

Comparación de una estrategia de revascularización coronaria completa vs revascularización coronaria guiada por ecocardiograma de esfuerzo en pacientes con infarto agudo de miocardio y enfermedad coronaria multivaso

Ramón Calviño Santos

Tesis doctoral UDC / 2020

Directores: Javier Muñiz García y José Manuel Vázquez Rodríguez

Tutor: Javier Muñiz García

Programa de doctorado en Ciencias de la Salud




UNIVERSIDADE DA CORUÑA

D. JAVIER MUÑIZ GARCÍA, Doctor en Medicina y Cirugía y Catedrático de Universidad de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidade da Coruña y

D. JOSÉ MANUEL VÁZQUEZ RODRÍGUEZ, Doctor en Medicina y Cirugía y Jefe del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

Certifican

Que el trabajo contenido en la presente memoria y titulado:



COMPARACIÓN DE UNA ESTRATEGIA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA COMPLETA VS REVASCULARIZACIÓN CORONARIA GUIADA POR ECOCARDIOGRAMA DE ESFUERZO EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO Y ENFERMEDAD CORONARIA MULTIVASO

Que para optar al grado de Doctor presenta D. Ramón Calviño Santos, licenciado en Medicina y Cirugía, ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne las características precisas para su presentación y defensa como Tesis Doctoral

A Coruña, 23 de Enero de 2020

Fdo Javier Muñiz García

Fdo José Manuel Vázquez Rodríguez

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que con su trabajo diario y con un entusiasmo más allá del deber hacen posible que la atención a los pacientes con infarto agudo de miocardio en nuestro medio sea excelente.

A todos los pacientes que con generosidad participan en estudios clínicos que permiten el progreso de la Medicina.

A todas las personas que han participado en el estudio CROSSAMI y de manera muy especial al Dr. Rodrigo Estévez, al Dr. Jesús Peteiro y al Dr. Alberto Bouzas por su dedicación a este proyecto que sin ellos jamás se habría empezado.

Al Dr. José Manuel Vázquez, por su ejemplo profesional y personal y por su empeño diario en la excelencia.

Al Dr. Javier Muñiz por su insistencia y sus valiosos consejos para completar este proyecto.

Al Dr. Alfonso Castro Beiras por enseñar que generar conocimiento es una obligación ética de todo médico.

A Fifo Hermida que me enseñó la importancia del sentido común.

A Nicolás Vázquez, maestro que me adiestró generosamente en el intervencionismo cardíaco.

A mis compañeros y amigos Jorge Salgado, Guillermo Aldama, Pablo Piñón y Xacobe Flores por su compañerismo ejemplar, por sus enseñanzas y por su profesionalidad. Ellos consiguen que el trabajo diario sea gratificante y que me sienta orgulloso de pertenecer a este grupo.

A todo el personal del servicio de cardiología del CHUAC del que aprendo diariamente desde hace tantos años que la excelencia asistencial y el cuidado de los pacientes se fundamentan en la pericia técnica, la honestidad profesional y el respeto personal.

A mis padres por ser mi ejemplo de vida.

A Pepa, Rita, Ramón y Andrés por hacer mi vida mejor cada día.

El científico no es aquella persona que da las respuestas correctas, sino aquella que
hace las preguntas correctas

Claude Levi-Strauss

RESUMO

Esta tese doutoral é un ensaio clínico que, en doentes con infarto agudo de miocardio con elevación do segmento ST e enfermidade multivazo nos que se trata con éxito a arteria responsable do infarto con intervencionismo coronario, compara dúas estratexias de revascularización das lesións non responsables do infarto. Os doentes foron randomizados a revascularización percutánea de todas as lesións non responsables do infarto nun segundo procedemento (154 doentes) ou á realización dun ecocardiograma de esforzo e revascularización das lesións que produciran una isquemia extensa (152 doentes). O evento primario definiuse como o combinado de morte cardiovascular, infarto de miocardio, revascularización coronaria ou novo ingreso por insuficiencia cardíaca aos 12 meses de seguemento e non amosou diferenzas significativas entre as dúas estratexias de tratamento, nin sequera cando o seguemento estendeuse a un máximo de tres anos. No grupo de revascularización guiada con ecocardiograma de esforzo detectouse isquemia miocárdica en 64 doentes e en 44 realizouse un procedemento de revascularización de algunha lesión non responsable do infarto. Os costes de tratamento ao alta e a un ano de seguemento foron significativamente menores nos doentes randomizados a unha estratexia de revascularización guiada con ecocardiograma de esforzo.

RESUMEN

Esta tesis doctoral es un ensayo clínico que, en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y enfermedad multivazo en los que se trata con éxito la arteria responsable del infarto mediante intervencionismo coronario, compara dos estrategias de revascularización de las lesiones no responsables del infarto. Los pacientes fueron aleatorizados a revascularización percutánea de todas las lesiones no responsables del infarto en un segundo procedimiento (154 pacientes) o a realización de ecocardiograma de esfuerzo y revascularización sólo de las lesiones que mostraran isquemia miocárdica extensa (152 pacientes). El evento primario, el combinado de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, revascularización coronaria o reingreso por insuficiencia cardíaca tras 12 meses de seguimiento no mostró diferencias significativas entre las dos estrategias y tampoco cuando el seguimiento se extendió hasta un máximo de tres años. En el grupo de revascularización guiada con ecocardiograma de esfuerzo se detectó isquemia miocárdica en 64 pacientes y en 44 se realizó un procedimiento de revascularización de alguna lesión no responsable del infarto. Los costes del tratamiento al alta hospitalaria y tras un año de seguimiento fueron significativamente menores en los

pacientes aleatorizados a una estrategia de revascularización guiada con ecocardiograma de esfuerzo.

ABSTRACT

This doctoral thesis is a clinical trial that compares two non-culprit vessel revascularization strategies in patients with ST segment elevation acute myocardial infarction and multivesel disease who have a successful percutaneous revascularization procedure in the infarct related artery. Patients were randomized to percutaneous revascularization of all non-infarct related coronary lesions in a second elective procedure (154 patients) or to a stress echocardiography and percutaneous revascularization of those coronary stenoses showing extensive myocardial ischemia (152 patients). The primary endpoint (the composite of cardiovascular death, myocardial infarction, coronary revascularization or readmission due to heart failure at 12 months follow-up) did not show any significant difference between study groups even when follow-up was extended up to three years. Myocardial ischemia was detected in 64 patients randomized to stress echocardiography and in 44 patients of this study group a revascularization procedure in a non-infarct related coronary lesion was performed. Medical expenses at hospital discharge and after one year follow-up were significantly lower in the stress echocardiography-guided revascularization strategy.

PREFACIO

Los datos suministrados por la OMS muestran que las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en el mundo y que más de la mitad de ellas son debidas a cardiopatía isquémica.¹ En las últimas tres décadas se ha venido observando un descenso de la mortalidad cardiovascular en la mayoría de los países europeos.² En concreto, en los últimos 10 años la mortalidad por cardiopatía isquémica en Europa ha disminuido significativamente. Este también es el caso de España, donde en 25 años se produjo un descenso de la mortalidad por enfermedad coronaria del 36%. A pesar de esta evolución favorable, las enfermedades cardiovasculares aún son la segunda causa de muerte más frecuente en la población adulta (y la primera en mujeres) sólo superada por el cáncer.³ Además, la enfermedad cardiovascular tiene también un peso importante en el consumo de recursos sanitarios pues genera un importante número de ingresos hospitalarios, de procedimientos de revascularización coronaria percutáneos y quirúrgicos y reingresos: la tasa de reingreso hospitalario de los pacientes dados de alta en España con el diagnóstico de infarto agudo de miocardio en los primeros seis meses oscila entre el 8% de los pacientes varones jóvenes y el 11% de las mujeres mayores de 74 años.⁴ Considerando el problema en su conjunto, a pesar de que la letalidad a 28 días de los pacientes con síndrome coronario agudo ha descendido en nuestro país, la mortalidad antes del ingreso hospitalario no ha descendido. En resumen, en los próximos años se prevé un importante aumento del número de casos de síndrome coronario agudo en nuestro país debido, fundamentalmente, al envejecimiento de la población.⁴

En los últimos cincuenta años se ha producido un enorme avance en el tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM).⁵ Desde la descripción del cuadro clínico realizada por Herrick a comienzos del siglo XX⁶ hasta la actualidad hemos asistido a un incremento muy importante de la incidencia de la enfermedad que ha pasado de ser un cuadro clínico poco conocido hasta alcanzar cotas de auténtica epidemia en la segunda mitad del siglo XX en el mundo occidental. Paralelamente al

aumento de la incidencia de IAM se ha producido un gran desarrollo en el conocimiento de la enfermedad de manera que muchos médicos consideran que este cuadro clínico es el paradigma del desarrollo de la medicina en el siglo XX. Aunque Herrick consideraba que el IAM se producía por oclusión trombótica de una arteria coronaria, otros autores describieron casos de trombosis coronaria sin infarto y casos de infarto sin trombosis coronaria y no fue hasta 1980 cuando se aceptó definitivamente el papel de la oclusión trombótica de la arteria coronaria como la causa inmediata de IAM.⁷ Paralelamente, se estableció que el principal mecanismo de muerte en los pacientes con IAM era la parada cardíaca por fibrilación ventricular y el desarrollo de las técnicas de desfibrilación ventricular a tórax cerrado llevó a la creación de las primeras Unidades Coronarias en las que se podía monitorizar a los pacientes con un registro continuo de ECG y aplicar desfibrilación mediante cardioversión eléctrica cuando era necesario.⁸ La confirmación de trombo mediante angiografía en las primeras horas de evolución de un IAM dio lugar a la generalización de tratamientos trombolíticos para conseguir una rápida apertura de la arteria responsable del IAM. Estos tratamientos se administraban inicialmente en la sala de hemodinámica para monitorizar angiográficamente la disolución del trombo pero las dificultades logísticas para la administración del fármaco en estas condiciones y la demostración de la eficacia de la administración intravenosa⁹ generalizaron esta última vía que además demostró disminuir la mortalidad en ensayos clínicos de gran tamaño.^{10, 11} Avances terapéuticos relevantes en el manejo de pacientes con IAM han continuado con las recomendaciones sobre empleo de fármacos inhibidores del enzima de conversión de angiotensina,¹² betabloqueantes,¹³ estatinas¹⁴ y antiplaquetarios^{11, 15, 16} De manera relevante, se ha producido una tendencia a la sustitución del tratamiento fibrinolítico por la angioplastia primaria, o, de modo más amplio, por el Intervencionismo Coronario Percutáneo (ICP) primario. La generalización de estos procedimientos en pacientes con IAM ha sido posible gracias a la creación de redes de atención al tratamiento de pacientes con IAM que integran a hospitales intervencionistas y no intervencionistas así como a organizaciones sanitarias encargadas del transporte de pacientes críticos y centrales de coordinación sanitaria. En Galicia, el programa PROGALIAM (PROgrama GALlego de IAM) es una red de asistencia integral a pacientes con IAM que integra a todos los hospitales gallegos y a las

ambulancias medicalizadas del 061 y que son coordinados a través de la central de Coordinación de Urgencias médicas 061 de la Fundación Pública Urgencias Sanitarias de Galicia-061 para ofrecer el mejor tratamiento de reperfusión posible a los pacientes con infarto. El proceso asistencial comenzó a operar en Galicia en 2005¹⁷ y hasta 2014 el Hospital Universitario A Coruña fue el centro Intervencionista de referencia para un millón de habitantes del Area Norte de Galicia.

Cuando un paciente con IAM se maneja con ICP primaria no sólo se le ofrece un tratamiento de reperfusión más efectivo y duradero que si se le administra tratamiento fibrinolítico, sino que también se modifica el manejo intrahospitalario pues se realiza un procedimiento de estratificación pronóstica precoz que permite una estrategia de vía rápida segura.¹⁸ Así, los pacientes con enfermedad coronaria monovaso completa y eficazmente tratados, sin complicaciones y con buena función sistólica residual pueden ser dados de alta con seguridad en un plazo de 3 días.

Sin embargo, hasta un 60% de los pacientes con IAM en los que se realiza intervencionismo coronario precoz presenta enfermedad coronaria multivaso¹⁹ y las guías de práctica clínica no establecen recomendaciones definitivas sobre el manejo óptimo de estos pacientes debido a la escasa evidencia disponible, e incluso establecen recomendaciones de que se realicen estudios en este campo.^{20, 21} En este sentido, no está claro si los pacientes con enfermedad multivaso con IAM deben ser tratados con revascularización completa o sólo de la arteria responsable del IAM. En el caso de que se opte por una estrategia de revascularización completa, tampoco está claro si ésta debe ser inmediata, precoz o diferida. Finalmente, tampoco se sabe cuál es el método de elección de detección de isquemia en el caso de que se opte por una estrategia de revascularización guiada por isquemia.

Por estos motivos, nos propusimos realizar un estudio que comparara si una estrategia de manejo de revascularización percutánea anatómica completa precoz era superior a una estrategia de revascularización guiada por eco de esfuerzo en los pacientes con enfermedad coronaria multivaso sometidos a ICP en el seno de IAM. Optamos por el eco de esfuerzo como prueba de provocación de isquemia debido a la experiencia con la prueba tanto en nuestro centro como en los hospitales que nos remiten pacientes con IAM y además porque es una prueba que aporta localización de la isquemia y también porque en nuestro medio es la prueba de detección de isquemia

más empleada en pacientes que han sufrido un IAM y ha demostrado aportar valor pronóstico complementario a la ergometría convencional.²²

1. TABLA DE CONTENIDOS

1. TABLA DE CONTENIDOS	1
2. LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
3. ANTECEDENTES Y SITUACIÓN ACTUAL.....	13
3.1 INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO	15
3.1.1 Epidemiología.....	15
3.1.2 Fisiopatología	21
3.1.3 Tratamiento de reperusión del IAM	31
3.1.3.1 Fármacos fibrinolíticos	31
3.1.3.2 Limitaciones de los fibrinolíticos.....	37
3.1.3.3 Intervencionismo coronario en el infarto agudo de miocardio	40
3.1.3.4 Angioplastia Primaria	41
3.1.3.5 Angioplastia de rescate	52
3.1.3.6 Angioplastia precoz	54
3.1.3.7 Angioplastia diferida	57
3.1.4 Redes de atención al infarto. PROGALIAM	57
3.2 REVASCULARIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA	63
3.3 PRUEBAS DE DETECCIÓN DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA	79
3.3.1 Isquemia miocárdica	79
3.3.2 Cascada isquémica	80
3.3.3 Pruebas de detección de isquemia	81
3.3.4 Ergometría convencional	82
3.3.5 SPECT miocárdico	82
3.3.6 Ecocardiograma de esfuerzo	83
4 JUSTIFICACIÓN.....	89

4.1 Ensayos Clínicos Randomizados	93
4.2 Estudios observacionales	95
4.3 Metanálisis	100
4.4 Las Guías de Práctica clínica	102
4.5 Justificación del estudio CROSSAMI	103
5 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	105
5.1 Hipótesis nula:.....	107
5.2 Hipótesis alternativa:	107
5.3 Objetivos	107
6 PACIENTES Y MÉTODOS	109
6.1 Diseño del estudio.....	111
6.2 Período del estudio	111
6.3 Ámbito.....	111
6.4 Población.....	113
6.5 Criterios de exclusión	114
6.6 Protocolo de tratamiento.....	114
6.7 Aleatorización.....	115
6.8 Procedimiento de angioplastia coronaria	116
6.9 Procedimiento de eco de ejercicio.....	117
6.10 Variables.....	119
6.11 Definiciones de eventos	119
6.12 Seguimiento	122
6.13 Cálculo del tamaño de la muestra.....	123
6.14 Análisis y presentación de los datos	124
6.15 Consideraciones éticas	124
7 RESULTADOS	125
7.1 Aleatorización y procedencia de los pacientes	127
7.2 Características basales de los pacientes	130

7.3 Manejo de los pacientes	138
7.4 Eventos clínicos adversos.....	144
7.5 Análisis de costes	155
8 DISCUSION.....	163
8.1 Resumen de los principales hallazgos del estudio	165
8.2 Comparación con otros estudios.....	167
8.3 Limitaciones del estudio.....	186
8.4 Con lo que sabemos ahora ¿qué estudio plantearíamos en este momento?	189
9 CONCLUSIONES	193
10 BIBLIOGRAFÍA	197
11 ANEXO A	219
12 ANEXO B	239
13 ANEXO C	251
14 ÍNDICE DE FIGURAS	257
15 ÍNDICE DE TABLAS	263

2. LISTA DE ABREVIATURAS

AAS: aspirina

ACC: American College of Cardiology

ACT Activated Coagulation Time (tiempo de coagulación activado)

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea

ACV: Accidente Cerebrovascular

AHA: American Heart Association

ANRI: Arteria no Responsable del infarto

APEXAMI: Assessment of PEXelizumab in Acute Myocardial Infarction

APRICOT: Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion In COronary Thrombolysis

APSAC: Anistreplase

ARA-II: Antagonistas del receptor de angiotensina 2

ARI: Arteria responsable del infarto

ARTS: Arterial Revascularization Therapies Study

ASSENT: ASsessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic

BARI: Bypass Angioplasty Revascularization Investigation

BASKET: BAsel Stent KostenEfectivitäts Trial

BENESTENT: Belgium NEderland STENT trial

BRI: Bloqueo de Rama Izquierda

CABG: Coronary Artery Bypass Graft (cirugía de derivación coronaria)

CADILLAC: Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications

CAPTIM: Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction

CARESSinAMI: Combined Abciximab RE-teplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction

CASS: Coronary Artery Surgery Study

CCS: Canadian Cardiovascular Society

CEIC: Comité de Ensayos Clínicos

CHUAC: Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

CI: Cardiopatía isquémica

CIV: Comunicación Interventricular

CK-MB: Fracción MB de la Creatin-Fosfo-Kinasa

cm: centímetro

COMPARE ACUTE: Fraccional Flow Reserve Guided Primary Multivessel Percutaneous Coronary Intervention to Improve Guideline Indexed Actual Standard of Care for treatment of ST-elevation Myocardial Infarction in Patients with Multivessel Coronary Disease

COMPLETE: Complete vs Culprit-only Revascularization to treat Multivessel Disease after Early PCI for STEMI

CPK: Creatin-Fosfo-Kinasa

CROSSAMI: Complete Revascularization Or streSS echo in patients with multivessel disease and ST-segment elevation Acute Myocardial Infarction

CULPRIT: Complete Versus Lesion-Only Revascularization in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary intervention for STEMI and Multivessel Disease

CULPRIT SHOCK: Prospective Randomized Multicenter Study Comparing Immediate Multivessel Revascularization by PCI versus Culprit Lesion PCI with staged non-culprit Lesion Revascularization in Patients With Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock

DA: Arteria Descendente Anterior

DAI: Desfibrilador Automático Implantable

DANAMI: DANish trial in Acute Myocardial Infarction

DANAMI-3-PRIMULTI: DANish study of optimal Acute treatment of patients with STEMI: PRIMary PCI in MULTIVessel Disease

DE: Desviación Estándar

dL: decilitro

DOGA: Diario Oficial de Galicia

ECG: Electrocardiograma

EE: Ecocardiograma de ejercicio

EMIP: European Myocardial Infarction Project

ERACI: Argentine Randomized Trial of Coronary Angioplasty with Stenting versus Coronary Bypass Surgery in Patients with Multiple Vessel Disease

EUROTRANSFER: European registry on STEMI patients transferred for PCI with upstream use of abciximab

EXAMINATION: A Clinical Evaluation of Everolimus Eluting Coronary Stents in the Treatment of Patients with ST-segment elevation Myocardial Infarction

EXCEL: Evaluation of the Xience everolimus-eluting stent versus Coronary artery bypass surgery for Effectiveness of Left main Revascularization

F: french (medida de longitud: 1 french=0,33 mm)

FC: frecuencia cardíaca

FDA: Food and Drug administration

FE: fracción de eyección

FFR: Fractional Flow Reserve (reserva fraccional de flujo)

FINESSE: Facilitated INtervention with Enhanced reperfusion Speed to Stop Events

FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo

FREEDOM: future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus:
Optimal management of Multivessel disease

GPC: Guía/s de Práctica Clínica

GISSI: Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocárdico

GRACIA: GRupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda

GUSTO: Global Utilization of Streptokinase and Tissue plaminogen activator for
Occluded Coronary Arteries

HAM: Hospital Arquitecto Marcide

Hb: Hemoglobina

HbA1c: Hemoglobina Glicosilada

HELPAMI: HEpacoat© for cuLPrit or multivessel stenting for Acute Myocardial
Infarction

HR: Hazard Ratio

Hs: horas

HTA Hipertensión Arterial

HULA: Hospital Universitario Lucus Augusti

IAM Infarto Agudo de Miocardio

IAMEST Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del segmento ST

IANUS: Historia Clínica Electrónica del SERGAS

IC: intervalo de confianza

ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva

ICP Intervencionismo Coronario Percutáneo

ICPP: Intervencionismo Coronario Percutáneo Primario

IECA: Inhibidores del enzima de conversión de la Angiotensina

IMS: Índice de Motilidad Segmentaria

IPHENAMIC: Impact on Public HEalth of a Network in Acute Myocardial Infarction Care

ISIS-2: Second International Study of Infarct Survival

IV: intravenoso

Kg: Kilogramos

LDL colesterol: Colesterol unido a proteínas de baja densidad (Low Density Lipoprotein)

lpm: latidos por minuto

MASS: Medicine, Angioplasty or Surgery Study

MERLIN: Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction

METS: Metabolic equivalents (Equivalente metabólico)

mg: miligramos

µg: microgramos

min: minutos

mm: milímetros

mmHg: milímetros de mercurio

msg: milisegundos

mV: milivoltios

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NHLBI: National Heart, Lung and Blood Institute

NOBLE: Percutaneous Coronary Angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis

NNT: Number Needed to Treat (número de pacientes que es necesario tratar para evitar un evento)

NYHA: New York Heart Association

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos

OMS Organización Mundial de la Salud

PAMI: Primary Angioplasty in Myocardial Infarction

PRAGUE: PRimary Angioplasty in patients transferred from General community hospitals to specialized PTCA Units with or without Emergency thrombolysis

PRAMI: PReventive angioplasty in Acute Myocardial Infarction

PROGALIAM PROgrama GALlego de atención al Infarto Agudo de Miocardio

QCA: Quantitative Coronary Angiography (Angiografía cuantitativa Coronaria)

RAVEL: RAndomized study with the sirolimus-eluting Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions

REACT: REscue Angioplasty versus Conservative Treatment or repeat thrombolysis

REGALIAM: REgistro GALlego de Infarto Agudo de Miocardio

REGICOR: REgistre Gironí del COR

RIQ: Rango Intercuartil

RNM: Resonancia Nuclear Magnética

rtPA: recombinant tissue Plaminogen Activator (Activador tisular del Plasminogeno recombinante)

SCAAR: Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry

SCASEST: Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación de segmento ST

SERGAS: SERvicio GAlego de Saúde

SHOCK: SHould we emergently revascularize Occluded coronaries for Cardiogenic shock?

