y también a pacientes en los que sin alcanzar la elevación del ST ≥ 0.1 mV, se sospechó oclusión coronaria aguda y se indicó cateterismo urgente. A continuación se exponen los criterios de selección de pacientes.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con sintomatología isquémica de <12 horas de evolución, y elevación persistente del segmento ST de presumible nueva aparición, definida como la elevación del punto J en 2 derivaciones contiguas ≥ 1.5 mV en mujeres y ≥ 2.0 mV en varones en derivaciones V2-V3, ó ≥ 0.1 mV para ambos sexos en otras derivaciones (Thygesen, 2007).
- Síntomas de 12-24 horas de evolución con signos clínicos y electrocardiográficos de isquemia persistente o en curso.

- Sintomatología isquémica no controlada y alguno de los siguientes:
 - Elevación del ST \geq 0.05mV.
 - Descenso del ST \geq 0.05mV sugestivo de imagen especular (típicamente en V1-V3 en infarto posterior o inferobasal, y en DII-DIII-aVF en infarto anterior).
 - Bloqueo de rama izquierda o ritmo estimulado.
- Supervivientes de parada cardiaca por TV/FV y pacientes con bradi o taquiarritmias malignas con sospecha de oclusión coronaria aguda como causa.

Criterios de exclusión:

- Pacientes sometidos a FL previa a la angioplastia (angioplastia de rutina post-fibrinólisis, angioplastia facilitada o angioplastia de rescate).
- Pacientes no subsidiarios de AP por presentación tardía (>12 horas desde el inicio de los síntomas) y sin sintomatología residual.
- Pacientes no subsidiarios de AP por esperanza de vida limitada o negativa del paciente al procedimiento.
- Pacientes con coronarias sin lesiones obstructivas significativas o con diagnóstico final distinto a IAMEST (por ejemplo, miocarditis o Tako-Tsubo).
- Pacientes que rechazaron la inclusión en el estudio.

III.2. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

III.2.a. Descripción general del circuito de atención al infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

El manejo clínico de los pacientes se realizó siguiendo el protocolo asistencial del centro. La mayoría de los pacientes procedieron del exterior del hospital, siendo trasladados por los servicios de emergencias, o en menor frecuencia acudiendo por medios propios. También se incluyeron pacientes que atendidos por IAMEST durante la hospitalización por otro motivo.

En presencia de sintomatología compatible con isquemia aguda, los objetivos principales fueron la monitorización electrocardiográfica inmediata, la confirmación del diagnóstico de IAMEST y la reperfusión en un lapso inferior a 120 minutos desde el primer contacto médico.

Los pacientes atendidos por servicios extrahospitalarios con capacidad diagnóstica de IAMEST fueron transferidos de forma directa a la sala de hemodinámica. El resto de pacientes fueron evaluados de forma inmediata por el cardiólogo de guardia, y monitorizados en Sala de Emergencias hasta la preparación del equipo de hemodinámica.

Tras la activación de la alerta de AP, el cardiólogo de guardia completó la anamnesis y exploración física dirigidas, continuó el tratamiento

farmacológico del IAMEST, informó y preparó al paciente para la intervención, obtuvo el consentimiento informado para la intervención y atendió las complicaciones hasta la llegada a la sala de hemodinámica.

El traslado a la sala de hemodinámica se realizó por el personal de cardiología, contando con material de soporte vital avanzado. El procedimiento de AP se resume en el siguiente punto.

Tras la AP se trasladó al paciente a la Unidad Coronaria, con capacidad de cuidados agudos e intermedios. A su llegada se realizó un electrocardiograma para valorar los criterios de reperfusión. Se procedió a la monitorización no invasiva continua y a la aplicación de tratamientos de prevención secundaria. En los casos complicados se realizó monitorización invasiva y se emplearon los tratamientos de soporte necesarios (ventilación mecánica, soporte circulatorio, técnicas de depuración extrarrenal o hipotermia). La estancia media en la Unidad Coronaria fue de 1-2 días para infartos no complicados, tras la que se trasladó al paciente a planta de hospitalización.

Una vez en planta se procedió a la movilización progresiva y al ajuste y titulación del tratamiento médico, se realizaron las pruebas complementarias que se consideraron indicadas para la detección de complicaciones y

estratificación pronóstica, y se procedió al alta hospitalaria tras una estancia de 4 a 7 días.

A los pacientes con capacidad de realizar ejercicio les fue propuesto un programa de rehabilitación cardíaca, y todos los pacientes fueron seguidos en consulta externa de cardiología a intervalos iniciales de 3 a 6 meses.

III.2.b. Tratamiento inicial y procedimiento de angioplastia primaria.

Inmediatamente tras el diagnóstico de IAMEST todos los pacientes recibieron dosis de carga aspirina de 300 mg en comprimidos masticables, o una dosis equivalente de acetilsalicilato de lisina por vía intravenosa, así como dosis de carga de 300 ó 600 mg de clopidogrel. Los pacientes en tratamiento previo con alguno de estos fármacos recibieron una dosis de carga adicional. Se iniciaron betabloqueantes, nitratos, cloruro mórfico o terapias de soporte según la indicación del cardiólogo de guardia.

El uso de heparina e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa se restringió a la sala de hemodinámica. El único inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa utilizado fue abciximab en régimen de bolo intracoronario seguido de perfusión intravenosa. No se emplearon bivalirudina ni los nuevos inhibidores del receptor P2Y12 por no estar incluidos en la guía fármaco-terapéutica del hospital durante el periodo del estudio.

Los procedimientos se realizaron con anestesia local, y en caso necesario con una sedación superficial. La vía de abordaje de elección fue la arteria femoral derecha, con calibre del introductor de 6 French, realizándose hemostasia con dispositivo de colágeno. Ocasionalmente se empleó otra vía, calibre o dispositivo de hemostasia alternativo. En caso necesario se insertó un marcapasos endovenoso por vía venosa femoral ipsilateral, o un balón de contrapulsación por la arteria femoral contralateral.

Tras la canalización de la vía arterial se procedió a heparinización sistémica con 70 UI/kg de heparina sódica. Se realizó en primer lugar coronariografía de la arteria responsable con catéter guía procediendo directamente a la AP. En el procedimiento inicial se practicó exclusivamente intervencionismo de la arteria responsable, salvo en situaciones de duda diagnóstica o de shock cardiogénico.

La indicación de abciximab, tromboaspiración, predilatación o postdilatación, y la selección de los dispositivos se realizaron a criterio del hemodinamista. En el tratamiento del FNR se empleó adenosina intracoronaria.

La única modalidad de trombectomía practicada fue la tromboaspiración manual, no utilizándose trombectomía reolítica en ningún caso. Los catéteres empleados fueron Pronto® o Export® compatibles con catéteres guía de 6 French.

La indicación de tromboaspiración se realizó según el tiempo de evolución del infarto, el calibre del vaso, el riesgo de desplazamiento del trombo y las preferencias del hemodinamista. En general, se empleó en caso de persistencia de la oclusión completa tras la progresión de la guía de angioplastia, y en presencia de alta carga trombótica al inicio o durante el procedimiento. Se registró la cantidad de contenido aspirado definida subjetivamente por el operador como abundante o escaso.

El diámetro y longitud de los vasos se estimaron por angiografía cuantitativa. Se realizó implante directo del stent siempre que la anatomía y la visualización del vaso lo permitieron. Para la predilatación se utilizaron balones distensibles con una relación balón-arteria de 0.7-0.8:1.0.

Se utilizó stents farmacoactivos en casos seleccionados con riesgo de reestenosis y en los que se anticipó un adecuado cumplimiento terapéutico. Dado el marco temporal se emplearon stents farmacoactivos de 1ª y 2ª generación. Todos los stents convencionales empleados fueron de cromo-cobalto.

El implante se realizó a ≥ 12 atmósferas durante ≥ 15 segundos, utilizándose inflados más breves en caso de mala tolerancia hemodinámica o de stents en tronco común. La longitud del stent fue igual o superior al del balón de predilatación. La postdilatación se realizó con balones no distensibles

de longitud inferior al stent, con una relación balón-stent de 1.0-1.2:1.0 y empleando ≥ 18 atmósferas.

El éxito de la intervención, y la determinación de los parámetros de perfusión y de la carga trombótica se comprobaron en un mínimo de 2 proyecciones ortogonales. La metodología de análisis de la CT y de los parámetros de reperfusión se expone más adelante.

Tras la AP se completó el estudio diagnóstico realizándose el resto de coronariografías, estudio hemodinámico y ventriculografía izquierda. Se realizó una angiografía femoral previa al implante del dispositivo hemostático.

III.2.c. Procedimiento de registro de datos y seguimiento.

Tras la aprobación del protocolo por el Comité Ético de Investigación Clínica local se registraron todos los infartos tratados con AP en nuestro centro, utilizando un cuaderno de recogida de datos y una base de datos diseñados específicamente para este estudio.

Todos los participantes autorizaron su participación mediante la firma del consentimiento informado. La firma se realizó sin interferir ni demorar el cuidado del IAMEST, obteniéndose del paciente durante la preparación de la

sala de hemodinámica o tras la AP, o de un responsable legal durante la realización del procedimiento.

El cardiólogo de guardia entregó el consentimiento informado y recogió los tiempos de inicio de los síntomas, de llegada al hospital, de aviso a cardiología y de restauración del flujo. El resto de datos fue recogido por el investigador durante el mismo día o el siguiente día hábil.

El seguimiento fue confirmado en todos los casos de forma presencial o por vía telefónica. La duración del tratamiento antiplaquetario se obtuvo de la historia clínica. La adjudicación de la causa de muerte se realizó por consenso con su cardiólogo responsable. Únicamente se consideraron válidos los seguimientos con información completa de los eventos clínicos mayores. Se estimaron pérdidas de seguimiento los pacientes que no respondieron a un mínimo de 3 llamadas telefónicas realizadas en momentos distintos, o aquellos en los que la información de los eventos fue incompleta.

III.2.d. Valoración angiográfica de la carga trombótica.

Las angiografías fueron interpretadas por 2 cardiólogos intervencionistas con amplia experiencia en AP. La interpretación se realizó de forma diferida del procedimiento, y sin conocimiento del resto de la información clínica.

La primera mitad de los estudios fueron valorados de forma independiente por ambos observadores, para estudiar la variabilidad interobservador en el análisis de la CT. El resto de estudios fue interpretado por un único observador.

Se grabaron las siguientes cine-angiografías por protocolo: basales, tras el paso de la guía de angioplastia, tras la utilización de cada uno de los dispositivos (tromboaspirador, balón de angioplastia, stents) y finales.

La CT se analizó en la primera proyección ortogonal libre de superposición o acortamiento del segmento de interés, que permitió la medición adecuada de la longitud del trombo. Esta secuencia correspondió habitualmente a una proyección craneal para la descendente anterior (DA) media, ramas diagonales, y ramas de la coronaria derecha (CD); caudal para tronco común (TCI), descendente anterior proximal, y circunfleja (Cx); y una proyección oblicua anterior izquierda para la coronaria derecha.

El procedimiento de gradación de CT se realizó según el sistema de Rotterdam (Sianos, 2007). En los pacientes en los que se realizó tromboaspiración antes de poder evaluar la CT angiográfica, ésta fue definida por la cantidad de material trombótico aspirado, incluyéndose en el grupo G4 a aquellos en los que se aspiró contenido trombótico abundante.

III.2.e. Parámetros de reperfusión y seriación enzimática.

Los parámetros de reperfusión se valoraron tras la administración de nitroglicerina intracoronaria (200-400 µg), excepto en los casos de inestabilidad hemodinámica. Las grabaciones se realizaron a velocidad de 12.5 imágenes/s. Se recogieron parámetros de flujo epicárdico (flujo TIMI inicial y final) y de perfusión miocárdica (tatuaje miocárdico o Blush). Para el estudio del Blush se emplearon secuencias largas, hasta la fase venosa. También se registraron la presencia y tipo de complicaciones angiográficas durante el procedimiento.

Se tomaron determinaciones de las concentraciones de troponina I (Tn I) y de CPK total a intervalos de 6 horas hasta llegar al nivel máximo. Posteriormente se hicieron determinaciones diarias hasta el alta hospitalaria, realizándose determinaciones adicionales en caso de aparición de nueva sintomatología.

III.3. ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo del estudio cumple con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Todos los pacientes autorizaron a su participación mediante la firma del consentimiento informado.

Al tratarse de un estudio observacional, no se realizó ninguna técnica o intervención experimental o aleatorizada. Todos los procedimientos se aplicaron a criterio de los médicos responsables, siguiendo los protocolos locales y las guías de práctica clínica.

Los participantes fueron identificados con un número de protocolo que fue de 1 a 504, y el tratamiento de los datos se llevó a cabo con las medidas de seguridad establecidas en la Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal.

III.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

III.4.a. Previo: Cálculo del tamaño de la muestra.

Para el cálculo del tamaño muestral empleamos una combinación de datos propios y de otros grupos publicados en la literatura. Los datos empleados fueron:

- Incidencia estimada de alta carga trombótica en el IAMEST: Oscila entre el 30-72% según el sistema de gradación, el tratamiento empleado y otras características basales de las poblaciones. Hemos empleado el valor de 50%, asumiendo menor número que en series donde el G5 se ha considerado de alta CT, y mayor que en la serie de Rotterdam donde un porcentaje de los pacientes habían recibido FL previa.

- Proporción de pacientes que sufren el evento combinado (muerte, reinfarto o nueva revascularización del vaso tratado): La incidencia del evento combinado fue del 18.1% a 2 años en el registro de Rotterdam, y del 18.4% en el estudio TAPAS (Vlaar, 2008). En nuestro medio, la incidencia de muerte o reingreso por SCA tras un IAMEST es del 13.6% a 6 meses. Tomando en consideración los anteriores datos esperamos una proporción de eventos del 20% en el grupo de alta CT y del 10% en el de baja CT, durante un seguimiento mínimo de 1 año (Sianos, 2007; Svilaas, 2008; Ferreira-González, 2008; Salido, 2008)

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se calculó que una muestra de 201 sujetos por grupo permitiría detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones, que para el grupo de alta CT sería del 20% y para el grupo de baja CT del 10%. Se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento del 3%. El cálculo se realizó con el software estadístico MedCalc.