SK: Estreptokinasa

SOS: Stent or Surgery

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography (tomografía computerizada de emisión monofotonica)

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

STITCH: Surgical Traetment for Ischemic Heart Failure

STREAM-AMI: Strategic Reperfusion Early After Myocardial infarction

SYNTAX: Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery

TA: Tensión Arterial

TAD: Tensión Arterial Diastólica

TAS: Tensión Arterial Sistólica

Tc99M: tecnecio 99 metaestable

TCI: Tronco Común Izquierdo

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

TNK: Tenecteplase

tPA: tissue Plaminogen Activator (Activador tisular del Plasminogeno)

TRANSFER AMI: Trial of Routine ANgioplasty and Stenting after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction

UCC: Unidad de Cuidados Coronarios

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UI: Unidades Internacionales

VD: Ventrículo Derecho

VI: Ventrículo Izquierdo

v.o.: vía oral

2D: Dos dimensiones

3. ANTECEDENTES Y SITUACIÓN ACTUAL

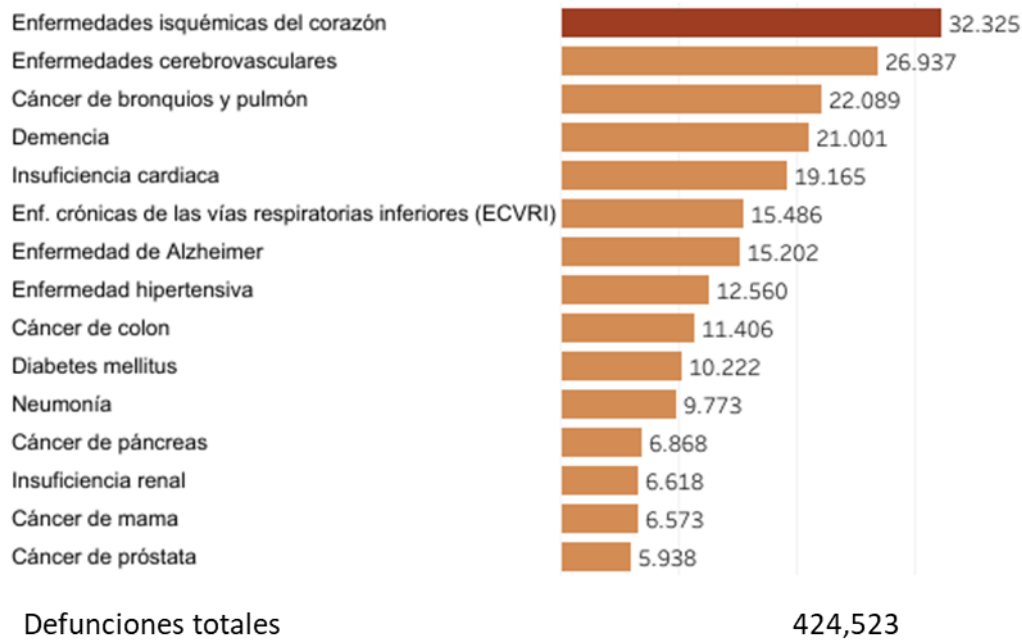
3.1 INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

3.1.1 Epidemiología

Las enfermedades del corazón son la segunda causa de muerte en nuestro país por detrás del cáncer y en 2015 produjeron el 20,2% de las defunciones.³ La cardiopatía isquémica es la responsable del 45% de las muertes atribuidas a las enfermedades del corazón en nuestro país y es la primera causa de muerte por enfermedad cardíaca. Aunque la tasa de mortalidad ajustada por edad atribuida a las enfermedades del corazón ha disminuido un 30% entre 2001 y 2015, este descenso es menor que el observado para las enfermedades cerebrovasculares (50,1%), si bien mayor que la observada en el cáncer (17,5%). En la figura 1 se observan las causas más frecuentes de muerte en España y la evolución de la mortalidad por cardiopatía isquémica en nuestro país.

De modo significativo, la tasa de mortalidad ajustada por edad atribuida a las enfermedades cardíacas es 1,63 veces mayor en hombres que en mujeres y este dato no se ha modificado en los últimos años. En relación con los países de nuestro entorno los datos de España son similares a países como Francia o Italia en los que las enfermedades del corazón también son la segunda causa de muerte por detrás del cáncer, mientras que en otros países europeos como Alemania, Suecia, Finlandia o los países del este la mayor incidencia de cardiopatía isquémica hace que las enfermedades del corazón sean la principal causa de muerte al igual que sucede en Estados Unidos.²³

Número de defunciones



Número de defunciones debidas a cardiopatía isquémica

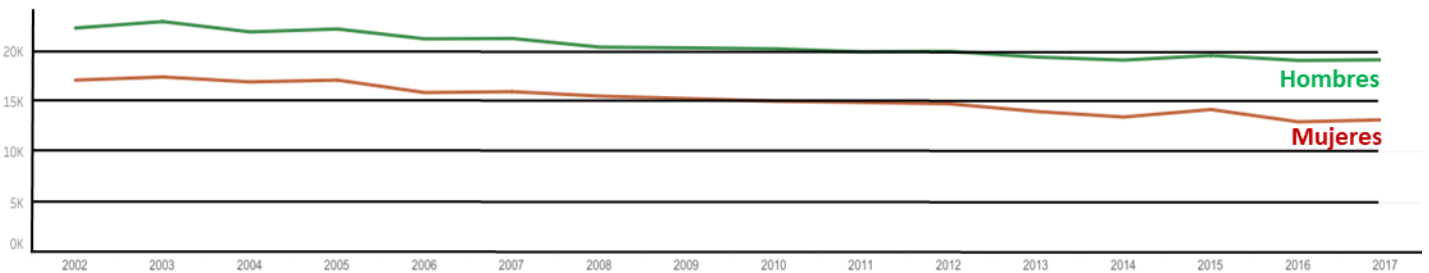


Figura 1: Causas más frecuentes de muerte en España en 2017 y evolución de la mortalidad por cardiopatía isquémica en los últimos años. Adaptado de Fuente: Sitio web del INE: www.ine.es (consultado el 30/06/2019)

Aunque en Europa la cardiopatía isquémica sigue siendo la principal causa de muerte en los mayores de 65 años existe una enorme variabilidad entre los diferentes países como se muestra en la figura 2, en la que también se observa que España es uno

de los países de la Unión Europea en los que la cardiopatía isquémica produce una menor tasa de mortalidad ajustada por edad.

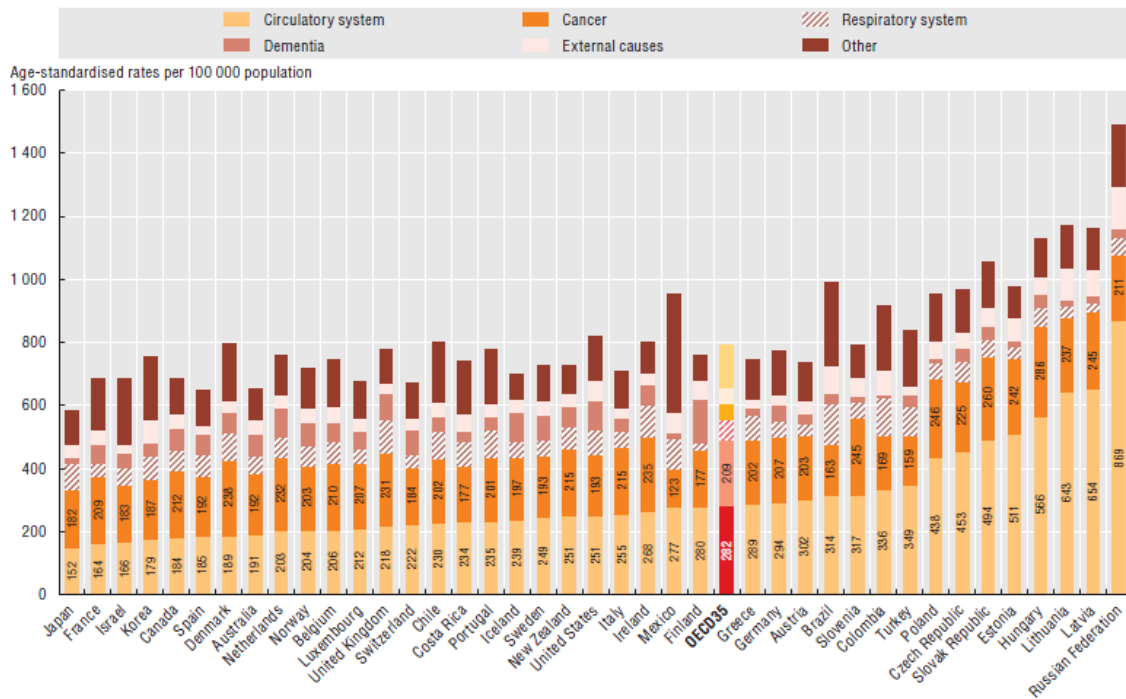


Figura 2: Tasas de mortalidad ajustadas por edad en las principales causas de muerte en países de la OCDE²³ Pag55

En los países industrializados se ha venido observando un descenso continuado en la incidencia de IAM en las últimas décadas, aunque éste fue más acusado en Estados Unidos que en España.²⁴ Este descenso se ha producido a expensas de la disminución en la incidencia de IAMEST, mientras que la incidencia de IAM no-Q ha permanecido más estable²⁵ y sólo en los últimos años se ha observado una disminución; es posible, no obstante, que estos datos estén condicionados por la definición de infarto del año 2000²⁶ y la disponibilidad de determinaciones más sensibles de nuevos marcadores de daño miocárdico que han ido apareciendo en los últimos 20 años.

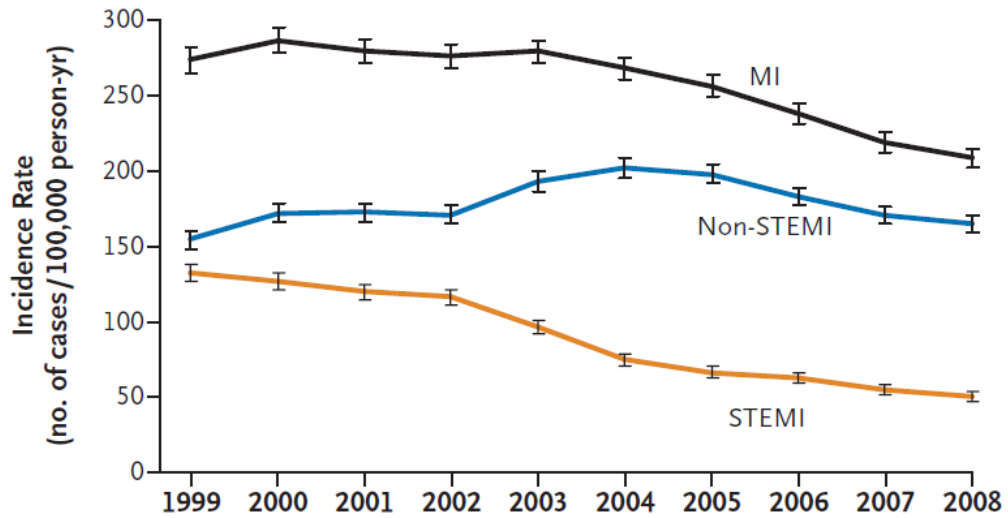


Figura 3: Incidencia relativa de IAMEST e IAM no-Q en USA²⁵

En un estudio realizado en Estados Unidos se constata un descenso continuado de la mortalidad atribuida a cardiopatía isquémica entre los años 1980 y 2000. Aproximadamente la mitad de dicho descenso se atribuye al control de los factores de riesgo cardiovascular (específicamente al descenso del tabaquismo y al mejor control de la HTA y la dislipemia) y la otra mitad del descenso se atribuye a la adopción de nuevas terapias más eficaces.²⁷

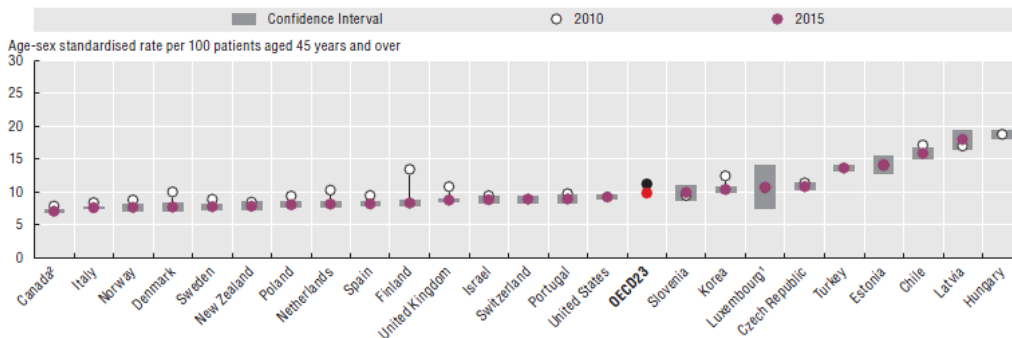


Figura 4: Letalidad a 30 días de pacientes ingresados por IAM²³ Pag 113

También se objetiva una disminución en la letalidad en el seno del IAM en la mayoría de los países de la OCDE, como se observa en la figura 4 en la que se describe la mortalidad a 30 días de pacientes ingresados en un hospital por IAM en los años 2015 y 2010.

En nuestro país el grupo REGICOR también observó, en un registro poblacional de base hospitalaria de pacientes entre 25 y 74 años que ingresaban con un primer infarto, una disminución de la letalidad a 28 días que atribuyeron, fundamentalmente a la adopción de nuevos tratamientos farmacológicos y a la generalización de procedimientos de cardiología intervencionista.²⁸ En los años que ingresaron los pacientes que participaron en este estudio (1978-2007) se implantaron las Unidades Coronarias, se generalizó la administración de fibrinolíticos y se extendió la realización de coronariografías y procedimientos de revascularización coronaria pero aún no se había generalizado la práctica de intervencionismo coronario primario. Más recientemente, se publicaron los datos de otro registro español de síndrome coronario agudo de pacientes que ingresan en hospitales de nuestro país en el año 2012 y se comunica una mortalidad hospitalaria del 6,6% y que el 85,7% de los pacientes con IAM con elevación de ST que llegan al hospital con menos de 12 horas de evolución reciben tratamientos de reperfusión (56,8% de ellos reciben angioplastia primaria).²⁹ Los datos de este estudio muestran un descenso de la mortalidad hospitalaria en los pacientes con IAM cuando se compara con los datos de un registro equivalente realizado en los años 2004 y 2005 y, aunque se observa un aumento muy importante en el número de pacientes sometidos a intervencionismo coronario primario y una menor mortalidad en estos pacientes que en los que reciben fibrinolíticos (datos no ajustados), todavía existe un importante margen de mejora ya que el retraso puerta balón es superior a lo recomendado en las guías de práctica clínica.

En el área norte de Galicia el estudio observacional IPHENAMIC ha demostrado que la implementación del programa en red de atención a pacientes con IAM (PROGALIAM) consiguió aumentar el número de pacientes que recibieron angioplastia primaria como tratamiento de reperfusión, con un descenso del tiempo de isquemia y de la mortalidad a corto y medio plazo.³⁰

En resumen

A pesar de que en los últimos años se ha venido produciendo un acusado descenso en la incidencia y mortalidad del infarto agudo de miocardio, las enfermedades cardíacas siguen siendo una causa importante de muerte en el mundo occidental y en nuestro país producen el 20,2% de las muertes. La mitad de éstas son producidas por cardiopatía isquémica.

Sin embargo, este descenso en la incidencia de IAMEST y de mortalidad por causas cardiovasculares no se espera que produzca un descenso en los ingresos hospitalarios por síndrome coronario agudo en nuestro país debido a un aumento en la incidencia de casos de síndrome coronario agudo en la población de más de 74 años.

En los últimos años en nuestro país, al igual que en muchos países de nuestro entorno, se produjo un descenso importante en la mortalidad por IAM que se explica a partes iguales por el mejor control de los factores de riesgo cardiovascular y por la adopción de los avances terapéuticos.

Desgraciadamente, no se ha conseguido disminuir la mortalidad prehospitalaria de los pacientes con IAMEST.

3.1.2 Fisiopatología

La base fisiopatológica del IAM transmural se resume en la figura 5 y consiste en la oclusión aguda de una arteria coronaria que produce necrosis miocárdica y ésta, a su vez puede desencadenar alguna complicación en función de la localización y extensión de la misma y de otros factores clínicos que presente el paciente.

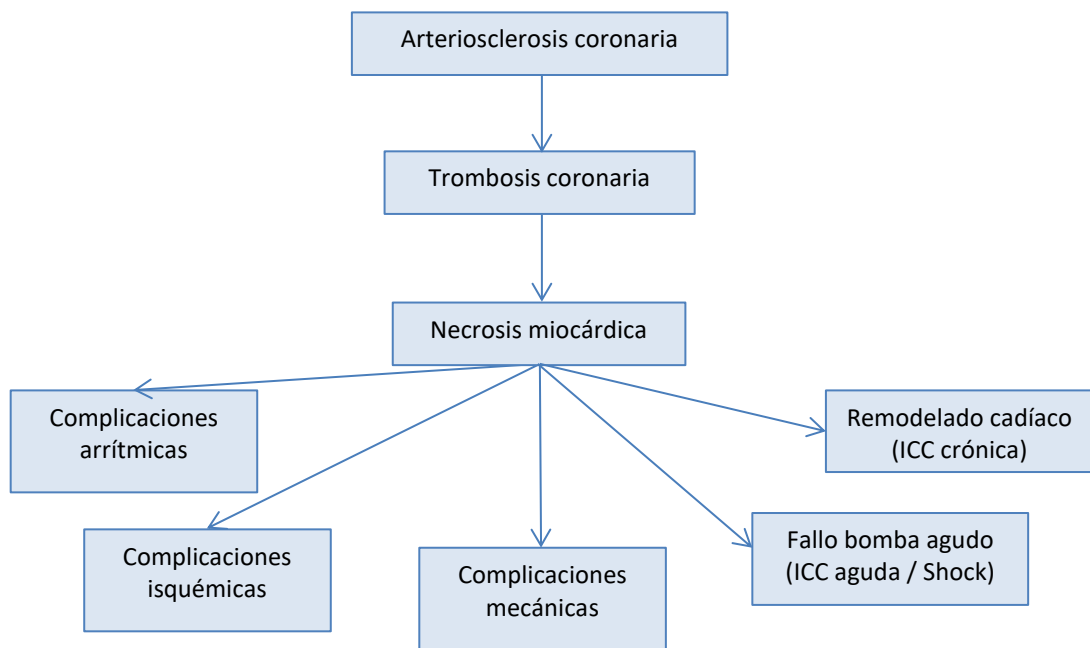


Figura 5: Fisiopatología del IAM

Existen causas raras de trombosis coronaria como las producidas por lesiones vasculares inflamatorias (enfermedad de Kawasaki por ejemplo) o por fenómenos sistémicos que pueden afectar a la circulación coronaria como coagulación intravascular diseminada. Otras veces se produce oclusión coronaria por embolia de material trombótico o por embolización de vegetaciones en pacientes con endocarditis infecciosa. Sin embargo, en la inmensa mayoría de los casos, la oclusión trombótica de una arteria coronaria se produce sobre una lesión aterosclerótica complicada.³¹

El proceso de arteriosclerosis coronaria consiste en cambios en la estructura vascular de las arterias coronarias que pasan de tener una pared elástica, reactiva y con endotelio íntegro y área luminal normal a unos vasos con paredes engrosadas,

área luminal estrecha y superficie endotelial irregular y protrombótica. Este proceso puede desarrollarse a lo largo de varias décadas y está facilitado por la presencia de los factores de riesgo cardiovascular, aunque la causa última que lo produce se desconoce. En sus primeras fases, la arteriosclerosis coronaria es silente desde el punto de vista clínico, pero en muchas ocasiones se trata de un fenómeno progresivo que puede evolucionar más o menos rápidamente hacia la oclusión total o subtotal de forma progresiva o brusca de la luz vascular, produciendo sintomatología de angina crónica estable o alguna forma de síndrome coronario agudo. También es posible que la oclusión coronaria no produzca manifestaciones clínicas o éstas pasen desapercibidas.³²

En la Figura 6, tomada de Libby,³³ se resume la fisiopatología de la arteriosclerosis y su evolución a un síndrome coronario agudo. Aunque la arteriosclerosis se considera fundamentalmente una enfermedad de la íntima, en las fases avanzadas están afectadas las tres capas de la estructura vascular. Inicialmente, las células endoteliales en respuesta a la presencia de factores de riesgo cardiovascular expresan moléculas de adhesión celular que favorecen la llegada de monocitos y leucocitos T al espacio subintimal. Posteriormente, se depositan lípidos intra y extracelulares que se van acumulando en la pared de la arteria, la cual en muchas ocasiones sufre un remodelado positivo conocido como fenómeno de Glagov por el que, a medida que la placa arteriosclerótica aumenta de volumen, la adventicia se expande de manera que engrosamientos severos de la pared arterial pueden comprometer poco o nada el área luminal.³⁴ Este fenómeno, que tiene implicaciones pronósticas³⁵ explica que muchos pacientes con síndrome coronario agudo e importante extensión de la enfermedad arterial coronaria no hubieran presentado ninguna clínica coronaria previamente. A medida que se produce el depósito de lípidos y la infiltración por células inflamatorias en la pared de la arteria coronaria, se liberan citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento que amplifican la reacción inflamatoria y estimulan la migración y proliferación de células musculares lisas hacia la íntima. Además, se produce expresión de factor tisular, potente procoagulante, y de proteinasas que degradan la capa fibrosa de la placa aterosclerótica que separa el core lipídico de la luz vascular.

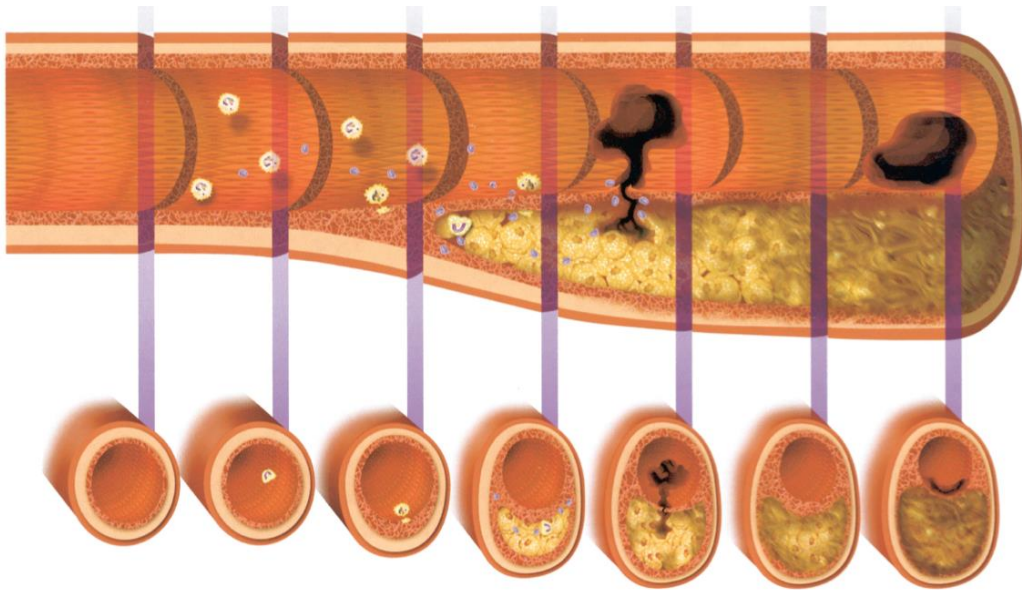


Figura 6: Fisiopatología de la arteriosclerosis³³

Si bien, clásicamente, se asume que la causa de los síndromes coronarios agudos es la trombosis coronaria sobre una lesión arteriosclerótica, en la actualidad se describen dos mecanismos diferentes por los que se llega a esta situación: la rotura de una placa arteriosclerótica y la erosión de la misma.³⁶ La primera situación es la que se describe con más frecuencia y se vincula a una morfología que consiste en la rotura parcial de la capa fibrosa con una solución de continuidad entre la luz vascular y el core lipídico y la segunda, que sucede con menos frecuencia, consiste en el desarrollo de trombo luminal en la luz vascular que se puede acompañar de denudación de endotelio intimal, pero no se detecta una disrupción de la capa fibrosa. Las lesiones que están predisuestas a la rotura se denominan placas vulnerables y se caracterizan por presentar remodelado positivo, un core lipídico de gran tamaño, una fina capa fibrosa (de manera característica inferior a 65 micras de grosor) con abundantes células inflamatorias y escasas fibras musculares lisas y una neovascularización prominente con inflamación adventicial y perivascular. Las características de las lesiones susceptibles de erosión están mucho menos establecidas pero, en general, son lesiones sin remodelado positivo con menor contenido de core lipídico y con menos datos de inflamación. Por otro lado, además de una base patológica, el desarrollo final del trombo coronario depende de la interrelación de factores trombóticos locales (factor tisular y otras partículas protrombóticas que se encuentran

en la lesión vascular), factores reológicos y factores sistémicos (catecolaminas, lipoproteína A, sistema renina angiotensina, fármacos antiagregantes, etc).³⁷

Una vez que se produce la trombosis coronaria, puede tener lugar un trombo oclusivo con cierre total y prolongado de la luz arterial que produce, la mayoría de las veces, un IAMEST. En otras ocasiones se produce un trombo mural más lábil que genera una alteración transitoria del flujo coronario que puede dar lugar a un SCASEST. Sin embargo, la relación entre la fisiopatología y la presentación clínica no es unívoca, como se muestra en la figura 7. Además, en muchas ocasiones se produce rotura de la placa sin ninguna repercusión clínica. El diagnóstico final de síndrome coronario agudo y del tipo del mismo, se establece integrando la presentación clínica y la evolución clínica, electrocardiográfica y la curva de marcadores de daño miocárdico.³⁸

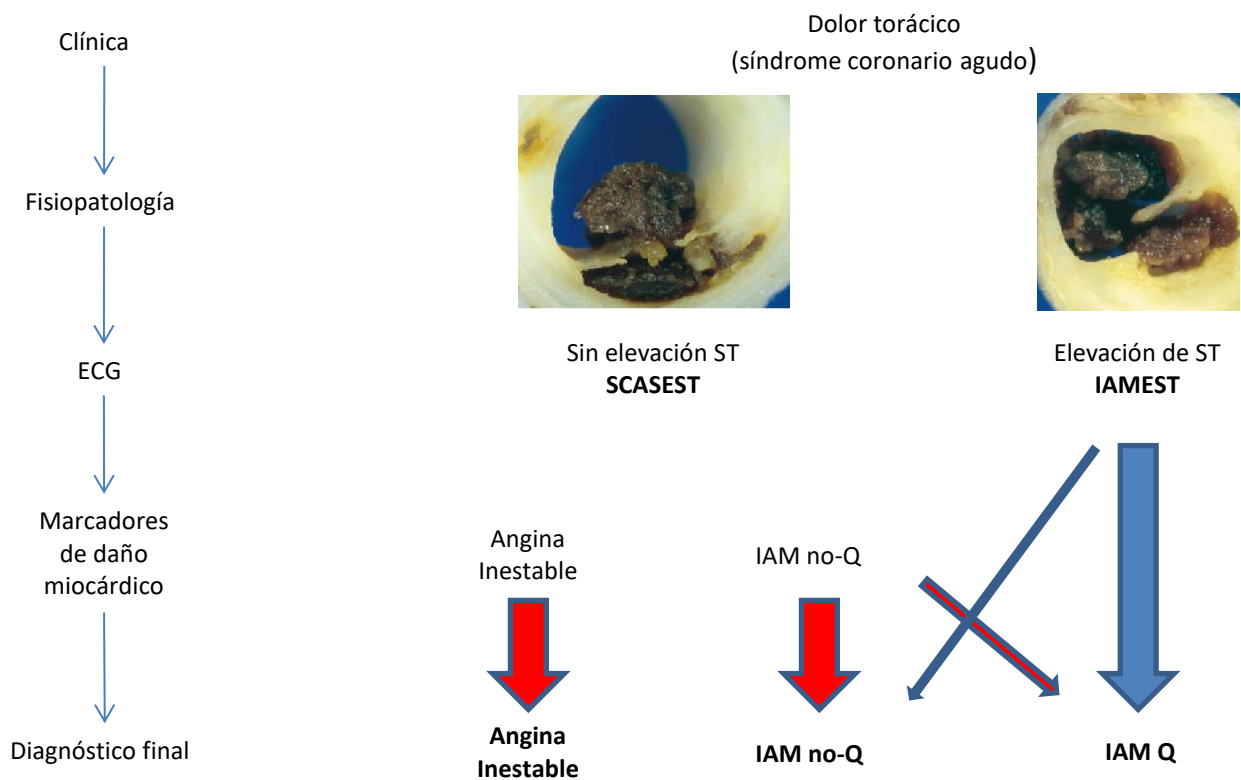


Figura 7: Correlación clínico patológica de los síndromes coronarios agudos³⁸

Cuando se produce una oclusión coronaria aguda, los dos mecanismos fisiopatológicos principales por los que suele fallecer el paciente son las arritmias ventriculares y el grado de necrosis miocárdica. Las arritmias ventriculares de la fase aguda suelen producir la muerte del paciente antes de que éste establezca contacto

con el sistema sanitario. Una vez que el paciente es atendido, el diagnóstico clínico suele ser relativamente fácil de establecer con la realización de un ECG de 12 derivaciones, y la monitorización electrocardiográfica del paciente, junto a la disponibilidad de cardioversión eléctrica inmediata, han disminuido de forma significativa la mortalidad aguda del IAMEST. El grado de necrosis miocárdica que se produce es el otro factor que más influirá en la mortalidad a corto y a largo plazo y viene determinado por múltiples variables entre las que se encuentran: extensión del territorio miocárdico tributario de la arteria responsable del infarto, duración de la oclusión, labilidad del trombo y la presencia de circulación colateral. Además, en los últimos años se comunicó la existencia de factores que disminuyen el daño miocárdico al favorecer el preconditionamiento y postcondicionamiento isquémicos. Como veremos posteriormente, el tratamiento de elección en los pacientes con IAMEST es la apertura de la arteria coronaria lo antes posible y de forma duradera porque esta estrategia ha demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes con IAM, pero también existen evidencias de que, en ocasiones, estas maniobras producen daño por reperfusión y actualmente se trabaja activamente para descubrir tratamientos que disminuyan el daño por reperfusión.³⁹

Como expusimos previamente, la necrosis miocárdica puede dar lugar a cuatro tipos principales de complicaciones: arrítmicas, isquémicas, mecánicas y disfunción sistólica ventricular. Los tratamientos que aplicamos a los pacientes con IAMEST están orientados a minimizar la extensión de la necrosis miocárdica con la esperanza de prevenir las complicaciones. Así, los dos factores pronóstico más importantes en la enfermedad coronaria son la función sistólica residual del ventrículo izquierdo y la extensión de la enfermedad coronaria.

El IAMEST produce arritmias graves durante la fase aguda y en algunas ocasiones también durante la fase crónica. La incidencia de taquicardia ventricular y fibrilación ventricular durante las primeras 24 horas del cuadro clínico de IAMEST es relativamente frecuente y la necesidad de cardioversión eléctrica inmediata fue lo que motivó el desarrollo de la Unidades Coronarias a partir de los años 60; en la actualidad es la razón de ser de los desfibriladores automáticos y semiautomáticos para utilización por personal no médico dada la evidencia epidemiológica de que muchos

pacientes con IAM presentan muerte súbita por arritmias ventriculares antes de contactar con los servicios médicos. Además, la taquicardia o fibrilación ventricular presenciadas que se presentan en las primeras 24 horas y que son tratadas con éxito con cardioversión no se asocian a un peor pronóstico del paciente. Cuando estas arritmias se presentan después de las primeras 24-48 horas se suelen asociar a una mayor extensión del IAM y a disfunción sistólica de VI, e implican peor pronóstico, mayor riesgo de muerte súbita durante el seguimiento y muchas veces está indicado implantar un DAI. Otras arritmias en fase aguda, como los bloqueos aurículoventriculares, son menos frecuentes, aunque pueden requerir estimulación cardíaca temporal y, a veces, permanente. Por lo tanto, las arritmias son una complicación muy grave si se producen antes de contactar con el sistema sanitario pero son relativamente fáciles de manejar una vez que el paciente llega a un servicio de urgencias médicas.

Los pacientes con IAM presentan con cierta frecuencia isquemia recurrente, fenómeno que se ha asociado a un peor pronóstico. Dentro de las complicaciones isquémicas destaca la angina postinfarto, que se define como el dolor coronario que aparece en pacientes con IAM y que no se atribuye al dolor del IAM sino a un fenómeno isquémico posterior. Cuando el cuadro se acompaña de cambios dinámicos en el ECG implica peor pronóstico y es una indicación de coronariografía. La mayoría de las veces se produce en pacientes sometidos a fibrinólisis efectiva en los que la lesión responsable del IAM produce isquemia miocárdica en un territorio con necrosis reciente. Otra variante relativamente frecuente es la reoclusión de la arteria responsable del IAM tras haber sido tratada con éxito mediante fibrinólisis o ICP primaria. En estos casos se produce un reinfarto y, aunque las alteraciones eléctricas no suelen ser tan evidentes como en el episodio inicial, se debe tener un umbral bajo para indicar coronariografía urgente con vistas a revascularización percutánea. Más raro es el dolor torácico post-IAM en relación con la expansión del infarto, que era más frecuente cuando los pacientes no recibían tratamientos de reperfusión o éstos eran menos efectivos. En general, las complicaciones isquémicas son poco frecuentes en los pacientes sometidos a ICP primaria en los que la isquemia recurrente suele estar en relación con trombosis aguda o subaguda del stent implantado en la lesión

responsable del IAM o tratarse de angina espontánea en relación con lesiones no responsables del IAM en pacientes con enfermedad multivaso. La presencia de isquemia recurrente es una indicación de coronariografía urgente con vistas a revascularización coronaria.

Las complicaciones mecánicas del IAM son muy poco frecuentes pero conllevan una elevada mortalidad. Aunque clásicamente se consideraba que estas complicaciones aparecían unos días después del IAM, hay pacientes que presentan este tipo de complicaciones en las primeras horas de evolución del cuadro clínico. Son consecuencia de la rotura y/o desgarro del miocardio necrosado que en función del lugar de rotura da lugar a un cuadro clínico concreto. Así, la rotura de la pared libre del ventrículo da lugar a un cuadro de taponamiento cardíaco que suele ser mortal en pocos minutos aunque algunos pacientes pueden estabilizarse con una punción pericárdica emergente y posteriormente se puede plantear una cirugía reparadora. En alguna ocasión se forma un pseudoaneurisma ventricular que se puede reparar quirúrgicamente de forma electiva. Si la rotura miocárdica se produce en el tabique interventricular se genera una comunicación interventricular aguda que cursa en la mayoría de los casos con un cuadro de shock cardiogénico que requiere soporte hemodinámico intensivo y reparación quirúrgica urgente. Algunos pacientes con CIV post-IAM mantienen una situación clínica estable y se puede diferir la cirugía varias semanas con lo que las posibilidades de éxito mejoran al realizarse la reparación sobre un tejido no friable que permite una sutura de más calidad. En algunos pacientes seleccionados se ha realizado cierre percutáneo de la CIV post-IAM con dispositivos especiales. En ocasiones se produce una rotura o desgarro de un músculo papilar que condiciona una insuficiencia mitral severa aguda que suele cursar con un shock cardiogénico que precisa medidas de soporte hemodinámico y cirugía urgente.

El último grupo de complicaciones es el relacionado con el fracaso de la función sistólica ventricular. Se distinguen tres cuadros clínicos diferenciados: shock cardiogénico, fracaso agudo de ventrículo derecho y disfunción sistólica de VI con ICC crónica o sin ella. Los tres son consecuencia de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y/o derecho que pueden presentarse como un cuadro de shock cardiogénico (Killip IV), o como formas más leves de insuficiencia cardíaca (Killip II ó III) e incluso

como disfunción sistólica de VI sin insuficiencia cardíaca. Estos últimos pacientes, aunque no presentan síntomas clínicos, tiene un peor pronóstico que los que tienen una función sistólica residual de VI normal.

El shock cardiogénico por disfunción sistólica aguda de VI es un cuadro que se produce cuando el IAM compromete más del 40% del tejido de VI. En pacientes con necrosis previas o disfunción sistólica de VI, infartos agudos más pequeños pueden desencadenar un cuadro de shock cardiogénico. El cuadro viene definido por hipoperfusión periférica y disfunción sistólica de VI en ausencia de complicaciones mecánicas que justifiquen el cuadro. Se puede acompañar de disfunción sistólica de ventrículo derecho. El tratamiento incluye medidas de soporte (aminas, optimización de precarga, valorar medidas de soporte hemodinámico, tratamiento de condiciones asociadas) y de manera muy importante coronariografía urgente con vistas a revascularización coronaria urgente lo más completa posible, aunque esta estrategia ha sido cuestionada recientemente.⁴⁰ A pesar de aplicar todas estas medidas, este cuadro clínico tiene una mortalidad elevada.

En algunos pacientes el shock cardiogénico obedece a una disfunción sistólica aguda del ventrículo derecho con función sistólica de VI conservada. Este cuadro se suele producir por oclusión aguda de la arteria coronaria derecha dominante a nivel proximal y es frecuente que curse con hipotensión severa y elevación de presión de llenado de VD sin crepitantes pulmonares ni desaturación arterial y frecuentemente se acompaña de bloqueo aurículoventricular. El manejo se basa en medidas de soporte que contemplen recuperar la sincronía aurículoventricular y realización de coronariografía urgente con vistas a ICP primaria. Si se supera la fase aguda el pronóstico suele ser favorable.

Finalmente, cabe recordar que la cardiopatía isquémica es la principal causa de disfunción sistólica de VI y de ICC en el mundo occidental. La función sistólica residual de VI es el factor pronóstico más importante en pacientes que han sufrido un IAM y condiciona el tratamiento a corto y largo plazo de estos pacientes. Algunos pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio con función residual relativamente preservada pueden desarrollar un proceso de remodelado cardíaco con depresión de

la función sistólica de VI de presentación tardía que da lugar a la aparición insuficiencia cardíaca años después del evento isquémico. Este proceso puede prevenirse o atenuarse con el bloqueo del sistema renina-angiotensina.