III.4.b. Posterior: Análisis de resultados.

Las variables categóricas se describen en valor absoluto y relativo, y se compararon mediante el test de la χ^2 , o el test exacto de Fisher cuando la frecuencia esperada en alguna de las celdas fue inferior a 5.

La distribución de las variables continuas se evaluó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y la estimación visual de los histogramas. En caso de distribución no normal, las variables cuantitativas se describen mediante la mediana y el rango intercuartílico (RIC) y se empleó la U de Mann-Whitney para las comparaciones. Las variables cuantitativas con una distribución asimilable a una distribución normal se describen como media y desviación estándar y se compararon con la prueba t de Student para muestras independientes.

La tasa acumulada de eventos se estimó con el método de Kaplan-Meier que utiliza el concepto de probabilidad condicionada, calculando la probabilidad de que, habiendo llegado sin el evento al final del intervalo de tiempo “K”, no ocurra el evento en el intervalo “K+1”. El producto de estas probabilidades condicionadas sucesivas de cada intervalo, proporciona las tasas acumuladas del evento combinado, desde el comienzo del estudio hasta el final de cada uno de los intervalos. La comparación de curvas de supervivencia se realizó con el test log-rank.

Se consideraron “casos censurados” para el análisis del evento combinado aquellos pacientes en las que a la fecha de cierre del estudio o bien no se había observado un evento o se habían perdido durante el seguimiento. Para las pérdidas al seguimiento se tomó como referencia la fecha de la última visita.

Se planteó un modelo de regresión de Cox con un objetivo estimativo para estimar la asociación de la alta CT con el evento combinado. En el modelo se incluyeron las variables edad, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ≤ 40 , enfermedad multivazo, TIMI final 0/1 y creatinina al ingreso, para evaluar si debían quedarse en el modelo como factores de confusión. Se evaluó con pruebas de significación la interacción entre CT y TIMI final 0/1. Se estableció como criterio para evaluar la confusión que la variación del estimador del efecto fuese $>10\%$.

Además, se elaboró un modelo de regresión logística para determinar la asociación de la alta CT con la aparición de complicación trombotica angiográfica en todos los pacientes tratados con intervencionismo. En él se incluyeron las variables asociadas de forma univariable con un nivel de significación $p < 0.10$: evolución >6 horas, enfermedad multivazo, predilatación, alta carga trombotica angiográfica.

Se realizó un estudio de concordancia interobservador en la clasificación de la CT, calculándose el coeficiente kappa junto a su intervalo de confianza al 95% mediante técnicas jackknife. Para la interpretación de la concordancia se empleó la clasificación de Landis y Koch (Landis, 1977).

Todos los test estadísticos realizados fueron bilaterales. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$. Los cálculos se realizaron utilizando el paquete estadístico SPSS 15.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, EEUU).

III.5. DEFINICIÓN DE VARIABLES

La prevalencia de los factores de riesgo, insuficiencia renal crónica y antecedentes isquémicos fueron recogidos según la existencia del diagnóstico en la presentación clínica.

El tiempo puerta-flujo se definió como el tiempo transcurrido entre la presentación clínica y la documentación de un flujo TIMI 2/3 bien en la angiografía basal, tras el paso de la guía o de cualquier dispositivo de intervencionismo.

La fracción de eyección fue obtenida por ventriculografía o ecocardiografía en las primeras 24 horas.

Se consideró tratamiento de bifurcación coronaria aquella que englobase 2 ó más ramas de >1.5 milímetros de diámetro, con estenosis $>50\%$ de una o ambas ramas.

La CT angiográfica definitiva se clasificó en 5 grados según la escala de Rotterdam. El flujo epicárdico previo y posterior al intervencionismo se clasificó en 4 grados según la escala TIMI. La perfusión microvascular se analizó tras el intervencionismo en pacientes con flujo TIMI 2 ó 3, según la escala de Blush.

El FNR se definió como la interrupción transitoria o persistente del flujo coronario (TIMI 0/1) previamente restaurado, que precisase intervención mecánica o farmacológica, y en la que no se demostrase obstrucción mecánica responsable. La embolización distal se definió como la disminución o interrupción del flujo de una rama distal por embolización macrovascular evidente en angiografía.

Los grados de insuficiencia cardiaca se establecieron según la clasificación de Killip-Kimball. El shock cardiogénico se diagnosticó en presencia de una tensión arterial sistólica inferior a 90 mmHg durante más de 30 minutos, o necesidad de drogas vasoactivas para mantener una tensión arterial sistólica superior a 90 mmHg, en asociación a signos de congestión pulmonar e hipoperfusión periférica (Killip, 1967; Thiele, 2012).

El fracaso renal agudo se definió como el incremento del valor absoluto de creatinina $\geq 0,5$ mg/dl o el deterioro del filtrado glomerular en $\geq 25\%$ respecto a los valores basales a la llegada del paciente o tras la estabilización de la función renal. En caso de desconocimiento de los valores basales se definió en

presencia de una creatinina $\geq 1,5$ mg/dl o un filtrado glomerular <60 mL/min en asociación a una clase Killip mayor o igual a II. La nefropatía por contraste se diagnosticó cuando el fracaso renal se produjo en las 24-48 h siguientes al procedimiento y en ausencia de otra causa evidente de deterioro de función renal (Morcos, 2004).

Se diagnosticó infarto de ventrículo derecho cuando coexistieron signos y síntomas característicos junto con alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas compatibles (Lopez-Sendon, 1985).

Se definió isquemia recurrente durante la hospitalización a aquella que precisó un nuevo intervencionismo.

Las complicaciones hemorrágicas se clasificaron según los criterios del estudio Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) en: Sangrado mayor, cualquier hemorragia intracraneal o sangrado que ocasione deterioro hemodinámico y requiera una intervención; sangrado moderado, sangrado que requiere transfusión pero no produce deterioro hemodinámico; sangrado leve, sangrado que no cumple los criterios ni de mayor ni de moderado (GUSTO, 1993).

El parámetro de valoración principal fue el evento combinado de muerte, reinfarto o nueva revascularización del vaso tratado. La causa de muerte se consideró cardíaca excepto cuando hubo una causa extracardiaca evidente.

Se definió reinfarto a la detección de una elevación y/o descenso típico de troponina cardíaca, en asociación con síntomas, cambios electrocardiográficos de nueva aparición, o evidencia de isquemia en curso por técnicas de imagen.

La nueva revascularización del vaso tratado incluyó la revascularización por cualquier medio de cualquier lesión de novo, reestenosis o trombosis de la arteria responsable del infarto, siempre guiada por isquemia. La trombosis definitiva del stent se clasificó según los criterios del Academic Research Consortium (Cutlip, 2007).

IV. RESULTADOS

IV.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

De los 504 pacientes en los que se indicó cateterismo urgente se excluyó a 24 por diagnóstico definitivo distinto al de infarto de miocardio con elevación del segmento ST: miocarditis/pericarditis (5 casos), vasoespasmo (5 casos), síndrome de Tako-Tsubo (4 casos), infarto antiguo (2 casos), tromboembolismo pulmonar masivo (2 casos), coartación aórtica (1 caso), miocardiopatía hipertrófica (1 caso), metástasis cardíaca (1 caso), taquicardia ventricular (1 caso), edema agudo de pulmón (1 caso), Milking de DA (1 caso).

Entre los restantes 480 pacientes con infarto agudo de miocardio, en 23 pacientes (4.8%) la CT no fue valorable por un motivo técnico (acortamiento del segmento coronario, opacificación insuficiente, resolución subóptima o ausencia de imágenes adecuadas para su interpretación). En 22 pacientes (4.6%) no se pudo definir la CT por no obtenerse flujo anterógrado a la lesión en ningún momento del procedimiento (grado definitivo G5).

La población de estudio fueron 435 pacientes tratados con AP en los que se pudo clasificar adecuadamente la CT en grupos de alta o baja CT. Se registraron 11 pérdidas de seguimiento tras el alta hospitalaria (2.5%), tratándose 8 de ellas de pacientes con residencia en el extranjero.

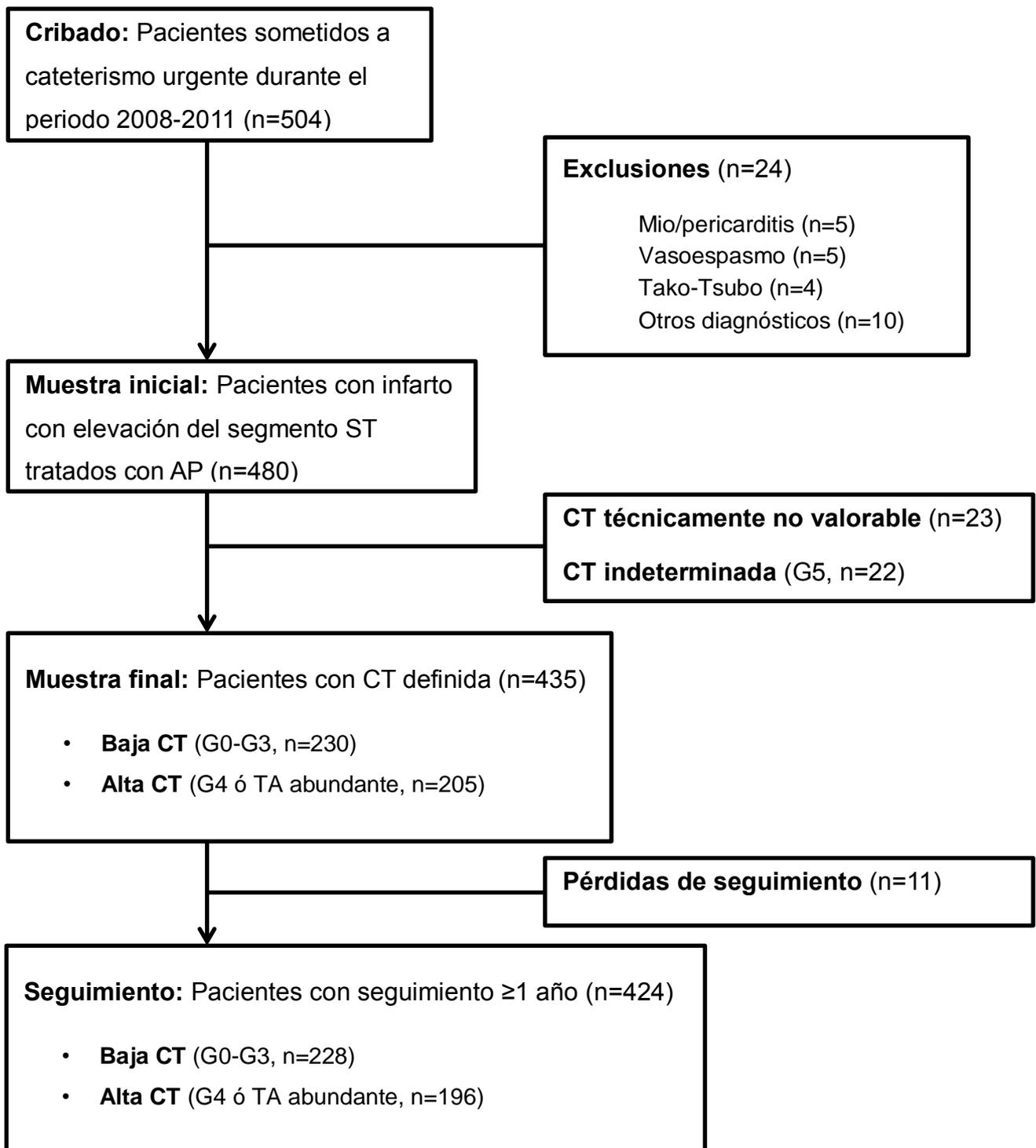


Figura 4. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio

IV.1.a. Grupos de carga trombótica.

En las inyecciones iniciales se apreció flujo anterógrado a la lesión (TIMI 1 a 3) en 90 pacientes. En estos casos se pudo graduar la CT en G0 a G4. Tres de éstos pacientes con grado G1 angiográfico se reclasificaron al grupo de alta CT por obtenerse abundante material en la aspiración de trombo.

Los 367 pacientes restantes se presentaron con flujo TIMI 0 en la arteria responsable, por lo que les fue asignado un valor G5 provisional. Este valor fue reclasificado a un grado G1 a G4 al restablecerse suficiente flujo anterógrado mediante la progresión de una guía de angioplastia, un balón o un sistema aspirador de trombo. Los pacientes con tromboaspiración de abundante contenido trombótico fueron incluidos en el grupo de alta CT.

En 22 pacientes no se obtuvo flujo TIMI mayor a 0 en ningún momento del procedimiento, por lo que mantuvieron la clasificación G5 definitiva.

La distribución final por grupos de CT fue de 230 pacientes en el grupo de baja CT (grados G0 a G3), y 205 pacientes en el grupo de alta CT (grado G4 y/o tromboaspiración abundante).