En resumen

La base fisiopatológica del infarto es la oclusión trombótica aguda de una lesión coronaria aterosclerótica complicada. Cuando la oclusión produce una obstrucción completa y duradera del flujo coronario, tiene lugar una necrosis isquémica de los cardiomiocitos tributarios.

Las consecuencias fisiopatológicas incluyen pérdida de la función contráctil que puede manifestarse como insuficiencia cardíaca aguda o crónica. Otras complicaciones que pueden aparecer son arritmias, rotura cardíaca, insuficiencia mitral y comunicación interventricular. En ocasiones se produce una repermeabilización coronaria espontánea o como consecuencia de los tratamientos administrados y si queda una lesión residual significativa se puede producir isquemia miocárdica.

La extensión de la necrosis miocárdica es el factor pronóstico más importante y depende de la localización de la lesión, la duración de la oclusión y de factores que condicionan la susceptibilidad del miocardio a la isquemia como son la circulación colateral o la presencia de angina preinfarto.

3.1.3 Tratamiento de reperfusión del IAM

La base del tratamiento del infarto agudo de miocardio es conseguir la apertura de la arteria coronaria lo más rápido posible con el objetivo de restablecer el flujo coronario y prevenir la necrosis miocárdica.²¹ El conocimiento de que la trombosis coronaria es la responsable de la oclusión coronaria aguda que sufren los pacientes con IAM⁷ sentó las bases para el empleo de fármacos fibrinolíticos que demostraron en ensayos clínicos con un elevado número de pacientes disminuir de forma muy importante la mortalidad a corto y largo plazo en estos pacientes.⁴¹

Posteriormente se demostró la factibilidad de realizar intervencionismo coronario percutáneo con éxito en la arteria responsable del infarto de pacientes con IAM⁴² y en los años 90 se compararon las técnicas de intervencionismo coronario percutáneo con la administración de fibrinolíticos en pacientes con infarto agudo de miocardio observándose un beneficio en los pacientes sometidos a intervencionismo coronario.⁴³

El tratamiento de reperfusión ideal en los pacientes con IAM sería uno con posibilidad de administración inmediata y universal, efecto rápido y duradero y que no presentara efectos adversos. Como veremos a continuación todavía no disponemos de dicha terapia pero se han producido avances muy importantes en las últimas décadas que se han manifestado en un descenso marcado de la mortalidad de los pacientes con IAM.

3.1.3.1 Fármacos fibrinolíticos

Los fármacos fibrinolíticos actúan activando el plasminógeno, precursor inactivo de la enzima fibrinolítica plasmina. La plasmina es una proteasa que degrada la fibrina y con ello promueve la disolución del trombo. Aunque la primera administración de fibrinolítico en un paciente con IAM fue comunicada por Fletcher en 1958,⁴⁴ se considera que Chazov⁴⁵ y Rentrop⁴⁶ iniciaron la era moderna de la terapia trombolítica al administrar estreptoquinasa intracoronaria en pacientes con IAM. En el ensayo Western Washington con la administración de estreptoquinasa intracoronaria se obtuvieron tasas de permeabilidad en la arteria responsable del infarto del 68%.⁴⁷ Además, la administración intracoronaria de estreptoquinasa mostró un descenso

significativo de la mortalidad a 30 días (3,7 % vs 11,2%; $p < 0,02$) si bien el número de pacientes reclutados fue bajo (250 pacientes).

Las dificultades para acceder de forma inmediata al laboratorio de hemodinámica era una limitación importante para extender la administración de fibrinólisis intracoronaria a gran escala en pacientes con IAM hasta que se demostró que la administración intravenosa de estreptoquinasa obtenía una apertura de la arteria responsable del infarto en la primera hora en más del 50% de los pacientes.⁹ Estos hallazgos dieron paso a ensayos clínicos que reclutaron varios miles de pacientes y que demostraron el beneficio en términos de mortalidad de la administración intravenosa de los fármacos fibrinolíticos. El primero de estos ensayos fue el GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio Della Streptochinasi nell'infarto miocárdico)¹⁰ que demostró que los pacientes sometidos a administración IV de 1.500.000 UI de estreptoquinasa presentaban un descenso significativo de la mortalidad intrahospitalaria que persistía al año de seguimiento.⁴⁸ En este estudio se demostró que los pacientes a los que se les administraba la estreptoquinasa con menor tiempo de evolución de los síntomas se beneficiaban más, y aquellos a los que se les administraba el fármaco con un retraso de más de 9 horas desde el inicio de los síntomas parecían no beneficiarse. Los pacientes lisados presentaban una mayor incidencia de reinfarto y de angina postinfarto.

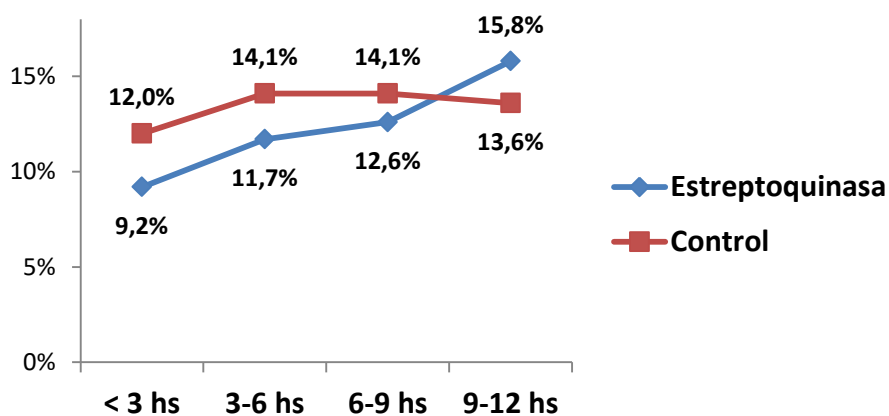


Figura 8: Mortalidad intrahospitalaria en función del retraso en iniciar el tratamiento y el grupo del tratamiento en el estudio GISSI.¹⁰

El estudio ISIS-2 fue un ensayo clínico factorial 2x2 que aleatorizó pacientes con IAM de hasta 24 horas de evolución (mediana 5 horas) a la administración de 1.500.000 UI de SK vs placebo y 160 mg/día de AAS vs placebo.¹¹ En este estudio se demostró que tanto la SK como el AAS disminuían de forma significativa la mortalidad vascular a las 5 semanas pero además la combinación de ambos fármacos era sinérgica (ver figura 9). La disminución de mortalidad se mantuvo a largo plazo y se demostró que los pacientes lisados que además recibían AAS no presentaban un aumento en la incidencia de reinfartos. Este estudio confirmó los beneficios de SK en los pacientes con IAM y sentó las bases para la administración de AAS.

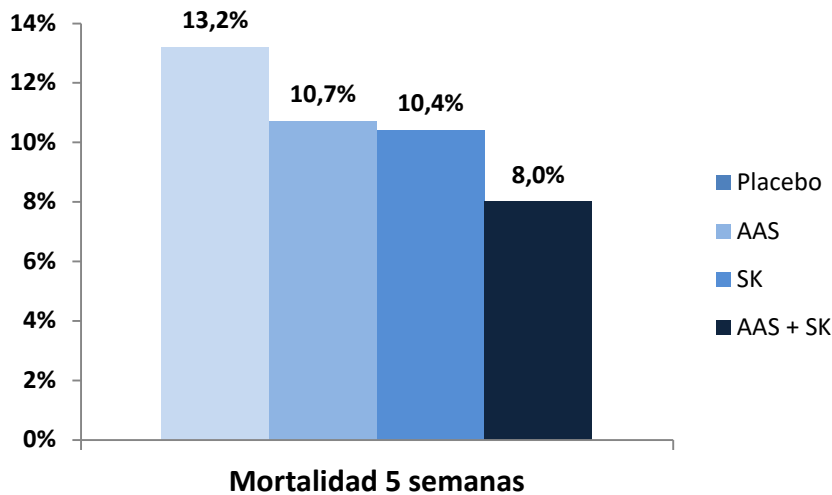


Figura 9: Mortalidad a 5 semanas en los 4 grupos de tratamiento del estudio ISIS-2.¹¹

El siguiente avance fue buscar fármacos fibrinolíticos más selectivos o que presentaran una administración o almacenaje más cómodos. De esta manera surgió la anistreplasa o APSAC que presentaba actividad sin necesidad de unirse al plasminógeno y además tenía una vida media más larga por lo que podía administrarse en un bolo único durante 5 minutos y más tarde se dispuso de alteplase (rt-PA), un activador tisular del plasminógeno obtenido por tecnología recombinante que tenía la ventaja teórica de ser fibrinoespecífico de manera que es mucho más activo sobre la fibrina que sobre el fibrinógeno circulante. Estos nuevos fibrinolíticos fueron más eficaces que placebo^{49, 50} pero cuando se compararon con la SK en varios ensayos

clínicos⁵¹⁻⁵⁴ no demostraron superioridad a ésta y eran sensiblemente más caros. Estos estudios utilizaban la alteplase como una infusión IV durante 3-4 horas. Sin embargo en 1993 se publicó el estudio GUSTO⁵⁵ que randomizó 41021 pacientes con IAM a una de las siguientes estrategias terapéuticas:

1: Estreptoquinasa (1.500.000 UI en 60 minutos) y heparina sódica subcutánea (12500 UI/12 hs) durante 7 días o hasta el alta hospitalaria.

2: Estreptoquinasa (1.500.000 UI en 60 minutos) y heparina sódica IV (5000 UI en bolo y perfusión 1000 UI/hora ajustando por tiempo parcial de tromboplastina activada) durante al menos 48 horas.

3: t-PA en pauta acelerada (15 mg IV en bolo, infusión de 50 mg IV a pasar en 30 minutos y 35 mg IV a pasar en los 60 minutos siguientes) con heparina sódica en perfusión IV según la pauta del grupo 2.

4: Estreptoquinasa (1.000.000 UI en 60 minutos) y t-PA acelerado (1 mg / Kg con dosis máxima de 90 mg a pasar en 60 minutos con el 10% en bolo inicial) y pauta de heparina IV.

En este estudio se demostró que los pacientes sometidos a una pauta acelerada de t-PA presentaban menor mortalidad a 30 días que los pacientes de los grupos que sólo recibían estreptoquinasa (6,3% vs 7,3%). Los pacientes que recibían ambos fibrinolíticos presentaban mortalidad intermedia (7%). Además, aunque los pacientes que recibían t-PA presentaban más incidencia de hemorragia cerebral, el número total de ACV (hemorrágico y no hemorrágico) no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron la pauta acelerada de t-PA. Además, los pacientes del grupo 3 también presentaron menos arritmias, menos insuficiencia cardíaca y menos shock cardiogénico. La incidencia de reinfarto e isquemia recurrente fue similar en los 4 grupos. De forma muy importante, en el subestudio angiográfico realizado en este ensayo se observó que los pacientes que recibían la pauta acelerada de t-PA presentaban tasas de permeabilidad en la arteria responsable del infarto más elevadas precozmente que el resto de pacientes reforzando la hipótesis de que la reperfusión

precoz y completa de la arteria responsable del infarto preserva miocardio y salva vidas⁵⁶ como se puede ver en la figura 10.

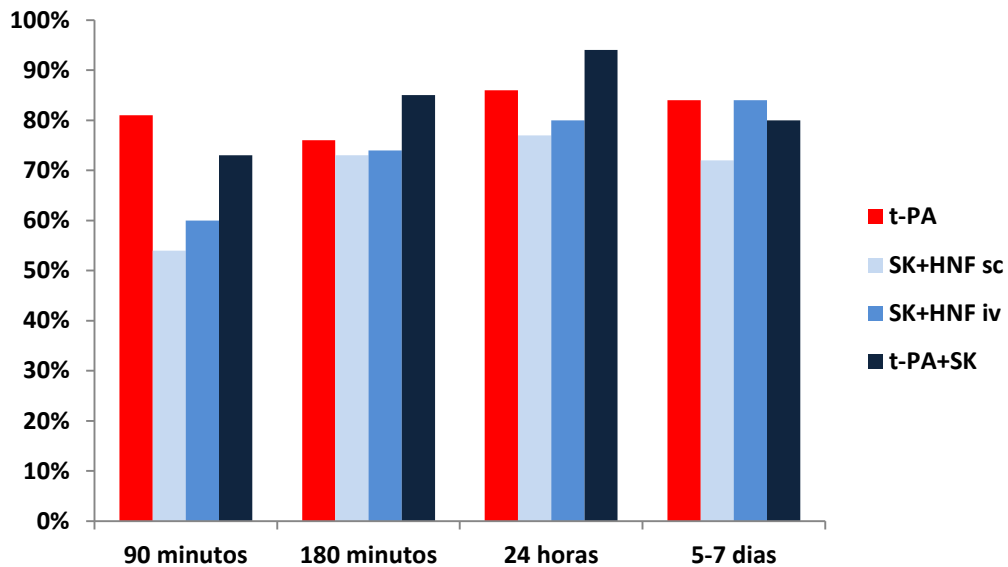


Figura 10: Porcentaje de pacientes que alcanzan flujo TIMI-2 ó 3 en la arteria responsable del infarto en función del tiempo transcurrido desde la administración del fibrinolítico y del fármaco administrado.⁵⁶

Finalmente, el estudio ASSENT-2⁵⁷ demostró que tenecteplase (TNK) administrado en un único bolo iv era equivalente a rt-PA en términos de mortalidad pero demostró una menor tasa de sangrados y es de más fácil administración y por este motivo es el fibrinolítico que más se usa en nuestro medio en la actualidad. Además, se demostró que la combinación de TNK y enoxaparina es superior en términos de eventos cardiovasculares a la combinación de TNK y heparina no fraccionada intravenosa.⁵⁸

La mayoría de los estudios descritos confirman el beneficio de administrar fibrinólisis intravenosa a todos los pacientes con dolor torácico y elevación persistente del segmento ST o bloqueo de rama izquierda (BRI) nuevo o de presunta nueva aparición en el ECG que se presenten dentro de las seis primeras horas de evolución del cuadro clínico.⁴¹ Sin embargo, las recomendaciones para pacientes que se presentan más tarde se establecieron en base a estudios específicamente diseñados que demostraron que la administración de fibrinolíticos era beneficiosa en pacientes

que recibían el tratamiento entre seis y doce horas de evolución de los síntomas^{59, 60} pero no para los que lo recibían entre las doce y las 24 horas. Los mecanismos por los que se produce el beneficio clínico en los pacientes con administración tardía del fibrinolítico podrían ser diferentes.⁶¹

En cualquier caso, la evidencia a favor de que cuanto antes se administren los fibrinolíticos mayor es el beneficio clínico que se obtiene es abrumadora, de manera que la administración de fibrinolítico en la primera hora de evolución del infarto salva 65 vidas por cada 1000 pacientes tratados mientras que si el fibrinolítico se administra entre las 3 y las 6 horas se salvan 29 pacientes por cada 1000 tratados.⁶² Es muy difícil conseguir que los pacientes reciban el fármaco en la primera hora de evolución de los síntomas y la administración intrahospitalaria conlleva retrasos organizativos no despreciables por lo que la administración prehospitalaria del fibrinolítico se propuso como una forma de administrar muy precozmente estos fármacos. Varios estudios han demostrado el beneficio de esta estrategia.⁶³ La administración del fibrinolítico por el médico en el domicilio de los pacientes permitió un descenso en el retraso en la administración del fibrinolítico de 120 minutos que se acompañó de un descenso marcado de la mortalidad a 3 meses (8% vs 15,5%; $p=0,04$).⁶⁴ Sin embargo, muchos médicos de atención primaria no se sienten cómodos interpretando un electrocardiograma en un paciente muy grave para administrar un fármaco con potenciales efectos secundarios graves. El estudio EMIP⁶⁵ fue realizado en varios países europeos que randomizaron pacientes con IAM reclutados por ambulancias medicalizadas a administrar APSAC en la ambulancia o al llegar al hospital. La administración en la ambulancia se realizó 55 minutos antes que en los pacientes que recibieron la primera dosis de APSAC al llegar al hospital. En los pacientes del grupo de la fibrinólisis prehospitalaria presentaron fibrilación ventricular hipotensión y shock cardiogénico con más frecuencia durante el traslado al hospital pero al alta hospitalaria no se observaron diferencias. El grupo de fibrinólisis prehospitalaria mostró una tendencia a menor mortalidad a 30 días (9,7% vs 11,1%; $p=0,08$). Un metanálisis demostró que la administración prehospitalaria del fibrinolítico disminuye la mortalidad en los pacientes con IAM.⁶³ Esta estrategia refuerza la hipótesis de la importancia de conseguir la apertura de la arteria responsable del infarto lo antes

posible y presenta como limitaciones para su aplicación la necesidad de contar con una red de asistencia de emergencias médicas con dotación específica.

3.1.3.2 Limitaciones de los fibrinolíticos

Ya se expuso que la capacidad de los fibrinolíticos para conseguir la permeabilidad de la arteria responsable del infarto no es completa⁵⁶ (ver figura 10). Pero no sólo es importante abrir la arteria lo antes posible sino que además el flujo conseguido debe ser normal (lo que se llama flujo TIMI-3) pues flujos inferiores se asocian a mayor mortalidad.^{56, 66} Así, en el estudio GUSTO la mortalidad a 30 días fue de 8,9% en los pacientes que alcanzaron un flujo TIMI 0-1 (ausencia de perfusión o penetración sin perfusión, es decir, que el contraste o no pasa la obstrucción o pasa pero no rellena todo el lecho distal) a los 90 minutos, bajaba a 7,4% en los pacientes con flujo TMI-2 (perfusión arcial, es decir, el contraste rellena todo el lecho distal pero avanza y se lava más lentamente que en un vaso sin lesiones críticas) y a 4,4% cuando en la arteria responsable del IAM se alcanzaba un flujo TIMI-3 (flujo normal, es decir el lecho distal se rellena y se vacía igual que un vaso no afectado por estenosis críticas).⁵⁶

Otra limitación del fibrinolítico es que en ocasiones se consigue la reapertura de la arteria pero ésta se vuelve a ocluir precozmente o más tardíamente. Así, en el estudio APRICOT se observó que un 30% de los pacientes con arteria responsable del infarto permeable a los 90 minutos de administrar el fibrinolítico, ésta estaba ocluida a los tres meses de seguimiento. Un tercio de estos pacientes habían presentado un cuadro de reinfarto.⁶⁷ La administración de aspirina disminuyó la tasa de reinfarto (10% vs 3%) pero no la de oclusión (30% vs 25%). Además se observó que mientras los pacientes sin reoclusión presentaban mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo a los tres meses, en los pacientes con reoclusión la fracción de eyección no mejoraba. En el estudio GUSTO todos los pacientes recibieron AAS y la tasa de reinfarto a 30 días fue del 4% y la de isquemia recurrente del 20% sin diferencias significativas entre los cuatro grupos de tratamiento.⁵⁵ Las tasas de reoclusión en el estudio GUSTO se sitúan entre 4,9% y 6,4% a 5-7 días pero en este estudio muchos pacientes con arteria permeable a los 90 minutos que presentaron eventos clínicos no fueron sometidos a coronariografía de control a los 5-7 días y en cualquier caso tampoco se detectaban las reoclusiones tardías.⁵⁶

Otra importante limitación del tratamiento trombolítico son las hemorragias que se asocian a un aumento de mortalidad y también de secuelas permanentes.^{68, 69} La más grave es la hemorragia cerebral que aparece hasta en el 2% de los pacientes sometidos a tratamiento fibrinolítico y se asocia a elevada mortalidad y morbilidad.⁷⁰ El riesgo de hemorragias con estos fármacos ha llevado a establecer una lista de contraindicaciones absolutas y relativas para su administración.²⁰

La capacidad de establecer la apertura de la arteria responsable del infarto mediante pruebas no invasivas es limitada. Los tres criterios clásicos para establecer la sospecha clínica del éxito o fracaso de los fibrinolíticos en la reperfusión miocárdica son la desaparición del dolor, la resolución del segmento ST y la curva de liberación de los marcadores de daño miocárdico. El dolor torácico es un marcador poco fiable porque está sometido a una gran variabilidad individual y puede controlarse con analgesia sin que ello signifique que se ha conseguido la apertura del vaso. La resolución del segmento ST se ha definido de varias maneras pero mientras la resolución de más del 70% de la elevación del segmento ST es un buen predictor de un flujo TIMI-3 en la arteria responsable del IAM,⁷¹ hasta un 41% de los pacientes sin resolución del 50% del segmento ST a los 60 minutos de administrar el fibrinolítico muestran un flujo TIMI-3 en la arteria responsable del infarto.⁷² Varios autores han intentado establecer scores para diagnosticar fracaso del tratamiento fibrinolítico combinando criterios electrocardiográficos (resolución del segmento ST) bioquímicos (índices de niveles de diversos marcadores de daño miocárdico a 60 minutos y previos a la administración del fibrinolítico) y clínicos (persistencia de dolor torácico) pero la capacidad predictiva es limitada y la zona gris bastante amplia.^{73, 74}

En resumen

La restauración rápida y completa del flujo coronario en la arteria responsable del infarto es la base del tratamiento de reperfusión del IAM.