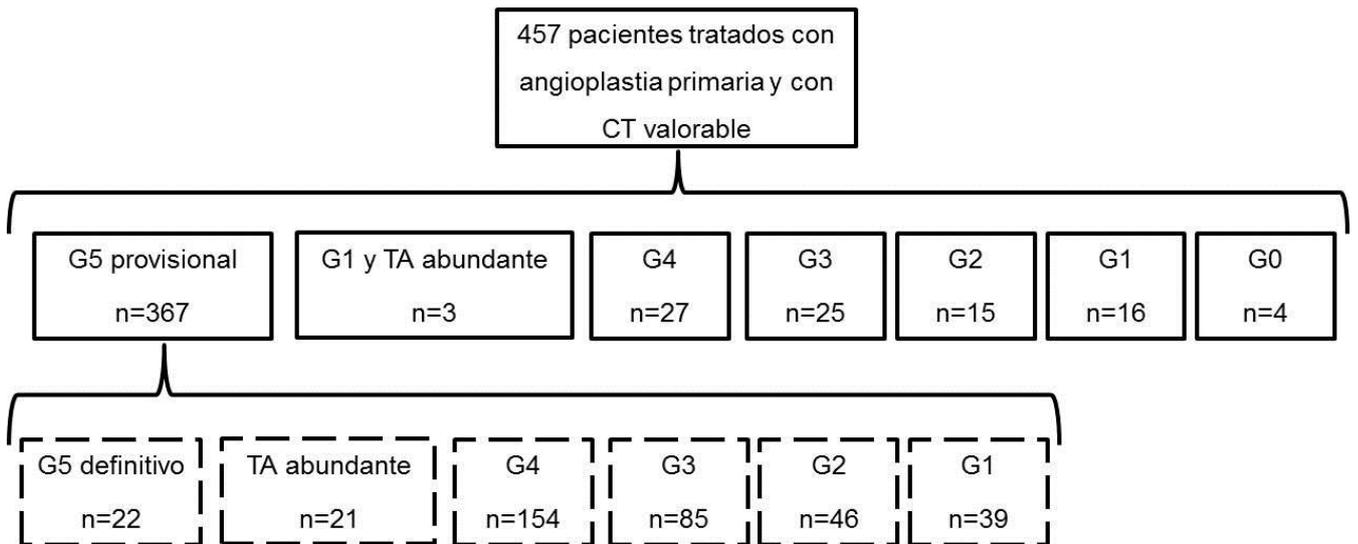


Figura 5. Distribución de la población según grados de carga trombótica.



Figura 6. Ejemplo de alta carga trombótica por aspirado de abundante material trombótico.

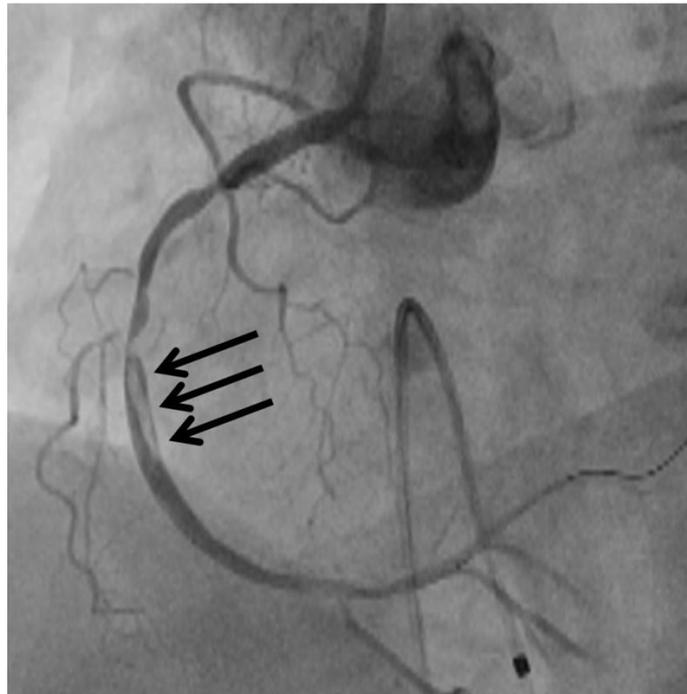
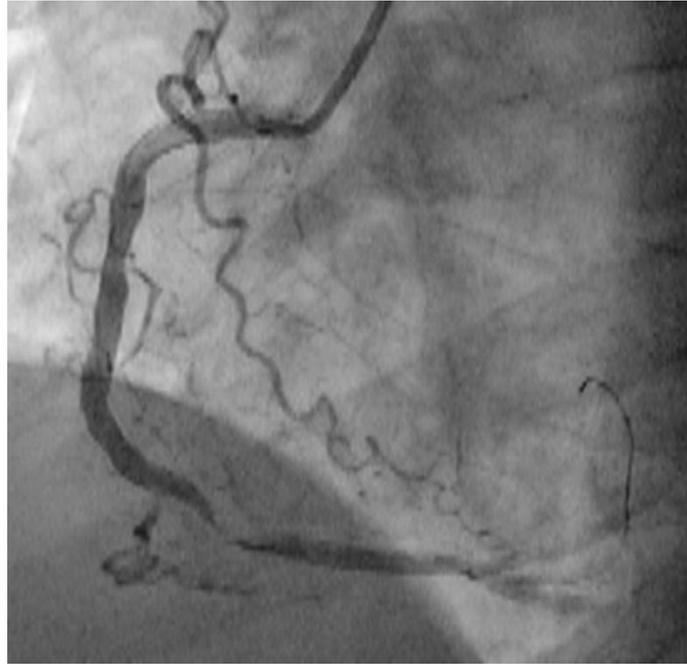


Figura 7. Ejemplos de pacientes con baja y alta carga trombótica tras la repermeabilización del vaso con la guía de angioplastia. La figura superior corresponde a un G2 y la inferior a un G4. Las flechas señalan el trombo coronario de longitud mayor al doble del diámetro de referencia en el paciente con alta carga trombótica.

IV.1.b. Características clínicas de la población.

Hubo un predominio de varones, con una edad media de 64 ± 13 años. Los factores de riesgo más prevalentes fueron tabaquismo e hipertensión arterial. El 10% presentaba antecedentes isquémicos, y el 20% seguía tratamiento anticoagulante o antiagregante crónico. La mayoría de los infartos fueron de localización no anterior y se presentaron en las primeras 6 horas de evolución. La incidencia de insuficiencia cardiaca grave al diagnóstico fue inferior al 10%.

En el análisis por grupos de CT, destacó una tendencia a mayor prevalencia de diabetes en el grupo de baja CT. No se identificaron otras diferencias relevantes en la presentación clínica entre los grupos.

Variable	Población total (n=435)	Baja CT (n=230)	Alta CT (n=205)	p
Edad (años)	64.0±13.4	64.6±12.7	63.3±14.2	0.314
Sexo varón	324 (74.5%)	168 (73.0%)	156 (76.1%)	0.466
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27.3±4.1	27.2±3.9	27.5±4.2	0.540
Hipertensión arterial	225 (51.8%)	113 (49.1%)	112 (54.9%)	0.230
Diabetes mellitus	79 (18.2%)	49 (21.3%)	30 (14.6%)	0.072
Dislipemia	185 (42.5%)	103 (44.8%)	82 (40.0%)	0.314
Tabaquismo	236 (54.9%)	128 (56.1%)	108 (53.5%)	0.578
Antecedentes familiares	82 (20.5%)	43 (20.1%)	39 (21.0%)	0.829
Consumo previo de cocaína	17 (4.2%)	6 (2.8%)	11 (5.8%)	0.141
Insuficiencia renal crónica	36 (8.6%)	20 (9.0%)	16 (8.2%)	0.748
Infarto previo	38 (8.8%)	19 (8.3%)	19 (9.3%)	0.699
intervencionismo coronario previo	27 (6.2%)	14 (6.1%)	13 (6.3%)	0.913
Bypass previo	7 (1.6%)	3 (1.3%)	4 (2.0%)	0.592
Cualquier antecedente isquémico	46 (10.6%)	25 (10.9%)	21 (10.2%)	0.832
Tratamiento antitrombótico previo	93 (21.5%)	55 (23.9%)	38 (18.8%)	0.198
Localización anterior	145 (33.3%)	78 (33.9%)	67 (32.7%)	0.786
Clase Killip III ó IV	33 (7.7%)	19 (8.4%)	14 (6.9%)	0.557
FEVI (%)	57.9±13.6	58.5±14.1	57.3±13.0	0.398
FEVI<40%	45 (10.9%)	30 (13.8%)	21 (10.8%)	0.356
Tiempo evolución de síntomas (min)	130 (75-219)	124 (74-235)	137 (80-210)	0.514
Evolución > 6 horas	61 (15.0%)	33 (15.2%)	28 (14.7%)	0.877
Tiempo puerta-flujo (min)	85 (60-114)	85 (65-116)	85 (60-113)	0.625
Elevación del ST máxima (mm)	2.5 (1.5-4.0)	2.0 (1.5-3.5)	2.5 (1.5-4.0)	0.020

Tabla 10. Características basales y presentación clínica de los pacientes

IV.1.c. Hallazgos angiográficos y tratamiento intervencionista.

La arteria culpable fue la CD en la mitad de los pacientes, seguida de la DA en un tercio de los casos. En casi el 15% la lesión se situó en una bifurcación, y el 45% de los pacientes presentó enfermedad multivaso.

El 90% de los pacientes fueron tratados mediante el implante de uno o dos stents coronarios, realizándose implante directo la mitad y postdilatación a alta presión en el 42%. Únicamente un tercio recibió stents farmacoactivos, la mayoría de los cuales fueron de segunda generación (everolimus o biolimus).

En general se empleó dosis de carga de 600 mg de clopidogrel, un porcentaje alto de los casos recibió abciximab y en una quinta parte se realizó tromboaspiración.

En grupo de alta CT destacó una frecuencia significativamente superior de implante sin predilatación y de uso de terapias adyuvantes.

Variable	Población total (n=435)	Baja CT (n=230)	Alta CT (n=205)	p
Arteria responsable				0.033
TCI	4 (0.9%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	
DA o sus ramas	143 (32.9%)	77 (33.5%)	66 (32.2%)	
Cx o sus ramas	69 (15.9%)	46 (20.0%)	23 (11.2%)	
CD o sus ramas	217 (49.9%)	104 (45.2%)	113 (55.1%)	
Safena	2 (0.5%)	0 (0%)	2 (1.0%)	
Bifurcación	63 (14.8%)	35 (15.6%)	28 (13.9%)	0.622
Enfermedad multivaso	197 (45.3%)	112 (48.7%)	85 (41.5%)	0.130
Vaso fino (≤ 2.5 mm)	72 (17.9%)	54 (25.4%)	18 (9.5%)	<0.001
TIMI inicial 0/1	373 (85.7%)	184 (80.0%)	189 (92.2%)	<0.001
Implante de stent	402 (92.6%)	213 (93%)	189 (92.2%)	0.745
Stent farmacoactivo (%)	132 (32.9%)	74 (34.9%)	58 (30.7%)	0.37
SFA 1º generación	51 (12.7%)	27 (12.7%)	24 (12.7%)	
SFA 2º generación	81 (20.2%)	47 (22.2%)	34 (18.0%)	
>2 stents	9 (2.2%)	3 (1.4%)	6 (3.2%)	0.316
Longitud total stents(mm)	25 (19-31)	24 (19-30)	25 (20-33)	0.012
Implante directo	192 (47.9%)	92 (43.2%)	100 (53.2%)	0.045
Postdilatación >16 atm	145 (42.5%)	75(40.8%)	70 (44.6%)	0.476
Clopidogrel 600 mg	366 (91%)	181 (87.0%)	185 (95.4%)	0.003
Abciximab	205 (48.1%)	81 (35.8%)	124 (62.0%)	<0.001
Tromboaspiración	75 (17.6%)	6 (2.7%)	69 (34.3%)	<0.001

Tabla 11. Hallazgos angiográficos y tratamiento intervencionista

IV.1.d. Resultados del intervencionismo. Parámetros de reperfusión y tamaño del infarto.

Se logró un flujo TIMI 3, un Blush 2/3 y una resolución parcial o completa del segmento ST en la mayoría de los pacientes. Una quinta parte presentó alguna complicación durante el procedimiento (embolización distal o FNR).

El grupo de alta CT presentó una incidencia significativamente superior de complicaciones angiográficas, peores parámetros de reperfusión, y mayor tamaño del infarto.

Variable	Población total (n=435)	Baja CT (n=230)	Alta CT (n=205)	p
TIMI 3	327 (76.0%)	180 (78.6%)	147 (73.1%)	0.185
Blush 2/3*	341 (84.4%)	192 (87.7%)	149 (80.5%)	0.049
Complicación trombótica	84 (19.7%)	31 (13.7%)	53 (26.6%)	0.001
Resolución ST				0.527
>70%	181 (47.8%)	98 (48.8%)	83 (46.6%)	
30-70%	141 (37.2%)	70 (34.8%)	71 (39.9%)	
<30%	57 (15.0%)	33 (16.4%)	24 (13.5%)	
Troponina I máxima (ng/ml)	61 (24-115)	50 (20-101)	74 (30-128)	0.015
Tiempo a Tn I máxima (hrs)	9 (6-12)	8.5 (6-12)	9 (6-12)	0.687
CPK total máxima (U/L)	1953 (1008-3204)	1798 (886-2918)	2143 (1073-3477)	0.055
Tiempo a CPK máxima (hrs)	8 (5-11)	8 (5-10.5)	8 (5-12)	0.920
Pico enzimático > 12 horas	55 (21.6)	31 (22.8)	24 (20.2)	0.611

Tabla 12. Resultados del intervencionismo y tamaño del infarto.

*En pacientes con TIMI final 2/3.

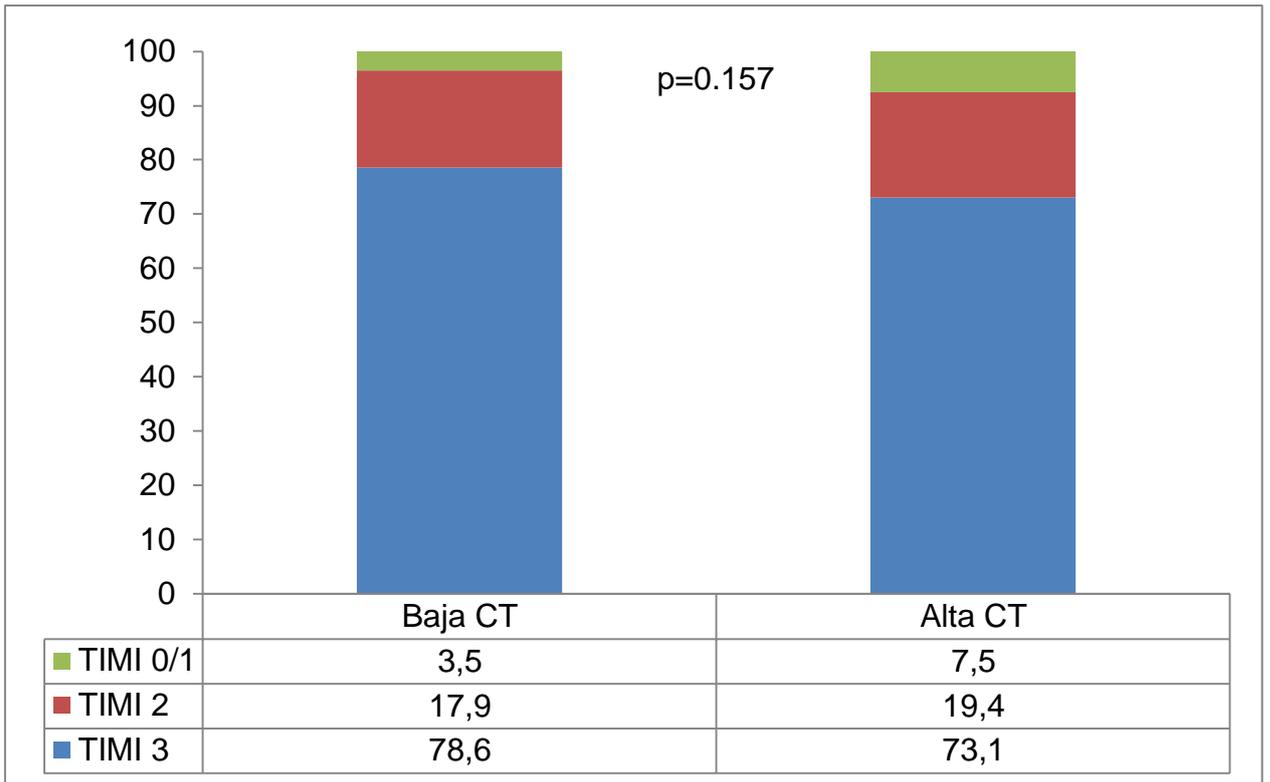


Figura 8. Resultados de flujo epicárdico según grupos de carga trombótica

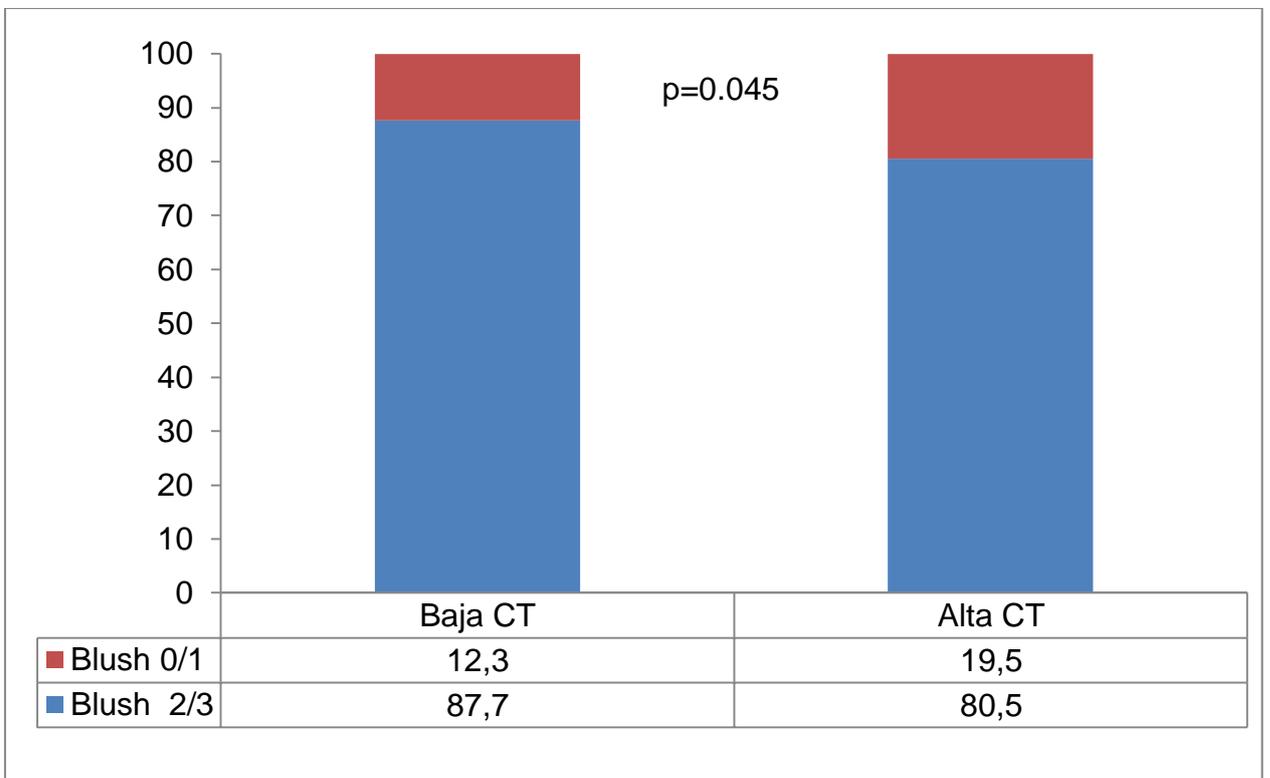


Figura 9. Resultados de perfusión según grupos de carga trombótica

(excluidos los pacientes con TIMI final 0/1).

IV.1.e. Curso hospitalario y tratamientos al alta.

No se identificaron diferencias en las complicaciones durante el ingreso, en las terapias de soporte ni en el tratamiento médico recibido en cada grupo.

Cuarenta y ocho pacientes (11%) sufrieron shock cardiogénico, que fue la primera causa de muerte durante la hospitalización. Quince fueron secundarios a infarto de ventrículo derecho y siete a complicación mecánica.

Un tercio sufrió una arritmia sostenida, siendo las más frecuentes la fibrilación auricular, el bloqueo aurículo-ventricular de 2º/3º grado, y la TV/FV primaria, con frecuencias del 10 al 15% cada una de ellas.

La isquemia recurrente fue infrecuente, y sólo siete pacientes precisaron un nuevo intervencionismo durante el ingreso.

La incidencia de complicaciones vasculares fue del 1.8%, con siete pseudoaneurismas femorales y un sangrado externo que precisó reparación quirúrgica. Adicionalmente hubo un shock hipovolémico secundario a sangrado por mioma uterino, y 11 hemorragias moderadas de foco digestivo (6 casos), urológico (4 casos) o de partes blandas (1 caso).

Otras complicaciones fueron nefropatía por contraste (19 casos), ACV o embolia sistémica (7 casos), pericarditis (9 casos), trombo mural (6 casos) y trombopenia severa (3 casos).

La mayoría de los pacientes recibió tratamiento con doble antiagregación, estatina, betabloqueante e inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonista de los receptores de la angiotensina-II (ARA-II). Además, la mitad de los casos con disfunción ventricular moderada o severa recibieron un antagonista de aldosterona. El 79% completó más de 12 meses de doble antiagregación.

Variable	Población total (n=435)	Baja CT (n=230)	Alta CT (n=205)	P
Empeoramiento clase Killip	69 (16.2%)	34 (15.2%)	35 (17.3%)	0.548
Complicaciones				
Isquemia recurrente	7 (1.7%)	3 (1.4%)	4 (2.0%)	0.713
Arrítmicas	128 (30.1%)	65 (29.1%)	63 (31.2%)	0.647
Mecánicas	7 (1.7%)	5 (2.3%)	2 (1.0%)	0.453
Infarto de VD	40 (9.5%)	16 (7.2%)	24 (12.0%)	0.096
Hemorrágica o vascular	20 (4.8%)	8 (3.7%)	12 (6.1%)	0.251
Fracaso renal agudo	75 (18.1%)	33 (15.2%)	42 (21.5%)	0.107
Tratamiento de soporte				
Intubación orotraqueal	36 (8.6%)	21 (9.4%)	15 (7.6%)	0.510
Balón de contrapulsación	20 (4.8%)	10 (4.5%)	10 (5.1%)	0.776
Implante de marcapasos	44 (10.5%)	22 (9.9%)	22 (11.2%)	0.664
Tratamiento farmacológico				
AAS	367 (98.9%)	190 (99.0%)	177 (98.9%)	0.944
Inhibidor P2Y12	357 (96.2%)	187 (97.4%)	170 (95.0%)	0.221
Anticoagulación oral	28 (7.5%)	13 (6.8%)	15 (8.4%)	0.558
Betabloqueante	315 (84.9%)	161 (83.9%)	154 (86.0%)	0.558
Estatina	357 (96.2%)	187 (97.4%)	170 (95.0%)	0.221
IECA ó ARA-II	326 (87.9%)	170 (88.5%)	156 (87.2%)	0.682
Antagonista aldosterona	50 (13.5%)	20 (10.4%)	30 (16.8%)	0.074

Tabla 13. Complicaciones durante el ingreso y tratamientos recibidos.

IV.1.f. Eventos clínicos.

Se obtuvo información completa del seguimiento en 424 pacientes (97.5%). La duración media de seguimiento fue de 19 ± 5 meses, similar en ambos grupos.

Los gráficos muestran los eventos adversos en la población total y en los grupos de baja y alta CT, a los 30 días, al año y al finalizar el seguimiento. Se registraron unas tasas bajas de eventos, con una mortalidad por cualquier causa inferior al 10% y unas incidencias acumuladas de reinfarto y necesidad de nueva intervención inferiores al 5% durante un seguimiento superior a 18 meses.

En cuanto a mortalidad por causa cardiovascular se encontraron tasas del 6.4%, 7.0% y 5.6% en la muestra total y en los grupos de baja y alta CT respectivamente ($p=0.562$).

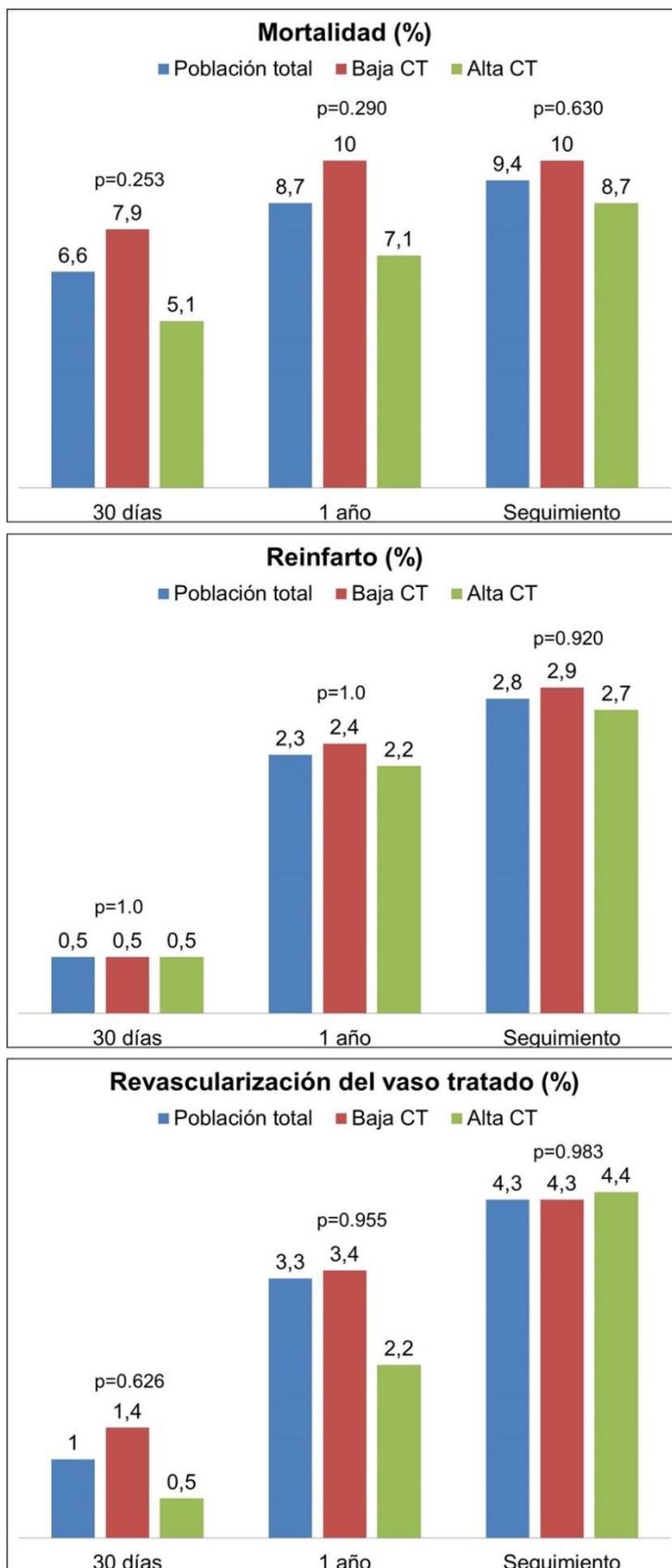


Figura 10. Eventos clínicos en la población total y en los grupos de baja y alta carga trombótica.

IV.1.g. Trombosis del stent.

Hubo cinco trombosis del stent confirmadas angiográficamente (tasa acumulada de 1.2%), apareciendo 4 de ellas en pacientes con alta CT y 1 en el grupo de baja CT (2.2% frente a 0.5%, $p=0.190$). La tabla 14 muestra las principales características clínicas y angiográficas de los pacientes con TS. La presentación fue aguda en 1 paciente, subaguda en 1 paciente y tardía en 3 casos. No se observaron trombosis del stent pasado más de 1 año del implante.