Los fármacos fibrinolíticos demostraron que promovían la lisis del trombo coronario y su administración intravenosa demostró que disminuía la mortalidad en los pacientes con infarto agudo de miocardio. El beneficio en términos de vidas salvadas era mayor en los pacientes con menos horas de evolución del cuadro clínico. Los fibrinolíticos fibrinoespecíficos como t-PA, restablecían el flujo coronario normal más precozmente en la arteria responsable del infarto y se asociaron a menor mortalidad.

Los fármacos fibrinolíticos, sin embargo, producen un aumento del número de hemorragias por lo que no se pueden administrar a pacientes predispuestos a sufrirlas. Además, su eficacia es limitada en pacientes con más de seis horas de evolución del dolor y no se dispone de marcadores fiables para establecer la eficacia aguda del fármaco.

3.1.3.3 Intervencionismo coronario en el infarto agudo de miocardio

Pocos años después de que Grüntzig realizara la primera angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) en 1977 y comunicara sus resultados iniciales^{75, 76} comenzaron a publicarse casos realizados en pacientes con infarto agudo de miocardio sometidos a fibrinólisis intracoronaria⁷⁷ o sin administración previa de fibrinolíticos en los que la arteria responsable del infarto estaba permeable⁷⁸. Aunque en estas series iniciales sólo se realizaba angioplastia a pacientes con estenosis coronarias subtotales, muy pronto se comunicaron resultados sobre vasos ocluidos comparables a lo que se conseguía con la administración de fibrinolíticos en términos de apertura del vaso consiguiendo además una estenosis coronaria residual menor^{79, 80} por lo que se reducían los episodios de isquemia miocárdica recurrente. Otros autores también describieron los resultados de la angioplastia coronaria en pacientes con fibrinólisis fallida, es decir, en los que persistía la oclusión coronaria después de administrar el fibrinolítico⁸¹ que posteriormente recibió el nombre de angioplastia de rescate.

La revascularización coronaria percutánea en pacientes con infarto agudo de miocardio comprende diversos escenarios clínicos en función de que el paciente reciba fármacos fibrinolíticos o no y del éxito conseguido por el mismo respecto a la apertura de la arteria responsable del infarto y del tiempo transcurrido desde la administración del fibrinolítico hasta la realización del procedimiento intervencionista. En base a dichos criterios se distinguen varias estrategias posibles:

- Angioplastia primaria, directa o inmediata: cuando no se administra tratamiento fibrinolítico y el intervencionismo coronario es el método de reperfusión inicial en el tratamiento del infarto agudo de miocardio.
- Angioplastia de rescate: cuando tras administrar un fármaco fibrinolítico se sospecha en base a criterios clínicos y electrocardiográficos que éste no ha sido eficaz en la apertura de la arteria y se realiza coronariografía con la intención de realizar intervencionismo sobre la arteria responsable del infarto si se confirma la existencia de lesiones coronarias significativas con flujo distal inferior a TIMI-3 en la arteria responsable del infarto.

- Angioplastia precoz: Cuando tras una administración exitosa de fibrinolítico se realiza intervencionismo coronario sobre la lesión residual entre 3 y 24 horas. Es lo que se conoce como estrategia GRACIA.⁸²
- Angioplastia diferida: cuando se trata la arteria responsable del infarto días después del evento agudo. La indicación puede ser por isquemia recurrente, por síntomas o electiva.

La trascendencia clínica de cada una de las estrategias de reperfusión coronaria percutánea que acabamos de enumerar ha ido variando en el tiempo y además no siempre resulta fácil clasificar a todos los pacientes pues en ocasiones a un paciente se le empieza aplicando una estrategia y se termina con un procedimiento diferente (por ejemplo un paciente se remite para angioplastia de rescate y tras realizar una coronariografía se indica cirugía de revascularización coronaria diferida por presentar flujo TIMI-3 en la arteria responsable del infarto y lesiones no abordables para intervencionismo coronario en el tronco común izquierdo).

3.1.3.4 Angioplastia Primaria

Tras las comunicaciones iniciales sobre la factibilidad de realizar angioplastia coronaria en pacientes con infarto agudo de miocardio en evolución como método de reperfusión alternativo al tratamiento fibrinolítico,^{79, 83} en los años noventa se publicaron varios ensayos clínicos que comparaban la angioplastia primaria con la administración de fibrinolíticos y que marcaron en el inicio de la era de reperfusión mecánica en el infarto.

El estudio PAMI (Primary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction)⁸⁴ es un estudio multicéntrico que randomizó a pacientes con infarto agudo de miocardio de hasta 12 horas de evolución y que no presentaban contraindicaciones para fibrinolíticos, a angioplastia directa con balón versus fibrinólisis con t-PA. Se realizó angioplastia primaria en el 90% de los pacientes asignados a dicho grupo (en los pacientes restantes se consideró que el vaso responsable era muy pequeño o no presentaba estenosis severa o bien se enviaron a cirugía de revascularización por las características angiográficas de las lesiones, cosa que sucedió en el 5% de los pacientes). De los pacientes sometidos a angioplastia primaria se obtuvo éxito en la apertura del vaso en el 97%. El protocolo contemplaba realizar angioplastia de rescate

si tras 120 minutos de la administración de t-PA el paciente permanecía con dolor torácico y elevación del segmento ST en el ECG. Se realizó angioplastia de rescate en el 7% de los pacientes lisados. En cuanto a los resultados, los pacientes sometidos a angioplastia primaria presentaron menor mortalidad al alta (2,6% vs 6,5%; $p=0,08$) y menos isquemia recurrente (10,3% vs 28%; $p< 0,001$), menos hemorragia intracraneal (0% vs 2%; $p=0,05$) y una estancia hospitalaria más corta. El evento combinado de muerte o reinfarto al alta fue menor en los pacientes sometidos a angioplastia (5,1% vs 12%; $p=0,02$). La incidencia de hemorragias globales y necesidad de transfusión fue similar en los dos grupos y un 2,1% de los pacientes del grupo de angioplastia fue sometido a cirugía vascular por complicaciones en el acceso arterial. En el seguimiento a seis meses los pacientes del grupo de angioplastia presentaban menor incidencia de muerte o reinfarto (8,5% vs 16,8%; $p=0,02$) pero no se observaron diferencias respecto a la función ventricular o la tolerancia al ejercicio en el test de esfuerzo. En este estudio no se administró la pauta acelerada de t-PA porque aún no se disponía de los resultados del estudio GUSTO,⁵⁵ pero tampoco se disponía de los dispositivos y fármacos que hoy en día se emplean en el intervencionismo coronario. El estudio PAMI fue el primero en mostrar los beneficios de la angioplastia primaria aunque la potencia era escasa, ya que sólo se reclutaron 395 pacientes. En un análisis post-hoc se observaron diferencias en mortalidad hospitalaria a favor de la angioplastia en pacientes considerados de “no bajo riesgo” definidos como aquello con infarto anterior, más de 70 años o frecuencia cardíaca superior a 100 latidos por minuto (10,4% vs 2%; $p=0,01$).

Un pequeño estudio que comparó angioplastia primaria con fibrinólisis con t-PA no observó diferencias en el tamaño del infarto ni en la cantidad de miocardio salvado medido con SPECT tras administración de sestamibi marcado con Tc99m previo a la administración del tratamiento y comparado con otro SPECT realizado antes del alta.⁸⁵ Este estudio sólo reclutó 108 pacientes y tampoco observó diferencias en eventos clínicos que fueron poco frecuentes en ambos grupos.

Sin embargo, otro estudio que randomizó 142 pacientes a recibir estreptoquinasa IV vs angioplastia primaria en un único centro, no sólo observó que los pacientes que recibieron estreptoquinasa presentaron isquemia recurrente y

reinfecto con mayor frecuencia, sino que además los pacientes sometidos a angioplastia primaria presentaban mejor función sistólica del ventrículo izquierdo al alta.⁸⁶ En este estudio, la angioplastia primaria también presentó menor mortalidad y menor incidencia de accidente cerebrovascular, aunque las diferencias no fueron significativas. Se realizó coronariografía de seguimiento a las tres semanas en los pacientes del grupo de fibrinólisis y a los tres meses en los sometidos a angioplastia primaria y se observó que la arteria responsable del infarto estaba abierta en el 68% de los pacientes que recibieron estreptoquinasa y en el 91% de los que recibieron angioplastia primaria. Estos resultados podrían explicar la mejor fracción de eyección obtenida con angioplastia primaria y podrían obedecer a que se administró un fibrinolítico menos eficaz⁵⁶ y se reclutaron pacientes de hasta 24 horas de duración de dolor, escenario en el que la estreptoquinasa pierde eficacia.

Un metanálisis⁸⁷ de 10 ensayos que comparaban la fibrinólisis con la angioplastia primaria sugería que ésta última era más eficaz que el fibrinolítico en términos del evento combinado de muerte y reinfecto a 30 días así como en la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico y total siempre que se cumplieran los resultados de la angioplastia obtenidos en los centros participantes en dichos ensayos clínicos que, en la mayoría de los casos, eran estudios unicéntricos. En este sentido, se comunicaron datos retrospectivos de algún registro que sugerían que fuera del contexto de los ensayos clínicos los resultados favorables de la angioplastia primaria podrían no mantenerse.⁸⁸

El estudio GUSTO IIb fue un ensayo randomizado multicéntrico que comparó la administración de t-PA acelerada frente a angioplastia primaria en pacientes con IAM que se presentaban en el hospital con menos de 12 horas desde el comienzo de los síntomas. En este estudio se observó un beneficio moderado en los pacientes en los que se realizó angioplastia primaria, que presentaron menor incidencia del evento combinado de muerte, reinfecto y accidente cerebrovascular (9,6% vs 13,7%; $p=0,033$). Esta diferencia, sin embargo, se atenuó a los seis meses de seguimiento (14,1% vs 16,1%; ns). Respecto a este estudio, uno de los que más pacientes reclutó, se realizó intervencionismo en el 82% de los pacientes del grupo de angioplastia y el éxito (flujo TIMI 2 ó 3 y estenosis residual inferior al 50%) se obtuvo en 93% pero sólo el 73% de

los pacientes presentó TIMI-3 al finalizar el intervencionismo (determinado por un laboratorio central de referencia). Aunque los operadores eran expertos (el 85% realizaban más de 75 angioplastias al año) el retraso desde la presentación hasta la apertura de la arteria era de casi dos horas, sensiblemente mayor que en ensayos previos⁸⁴⁻⁸⁶ y similar a lo comunicado en registros.⁸⁸

Ensayos más pequeños publicaron resultados en pacientes seleccionados, tales como infartos inferiores de alto riesgo⁸⁹ o infartos anteriores.⁹⁰ Estudios observacionales también mostraron beneficio de la angioplastia primaria en pacientes ancianos.⁹¹

El siguiente aspecto importante que se abordó fue si los pacientes que acudían a un centro hospitalario sin laboratorio de hemodinámica tenían menos eventos adversos con administración de fibrinolítico in situ o era mejor trasladarlos a un centro con Cardiología Intervencionista para realizar angioplastia primaria. A medida que se fueron realizando dichos estudios se fueron incorporando nuevos dispositivos intervencionistas y se ensayaron nuevas medidas farmacológicas, fundamentalmente en el campo de la antiagregación plaquetaria.

El estudio DANAMI-2⁹² fue un ensayo clínico realizado en 5 hospitales intervencionistas y 24 no intervencionistas que atendían al 62% de la población en Dinamarca y randomizó 1672 pacientes a angioplastia primaria o pauta acelerada de t-PA. El evento combinado primario de muerte, reinfarto o accidente cerebral incapacitante fue menor en los pacientes sometidos a angioplastia primaria tanto en los hospitales intervencionistas (6,7% vs 12,3%; $p=0,05$) como en los no intervencionistas (8,5% vs 14,2%; $p=0,002$). El beneficio clínico se centra en la reducción del reinfarto. De forma llamativa el tiempo que pasa desde el contacto con el primer hospital hasta el inflado de balón es de 91 minutos en los pacientes que acuden a un centro intervencionista y de 112 minutos si acuden a un centro no intervencionista pero en el 96% de los pacientes se realiza el primer inflado de balón dentro de los 120 minutos de la llegada al primer hospital. En este estudio se emplearon stents en el 93% de los pacientes sometidos a angioplastia primaria y 40% de los pacientes sometidos a angioplastia primaria recibieron inhibidores del receptor

IIB/IIIa de las plaquetas. No se produjo ninguna muerte durante el transporte. En el 20% de los pacientes sometidos a fibrinólisis se practicó revascularización coronaria durante la estancia hospitalaria en base a si presentaban isquemia espontánea o inducida en la prueba de esfuerzo.⁹³ Este estudio fue el que instauró la red nacional de atención al infarto agudo de miocardio en Dinamarca. Recientemente se comunicó que el beneficio de la angioplastia primaria sobre el tratamiento fibrinolítico en términos de mortalidad e infarto o de mortalidad cardiovascular, se mantenía tras un seguimiento de 16 años.⁹⁴

Otro estudio similar es el PRAGUE-II⁹⁵ que randomizó sólo pacientes que acudían a un centro no intervencionista situado a una distancia de hasta 120 Kms del centro intervencionista. El retraso desde la randomización al balón fue de 97 minutos en los pacientes que recibieron angioplastia primaria y el retraso desde la randomización hasta el inicio de fibrinolítico fue de 12 minutos. Se emplearon stents en el 63% de los pacientes sometidos a angioplastia y el éxito del procedimiento fue del 85%-90% según los centros. En este estudio se observó que la mortalidad a treinta días era significativamente menor para pacientes randomizados a angioplastia primaria cuando llevaban más de tres horas de duración de los síntomas (6% vs 15,3%; $p < 0,02$) pero si la duración de los síntomas era inferior a tres horas en el momento de entrar en el estudio no se observaban diferencias significativas en la mortalidad a 30 días (7,3% vs 7,4%; ns). La incidencia del evento combinado de muerte, reinfarto o accidente cerebrovascular fue menor en los pacientes a los que se les realizó angioplastia primaria (8,4% vs 15,3%; $p < 0,003$).

La principal conclusión de estos dos estudios, que el transporte de pacientes con IAM a un centro intervencionista para realización de angioplastia primaria es mejor que la administración de fibrinólisis in situ, dio lugar a la configuración de redes asistenciales de carácter nacional para atender a pacientes con infarto agudo de miocardio. Sin embargo, con la implementación de redes de atención al infarto de miocardio y la generalización de sistemas de emergencia sanitaria móviles cada vez es mayor el porcentaje de pacientes con infarto que son atendidos fuera del ámbito hospitalario por unidades medicalizadas o dotadas de paramédicos que disponen de posibilidades de administrar un tratamiento fibrinolítico y ante esta situación se

plantea comparar la fibrinólisis prehospitalaria con el traslado a un centro intervencionista para realizar una angioplastia primaria. El estudio CAPTIM⁹⁶ reclutó pacientes con IAM de menos de seis horas de evolución atendidos por unidades móviles medicalizadas que aleatorizó a fibrinólisis prehospitalaria con pauta acelerada de alteplase y traslado inmediato a un hospital intervencionista o traslado para angioplastia primaria. En este estudio la mediana de evolución del dolor en el momento de la aleatorización era de menos de dos horas (107 minutos) y el retraso adicional de realizar la angioplastia primaria en relación con la administración del fibrinolítico fue de 60 minutos. En estas condiciones, los pacientes tratados con fibrinolítico presentaron una mayor incidencia de muerte e isquemia recurrente que no alcanzó significación estadística pues el estudio tuvo que suspender el reclutamiento antes de tiempo por falta de financiación (13,5% vs 9,8%; $p=0,06$). No se observaron diferencias en mortalidad ni en el evento primario combinado de muerte, reinfarto o accidente cerebrovascular incapacitante a 30 días (8,2% con fibrinolítico vs 6,2% con angioplastia primaria; ns). Se realizó angioplastia de rescate en el 26% de los pacientes del grupo de fibrinólisis.

Más recientemente, el estudio STREAM-AMI⁹⁷ volvió a comparar la administración de fibrinólisis precoz frente a intervencionismo coronario percutáneo primario en pacientes con IAM. Los pacientes reclutados en este estudio presentaban un infarto agudo de miocardio de menos de tres horas de duración y se estimaba un retraso de al menos 60 minutos para la realización de la angioplastia primaria. En estas circunstancias los pacientes eran randomizados a tratamiento con TNK (con énfasis en la administración prehospitalaria) y traslado inmediato a un centro intervencionista versus angioplastia primaria en el hospital intervencionista más cercano. No se observó beneficio de la fibrinólisis prehospitalaria en el evento combinado primario de muerte, shock, insuficiencia cardíaca o reinfarto a 30 días (12,4% en los pacientes tratados con fibrinolítico vs 14,3% en los que se realizó angioplastia primaria; ns). Hay que señalar que en los pacientes que recibieron fibrinólisis se realizó angioplastia de rescate en el 36% y en el resto se programó una angioplastia diferida precoz. Este estudio, que se puede considerar no concluyente dado que no se había realizado una estimación del tamaño de la muestra ni se establecieron criterios de no inferioridad,

demuestra que en el escenario más favorable para el fibrinolítico (pacientes con escasa duración de la clínica y que se encuentran a relativa distancia de un centro intervencionista) la administración muy precoz del mismo combinado con la realización de angioplastia diferida precoz y acceso amplio a angioplastia de rescate podría ser equivalente en términos de eficacia clínica a la angioplastia primaria. Esta estrategia requiere disponer de la misma estructura que para una angioplastia primaria con la complejidad añadida de decidir sobre el tratamiento de los pacientes referidos a angioplastia de rescate que presentan una arteria responsable del infarto con estenosis severa pero con flujo distal TIMI-3.

Respecto a la implementación de nuevos dispositivos reseñar que desde la generalización de los stents coronarios en el intervencionismo coronario a raíz de la publicación del ensayo BENESTENT⁹⁸ en 1994 se fueron introduciendo paulatinamente en la angioplastia primaria fundamentalmente a raíz de un estudio que demostró una disminución de la restenosis post intervencionismo.⁹⁹ A pesar de que en los primeros estudios no se demostró que el implante de stent disminuyera la mortalidad o la incidencia de reinfarto en los pacientes sometidos a intervencionismo coronario primario y de que aumentaba la tasa de sangrados debido a la necesidad de anticoagulación muy intensa para evitar la trombosis del stent, la demostración de que la doble antiagregación con aspirina y ticlopidina era más eficaz que la anticoagulación oral para prevenir la trombosis y además disminuían los sangrados en el acceso vascular¹⁰⁰ permitió generalizar el uso de estos dispositivos porque disminuía la oclusión aguda y hacía el procedimiento más predecible, rápido y seguro. De esta manera se terminó demostrando la superioridad del stent en el intervencionismo coronario primario¹⁰¹ porque disminuía la tasa de restenosis (40,8% vs 22,2%; $p < 0,001$) y de reclusión (11,3% vs 5,7%; $p = 0,01$) a la mitad.