Caso	Grupo	Días	DM	FEVI	ARI	Bifurcación	Stent	Long	Abciximab	TA	TIMI final
#1	Alta CT	0	NO	77	CD	NO	SC	24	NO	SI	3
#2	Baja CT	19	SI	71	CD	NO	SFA 2ª gen	46	SI	NO	2
#3	Alta CT	71	NO	58	DA	SI	SC	14	NO	NO	3
#4	Alta CT	88	NO	41	DA	SI	SFA 1ª gen	60	NO	NO	2
#5	Alta CT	200	NO	60	CD	NO	SC	50	NO	SI	2

Tabla 14. Características clínicas y angiográficas de los pacientes con trombosis definitiva del stent. DM, diabetes mellitus; FEVI, fracción de eyección de ventrículo izquierdo; ARI, arteria responsable del infarto; Long, longitud total de stents; TA, tromboaspiración.

IV.2. VALOR PRONÓSTICO DE LA CARGA TROMBÓTICA EN LA ANGIOPLASTIA PRIMARIA

No se encontró asociación entre los grupos o grados de carga trombótica y la tasa acumulada del evento combinado (Figs. 11 y 12).

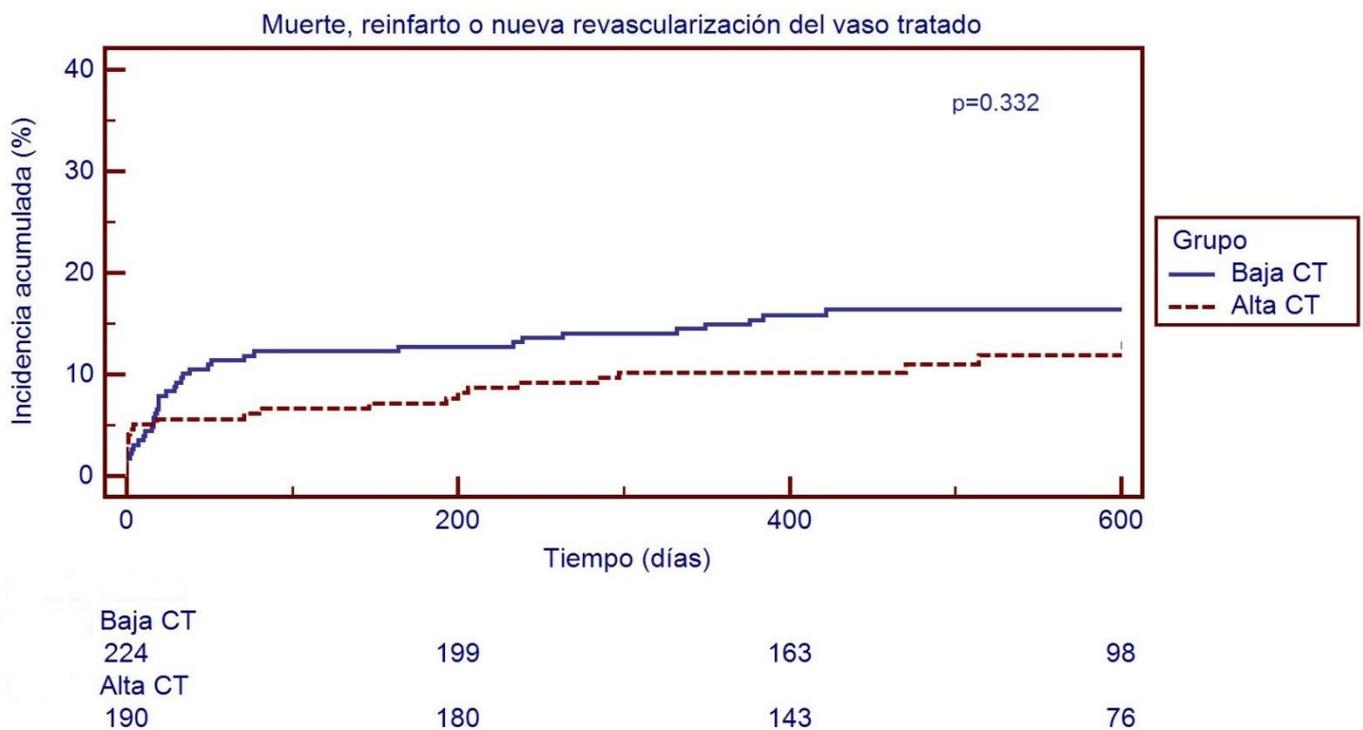
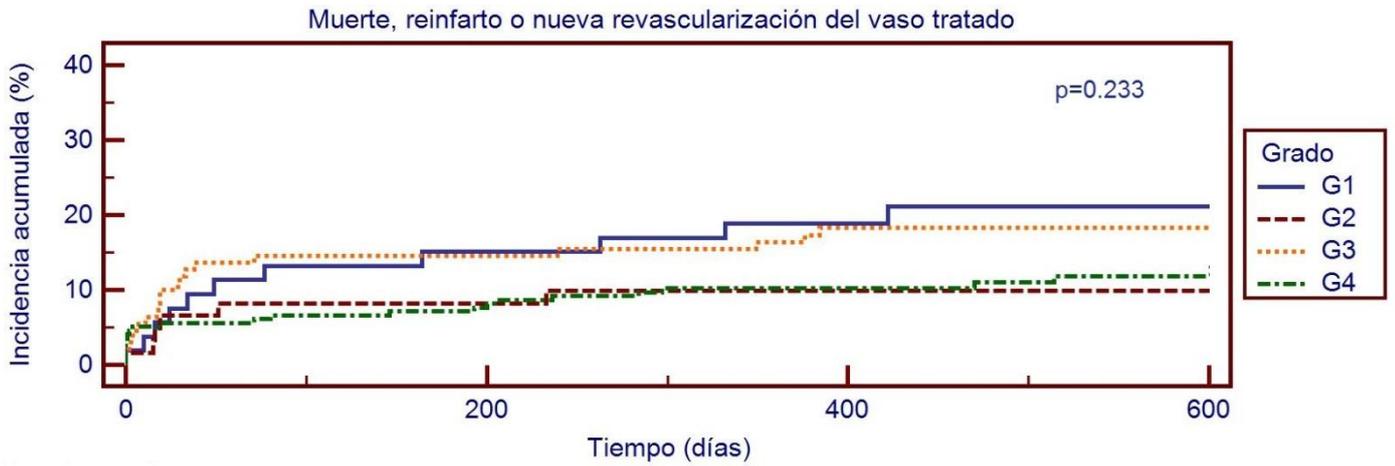


Figura 11. Incidencia del evento combinado por grupos de carga trombótica



G1			
52	45	35	20
G2			
60	56	50	32
G3			
108	94	74	44
G4			
190	180	143	76

Figura 12. Incidencia del evento combinado por grados de carga trombótica

La alta carga trombótica tampoco mostró asociación con el evento combinado tras ajustar por el flujo TIMI final y por la interacción carga trombótica-flujo TIMI final (HR ajustado 0.79, IC 95% 0.46-1.37, p=0.409). Las tablas 15 y 16 muestran las variables incluidas en los modelos inicial y final de la regresión de Cox.

	p	Exp(B)
Alta CT	,764	,911
Edad	,049	1,024
Multivaso	,010	2,296
FEVI≤40	,033	2,050
TIMI01 final	,057	2,897
Creat ingreso	,306	1,069
Alta CT*TIMI01	,287	,286

Tabla 15. Modelo inicial de regresión de Cox

	p	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
			Inferior	Superior
Alta CT	,409	,793	,457	1,375
TIMI01 final	,000	5,563	2,162	14,314
Alta CT*TIMI01	,318	,483	,116	2,013

Tabla 16. Modelo final de regresión de Cox

IV.3. PREDICTORES DE COMPLICACIONES TROMBÓTICAS

De los 480 pacientes iniciales, en 464 se realizó intervencionismo, ochenta y cinco de los cuales (18%) presentaron una complicación trombótica. Hubo 69 casos de embolización distal (15%) y 21 de FNR (5%).

No se observó asociación de estas complicaciones con factores de riesgo, localización o severidad en la presentación del infarto. El grupo con complicaciones precisó con mayor frecuencia tromboaspiración o abciximab (66% vs. 48%, $p=0.003$) y asoció peores índices de reperfusión (Blush 0/1, 29% vs. 13%, $p<0.001$; resolución ST<30%, 24% vs. 13%, $p=0.014$). En el análisis multivariable, la enfermedad multivaso, el uso de predilatación y la alta CT angiográfica (excluidos casos de alta CT por tromboaspiración) se asociaron de forma independiente a las complicaciones trombóticas.

Variable	p-univariable	OR univariable (IC 95%)	p-multivariable	OR multivariable (IC 95%)
Síntomas >6h	0.065	1.8 (0.9-3.3)	0.054	
Multivaso	0.025	1.7 (1.1-2.8)	0.021	1.9 (1.1-3.2)
Predilatación	0.014	1.9 (1.1-3.2)	0.008	2.1 (1.2-3.6)
Alta CT	0.001	2.3 (1.4-3.7)	<0.001	2.6 (1.5-4.5)

Tabla 17. Variables asociadas con la aparición de complicaciones trombóticas en el análisis univariable y multivariable.

IV.4. CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR EN LA VALORACIÓN DE LA CARGA TROMBÓTICA

La tabla 18 muestra la distribución en grupos de carga trombótica para cada observador. La proporción de pacientes clasificados en la categoría de alta CT fue del 46% para el observador 1 y del 56% para el observador 2.

		Observador 1		Total
		Baja CT	Alta CT	
Observador 2	Baja CT	73	21	94
	Alta CT	43	77	120
Total		116	98	214

Tabla 18. Distribución de pacientes por observador.

La fuerza de la concordancia para el análisis angiográfico de la CT entre ambos observadores fue moderada (k 0.41; IC 95% 0.29-0.53).

Este grado de acuerdo fue similar al alcanzado para el Blush 2/3 (k 0.43; IC 95% 0.27-0.59) e inferior del alcanzado para el TIMI 3 (k 0.72; IC 95% 0.61-0.83).

V. DISCUSIÓN

El trombo es el componente fisiopatológico más característico del infarto de miocardio. En este estudio prospectivo de pacientes tratados mediante AP sistemática, diseñado para analizar el valor pronóstico de la carga trombótica, los principales hallazgos son:

- La alta CT está presente en más del 40% de los procedimientos de angioplastia primaria.
- En una serie homogénea de AP, y con la técnica empleada en la actualidad, la alta CT no muestra un efecto pronóstico independiente en eventos clínicos a medio plazo.
- La alta CT se asocia a mayor incidencia de complicaciones angiográficas y mayor tamaño del infarto, y su determinación puede guiar el uso selectivo de fármacos y dispositivos antitrombóticos.
- La concordancia interobservador en la determinación de alta CT es moderada.

V.1. DEFINICIÓN DE ALTA CARGA TROMBÓTICA

Pese a su conocidas limitaciones, la principal herramienta en la cuantificación del trombo en AP continúa siendo la coronariografía convencional, y el principal criterio la longitud del trombo, corregida por el diámetro de referencia del vaso. Otras técnicas como la tomografía de coherencia óptica y la angiografía cuantitativa dual permiten estimaciones más precisas del volumen de trombo, pero su aplicación práctica en AP es más difícil (Aleong, 2009; Amabile, 2014).

El grupo de Rotterdam marcó un punto de inflexión en la clasificación angiográfica del trombo, al excluir los casos con oclusión completa o G5 persistente, ya que dicha oclusión hace referencia al estado del flujo y no a la cantidad de trombo. Según el sistema TIMI modificado, que es el más empleado actualmente, los pacientes con alta CT presentarían un trombo de longitud ≥ 2 veces el diámetro de referencia, al inicio o en cualquier momento del intervencionismo.

El criterio de alta CT empleado en nuestro estudio incluye, además de los pacientes con alta CT según el sistema TIMI modificado, aquellos pacientes en los que se obtuvo abundante contenido trombótico en la tromboaspiración manual (alta CT macroscópica). La inclusión de estos pacientes se explica porque la técnica de TA se realiza con frecuencia antes de obtenerse un flujo suficiente para la valoración angiográfica de la CT, y como es lógico puede influir en su cuantificación. Además, la incidencia de complicaciones y el

manejo farmacológico de los pacientes con TA abundante es habitualmente similar al de aquellos con alta CT según el criterio angiográfico.

En nuestra serie, veinticuatro pacientes fueron clasificados como alta CT por el criterio macroscópico, en 21 de ellos la TA se realizó previa a la valoración angiográfica, y en 3 se obtuvo abundante contenido a pesar de baja CT angiográfica. No hubo diferencias significativas en el tamaño del infarto ni en los resultados angiográficos según el criterio empleado, lo que apoya la conjunción de ambos criterios en la definición de alta CT en la práctica.

	Alta CT angiográfica (n=181)	Alta CT macroscópica (n=24)	p
Pico CK, mediana (RIC)	2126 (1025-3494)	2536 (1731-3069)	0.473
Pico Tnl, mediana (RIC)	65 (29-127)	94 (59-158)	0.089
TIMI final 0/1, n (%)	12 (7)	3 (15)	0.176
Complicación angiográfica, n (%)	46 (26)	7 (35)	0.372

Tabla 19. Tamaño del infarto y resultados angiográficos según el criterio de carga trombótica. Alta CT angiográfica, pacientes con G4 angiográfico independientemente del contenido aspirado.

V.2. INCIDENCIA DE ALTA CARGA TROMBÓTICA Y FACTORES ASOCIADOS

En el presente estudio encontramos una incidencia de alta CT del 47%, que es superior a la encontrada en trabajos previos con el sistema TIMI modificado.

Esta diferencia se explica por 2 motivos: primero, la diferencia en las características basales y tratamientos recibidos con anterioridad a la angiografía en los otros estudios; y segundo, la inclusión en nuestra serie de pacientes con alta CT macroscópica.