El empleo de los stents liberadores de fármacos en pacientes sometidos a angioplastia primaria ha estado rodeado de polémica en los últimos años. Los primeros ensayos clínicos con estos dispositivos se realizaron en pacientes y lesiones muy favorables y sugerían que prácticamente no presentaban reestenosis.¹⁰² Posteriormente se realizaron varios ensayos clínicos en pacientes sometidos a angioplastia primaria y se comprobó que los pacientes a los que se implantaban stents

liberadores de sirolimus o paclitaxel presentaban menos restenosis que los que recibían stents convencionales con tasas similares de muerte o reinfarto.^{103, 104} Sin embargo en el año 2006 Camenzid comunica en el Congreso Mundial de cardiología un aumento en infarto y de mortalidad en los pacientes a los que se les había implantado un stent liberador de sirolimus o de paclitaxel y señala que hay motivos para pensar que estos dispositivos no son seguros.¹⁰⁵ Diversos autores señalan que los stents liberadores de fármaco presentan una elevada incidencia de trombosis tardía que se extiende varios años tras el implante^{106, 107} y estudios observacionales señalan que el infarto agudo de miocardio es un factor de riesgo para desarrollar trombosis tardía del stent¹⁰⁸ y, de hecho, al prolongar el seguimiento de los pacientes se comprobó que con los stents liberadores de fármaco de primera generación el beneficio que se consigue en términos de revascularización del vaso tratado se atenúa de forma muy importante al prolongar el seguimiento.¹⁰⁹ La aparición de nuevos stents con fármacos y polímeros que demostraron ser más seguros que los stents fármacoactivos de primera generación¹¹⁰ permitió un nuevo auge de estos dispositivos, si bien es cierto que en los pacientes que reciben intervencionismo coronario primario la restenosis clínica es un problema menos relevante que en otras patologías. Con los stents fármacoactivos de segunda generación se ha demostrado que un stent liberador de everolimus ha presentado incluso una tasa más baja de trombosis que el stent convencional lo que supone un cambio de paradigma.¹¹¹ Es posible que la disminución observada con los antiguos stents liberadores de fármaco estuviera condicionada por diseños de los estudios que requerían la realización de coronariografía de seguimiento, lo que parece ejercer una influencia en la indicación de revascularización.¹¹² De momento parece que los stents de cromo-cobalto liberadores de everolimus son más seguros que los stents convencionales o los stents liberadores de fármaco de primera generación¹¹³ y, aunque las Guías de práctica clínica recomiendan su utilización sobre los stents convencionales,²⁰ parece que el beneficio clínico es más limitado que en otros contextos clínicos.¹¹¹

Ensayos de pequeño tamaño sugerían un beneficio clínico de los catéteres de trombectomía manual^{114, 115} pero no de los dispositivos de trombectomía más complejos.¹¹⁶ Sin embargo, un reciente ensayo clínico de gran tamaño no ha podido

confirmar un beneficio clínico de la trombectomía de aspiración manual sistemática en el intervencionismo primario a corto¹¹⁷ o a largo plazo,¹¹⁸ y el ensayo que más pacientes reclutó tampoco pudo demostrar beneficio de la trombectomía en pacientes con IAM sometidos a intervencionismo coronario primario, por lo que dicha técnica ya no se recomienda de forma electiva en estos pacientes.¹¹⁹

Finalmente, debemos realizar algunos comentarios sobre el manejo farmacológico de los pacientes remitidos para intervencionismo coronario primario. En las primeras series reportadas de angioplastia primaria los pacientes recibían AAS y dosis variables de heparina no fraccionada con el objetivo de alcanzar niveles de ACT (tiempo de coagulación activado) similares a las empleadas en intervencionismo coronario. La introducción del stent coronario que inicialmente se empleó como dispositivo de rescate requería la coadministración de dipiridamol y anticoagulación oral en una primera fase, aunque posteriormente, al demostrarse que la doble antiagregación con AAS y tienopiridinas era más efectiva para prevenir la trombosis del stent,^{100, 120} se fue generalizando el tratamiento con AAS y ticlopidina y años más tarde se sustituyó la ticlopidina por clopidogrel al tratarse de un fármaco no inferior que es mejor tolerado y presenta menos efectos secundarios.^{121, 122} Antes de la generalización de los stents coronarios electivos y del empleo sistemático de la doble antiagregación se dispuso de un grupo de fármacos antiagregantes de administración parenteral que mostraban una mayor potencia antiagregante. En pacientes sometidos a intervencionismo coronario, el más estudiado fue el abciximab, un anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor IIb/IIIa de las plaquetas y que demostró disminuir los eventos trombóticos en pacientes sometidos a intervencionismo coronario a expensas de un aumento de los sangrados.¹²³ Un ensayo clínico sugirió que en pacientes con IAMEST remitidos a angioplastia primaria la administración precoz de abciximab disminuía la incidencia de muerte, reinfarto o revascularización urgente a 30 días y el resultado se mantenía a los seis meses.¹²⁴ Por protocolo, el abciximab se administraba siempre antes de realizar la coronariografía electiva bien en la unidad móvil medicalizada antes de llegar al hospital o en cualquier momento antes de insertar el introductor arterial, y de forma relevante se observó que en los pacientes que recibían abciximab antes de llegar al laboratorio de hemodinámica era

significativamente mayor la existencia de un flujo TIMI-3 en la arteria responsable del IAM antes de iniciar el procedimiento intervencionista (16,8% vs 5,4%; $p=0,001$). A pesar de que en otro estudio realizado en pacientes sometidos a angioplastia primaria no se observó beneficio con el uso sistemática de abciximab, lo cierto es que en este estudio el fármaco se administraba en el laboratorio de hemodinámica una vez realizada la coronariografía diagnóstica¹⁰¹ por lo que se pensó que abciximab podría ser mucho más eficaz si se administraba lo antes posible tras el diagnóstico clínico y antes de llegar al laboratorio de hemodinámica y esta estrategia recibió el nombre de angioplastia facilitada.

El ensayo ASSENT-4 comparó pacientes con IAMEST referidos a angioplastia primaria sin facilitación farmacológica con pacientes que recibían una dosis completa de tenecteplase y posteriormente eran remitidos a realizar angioplastia primaria. El retraso desde la administración del fibrinolítico hasta el inflado de balón fue de 104 minutos y, además, en estos pacientes el retraso puerta balón fue similar al de los pacientes que no fueron facilitados. El estudio fue suspendido antes de alcanzar la mitad del tamaño muestral previsto por un exceso de eventos en el grupo de los pacientes que recibieron tenecteplase y desde entonces no se considera seguro realizar angioplastia facilitada con dosis completa de fibrinolíticos¹²⁵ a pesar de que 43% de los pacientes que recibían tenecteplase llegaban al laboratorio con un flujo TIMI-3 (y 21% adicional con flujo TIMI-2) mientras que sólo 15% de los pacientes no facilitados presentaban flujo TIMI-3 basal (y 13% adicional flujo TIMI-2). Estos datos sugieren que no sólo es importante tener la arteria abierta al llegar al laboratorio sino que también es importante de qué forma se consigue y en este sentido hay que recordar que la mitad de los pacientes no facilitados recibían inhibidores del receptor IIb/IIIa mientras que sólo el 10% de las pacientes randomizados a tenecteplase recibían estos fármacos. En el ensayo ASSENT-4 los pacientes que recibieron tenecteplase tuvieron mayor mortalidad y mayor incidencia de eventos trombóticos pero no de eventos hemorrágicos.

El ensayo FINESSE comparó dos estrategias de facilitación (abciximab sólo o combinado con media dosis de reteplase) con la realización de intervencionismo coronario primario y administración de abciximab en la sala de hemodinámica.¹²⁶ En

este estudio cuyo end point primario era un evento combinado de muerte, shock cardiogénico, FV después de 48 horas o insuficiencia cardíaca a 90 días no se observó un beneficio clínico con ninguna de las estrategias de facilitación. Además, aunque el porcentaje de pacientes con flujo TIMI-3 en la arteria responsable del infarto fue mayor en el grupo facilitado con abciximab y tenecteplase (32,8%) que en el facilitado con abciximab (14,1%) o en el no facilitado (12%), las cifras fueron inferiores a lo observado en otros estudios a pesar de que el retraso con el que acuden los pacientes es similar. Tras el resultado de los estudios ASSENT-4 y FINESSE la estrategia de angioplastia primaria facilitada fue desechada y junto a los resultados del ensayo CADILLAC¹⁰¹ el empleo sistemático de inhibidores de los receptores IIb/IIIa de las plaquetas fue abandonado y actualmente sólo se recomienda administrarlos a criterio del operador en la sala de hemodinámica y fundamentalmente en situación de rescate.^{20, 21}

Más recientemente, otros fármacos antiagregantes se han añadido al arsenal terapéutico para el tratamiento de pacientes con síndromes coronarios agudos. La principal limitación del clopidogrel es que se trata de un profármaco que debe sufrir un proceso hepático para transformarse en un metabolito activo. Este proceso muestra una gran variabilidad individual con porcentajes relativamente elevados de pacientes resistentes al clopidogrel (15%-30%) en los que no se consiguen niveles de antiagregación adecuados y en cualquier caso, con un retraso hasta alcanzar el pico de acción de varias horas.¹²⁷⁻¹²⁹ Este retraso en la acción farmacológica es muy relevante en pacientes con IAMEST que no reciben dosis de carga o la reciben con muy poca antelación al implante de stent coronario. El prasugrel es otra tienopiridina que también es un profármaco, pero la vía metabólica de activación es mucho más eficiente por lo que es un fármaco con mayor potencia antiagregante que el clopidogrel y también con un comienzo de acción más precoz.¹³⁰ El prasugrel demostró ser más eficaz que clopidogrel en el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo en los que se realizaba intervencionismo coronario¹³¹ y, específicamente en el grupo de pacientes con IAMEST, el prasugrel demostró una disminución del evento primario de muerte, reinfarto o ACV a 30 días que se mantuvo a los 15 meses.¹⁶

El ticagrelor es una ciclopentiltriazolo pirimidina que se une de forma reversible al receptor 2PY12 de las plaquetas y tiene la ventaja de que al no ser un profármaco ejerce su acción muy rápido y al tener una vida media más corta requiere dos dosis diarias pero su acción revierte antes lo que puede tener ventajas si el paciente precisa intervención quirúrgica.¹³² Este fármaco también se comparó de forma favorable frente a clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo¹³³ y específicamente en pacientes sometidos a intervencionismo coronario primario.¹⁵

Debido a que ticagrelor y prasugrel ofrecen una antiagregación más potente, rápida y predecible que clopidogrel, las últimas guías de práctica clínica recomiendan el uso de cualquiera de estos dos fármacos sobre el clopidogrel en pacientes con IAM sometidos a angioplastia primaria. Un ensayo clínico que comparó ambos fármacos en el seno del intervencionismo coronario percutáneo primario fue suspendido por cumplir criterios de futilidad al ser las curvas incidencia del evento primario completamente superponibles tras un seguimiento de 7 días,¹³⁴ pero recientemente se publicó otro ensayo que compara ticagrelor frente a prasugrel en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a estrategia invasiva precoz que demostró que tras un seguimiento a un año prasugrel podría ser superior a ticagrelor.¹³⁵

3.1.3.5 Angioplastia de rescate

Angioplastia de rescate es el intervencionismo coronario en el seno del infarto agudo de miocardio cuando se aplica a un paciente en el que previamente se ha administrado un tratamiento fibrinolítico y se sospecha que éste no ha sido eficaz para conseguir la apertura de la arteria responsable del infarto.

Aunque conseguir una apertura lo más precoz posible de la arteria responsable del infarto es la base del tratamiento del infarto agudo de miocardio, la evidencia del beneficio de la angioplastia de rescate es relativamente reciente y más escasa que en el caso de la angioplastia primaria al haber sido estudiada en un número sensiblemente inferior de pacientes. Tras algunos estudios observacionales, un pequeño ensayo clínico randomizó pacientes con IAM anterior en los que tras 60 minutos de la administración de fibrinolítico persistía elevación del segmento ST de al menos el 50% respecto a la elevación antes de la administración del fibrinolítico, y en los que la coronariografía demostraba oclusión de la arteria descendente anterior,

fueron randomizados a angioplastia de rescate o manejo conservador.¹³⁶ En este estudio no se observó disminución significativa de la mortalidad a 30 días con la angioplastia de rescate pero sí del evento combinado de muerte o insuficiencia cardíaca severa y aunque la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en reposo no mostró diferencias significativas a 30 días entre los dos grupos de tratamiento, los pacientes sometidos a angioplastia de rescate presentaron mejor fracción de eyección con el ejercicio. Este estudio presenta como limitación que el intervencionismo se realizó sin emplear stents ni otros fármacos antiagregantes que no fueran AAS.

Ya en la era del stent coronario, el estudio MERLIN⁷² incluyó 307 pacientes con IAM que habían sido sometidos a tratamiento fibrinolítico sin éxito (definido como persistencia de la elevación del segmento ST de al menos el 50% en un ECG realizado a los 60 minutos de iniciar la administración de fibrinolíticos). En este estudio, de los 153 pacientes aleatorizados a angioplastia de rescate, sólo se realizó intervencionismo coronario en el 66%, pues un elevado número de pacientes presentaba flujo TIMI-3 en la arteria responsable del infarto reflejando lo difícil que resulta estimar la apertura de la arteria tras la administración del fibrinolítico. En los pacientes del grupo de tratamiento conservador se recomendaba no readministrar tratamiento fibrinolítico, que se realizó sólo en un paciente. La mortalidad a 30 días no mostró diferencias significativas entre los dos grupos, pero el evento combinado de muerte, reinfarto, nueva revascularización, accidente cerebrovascular o insuficiencia cardíaca fue inferior en los pacientes sometidos a angioplastia de rescate. En los pacientes a los que se realizó ICP de rescate presentaron menos necesidad de nueva revascularización pero presentaron más accidentes cerebrovasculares y necesidad de transfusiones. Aunque el 85% de los pacientes de grupo invasivo abandonaron el laboratorio de hemodinámica con flujo TIMI 3 en la arteria responsable del infarto, sólo presentaron normalización del segmento ST el 61%, lo cual indica probablemente que el intervencionismo coronario no consigue normalizar la perfusión tisular en todos los casos.

El estudio más relevante que estudió específicamente la angioplastia de rescate fue el estudio REACT, que randomizó 435 pacientes con IAM que a los 90 minutos de administrar el fibrinolítico presentaban persistencia de la elevación del segmento ST

superior al 50% a tres estrategias de tratamiento: angioplastia de rescate, readministración de fibrinolítico o tratamiento conservador.¹³⁷ En este estudio los pacientes sometidos a angioplastia de rescate presentaron una menor incidencia del evento combinado (muerte, reinfarto, ACV, revascularización coronaria o insuficiencia cardíaca severa) a seis meses con un NNT de 7 cuando se comparaba con cualquiera de las otras dos estrategias. Cuando se analizó cada uno de los componentes del evento combinado primario se observó una tendencia a menor mortalidad con la angioplastia de rescate y una menor incidencia de reinfarto o de nueva revascularización en el grupo de angioplastia de rescate en comparación con la readministración de fibrinolítico o un tratamiento médico conservador. La incidencia de accidentes cerebrovasculares o de insuficiencia cardíaca severa (definida como Killip III ó IV tras la aleatorización o el reingreso por ICC clase III ó IV de la NYHA) fueron similares en los tres grupos. Aunque no se mostraron diferencias significativas en la incidencia de hemorragias entre los tres grupos, los pacientes del grupo de readministración de fibrinolíticos mostraron una mayor tendencia a presentar hemorragias mortales. En este estudio, se realizó ICP de rescate en el 90% de los pacientes de este grupo en los que se realizó coronariografía y se empleó stent en el 69% de los pacientes e inhibidores del receptor IIb/IIIa en el 44% lo que refleja cifras más elevadas que en los pacientes aleatorizados a ICP de rescate del estudio MERLIN. Además, el criterio de elevación persistente del ST a los 90 minutos parece ser más efectivo que el de 60 minutos, especialmente cuando el fibrinolítico más empleado es la estreptoquinasa (60% en el REACT y 90% en el MERLIN).

Un metanálisis que incluyó estos tres estudios y algunos estudios más pequeños, sugieren que la angioplastia de rescate presenta una mayor incidencia de accidente cerebrovascular y de hemorragia menor y una menor incidencia de reinfarto y de nueva revascularización coronaria así como una tendencia no significativa a menor mortalidad a seis meses.¹³⁸

3.1.3.6 Angioplastia precoz

Se trata del intervencionismo coronario realizado sobre la arteria responsable del infarto en pacientes con infarto agudo de miocardio que han sido sometidos a tratamiento fibrinolítico, presuntamente con éxito, en un margen temporal entre 3 y

24 horas tras la administración del fármaco. Se conoce también con el nombre de estrategia fármacoinvasiva.

El estudio GRACIA⁸² comparó, en pacientes con IAM sometidos a tratamiento de reperfusión con rt-PA, la estrategia de realizar coronariografía precoz sistemática (entre 6 y 24 horas de la administración del fibrinolítico) con revascularización de la arteria responsable del infarto (y de las lesiones en otros vasos que supongan una cantidad importante de miocardio en riesgo) con una estrategia de manejo conservador y sólo realizar coronariografía y eventual revascularización si el paciente presentaba isquemia espontánea o un test de esfuerzo positivo para isquemia a baja carga o con otros criterios de severidad. En este estudio, se realizó intervencionismo coronario en el 80% de los pacientes del primer grupo y sólo se realizó revascularización coronaria en el 20% de los pacientes del grupo de manejo conservador, bien por isquemia espontánea (12%), o por un test de isquemia muy positivo (8%). El evento combinado de muerte, reinfarto o revascularización inducida por isquemia no mostró diferencias significativas al alta hospitalaria ni a treinta días pero en el seguimiento al año los pacientes del grupo conservador presentaron mayor incidencia de muerte, reinfarto o revascularización inducida por isquemia que el grupo de revascularización precoz (21% vs 9%; $p=0,0008$). La mayoría de los eventos son revascularizaciones, aunque hay una tendencia a una menor incidencia de muerte o reinfarto no fatal a un año en el grupo de revascularización electiva precoz (7% vs 12%; $p=0,07$). La principal crítica que se ha hecho a este estudio es que los criterios para indicar coronariografía en el grupo de manejo conservador son muy restrictivos (angina de reposo con cambios ECG y/o test de esfuerzo positivo a baja carga definida como 5 METS y/o 100 lpm). Lo cierto, es que este estudio demuestra que el intervencionismo coronario es seguro en estos pacientes y que las lesiones residuales postfibrinólisis pueden inducir eventos después del alta (de hecho las curvas de supervivencia empiezan a separarse a partir de los dos meses de la aleatorización). Este ensayo marcó un punto de inflexión sobre la seguridad del intervencionismo coronario precoz tras la administración de fibrinolíticos pues estudios previos realizados en la era pre-stent en estos pacientes sugerían que el intervencionismo no era beneficioso e incluso podía aumentar los eventos.¹³⁹

Existe un número relativamente importante de estudios que compararon la estrategia de revascularización coronaria percutánea precoz tras fibrinólisis vs manejo conservador.^{82, 140-142}

El estudio CARESS-in-AMI¹⁴²⁻¹⁴⁶ comparó una estrategia de coronariografía electiva precoz con revascularización coronaria vs manejo conservador en pacientes con IAM tratados con media dosis de tenecteplase y abciximab en hospitales sin sala de hemodinámica. Los pacientes sometidos a intervencionismo precoz fueron trasladados inmediatamente al centro intervencionista y se realizó ICP una media de 125 minutos tras la administración de fibrinolítico. En el grupo conservador se realizó angioplastia de rescate en un tercio de los pacientes una media de 200 minutos tras la administración del fibrinolítico (la mitad de los pacientes sometidos a angioplastia de rescate tenían un flujo TIMI-3). El evento primario (combinado de muerte, reinfarto o isquemia refractaria) fue significativamente más frecuente en los pacientes del grupo conservador (10,7% vs 4,4%; $p=0,004$; NNT 16) pero a expensas de la isquemia refractaria.

El estudio TRANSFER-AMI¹⁴¹ compara, en pacientes con IAM que reciben tratamiento fibrinolítico, una estrategia de revascularización sistemática muy precoz (mediana 3,9 horas tras la administración de fibrinolíticos) con un manejo estándar que, de hecho suponía angiografía e intervencionismo coronario en la mayoría de los pacientes durante el ingreso hospitalario (84% y 67% respectivamente vs 99% y 85% de los pacientes del grupo de angioplastia electiva). En el grupo de manejo estándar, se realizó angioplastia de rescate en un tercio de los pacientes y la demora media de retraso desde la administración de fibrinolítico hasta la intervención fue de 21,9 horas incluyendo los sometidos a angioplastia de rescate, lo que supone que la mayoría del intervencionismo electivo en estos pacientes se realizó más de 48 horas después de la administración del fibrinolítico. Los resultados mostraron que no hubo diferencias de mortalidad entre las dos estrategias aunque la incidencia combinada de muerte, reinfarto e isquemia recurrente a 30 días fue menor en el grupo de intervención (7,3% vs 11,1%; $p=0,03$; NNT 26).

Todos estos estudios fueron compilados en un metanálisis¹⁴⁷ que concluye que la realización de angiografía electiva precoz con intervencionismo coronario en pacientes sometidos a administración de fibrinolíticos no muestra diferencias significativas de mortalidad pero sí disminuye la incidencia de reinfarto o isquemia recurrente tanto a 30 días como a 6-12 meses.

3.1.3.7 Angioplastia diferida

Se denomina así el intervencionismo coronario realizado después de las 24 horas del inicio de los síntomas del infarto. La indicación puede ser por isquemia recurrente espontánea o por la presencia de isquemia detectada en un test de provocación de isquemia pero también se puede realizar de manera electiva en pacientes asintomáticos y en los que no se realiza test de provocación de isquemia. No se ha encontrado beneficio clínico en tratar arterias ocluidas entre 3 y 24 días después del inicio del infarto^{148, 149} aunque sí podría haber algún beneficio en abrir arterias responsables del infarto en pacientes que acuden con retrasos de 12-48 horas y que no presentan dolor u otros síntomas de isquemia persistente.^{150, 151}

3.1.4 Redes de atención al infarto. PROGALIAM

La implementación de las recomendaciones de las guías de práctica clínica en el manejo de los pacientes con Infarto Agudo de Miocardio y, específicamente, la realización de intervencionismo coronario con los requisitos de excelencia que se alcanzaban en los centros que participaron en los ensayos clínicos que demostraron el beneficio de la angioplastia primaria, precisan el desarrollo de redes colaborativas de atención a estos pacientes que son complejas de instaurar pero que en muchos países se ha demostrado que funcionan adecuadamente.¹⁵² De hecho, en el entorno europeo, el intervencionismo coronario primario es la técnica de reperfusión más empleada en los pacientes con infarto agudo de miocardio en la mayoría de los países.¹⁵³ En nuestro país, también se ha observado un aumento en el número de procedimientos intervencionistas en el seno del infarto agudo de miocardio que en el año 2018 ha supuesto el 29% del intervencionismo coronario realizado en nuestro país.¹⁵⁴ Dicho aumento, que se refleja en la figura 11, refleja la incorporación progresiva de diferentes territorios a programas activos de angioplastia primaria como se propuso en el PICI.

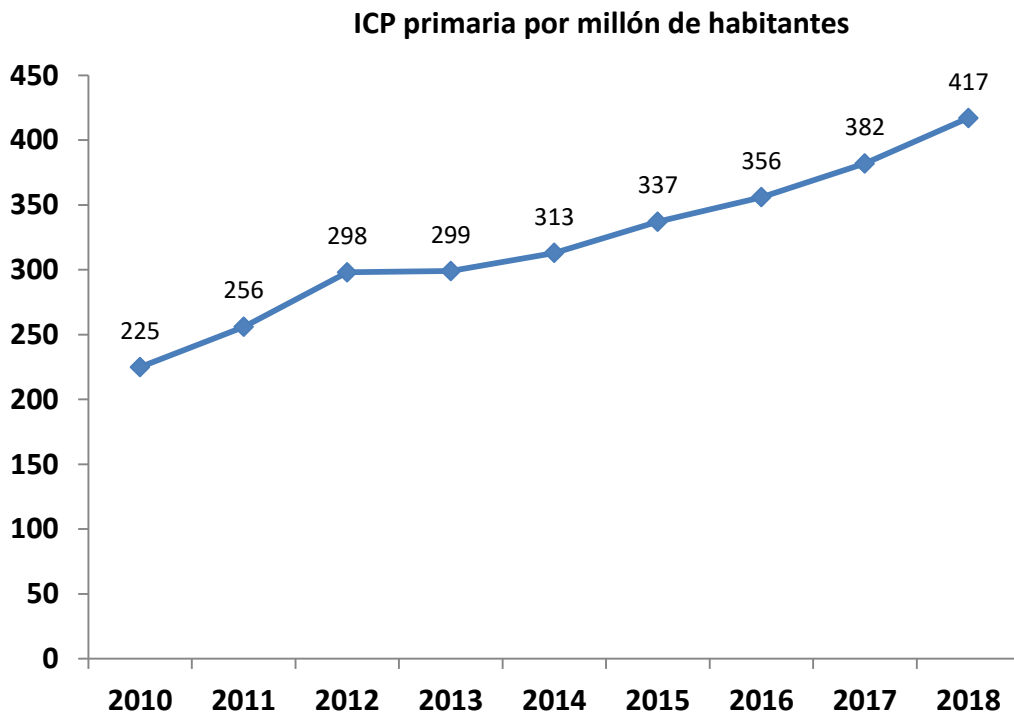


Figura 11: Evolución anual del Intervencionismo Coronario Percutáneo primario por millón de habitantes en España según los datos de los registros de actividad de la Sección de Hemodinámica e Intervencionismo Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología.

En Galicia, el Programa Gallego de Atención al Infarto Agudo de Miocardio con elevación del segmento ST (PROGALIAM) comenzó su actividad en el año 2005 y desde entonces el intervencionismo coronario primario se ha convertido en la técnica de reperfusión coronaria más empleada en pacientes con infarto agudo de miocardio. Este programa, cuya estructura inicial contaba con tres centros de hemodinámica para atender a una población aproximada de 2.715.000 habitantes establece un sistema de atención en red coordinado por la central de emergencias sanitarias 061 y tiene como objetivos extender el tratamiento intervencionista a la mayoría de los pacientes, primando el traslado directo de los pacientes desde la primera atención sanitaria hasta el laboratorio de hemodinámica, intentando evitar demoras en los servicios de urgencias, con el objetivo de disminuir el retraso puerta-balón.¹⁵⁵ Los resultados

iniciales del área norte fueron comunicados,¹⁷ así como los beneficios del traslado directo por las unidades medicalizadas del 061 desde el punto de primera asistencia sanitaria hasta el laboratorio de hemodinámica¹⁵⁶ y la seguridad del retorno de los pacientes desde el centro intervencionista al hospital de su área de procedencia.¹⁵⁷ Recientemente, se ha demostrado que la implementación del PROGALIAM ha mejorado las tasas de reperfusión en el IAM y de intervencionismo coronario primario lo que conlleva un descenso de la mortalidad de los pacientes con IAM.³⁰

En conclusión, podemos afirmar que la disponibilidad de un sistema de atención a pacientes con infarto agudo de miocardio en red confiere enormes ventajas asistenciales, que se resumen en los siguientes puntos:

- Ofrece una asistencia teóricamente superior al tratamiento fibrinolítico, aunque no es incompatible con éste, pues obligatoriamente se debe contemplar la administración del mismo en determinados casos (sala no disponible, presentación muy precoz y estimación de traslado muy prolongado,...)
- Hay mayor equidad en la asistencia.
- La realización de coronariografía precoz permite confirmar o rechazar el diagnóstico de infarto (hay electrocardiogramas de difícil interpretación: bloqueo de rama previo, marcapasos, necrosis previa,...); facilita el diagnóstico de condiciones asociadas relevantes (disección de aorta o complicaciones mecánicas) o permite diagnósticos alternativos que requieren tratamientos diferentes (síndrome de discinesia apical transitoria,...)
- Permite realizar una estratificación pronóstica más precisa y precoz, de manera que muchos pacientes pueden recibir antes el alta hospitalaria.
- Podría ser más fácil obtener datos epidemiológicos de la enfermedad y datos de los resultados asistenciales.
- Suponen una oportunidad para introducir ensayos clínicos con nuevas peculiaridades en su diseño.^{117, 158} Así, aunque en esta enfermedad se vienen realizando ensayos clínicos con un elevado número de pacientes desde hace 30 años, siempre se consideró que la validez externa de los

resultados era discutible, pues se tiende a reclutar en los ensayos clínicos a los pacientes menos graves. En los últimos años, se ha comunicado la realización de ensayos clínicos anidados en registros, que resultan más baratos de realizar (puede incluso plantearse su realización sin un promotor externo) y minimizan el problema de la validez externa al disminuir el número de no incluidos y disponer también de la evolución de los pacientes no incluidos.

En resumen

El intervencionismo coronario permite la restauración del flujo coronario de forma sostenida en la mayoría de los pacientes con IAMEST. Diversos estudios han demostrado la superioridad de la angioplastia primaria en relación con la administración de fármacos fibrinolíticos porque consigue un flujo coronario normal en un número más elevado de pacientes, consiguiendo disminuir la mortalidad y el reinfarto e isquemia recurrente a pesar de que la necesidad de trasladar al paciente a la sala de hemodinámica conlleva un retraso en la apertura de la arteria responsable del infarto. La incorporación de nuevos fármacos y dispositivos al intervencionismo coronario primario ha mejorado los resultados clínicos.

Dado que en algunos pacientes se administran fármacos fibrinolíticos como tratamiento de reperfusión inicial, se han descrito diversas estrategias de intervencionismo coronario en los pacientes con IAMEST.

En los últimos años el desarrollo de las redes regionales de atención al Infarto Agudo de Miocardio en muchos países de nuestro entorno ha permitido aplicar estas estrategias de reperfusión coronaria mediante intervencionismo coronario en los pacientes con IAM, reproduciendo los resultados descritos en los ensayos clínicos y permitiendo una estratificación pronóstica muy precoz al conocer la anatomía coronaria y el resultado de la permeabilidad de la arteria responsable del infarto desde el primer momento.

3.2 REVASCULARIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

Se llama revascularización coronaria a cualquiera de los procedimientos por los que se consigue aliviar la isquemia miocárdica aumentando el aporte de flujo sanguíneo al territorio miocárdico tributario de la arteria coronaria que presenta una estenosis lo suficientemente severa para inducir isquemia miocárdica. Los dos procedimientos de revascularización coronaria que se realizan hoy en día son la cirugía de revascularización coronaria y las técnicas de intervencionismo coronario percutáneo.

El primer tipo de cirugía de revascularización coronaria fue propuesto por Vineberg en 1946 y consistía en esqueletizar la arteria mamaria interna izquierda e implantarla en el miocardio sin realizar suturas con las arterias coronarias.¹⁵⁹ La introducción de la coronariografía por Sones¹⁶⁰ demostró el desarrollo de colaterales desde la arteria mamaria a las coronarias nativas en pacientes intervenidos. Más tarde se introdujo la técnica de anastomosar las arterias mamarias a los lechos nativos de las arterias coronarias¹⁶¹ y también el empleo de vena safena para realizar puentes aortocoronarios,¹⁶² técnica sistematizada y analizada detalladamente por René Favaloro.¹⁶³ Las técnicas quirúrgicas de revascularización coronaria pronto demostraron ser muy eficaces para aliviar la angina pero la alta mortalidad perioperatoria cuestionaba que estas técnicas produjeran una mejoría de la mortalidad en relación con el tratamiento médico de la angina de pecho. En los años setenta se publicaron varios ensayos clínicos que compararon el tratamiento médico con la cirugía coronaria en pacientes con enfermedad coronaria estable.

El estudio Veterans Administration aleatorizó 1015 pacientes con angina de esfuerzo estable sometida a tratamiento médico al menos tres meses y evidencia de isquemia en ECG y/o ergometría a cirugía de revascularización coronaria o tratamiento médico.¹⁶⁴ El 53% de los pacientes presentaban enfermedad de tres vasos, 12% presentaban lesión significativa en el tronco común izquierdo y hasta el 80% de los pacientes presentaban alteraciones de la contractilidad del ventrículo izquierdo. En

este estudio los primeros resultados sólo observaron un beneficio en mortalidad en los pacientes con afectación del tronco común izquierdo. Si bien los pacientes con enfermedad de tres vasos y alteración de la función sistólica del ventrículo izquierdo que eran revascularizados presentaban mejor supervivencia a 4 años (87% vs 74%), dicha diferencia desaparecía cuando se excluían los pacientes con enfermedad de tronco. Sin embargo, los procedimientos y resultados de la cirugía practicada en este estudio dista mucho de la que se realiza hoy en día, pues se comunicó una mortalidad quirúrgica del 5,4% en los años 72-74 (en los años anteriores era aún mayor) y se realizó revascularización incompleta en un elevado número de pacientes (53% de los pacientes presentaban enfermedad de tres vasos pero sólo se practicaron 3 ó 4 puentes en 18% de los pacientes) y sólo se empleó arteria mamaria interna en 2,7% de los pacientes. De hecho, análisis posteriores¹⁶⁵ que excluyeron la cohorte de pacientes reclutada en los años 1970-71, comprobó que en pacientes sin enfermedad del tronco común izquierdo y con criterios angiográficos (enfermedad de tres vasos y disfunción de VI) o clínicos (antecedentes de infarto, depresión del segmento ST o HTA) de alto riesgo, la cirugía de revascularización miocárdica conseguía mejorar la supervivencia a 7 y a 11 años (72% vs 52% y 49% vs 36%). Los pacientes incluidos en este último subanálisis habían recibido una revascularización coronaria más completa.

El ensayo llevado a cabo por el grupo de estudio europeo de cirugía coronaria reclutó sólo a varones de menos de 65 años con angina estable y fracción de eyección de VI conservada que presentaban enfermedad coronaria de dos o tres vasos y los aleatorizó a tratamiento médico o cirugía de revascularización coronaria. La mortalidad quirúrgica en este estudio fue del 3,5% (y de sólo el 1,5% en el último tercio de pacientes reclutados, que es una cifra mucho más parecida a lo que se ofrece hoy en día en los centros de referencia en cirugía coronaria). Este estudio reclutó pacientes entre los años 1973 y 1976 y sólo 7,5% de los pacientes presentaban lesión significativa en el tronco común izquierdo y 53% enfermedad coronaria de tres vasos. El número de injertos implantados sugiere un grado de revascularización coronaria más completa que el conseguido en el estudio patrocinado por la Veterans Administration. El análisis preliminar¹⁶⁶ no observó diferencias en la mortalidad a dos años entre los dos grupos de tratamiento pero en el subgrupo de pacientes con

enfermedad de tres vasos, la supervivencia fue superior en el grupo de tratamiento quirúrgico (95,9% vs 89,9%; $p < 0,05$) y además se demostró que la cirugía coronaria conseguía un excelente resultado en el control de los síntomas de angina. El grupo de pacientes con enfermedad del tronco común izquierdo era tan pequeño que las diferencias en mortalidad no alcanzaron significación estadística.

Al prolongar el seguimiento a 5-8 años el estudio europeo confirmó mejoría de la supervivencia en el grupo quirúrgico general y de manera especial en los pacientes con enfermedad de tres vasos, en los pacientes con enfermedad de dos vasos con afectación de la descendente anterior proximal y en aquellos pacientes con características clínicas de alto riesgo definidas como ECG en reposo anormal, enfermedad vascular periférica o descenso del segmento ST superior a 1,5 mV en la ergometría.¹⁶⁷

Entre los años 1973-79 el NHLBI patrocinó el estudio CASS, que comprendía un ensayo clínico y un registro prospectivo asociado que reclutó pacientes en 15 centros de Estados Unidos y Canadá para estudiar la influencia de la cirugía de revascularización coronaria en la mortalidad en tres tipos de pacientes: grupo A) pacientes con angina no limitante (CCS grado I ó II) con función sistólica de VI conservada ($FE > 50\%$); grupo B) pacientes con angina no limitante y disfunción sistólica de VI ($FEVI < 50\%$ pero $> 35\%$); y grupo C) pacientes asintomáticos que habían sufrido un infarto agudo de miocardio no complicado hacía más de tres semanas¹⁶⁸. Dos tercios de los pacientes reclutados pertenecían al grupo A y un 20% al grupo C. Se reclutaron 780 pacientes para el ensayo y 24959 pacientes para el registro que supusieron el 54% de los pacientes a los que se les realizó coronariografía en los centros participantes durante el tiempo que duró el reclutamiento. Los resultados a 5 años de seguimiento demostraron que la cirugía de revascularización coronaria no disminuyó la incidencia de muerte (5% en los pacientes sometidos a CABG vs 8% en los que recibieron tratamiento médico; ns) ni de infarto (11% vs 14%; ns) ni del evento combinado de muerte e infarto (18% vs 17%; ns) y tampoco se observaron diferencias significativas cuando se analizaron los subgrupos A, B o C incluidos en el estudio o cuando se evaluó en base a la extensión de la enfermedad coronaria (1, 2 ó 3 vasos con o sin afectación del segmento proximal de la arteria descendente anterior).¹⁶⁹ Al

comparar los resultados del estudio CASS con los de los estudios realizados previamente se sugiere que los pacientes reclutados tenían mejor pronóstico por presentar una enfermedad coronaria menos extensa (hasta un tercio de los pacientes presentaban enfermedad de sólo un vaso) y estaban menos sintomáticos por lo que se esperaba una incidencia de eventos adversos menor y, a pesar de que la mortalidad quirúrgica en el CASS fue de sólo el 1,4%, el estudio no tenía potencia suficiente para detectar diferencias significativas en mortalidad o IAM transmural no fatal.

Un metanálisis que compiló los resultados de estos tres ensayos con otros cuatro y que reclutó información de 2649 pacientes, confirmó que en pacientes con angina de esfuerzo estable no excesivamente sintomática para indicar cirugía para alivio de síntomas, la cirugía de revascularización coronaria disminuye la mortalidad fundamentalmente a expensas de los pacientes de mayor riesgo definidos por criterios angiográficos (enfermedad de tronco o tres vasos e incluso enfermedad de dos vasos con lesión en el segmento proximal de descendente anterior) o clínicos (disfunción sistólica de VI, ergometría anormal o angina clase III ó IV de la CCS).¹⁷⁰ Estos ensayos clínicos fueron la base de las recomendaciones de revascularización coronarias actuales recogidas en las guías de práctica clínica.¹⁷¹

Recientemente se publicó un ensayo clínico que compara la cirugía de revascularización coronaria frente a tratamiento médico en pacientes con disfunción sistólica severa de ventrículo izquierdo con o sin angina, pues se trata de pacientes que habían sido excluidos en los ensayos clásicos recién comentados. El estudio STITCH¹⁷² reclutó pacientes con fracción de eyección de ventrículo izquierdo inferior o igual al 35% y tres tipos de pacientes: pacientes sin angina limitante ni alteraciones segmentarias muy localizadas en territorio de la arteria descendente anterior que podían ser aleatorizados a tratamiento médico vs CABG; pacientes sin angina limitante y con alteraciones segmentarias muy localizadas en territorio de la arteria descendente anterior que podían ser aleatorizados a tratamiento médico vs CABG vs CABG y tratamiento quirúrgico de restauración ventricular; y pacientes con angina limitante y con alteraciones segmentarias muy localizadas en territorio de la arteria descendente anterior que podían ser aleatorizados a CABG vs CABG y tratamiento quirúrgico de restauración ventricular. Este estudio intentaba testar dos hipótesis: que el

tratamiento de CABG es superior al tratamiento médico; y que la CABG combinada con el tratamiento quirúrgico de restauración ventricular es superior a la CABG aislada. La segunda hipótesis fue rechazada al no demostrarse mejoría al añadir un procedimiento de restauración ventricular a la CABG¹⁷³ aunque algunos autores alegaron que la selección de pacientes no era la correcta.¹⁷⁴ Los resultados de la primera hipótesis son más difíciles de analizar pues, aunque la CABG no consiguió disminuir de forma significativa el evento principal de muerte por cualquier causa, sí disminuyó la mortalidad cardiovascular y el evento combinado de muerte y reingreso por causa cardíaca y además el análisis por tratamiento asignado sí demostró una menor incidencia de muerte por cualquier causa en los pacientes sometidos a CABG.¹⁷²

Desde los ensayos publicados a principios de los 80, la revascularización coronaria se convirtió en una de las técnicas quirúrgicas más empleadas en el mundo occidental. El desarrollo continuado de las técnicas quirúrgicas de revascularización coronaria con cifras actuales de morbimortalidad muy bajas, las mejorías en el manejo perioperatorio de los pacientes y el desarrollo de técnicas de revascularización arterial completa y de técnicas de revascularización coronaria sin empleo de la bomba de circulación extracorpórea han permitido una verdadera explosión del número de procedimientos como se observa en la figura 12.