Sianos y cols. comunican una incidencia de alta CT del 28%, que probablemente infraestima la incidencia real en AP. En su serie el 10% de los pacientes habían recibido fibrinólisis, y la frecuencia inicial de arteria permeable fue del 43%, muy superior al 15-20% encontrado en las series de angioplastia no facilitada (GUSTO IIb, 1997; García, 1999). Este dato refleja el efecto de la medicación previa a la AP, y posiblemente de otros factores no identificados (inclusión de otros tipos de SCA o demoras a la intervención), que pueden infraestimar la incidencia de alta CT y exagerar su significado pronóstico.

Similares conclusiones se pueden extraer del estudio ON-TIME, en el que tras la administración de tirofiban prehospitalario la proporción de pacientes con la arteria abierta fue del 54%. En dicho estudio, asumiendo una

reclasificación a G4 de un tercio de los G5 iniciales, la incidencia de alta CT sería del 38%.

El estudio de Miranda, de menor tamaño e incluyendo tanto AP como angioplastia de rescate, encuentra una incidencia de alta CT del 38%. En este estudio la proporción de pacientes con arteria inicialmente ocluida fue similar a nuestra serie. Por último, el estudio de Vavuranakis encuentra una incidencia de alta CT del 53%, que probablemente está sobreestimada al incluir dentro de este grupo a los pacientes con flujo TIMI 0 final.

En nuestra serie no identificamos ninguna variable clínica que permitiese predecir la carga trombótica y con ello dirigir el tratamiento antitrombótico previo a la intervención.

De forma similar al estudio de Rotterdam, en nuestra cohorte de alta CT la arteria responsable fue con mayor frecuencia la coronaria derecha. Encontramos además una asociación de la alta CT con la oclusión completa inicial (TIMI 0/1), que avala la observación de menor prevalencia de alta CT en estudios con mayor proporción de arteria abierta. Finalmente, los pacientes con alta CT precisaron mayor longitud de stents para cubrir la lesión y el trombo, como puso de manifiesto el mayor rango intercuartílico en dicho grupo.

V.3. VALOR PRONÓSTICO DE LA CARGA TROMBÓTICA

Durante el seguimiento a medio plazo no encontramos asociación de la alta CT con el evento combinado de muerte, reinfarto o nueva revascularización del vaso tratado. Tampoco encontramos asociación con los eventos individuales ni con los eventos a corto plazo.

La mayoría de los estudios sobre CT han mostrado asociación con complicaciones como FNR o embolización distal, pero no han tenido potencia estadística para demostrar un efecto en los eventos clínicos. Hasta la fecha, sólo el estudio On-TIME 2 (Hermanides, 2012) y el registro de Rotterdam (Sianos, 2010) han sugerido un efecto de la alta CT sobre eventos cardíacos mayores.

Respecto al estudio On-TIME, si analizamos los pacientes con clasificación inicial G3 (n=204) y G4 (n=247), observamos que la tasa de eventos cardíacos mayores entre ambos grupos es similar (5.4% y 4.9% respectivamente). Si analizamos los eventos por separado, encontramos mayor mortalidad en el grupo G3 (2.0% frente a 0.8%), mientras que la trombosis del stent es más frecuente en el grupo G4 (4.5% frente a 2.2%). De estas cifras se deduce que el efecto negativo de la alta CT se debe fundamentalmente a mayor riesgo de trombosis del stent.

De manera similar, en el registro de Rotterdam encontramos que la alta CT se asocia a mayor número de MACE, pero la mayor diferencia de riesgos se encuentra en la trombosis del stent. En este estudio, la mortalidad acumulada fue del 12.9% en el grupo de alta CT frente al 9.4% en el de baja CT ($p=0.074$), mientras que la tasa de trombosis del stent fue del 8.2% frente al 1.3% respectivamente ($p<0.001$).

Mientras que los eventos ocurridos en el primer mes de seguimiento se explican por el peor flujo TIMI y el peor Blush obtenidos en el grupo de alta CT, los autores indican que tras excluir los casos de TS la tasa de eventos pasado el primer mes es similar en los grupos de alta y baja CT. Además, los pacientes tratados con trombectomía presentaron una tasa de eventos similar al grupo de baja CT.

Como resumen de lo anterior, la alta CT podría asociarse a mayor número de eventos a corto plazo de forma relacionada con los índices de reperfusión miocárdica, y a mayor número de eventos a largo plazo fundamentalmente a expensas de trombosis del stent.

Este argumento justifica los resultados hallados en nuestro estudio, en el que no encontramos diferencias significativas en los parámetros de reperfusión entre los grupos, probablemente debido al uso más frecuente de medidas adyuvantes en el grupo de alta CT, y a que la tasa de TS fue reducida.

La incidencia de TS definitiva en nuestra serie fue del 1.2%, frente al 3.2% del registro de Rotterdam, en el que se empleó el mismo criterio diagnóstico. En coherencia con lo observado previamente, las TS fueron más frecuentes en el grupo de alta CT (2.2% frente a 0.5%, $p=0.190$).

Pensamos que las diferencias en la incidencia de TS se deben en gran parte a las diferencias en el marco temporal de los estudios. Entre los factores concretos que justifican la baja tasa de TS en nuestra serie encontramos:

1) una elevada proporción de stents convencionales (67%) y de stents farmacoactivos de 2º generación (2/3 de todos los SFA), en contraposición al uso casi exclusivo de SFA de 1º generación en el registro holandés (90%);

2) el empleo de dosis de carga de 600 mg de clopidogrel en el 91%, y la postdilatación en el 42% de los pacientes;

3) el uso de tromboaspiración en el 34% de pacientes con alta CT, frente al de trombectomía reolítica en el 26% en el registro holandés.

En base a lo expuesto anteriormente, no negamos que la CT puede tener cierto efecto pronóstico, pero este efecto parece ser dependiente del riesgo de TS y de los parámetros de reperfusión (flujo TIMI y Blush). Por tanto, este efecto puede ser neutralizado con estrategias de reducción de TS y mediante la restauración de una adecuada perfusión con fármacos y dispositivos.

La CT tampoco fue un determinante del pronóstico en función de la edad, localización del infarto, tamaño del vaso u otras características basales.

	Baja CT	Alta CT	p
Sexo femenino (n=107)	15%	22%	0.349
Edad <75 años (n=306)	11%	7%	0.242
Diabetes mellitus (n=77)	25%	10%	0.116
Tratamiento antitrombótico previo (n=91)	19%	27%	0.336
Localización anterior (n=142)	19%	11%	0.174
Síntomas ≤6 horas (n=342)	13%	9%	0.268
Vasos ≥3 mm (n=330)	11%	11%	1.0
FEVI ≤40 (n=50)	37%	15%	0.095
Killip debut III ó IV (n=33)	42%	29%	0.424

Tabla 20. Tasa de eventos durante el seguimiento en los principales subgrupos

V.4. CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR

La concordancia interobservador fue inferior a la reportada previamente en la literatura. Pese a coincidir el 70% de las observaciones, el grado de acuerdo fue tan sólo moderado (índice kappa de 0.41). La elevada concordancia encontrada en otras series con el sistema modificado puede estar en parte justificada por el análisis retrospectivo y por consenso de las angiografías en dichos estudios.

En nuestra experiencia, la concordancia interobservador fue similar a la de otro parámetro angiográfico ya integrado en la práctica, como es el Blush miocárdico, siendo ambas inferiores a la del flujo TIMI.

La concordancia no se vio aumentada al incluir el grado G3 en el grupo de alta CT, ni al analizar la presencia de trombo evidente, englobando los grados G2 a G4. Tampoco se identificó un efecto curva de aprendizaje en la gradación de la CT.

En 61 pacientes (28%) se encontró una diferencia de gradación en 2 o más grados, sugiriendo una dificultad técnica en discriminar la interfase entre placa y trombo en aproximadamente una cuarta parte de la población como causa de la variabilidad interobservador.

V.5. UTILIDAD PRÁCTICA DE LA EVALUACIÓN ANGIOGRÁFICA DE LA CARGA TROMBÓTICA.

Englobando nuestros hallazgos con la evidencia previa, opinamos que la utilidad actual de la determinación de la carga trombótica angiográfica se centra en 2 aspectos:

- 1) periprocedimiento, en la predicción de complicaciones trombóticas y como guía para el uso eficiente de fármacos y dispositivos;
- 2) postprocedimiento, en la predicción de trombosis del stent.

La mayoría de estudios de carga trombótica han asociado a la alta CT con las complicaciones angiográficas y los resultados de la reperfusión. Además, otros registros de mayor tamaño han encontrado relación de la embolización distal y del FNR con variables subrogadas de carga trombótica (Henriques, 2002; Yip, 2002; Harrison, 2013).

En nuestro estudio, las complicaciones trombóticas aparecieron con el doble de frecuencia en el grupo de alta CT. Concretamente, se registraron FNR y embolización distal en el 6% y 22% de los pacientes con alta CT, frente al 3% y 11% de aquellos con baja CT. La alta CT fue el predictor más potente de complicaciones, y el 88% de éstas tuvieron el antecedente de predilatación o alta CT.

Esta información justificaría el uso selectivo de terapias antitrombóticas. En la actualidad sigue siendo controvertido el uso sistemático de la tromboaspiración, existiendo datos de que su eficacia estaría relacionada con la presencia angiográfica de trombo (De Luca, 2013). Respecto a los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, las guías de práctica clínica restringen su utilización “preventiva” a pacientes en los que se objetiva un trombo de gran tamaño (Steg, 2012).

Aunque la utilización selectiva de tromboaspiración es común en la práctica, no existen estudios aleatorizados que la hayan comparado con la utilización sistemática. En nuestro estudio, la incidencia de complicaciones fue relativamente baja en pacientes con baja CT (13.7%), pese a un uso muy infrecuente de tromboaspiración (2.7% de los casos). El grupo de Rotterdam reporta una incidencia aún menor en el grupo de baja CT (FNR 0.5%, embolización distal 3.5%), pese a emplear trombectomía en menos del 1% de los casos de baja CT.

La CT también puede ser un predictor de la trombosis del stent. Sianos y colaboradores encontraron que el exceso de eventos tardíos en pacientes con alta CT estaba muy relacionado con la TS. En nuestra serie observamos una diferencia numérica que, aun no alcanzando la significación estadística, es compatible con la evidencia previa (2.2% frente a 0.5%, $p=0.190$). Por tanto, pensamos que se puede considerar a la CT como un factor adicional a tener en

cuenta en la selección del tipo de stent y del tratamiento antiplaquetario a largo plazo (Biondi-Zoccai, 2011; Sabaté, 2014).

V.6. LIMITACIONES

El tipo de investigación observacional, de grupos no aleatorizados, hace que, pese al uso de técnicas de ajuste, los resultados puedan estar influenciados por variables de confusión no identificadas. No obstante, cabe reseñar que la población de este estudio fue más homogénea que en los estudios precedentes.

La investigación se desarrolló en un único centro con lo que el número de pacientes es limitado, aunque cumple con las previsiones del cálculo del tamaño muestral. A la vista de las curvas de supervivencia, no es previsible que un mayor tamaño muestral modificase los resultados del estudio respecto al parámetro de valoración principal, pero sí podría poner de manifiesto diferencias significativas en la incidencia de trombosis del stent.

El ámbito monocéntrico refuerza la validez interna, pero puede suponer alguna limitación en la extrapolación de los resultados a poblaciones con características o manejo diferentes.

Dado el marco temporal no se emplearon los nuevos fármacos antitrombóticos (ticagrelor, prasugrel, bivalirudina), y se realizó un uso selectivo de la tromboaspiración. Según los estudios previos, la tromboaspiración puede ser más eficaz en enfermos con alta CT, por lo que un uso más generalizado podría haber reducido aún más los eventos en este grupo, lo que reforzaría nuestros resultados.

El criterio de alta CT macroscópica fue subjetivo, basado en el informe del operador, pero como se ha visto el manejo intervencionista y los resultados de perfusión y tamaño del infarto no difirieron de los pacientes con alta CT según el criterio angiográfico. No se realizó una escala continua de la relación entre longitud del trombo y diámetro de referencia, ya que el valor estaría sobreestimado en vasos finos.

Por último, como se ha comentado previamente la concordancia interobservador fue de grado moderado.

VI. CONCLUSIONES

En este estudio prospectivo de pacientes consecutivos tratados homogéneamente mediante AP, hemos observado que:

- En una población con baja incidencia de trombosis del stent, la alta carga trombótica no se asocia a una incidencia aumentada de eventos cardiacos adversos (muerte, reinfarto o necesidad de nueva revascularización) durante un seguimiento medio de 19 meses.
- Las complicaciones trombóticas (embolización distal y fenómeno de no reflujo) se observan en el 18% de los procedimientos de AP. La carga trombótica es un predictor independiente de estas complicaciones, con un Odds Ratio de 2.6. La valoración de la CT puede tener un papel como guía en el uso selectivo de las terapias adyuvantes (tromboaspiración y tratamientos antitrombóticos).
- La concordancia interobservador en la valoración de la carga trombótica es de grado moderado, similar a la del blush miocárdico e inferior a la del flujo TIMI.
- La alta CT se encuentra presente en 47% de los pacientes tratados mediante AP, y no existen variables clínicas que permitan identificar precozmente a los pacientes en los que se manifiesta.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmed TA, Sorgdrager BJ, Cannegieter SC, van der Laarse A, Schalij MJ, Jukema W. Pre-infarction angina predicts thrombus burden in patients admitted for ST-segment elevation myocardial infarction. **EuroIntervention. 2012;7(12):1396-405.**
2. Aleong G, Vaqueriza D, Del Valle R, Garcia H, Hernandez R, Alfonso F, et al. Dual quantitative coronary angiography: a novel approach to quantify intracoronary thrombotic burden. **EuroIntervention. 2009;4(4):475-80.**
3. Ali A, Cox D, Dib N, Brodie B, Berman D, Gupta N, et al. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarction: 30-day results from a multicenter randomized study. **J Am Coll Cardiol. 2006;48(2):244-52.**
4. Amabile N, Hammas S, Fradi S, Souteyrand G, Veugeois A, Belle L, et al. Intra-coronary thrombus evolution during acute coronary syndrome: regression assessment by serial optical coherence tomography analyses. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2014 (en prensa).**
5. Amit G, Cafri C, Yaroslavtsev S, Fuchs S, Paltiel O, Abu-Ful A, et al. Intracoronary nitroprusside for the prevention of the no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Am Heart J 2006;152:887.e9 –14.**
6. Andreotti F, Pasceri V, Hackett DR, Davies GJ, Haider AW, Maseri A. Preinfarction angina as a predictor of more rapid coronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. **N Engl J Med. 1996;334(1):7-12.**
7. Andrés E, Cordero A, Magán P, Alegría E, León M, Luengo E, et al. Mortalidad a largo plazo y reingreso hospitalario tras infarto agudo de

- miocardio, un estudio de seguimiento de ocho años. **Rev Esp Cardiol.** **2012;65:414-20.**
8. Antmann E, Braunwald E. Infarto de miocardio con elevación del ST: anatomía patológica, fisiopatología y manifestaciones clínicas. En: Libby, Bonow, Mann, Zipes, eds. **Braunwald. Tratado de Cardiología. Volumen 2. Barcelona, España: Elsevier, 2009: 1207-1232.**
 9. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. **N Engl J Med.** **2013;368(15):1379-87.**
 10. Arós F, Heras M, Vila J, Sanz H, Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, et al. Reducción de la mortalidad precoz y a 6 meses en pacientes con IAM en el periodo 1995-2005. Datos de los registros PRIAMHO I, II y MASCARA. **Rev Esp Cardiol.** **2011;64(11):972-80.**
 11. Bangalore S, Kumar S, Poddar KL, Ramasamy S, Rha SW, Faxon DP. Meta-analysis of multivessel coronary artery revascularization versus culprit-only revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease. **Am J Cardiol.** **2011;107(9):1300-10.**
 12. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. **Eur Heart J.** **2008;29(24):2989-3001**
 13. Benito B, Masotti M, Betriu A. Avances en el tratamiento farmacológico coadyuvante en la intervención coronaria. **Rev Esp Cardiol.** **2005;58:729-43.**
 14. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Romagnoli E, Sangiorgi G, et al. Adjusted indirect comparison meta-analysis of

- prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. **Int J Cardiol. 2011;150(3):325-31.**
15. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. **Eur Heart J. 2009;30(13):1598-606.**
16. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, Cantor WJ, Piscione F, Le May MR, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. **Eur Heart J. 2010;31(17):2156-69.**
17. Carr ME Jr, Alving BM. Effect of fibrin structure on plasmin-mediated dissolution of plasma clots. **Blood Coagul Fibrinolysis. 1995;6(6):567-73.**
18. Collet JP, Park D, Lesty C, Soria J, Soria C, Montalescot G, et al. Influence of fibrin network conformation and fibrin fiber diameter on fibrinolysis speed: dynamic and structural approaches by confocal microscopy. **Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1354–1361.**
19. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. **Circulation. 2007 May 1;115(17):2344-51.**
20. Dangas GD, Caixeta A, Mehran R, Parise H, Lansky AJ, Cristea E, et al. Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. **Circulation. 2011;123(16):1745-56.**
21. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. **J Am Coll Cardiol. 2010;56(23):1897-907.**

22. Danzi GB, Sesana M, Capuano C, Mauri L, Berra Centurini P, Baglini R. Comparison in patients having primary coronary angioplasty of abciximab versus tirofiban on recovery of left ventricular function. **Am J Cardiol** 2004;**94**:35–9.
23. De Luca G, Navarese EP, Suryapranata H. A meta-analytic overview of thrombectomy during primary angioplasty. **Int J Cardiol.** 2013;**166**(3):606-12.
24. De Luca G, van 't Hof AW, Ottervanger JP, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, et al. Unsuccessful reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty. **Am Heart J.** 2005;**150**(3):557-62.
25. Dégano I, Elosua R., Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. **Rev Esp Cardiol.** 2013;**66**:472-81.
26. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. **N Engl J Med.** 1980;**303**(16):897-902.
27. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. **Lancet.** 2008;**371**(9612):559-68.
28. Dong-bao L, Qi H, Zhi L, Shan W, Wei-ying J. Predictors and long-term prognosis of angiographic slow/no-reflow phenomenon during emergency percutaneous coronary intervention for ST-elevated acute myocardial infarction. **Clin Cardiol.** 2010;**33**(12):E7-12.

29. Dudek D, Di Mario C, De Luca G, Dziewierz A, Rakowski T. Interventions for ST-segment elevation acute myocardial infarction. En: Eeckhout E, Serruys PW, Wijns W, Vahanian A, Van Sambeek M, De Palma R, eds. **Percutaneous interventional cardiovascular medicine. The PCR-EAPCI Textbook. Toulouse, Francia: Europa Edition, 2012:529-560.**
30. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. **Eur Heart J 2001;22:729 –39.**
31. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. **N Engl J Med 2008;358:2205–2217.**
32. Fernández de Bobadilla J, López de Sá E. Carga económica y social de la enfermedad coronaria. **Rev Esp Cardiol. 2013;13(Supl.B):42-7.**
33. Fernandez-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(9439):1045-53.**
34. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. **Rev Esp Cardiol. 2008;61:803-16.**
35. Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, Ramos R, Elosua R, Violan-Fors C, et al. Análisis de la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria en una población mediterránea: España 1988-2005. **Rev Esp Cardiol. 2011;64(11):988-96.**

36. García E, Elízaga J, Pérez-Castellano N, Serrano JA, Soriano J, Abeytua M, et al. Primary angioplasty versus systemic thrombolysis in anterior myocardial infarction. **J Am Coll Cardiol.** 1999;33(3):605-11.
37. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. **Circulation.** 1996;93:879-88.
38. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy. **Circulation.** 2001;103(21):2550-4.
39. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. **Circulation.** 2013;127(1):e6-e245.
40. Gössl M, Versari D, Hildebrandt H, Mannheim D, Olson ML, Lerman LO, et al. Vulnerable plaque: detection and management. **Med Clin North Am.** 2007;91(4):573-601.
41. Haager PK, Christott P, Heussen N, Lepper W, Hanrath P, Hoffmann R. Prediction of clinical outcome after mechanical revascularization in acute myocardial infarction by markers of myocardial reperfusion. **J Am Coll Cardiol.** 2003;41(4):532-8.
42. Hackworthy RA, Sorensen SG, Fitzpatrick PG, Barry WH, Menlove RL, Rothbard RL, et al. Dependence of assessment of coronary artery reperfusion during acute myocardial infarction on angiographic criteria and interobserver variability. **Am J Cardiol.** 1988;62:538-42.
43. Harrison RW, Aggarwal A, Ou FS, Klein LW, Rumsfeld JS, Roe MT, et al. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during

- percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction. **Am J Cardiol.** 2013;**111(2):178-84.**
44. Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, de Boer MJ, van 't Hof AW, Hoorntje JC, et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. **Eur Heart J.** 2002;**23(14):1112-7.**
45. Hermanides RS, van Werkum JW, Ottervanger JP, Breet NJ, Gosselink AT, van Houwelingen KG, et al. The effect of pre-hospital glycoprotein IIb-IIIa inhibitors on angiographic outcome in STEMI patients who are candidates for primary PCI. **Catheter Cardiovasc Interv.** 2012;**79(6):956-64.**
46. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. **N Engl J Med** 2006;**355:2395–2407.**
47. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte. Nota de prensa del 27 de febrero de 2013. <http://www.ine.es/prensa/np767.pdf>.
48. Ioannidis JP, Katritsis DG. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. **Am Heart J** 2007;**154: 1065–1071.**
49. Isaaz K, Coudrot M, Sabry MH, Cerisier A, Lamaud M, Robin C, et al. Return to work after acute ST-segment elevation myocardial infarction in the modern era of reperfusion by direct percutaneous coronary intervention. **Arch Cardiovasc Dis.** 2010;**103(5):310-6.**
50. 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. **Lancet. 1988;2(8607):349-60.**
51. Izgi A, Kirma C, Tanalp AC, Dunder C, Oduncu V, Aung SM, et al. Predictors and clinical significance of angiographically detected distal embolization after primary percutaneous coronary interventions. **Coron Artery Dis. 2007;18(6):443-9.**
52. Kalltoft A, Bøttcher M, Nielsen SS, Hansen HH, Terkelsen C, Maeng M, et al. Routine thrombectomy in percutaneous coronary intervention for acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a randomized, controlled trial. **Circulation. 2006;114(1):40-7.**
53. 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(9351):13-20.**
54. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. **Am J Cardiol. 1967;20(4):457-64.**
55. Krone RJ, Laskey WK, Johnson C, Kimmel SE, Klein LW, Weiner BH, et al. A simplified lesion classification for predicting success and complications of coronary angioplasty. Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography and Intervention. **Am J Cardiol. 2000;85(10):1179-84.**
56. Kurt M, Karakas MF, Buyukkaya E, Akçay AB, Sen N. Relation of Angiographic Thrombus Burden With Electrocardiographic Grade III Ischemia in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. **Clin Appl Thromb Hemost. 2014;20(1):31-6.**

57. Lagerqvist B, Fröbert O, Olivecrona GK, Gudnason T, Maeng M, Alström P, et al. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. **N Engl J Med.** 2014;**371(12):1111-20.**
58. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics.** 1977;**33(1):159-74.**
59. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. **Circulation.** 2001;**104(3):365-72.**
60. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2, and V3. **J Am Coll Cardiol** 1985;**6:1273–1279.**
61. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. **Am J Med.** 2011;**124(1):40-7.**
62. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, Früngel S, Nekolla SG, Moshage W, et al. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. **Circulation.** 2009;**119(14):1933-40.**
63. Mehta RH, Harjai KJ, Cox D, Stone GW, Brodie B, Boura J, et al. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. **J Am Coll Cardiol.** 2003;**42(10):1739-46.**
64. Migliorini A, Stabile A, Rodriguez AE, Gandolfo C, Rodriguez Granillo AM, Valenti R, et al. Comparison of AngioJet rheolytic thrombectomy

- before direct infarct artery stenting with direct stenting alone in patients with acute myocardial infarction. The JETSTENT trial. **J Am Coll Cardiol.** 2010;56(16):1298-306.
65. Miranda-Guardiola F, Rossi A, Serra A, Garcia B, Rumoroso JR, Iñiguez A, et al. Angiographic quantification of thrombus in ST-elevation acute myocardial infarction presenting with an occluded infarct-related artery and its relationship with results of percutaneous intervention. **J Interv Cardiol.** 2009;22(3):207-15.
66. Mongeon FP, Coelho-Filho OR, Coelho OR, Rinfret S. Trombectomía adyuvante en intervención percutánea primaria para infarto agudo de miocardio. **Arq Bras Cardiol.** 2011;97(4):e91-101.
67. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. **Lancet.** 2009;373(9665):723-31.
68. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulangier B, Cohen M, Goldstein P, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. **Lancet** 2011; 378:693–703.
69. Morcos SK. Prevention of contrast media nephrotoxicity--the story so far. **Clin Radiol.** 2004;59(5):381-9.
70. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and pre-hospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. **JAMA** 2000;283:2686–2692.

71. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. **Circulation** 1989;79:733–743.
72. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. **J Am Coll Cardiol.** 2009;54(4):281-92.
73. Niccoli G, Spaziani C, Marino M, Pontecorvo ML, Cosentino N, Bacà M, et al. Effect of chronic Aspirin therapy on angiographic thrombotic burden in patients admitted for a first ST-elevation myocardial infarction. **Am J Cardiol.** 2010;105(5):587-91.
74. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M (2012). European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis.
<http://www.escardio.org/about/documents/eu-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf>
75. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **J Am Coll Cardiol.** 2013;61(4):e78-140.
76. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas sanitarias mundiales 2013.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/82062/1/WHO_HIS_HSI_13.1_spa.pdf
77. Pérez de Prado A, Fernández-Vázquez F, Cuellas-Ramón JC, Gibson CM. Coronariografía: más allá de la anatomía coronaria. **Rev Esp Cardiol.** 2006;59(6):596-608

78. Perk J, Rosengren A, Dallongeville J. Prevención de las enfermedades cardiovasculares: identificación y modificación de los factores de riesgo. En: Camm AJ, editor. **Tratado de Medicina Cardiovascular de la European Society of Cardiology. Sophia Antipolis, Francia: Sociedad Europea de Cardiología; 2006. p. 261-290.**
79. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. **Circulation. 2011;124(23):2512-21.**
80. Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. **N Engl J Med. 2008;359(5):473-81.**
81. Pizarro G, Fernández-Friera L, Fuster V, Fernández-Jiménez R, García-Ruiz JM, García-Álvarez A, et al. Long-Term Benefit of Early Pre-Reperfusion Metoprolol Administration in Patients With Acute Myocardial Infarction: Results From the METOCARD-CNIC Trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction). **J Am Coll Cardiol. 2014;63(22):2356-62.**
82. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. **Lancet 2006;367:569–578.**
83. Rakowski T, Siudak Z, Dziewierz A, Birkemeyer R, Legutko J, Mielecki W, et al. Early abciximab administration before transfer for primary percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction reduces 1-year mortality in patients with high-risk profile. Results from EUROTRANSFER registry. **Am Heart J. 2009;158(4):569-75.**

84. Rentrop KP. Thrombi in acute coronary syndromes: revisited and revised. **Circulation. 2000;101(13):1619-26.**
85. Rodríguez JA, Orbe J, Páramo A. Metaloproteasas, remodelado vascular y síndromes aterotrombóticos. **Rev Esp Cardiol. 2007;60:959-67.**
86. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. **J Am Coll Cardiol. 2012;60(24):2481-9.**
87. Sabaté M, Räber L, Heg D, Brugaletta S, Kelbaek H, Cequier A, et al. Comparison of newer-generation drug-eluting with bare-metal stents in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: a pooled analysis of the EXAMINATION (clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial INfArcTION) and COMFORTABLE-AMI (Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction) trials. **JACC Cardiovasc Interv. 2014;7(1):55-63.**
88. Salido L, Mestre JL, Pey J, Barcia, F, Asín E. Análisis de mortalidad en el infarto de miocardio tratado con angioplastia primaria. **Med Clin (Barc). 2008;131(13):481-6.**
89. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C, Agati L, Scardala R, Carbone I, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention) prospective, randomized trial. **J Am Coll Cardiol. 2009;53(4):309-15.**
90. Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial

- infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. **JAMA. 2005;293(23):2865-72.**
91. Schweikert B, Hunger M, Meisinger C, König HH, Gapp O, Holle R. Quality of life several years after myocardial infarction: comparing the MONICA/KORA registry to the general population. **Eur Heart J. 2009;30(4):436-43.**
92. Shahzad A, Kemp I, Mars C, Wilson K, Roome C, Cooper R, et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. **Lancet. 2014 Jul 4. pii: S0140-6736(14)60924-7.**
93. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. **EuroIntervention. 2005;1(2):219-27.**
94. Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, Vaina S, van Mieghem CA, van Domburg RT, et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. **J Am Coll Cardiol. 2007;50(7):573-83.**
95. Sianos G, Papafaklis MI, Serruys PW. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. **J Invasive Cardiol. 2010;22(10 Suppl B):6B-14B.**
96. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, Pollack C Jr, Cohen M, Zeymer U, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. **BMJ. 2012;344:e553.**

97. Singh M, Berger PB, Ting HH, Rihal CS, Wilson SH, Lennon RJ, et al. Influence of coronary thrombus on outcome of percutaneous coronary angioplasty in the current era (the Mayo Clinic experience). **Am J Cardiol.** 2001;**88(10):1091-6.**
98. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Cox DA, et al. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. **Eur Heart J.** 2005;**26:667-74.**
99. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. **Circulation.** 2010;**122(21):2131-41.**
100. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömostrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. **Eur Heart J.** 2012;**33(20):2569-619.**
101. Stoel MG, Marques KM, de Cock CC, Bronzwaer JG, von Birgelen C, Zijlstra F. High dose adenosine for suboptimal myocardial reperfusion after primary PCI: a randomized placebo-controlled pilot study. **Catheter Cardiovasc Interv** 2008;**7:283-9.**
102. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, Godlewski J, Parise H, Dambrink JH, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. **JAMA.** 2012;**307(17):1817-26.**

103. Stone GW, Peterson MA, Lansky AJ, Dangas G, Mehran R, Leon MB. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. **J Am Coll Cardiol.** 2002;39:591-7.
104. Stone GW, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Qureshi M, Kalynych A, et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. **JAMA.** 2005;293(9):1063-72.
105. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. **N Engl J Med.** 2008;358(21):2218-30.
106. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. **N Engl J Med.** 2008;358(6):557-67.
107. Tanboga IH, Topcu S, Aksakal E, Kalkan K, Sevimli S, Acikel M. Determinants of Angiographic Thrombus Burden in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. **Clin Appl Thromb Hemost.** 2014;20(7):716-22.
108. Taylor MJ, Scuffham PA, McCollam PL, Newby DE. Acute coronary syndromes in Europe: 1-year costs and outcomes. **Curr Med Res Opin.** 2007;23(3):495-503.
109. Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. **Circulation.** 2003;107(1):113-9.

110. Teirstein PS, Schatz RA, DeNardo SJ, Jensen EE, Johnson AD. Angioscopic versus angiographic detection of thrombus during coronary interventional procedures. **Am J Cardiol.** 1995;75(16):1083-7.
111. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A Clinical Trial Comparing Primary Coronary Angioplasty with Tissue Plasminogen Activator for Acute Myocardial Infarction. **N Engl J Med** 1997;336:1621-8.
112. The GUSTO I Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. **N Engl J Med.** 1993;329:673-82.
113. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. **N Engl J Med.** 1985;312(14):932-6.
114. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. **N Engl J Med.** 2012;367(14):1287-96.
115. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. **Eur Heart J** 2007;28:2525–2538.
116. Topaz O, Topaz A, Owen K. Thrombus Grading for Coronary Interventions. The Role of Contemporary Classifications. **Interv Cardiol.** 2011;3(6):705-712.
117. 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(23):2302-6.

118. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. **Lancet.** 2008;372(9638):537-46.
119. Vavuranakis M, Vrachatis DA, Papaioannou TG, Archontakis S, Kalogeras KI, Kariori MG, et al. Residual platelet reactivity after clopidogrel loading in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing an unexpectedly delayed primary percutaneous coronary intervention. Impact on intracoronary thrombus burden and myocardial perfusion. **Circ J.** 2011;75(9):2105-12.
120. Verheugt FW, Gersh BJ, Armstrong PW. Aborted myocardial infarction: a new target for reperfusion therapy. **Eur Heart J.** 2006;27(8):901-4.
121. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. **Lancet.** 2008;371(9628):1915-20.
122. Wald DS, Morris JK, Wald NJ; PRAMI Investigators. Preventive angioplasty in myocardial infarction. **N Engl J Med.** 2014;370(3):283.
123. White CJ, Ramee SR, Collins TJ, Escobar AE, Karsan A, Shaw D, et al. Coronary thrombi increase PTCA risk. Angioscopy as a clinical tool. **Circulation.** 1996;93(2):253-8.
124. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamotheu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial

- infarction: a meta-analysis of randomized trials. **J Am Coll Cardiol.** **2007;49(4):422-30.**
125. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). **Eur Heart J.** **2014;35(37):2541-619.**
126. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. **JAMA.** **2000;284:3043-3045.**
127. Yip HK, Chen MC, Chang HW, Hang CL, Hsieh YK, Fang CY, et al. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon. **Chest.** **2002;122(4):1322-32.**
128. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. **JAMA.** **2006;295(13):1519-30.**

VIII. ANEXOS



Hospital Universitario
Ramón y Cajal
Comité Ético de Investigación Clínica



Dra. M^a. ANGELES GALVEZ MÚGICA, Secretaria del Comité Ético de Investigación
Clínica del Hospital Ramón y Cajal

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica, en su reunión del día 30 de julio de 2008 (Acta nº 203) ha evaluado el **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:**

Título:

Registro prospectivo de intervencionismo coronario percutáneo primario: valor pronóstico de la carga trombótica.

Investigador Principal: Dr. David Martín Sánchez

Servicio: Cardiología

Y ha decidido su **APROBACIÓN.**

Lo que firmo en Madrid a 2 de julio de 2008

Hospital Universitario
Ramón y Cajal
SaludMadrid
**COMITÉ ÉTICO DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Fdo.: Dra. M^a. Ángeles Gálvez Múgica
Secretaria del CEIC

Marcar X ó √ según proceda

DATOS GENERALES

NHC N°CATE TLFNO

F INGRESO F ALTA

EDAD..... SEXO..... PESO..... TALLA

HTA..... DM..... DL..... TABACO (SI/NO/EX>5a)

AF..... COCA..... IRC

IAM PREVIO..... ICP PREVIO..... CABG PREVIO.....

TTO ANTITROMBOTICO (CUALES).....

IAM-ANGIOGRAFÍA

LOCALIZACION HORA INICIO SINT.....

HORA PUERTA..... HORA CARDIO..... HORA CATE

HORA FLUJO..... CAUSA RETRASO

ARTERIA..... BIFURCACION

Nº VASOS..... FE

KILLIP URGENCIAS..... KILLIP MAXIMO

PROCEDIMIENTO

Nº STENTS TIPO (BMS/DES/AMBOS).....

DIRECTO SECCIONES LONGITUDESATM...

CARGA CLOPI (mg) REOPRO (IV/IC) PRONTO

CARGA TROMBÓTICA TIMI INICIAL.....

TIMI FINAL BLUSH

EMBOLIA TR PERSISTE DISECCION TS AGUDA.....

ST PRE (mm)..... ST POST (mm)

PICO TROPO TIEMPO

PICO CPK TIEMPO

Marcar X ó √ según proceda

COMPLICACIONES INGRESO

IAMEST..... SCASEST.....
BAV 2º..... BAV 3º TV/FV 1ª..... TV/FV 2ª..... FA.....
CIV..... ROTURA MITRAL..... ROTURA PARED..... IAM-VD.....
HEMORRAGIA GRADOS: TIMI GUSTO
PSEUDO..... FISTULA AV..... DISECCION FEMORAL..... RETRO.....
NEFROPATIA CONTR..... ACV..... PERICARDITIS..... TROMBO.....
Cr ING.....TFG ING.....Cr MAX.....TFG MIN.....

TRATAMIENTOS INGRESO Y ALTA

IOT..... BIAC..... MCP..... TRS.....
AAS..... CLOPI..... ACO..... B-B..... ESTATINA.....
IECA/ARAI..... ANTIALDOSTERONA.....

EVOLUCIÓN Y END-POINTS

FE EVOLUCION
REVASCULARIZACION COMPLETA
SUSPENSION PRECOZ ANTIPLAQUETARIOS
MUERTE CAUSA..... TIEMPO DIAS
REIAM TIEMPO DIAS
REINTERVENCION ARI TIEMPO DIAS
TROMBOSIS STENT REESTENOSIS NUEVA LESION

NOTAS:

FECHA FIN SEGUIMIENTO:

CONSENTIMIENTO INFORMADO
REGISTRO PROSPECTIVO DE INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO
PRIMARIO

El intervencionismo coronario percutáneo primario consiste en el tratamiento de las obstrucciones coronarias por cateterismo urgente, y es el tratamiento más eficaz del infarto agudo de miocardio en la época actual. El Hospital Ramón y Cajal dispone de un programa de intervencionismo coronario urgente las 24 horas del día.

El objetivo de este registro es almacenar datos clínicos de los pacientes que son tratados de infarto de miocardio en nuestro hospital para poder analizar nuestros resultados y aplicar mejoras en el programa.

Firmando este documento usted nos autoriza a utilizar sus datos para el registro y para publicaciones médicas futuras. La firma es voluntaria. El tratamiento de los datos se realizará según lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal.

La Unidad de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista del Hospital Ramón y Cajal adquiere con usted los siguientes compromisos:

- Se mantendrá su anonimato en todo momento.
- En ningún caso se le someterá a ninguna prueba diagnóstica o tratamiento experimental.
- Su manejo médico será el mismo independientemente de la firma o no del consentimiento.
- Podrá rehusar dicho consentimiento cuando lo desee y sin explicación alguna.
- Tiene derecho al acceso, rectificación y/o cancelación de sus datos.

Yo, el abajo firmante o su responsable legal,

D/D^a.....,

autorizo a la Unidad de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista del Hospital Ramón y Cajal a la utilización de mis datos médicos para el registro prospectivo de intervencionismo coronario percutáneo primario.

Firma del paciente o representante legal

Firma del investigador

Fecha

Fecha

HORA INICIO SINTOMAS

HORA LLEGADA HOSPITAL

HORA AVISO CARDIO

HORA INICIO CATE

HORA BALÓN/STENT

IX. PUBLICACIONES

1. Martí D, Mestre JL, Salido L, Esteban MJ, Casas E, Pey J, et al. Incidence, angiographic features and outcomes of patients presenting with subtle ST-elevation myocardial infarction. **Am Heart J. 2014;168:884-90.**
2. Martí D, Mestre JL, Salido L, Esteban MJ, Rincón LM, Barcia F, et al. Factores clínicos asociados a alta carga trombótica en el infarto agudo de miocardio. **Sociedad Española de Cardiología 2010, El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares.**
3. Martí D, Mestre JL, Salido L, Esteban MJ, Rincón LM, Barcia F, et al. Características clínicas y evolutivas del infarto con elevación discreta del segmento ST (menor o igual a 1 mm). **Sociedad Española de Cardiología 2011, El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares.**
4. Martí D, Esteban MJ, Salido L, Mestre JL, Moreno C, Barcia F, et al. El registro de los tiempos intrahospitalarios reduce adicionalmente la demora puerta-flujo en el infarto agudo de miocardio. **Sociedad Española de Cardiología 2012, El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares.**
5. Martí D, Salido L, Mestre JL, Esteban MJ, Vázquez Y, Palazuelos J, et al. Utilidad de abciximab en pacientes sometidos a angioplastia primaria con carga de 600 mg de clopidogrel. **TEAM 2012.**
6. Martí D, Mestre JL, Salido L, Esteban MJ, Palazuelos J, Vázquez Y, et al. Concordancia interobservador en la valoración angiográfica de la carga trombótica. **TEAM 2012.**
7. Martí D, Salido L, Mestre JL, Esteban MJ, Barcia F, Pey J, et al. Resultados de los stents convencionales de tamaño intermedio (2.5 mm) empleados en angioplastia primaria. **Sociedad Española de Cardiología 2013, El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares.**

8. Martí D, Mestre JL, Salido L, Esteban MJ, Barcia F, Pey J, et al. Prevalencia, perfil clínico y evolución de los pacientes con enfermedad multivazo diagnosticada en angioplastia primaria. **Sociedad Española de Cardiología 2013, El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares.**
9. Martí D, Mestre JL, Salido L, Esteban MJ, Barcia F, Pey J et al. Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes of Patients Presenting With Subtle or Marked ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. **American College of Cardiology 63rd Annual Scientific Session and TCT@ACC-i2, 2014.**
10. Martí D, Salido L, Mestre JL, Esteban MJ, Barcia F, Pey J et al. High Incidence of New Onset Atrial Fibrillation in Elderly Patients Undergoing Primary PCI. **American College of Cardiology 63rd Annual Scientific Session and TCT@ACC-i2, 2014.**
11. Martí D, Esteban MJ, Salido L, Mestre JL, Casas E, Pey J, et al. Valor pronóstico de la carga trombótica en angioplastia primaria. **Sociedad Española de Cardiología 2014, El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares.**
12. Martí D, Salido L, Mestre JL, Esteban MJ, Rincón LM, Pey J, et al. Incidencia y predictores de complicaciones trombóticas en angioplastia Primaria. **Sociedad Española de Cardiología 2014, El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares.**