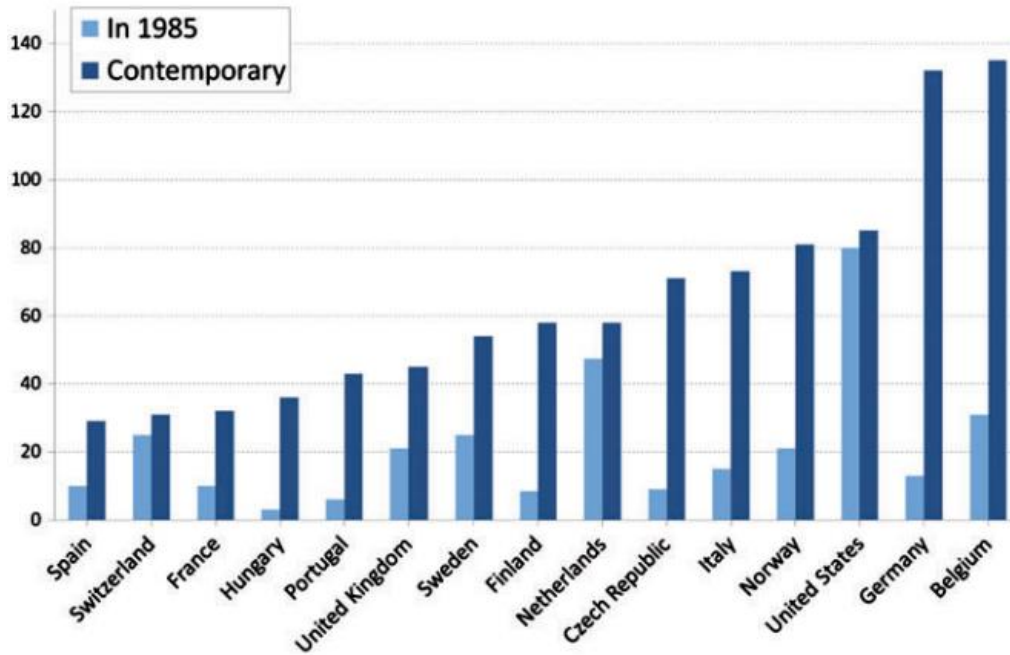


Figura 12: Procedimientos de cirugía de revascularización coronaria por 100.000 habitantes en 1985 y en 2012.¹⁷⁵

Las técnicas de revascularización coronaria percutáneas son más recientes que los procedimientos de revascularización quirúrgica y fueron introducidas por Andreas Grüntzig en 1977 cuando realizó una angioplastia coronaria con balón en un paciente que estaba siendo sometido a una intervención cardíaca y pocos meses más tarde realizó la primera angioplastia percutánea en un paciente sin anestesia general.⁷⁵ Los primeros pacientes sometidos a dichas técnicas fueron casos en los que la cirugía coronaria estaba contraindicada o que los pacientes la rechazaban,⁷⁶ pero pocos años después empezaron a realizarse estudios comparativos entre la cirugía de revascularización coronaria y la angioplastia coronaria percutánea con balón que era el único dispositivo disponible en los años setenta e inicio de los años ochenta. En 1986 Jackes Puel implantó el primer stent coronario¹⁷⁶ aunque las primeras unidades implantadas no tuvieron mucho éxito¹⁷⁷ y no fue hasta que se estableció la seguridad de estos dispositivos con un tratamiento antitrombótico coadyuvante que los stents coronarios comenzaron a tener un uso cada vez más frecuente, siendo utilizados en la actualidad en la práctica totalidad de los procedimientos de intervencionismo coronario percutáneo.¹⁵⁴

En los años 90 se publicaron varios ensayos clínicos que compararon la revascularización quirúrgica con la angioplastia coronaria con balón ¹⁷⁸⁻¹⁸³ cuyos resultados fueron objeto de un metanálisis ¹⁸⁴ en el que se concluía que si bien no había diferencias significativas entre ambos procedimientos de revascularización coronaria respecto a muerte o infarto de miocardio transmural, sin embargo, los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria presentaban una menor incidencia de angina y una menor necesidad de procedimientos de revascularización coronaria durante el seguimiento. Aunque casi todos estos estudios reclutaron pacientes con enfermedad multivazo, ninguno randomizó pacientes con enfermedad de tronco común izquierdo. En todos estos estudios se especificaban criterios clínicos y angiográficos de inclusión/exclusión que eran discutidos por el equipo cardiológico que incluía cirujano cardíaco y cardiólogo intervencionista y, si se consideraba que se podía conseguir el mismo grado de revascularización coronaria con ambas técnicas, se ofrecía al paciente la participación en el estudio. Dado que no se disponía de stents coronarios ni del material intervencionista del que disponemos en la actualidad el porcentaje de pacientes randomizados sobre los escrutados es muy bajo y oscila entre el 4% y el 8% y por la naturaleza de estos estudios en ningún caso se reclutaron pacientes que requirieran una revascularización urgente. La cirugía cardíaca practicada tenía un uso elevado de empleo de arteria mamaria y la mortalidad hospitalaria se situaba en el 1%-2%. En ninguno de estos estudios se observó una diferencia de mortalidad significativa entre ambos grupos de tratamiento y tampoco de infarto de miocardio con onda Q, pero el empleo de procedimientos de revascularización subsiguientes fue muy superior en los pacientes sometidos a angioplastia, especialmente durante el primer y segundo año, y esto se observaba tanto en los pacientes con enfermedad multivazo como en los pacientes con afectación de un solo vaso.^{178, 182}

En los estudios reseñados estaba previsto un seguimiento más largo ¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ que no mostró nuevos hallazgos y se confirmaron las conclusiones previas.¹⁸⁸ El estudio BARI fue el último que randomizó pacientes con enfermedad multivazo a angioplastia con balón vs CABG y fue el que más pacientes reclutó.¹⁸⁹ Los siguientes estudios ya incluyeron el stent coronario como dispositivo intervencionista principal. El estudio BARI fue patrocinado por el NHLBI y entre 1988 y 1991 reclutó 1829 pacientes con

enfermedad multivaso y angina severa o test de provocación de isquemia positivo. Se incluyó al 12% de los pacientes escrutados lo que probablemente refleja el abordaje de lesiones más complejas (bifurcaciones; oclusiones,...) como consecuencia de la evolución de las técnicas de intervencionismo coronario en relación a los estudios realizados a mediados de los años ochenta. En este estudio, el grado de revascularización coronaria fue mucho más completo en los pacientes asignados a cirugía pues se consiguió realizar el 91% de los injertos coronarios inicialmente previstos (2,8 anastomosis coronarias por paciente) mientras que en los pacientes asignados a angioplastia se trató al menos una lesión con éxito en el 88% de los pacientes (media de lesiones tratadas con éxito 2,4 por paciente) lo que supuso que sólo en el 57% de los pacientes se trataban con éxito todas las lesiones abordadas. Estas limitaciones de la angioplastia se tradujeron en una necesidad de cirugía urgente en el 6,3% de los pacientes asignados a la rama de revascularización percutánea y en una necesidad de nuevo procedimiento de revascularización antes del alta del 12,8%. A pesar de estos datos, la mortalidad intrahospitalaria no mostró diferencias significativas (1,3% en la cirugía vs 1,1% en la angioplastia; ns) y la incidencia de IAM-Q fue el doble en los pacientes aleatorizados a cirugía (4,6% vs 2,1%). En el seguimiento a 5,4 años no se observaron diferencias significativas en la mortalidad o incidencia de IAM-Q entre los dos tipos de tratamientos pero la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización coronaria fue muy superior en los pacientes aleatorizados a angioplastia (54.5% vs 8%; $p < 0,001$). La mitad de los procedimientos de revascularización subsiguientes en los pacientes aleatorizados a angioplastia fue un procedimiento de revascularización quirúrgica, mientras que casi todos los procedimientos subsiguientes del grupo de pacientes aleatorizados a cirugía fueron angioplastias. De forma importante, la mayoría de los procedimientos de revascularización coronaria realizados después del procedimiento índice tuvieron lugar en los primeros 12 meses del seguimiento lo que sugiere que las causas principales de este evento son la restenosis y la revascularización incompleta inicial y no la progresión de enfermedad coronaria. En el análisis de subgrupos no se demostró un comportamiento diferente en los pacientes con enfermedad de dos o de tres vasos pero sí se observó que la mortalidad a 5,4 años en los pacientes con historia de diabetes mellitus (definida como recibir tratamiento con insulina o antidiabéticos

orales) era significativamente superior en los pacientes aleatorizados a angioplastia (34,5% vs 19,4%; $p < 0,003$), si bien este era un subgrupo no preespecificado en el diseño del estudio. Cuando se extendió el seguimiento a 10 años se obtuvo un resultado similar con una mortalidad idéntica en los dos grupos en los pacientes no diabéticos y un grado similar de angina en ambos grupos a expensas de un mayor número de procedimientos subsiguientes de revascularización coronaria.¹⁹⁰

A mediados de los años 90 se publicaron varios ensayos que demostraban que el implante de stent coronario en pacientes sometidos a un procedimiento de revascularización coronaria percutánea disminuía a la mitad la restenosis clínica cuando se comparaba con la angioplastia con balón^{98, 191, 192} y si bien en los ensayos iniciales los pacientes a los que se les implantaba stent coronario presentaban más complicaciones vasculares y estancias hospitalarias más prolongadas, la introducción de los regímenes de doble antiagregación¹²⁰ y el implante de stents coronarios a altas presiones¹⁹³ no sólo ha evitado la necesidad de anticoagulación con la consiguiente disminución de complicaciones vasculares, sino que ha disminuido la incidencia de trombosis del stent.

Los avances en torno al stent coronario se trasladaron a los ensayos clínicos que comparaban la revascularización coronaria quirúrgica con la percutánea.¹⁹⁴⁻¹⁹⁸ En estos estudios, los pacientes sometidos a revascularización percutánea no presentaban una incidencia significativamente mayor de muerte o infarto en seguimientos de hasta 5 años, pero la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización coronaria era significativamente inferior en los pacientes sometidos a cirugía, aunque la necesidad de nueva revascularización coronaria en los pacientes de la rama intervencionista era aproximadamente la mitad de lo que se observaba en los estudios previos en los que el dispositivo intervencionista era el balón y todavía no se disponía del stent coronario. Así, en el estudio ARTS, la necesidad de segunda revascularización a 1 año fue del 16,8% vs 3,5%¹⁹⁶ en los pacientes de la rama intervencionista y quirúrgica respectivamente y en el seguimiento a 5 años fue del 30,3% vs 8,8% respectivamente,¹⁹⁹ una cifra sensiblemente inferior a la observada en el estudio BARI. En el ARTS se confirmaron los hallazgos del BARI respecto a la peor evolución de los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso sometidos a revascularización coronaria percutánea. El estudio SOS observó que los pacientes sometidos a

intervencionismo presentaban una mayor incidencia de mortalidad que los sometidos a cirugía.¹⁹⁷ Este hallazgo no se había encontrado en otros estudios y los autores lo explican por la baja incidencia de muerte en los pacientes sometidos a cirugía y por un exceso de muertes no cardíacas en la rama de intervencionismo. La diferencia de mortalidad entre las dos ramas se mantuvo en el seguimiento a seis años²⁰⁰ y aunque un metanálisis demostró diferencias de mortalidad a favor de los pacientes con enfermedad multivaso sometidos a cirugía,²⁰¹ otros metanálisis no confirmaron este dato.²⁰² Un metanálisis realizado con los datos individuales de los pacientes seguidos a 5 años de los ensayos ARTS, SOS, ERACI-II y MASS-II no observó diferencias significativas en muerte, IAM o accidente cerebrovascular entre los pacientes sometidos a revascularización quirúrgica o percutánea, aunque los pacientes aleatorizados a cirugía presentaron menor necesidad de revascularización coronaria en el seguimiento a 5 años (7,9% vs 29%; HR 0.23; IC95% 0.14-0.29).²⁰³ Además, en este metanálisis no se pudo concluir que los pacientes con diabetes mellitus o con enfermedad de tres vasos presentaran un comportamiento diferenciado en base al tratamiento asignado.

Los pacientes de los ensayos ARTS, ERACI-II, MASS-II y SOS fueron reclutados a finales de los años 90 y en el año 2002 se publican los resultados de ensayo RAVEL que demuestra que los pacientes a los que se les implantaba un stent coronario liberador de sirolimus no presentaban restenosis en el estudio angiográfico a seis meses.¹⁰² Los estudios iniciales con este dispositivo demostraron que el stent liberador de sirolimus disminuía de forma muy significativa la incidencia de restenosis angiográfica y clínica cuando se comparaba con la misma plataforma sin fármaco^{102, 204-206} y hallazgos similares se demostraron con otro stent liberador de paclitaxel.²⁰⁷⁻²¹¹

Tras su aprobación por las agencias reguladoras, ambos dispositivos alcanzaron una enorme presencia en el mercado que fue más rápida en Norteamérica y algo más lenta en Europa, hasta que en el año 2006 Camenzind, en el Congreso Europeo de Cardiología dio la voz de alarma: los stents liberadores de sirolimus y paclitaxel que se venían utilizando unidos a polímeros que permitían su administración de forma prolongada en la lesión, podrían producir una incidencia más elevada de muerte e infarto en seguimientos prolongados.²¹² Los datos presentados se basaban en un metanálisis de los programas de los dispositivos Cypher© y Taxus©.¹⁰⁵ Un metanálisis

publicado por esas fechas llegó a la misma conclusión²¹³ así como los resultados del estudio BASKET-LATE.²¹⁴ Estos hallazgos eran plausibles porque en los años anteriores se habían comunicado con frecuencia creciente casos de trombosis tardía de estos dispositivos,²¹⁵ un hallazgo casi inexistente con los stents convencionales. Diversos autores comunicaron una incidencia aproximada de 0,8 casos / año de trombosis tardía del stent por cada 100 pacientes tratados con stents liberadores de fármaco de primera generación, al menos durante los primeros años post-implante.^{107, 216} Registros nacionales como el registro sueco SCAAR también sugirieron un aumento de mortalidad con estos dispositivos²¹⁷ y, tras un panel de expertos convocado por la agencia americana del medicamento (FDA) que se basaron en una nueva evaluación de la trombosis de stent de los ensayos previamente comentados^{218, 219} y que habían servido de base para la aprobación de los dispositivos, se permitió continuar con la comercialización de estos stents aunque recomendaba restringir su uso a las indicaciones aprobadas y realizar estudios para indicaciones específicas de lesiones o pacientes off-label.²²⁰ Así mismo, se adoptó la recomendación de las guías de práctica clínica de intervencionismo coronario de extender la doble antiagregación a un mínimo de 12 meses tras el implante de un stent fármacoactivo a pesar de que se trata de una recomendación tipo C y por lo tanto no basada en la evidencia científica. Cuando surgió la crisis de los stents liberadores de fármaco, el 75% de los stents implantados en Estados Unidos eran Cypher o Taxus y de ellos, aproximadamente 60% se implantaban en una situación off-label. En estas circunstancias, se estimó que tratando a 100 pacientes con stents liberadores de fármaco en vez de con stents convencionales, se evitaban 5 restenosis pero se producían 3 muertes o infartos por lo que su uso descendió enormemente coincidiendo con la aparición en el mercado de los nuevos stents fármacoactivos de segunda generación. Dos estudios publicados en 2008, demostraron que el stent liberador de everolimus recubierto de fluoropolímero tenía mejores resultados clínicos y angiográficos que el stent liberador de paclitaxel^{221, 222} y además un nuevo stent liberador de zotarolimus era no inferior al stent de everolimus.²²³ Estudios observacionales parecen demostrar que el empleo de los nuevos stents liberadores de fármaco ofrecen mejores resultados clínicos en términos de restenosis, trombosis y muerte que los stents convencionales o los antiguos stents liberadores de fármaco de primera generación.¹¹⁰

Dos ensayos clínicos han comparado la cirugía de revascularización coronaria con el intervencionismo coronario realizado con stents liberadores de fármaco de primera generación.^{224, 225} El estudio SYNTAX²²⁴ randomizó 1800 pacientes con enfermedad de tronco común izquierdo o de tres vasos a revascularización quirúrgica o mediante intervencionismo coronario con un stent liberador de paclitaxel de primera generación Taxus®. El evento combinado de muerte, infarto, accidente cerebrovascular o nueva revascularización coronaria a 12 meses fue inferior en los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria (12.8% vs 17.8%; $p=0,002$) a expensas fundamentalmente de una menor necesidad de revascularización coronaria (5.9% vs 13.5%; $p<0,001$). La incidencia de muerte o IAM no mostró diferencias significativas entre los dos grupos. Los pacientes sometidos a revascularización percutánea presentaron una incidencia menor de accidente cerebrovascular si bien es cierto que sólo un 15% de los pacientes sometidos a CABG fueron intervenidos sin bomba de circulación extracorpórea. En este estudio se empleó un score de riesgo que intenta representar la complejidad anatómica de las lesiones y que demuestra los pacientes sometidos a procedimientos de intervencionismo coronario con un syntax score bajo (<23) presentan muchos menos eventos adversos que si tienen un syntax score elevado (>32). En los pacientes sometidos a revascularización quirúrgica el syntax score no parece influir en el resultado clínico. El syntax score fue validado en otras poblaciones y su utilidad se recoge en las actuales guías de revascularización coronaria.²²⁶

El estudio FREEDOM²²⁵ randomizó pacientes con diabetes mellitus y enfermedad multivazo sin afectación de tronco común izquierdo a revascularización quirúrgica vs intervencionismo coronario con stents liberadores de fármaco. Se empleó el stent liberador de sirolimus Cypher® en el 51% de los pacientes y el stent liberador de paclitaxel Taxus® en el 43% de los pacientes. El seguimiento medio fue de 3,8 años y el evento primario fue un combinado de muerte, infarto o accidente cerebrovascular y se observó que los pacientes sometidos a revascularización quirúrgica mostraban menor incidencia de muerte o IAM y mayor incidencia de accidente cerebrovascular. La incidencia de mortalidad perioperatoria era superior en los pacientes sometidos a cirugía luego se igualaba y a partir de los dos años comenzaba a separarse favoreciendo a los pacientes sometidos a cirugía. Respecto a las nuevas

revascularizaciones a 12 meses de seguimiento, éstas eran significativamente inferiores en los pacientes sometidos a cirugía (4,8% vs 12,6%; $p > 0,001$). La principal crítica que se ha hecho a este estudio es que en la rama de revascularización percutánea se emplearon stents de primera generación que parecen aumentar la mortalidad en los pacientes diabéticos²¹⁹ por lo que los resultados del estudio no parecen aplicables a los stents liberadores de fármacos que se emplean hoy en día.

Dos ensayos clínicos recientes que sólo reclutaron pacientes con enfermedad coronaria de tronco común izquierdo parecen ofrecer resultados algo contradictorios^{227, 228} lo que puede deberse al tipo de pacientes reclutados, a los dispositivos empleados y fundamentalmente al diseño de ambos estudios con diferentes eventos primarios. Las conclusiones generales de estos estudios son que incluso para pacientes con syntax score bajos los pacientes sometidos a ICP presentan datos similares de mortalidad y mayor necesidad de procedimientos de revascularización coronaria cuando se comparan con el tratamiento quirúrgico. Además la incidencia de eventos adversos a 30 días es menor con ICP que con cirugía y la incidencia de accidente cerebrovascular, al menos los primeros años de seguimiento es más elevada cuando el paciente es revascularizado quirúrgicamente.

Con todos los datos expuestos las guías de práctica clínica de revascularización miocárdica¹⁷¹ recomiendan, en pacientes con enfermedad coronaria estable, que el método de revascularización coronaria de elección es la cirugía en pacientes con enfermedad de tronco o de tres vasos que presenten un syntax score > 22 en base a los datos del estudio SYNTAX.²²⁴ En los pacientes con enfermedad de uno o dos vasos sin afectación de la DA proximal se recomienda intervencionismo coronario percutáneo y en pacientes con enfermedad de uno o dos vasos con afectación de la DA proximal así como en pacientes con enfermedad de tronco común izquierdo o tres vasos con syntax score ≤ 22 se puede elegir cualquiera de las dos opciones tal como se refleja en la tabla 1 que resume las indicaciones de las guías de práctica clínica de revascularización miocárdica de la Sociedad Europea de Cardiología.

En pacientes con infarto agudo de miocardio en fase aguda hay poca experiencia con la cirugía de revascularización coronaria que se suele limitar a pacientes con shock cardiogénico con anatomía coronaria inapropiada para intervencionismo coronario²²⁹ y en los escasos casos de shock cardiogénico secundario

a complicación mecánica con anatomía coronaria conocida. Otras indicaciones de cirugía coronaria deben sentarse en base a discusión del “Heart Team” con un enfoque individualizado de la situación del paciente.¹⁷¹

Recomendaciones según la extensión de enfermedad coronaria	CABG		ICP	
	Clase	Evidencia	Clase	Evidencia
Enfermedad coronaria de un vaso				
Sin afectación DA proximal	IIb	C	I	C
Con afectación DA proximal	I	A	I	A
Enfermedad coronaria de dos vasos				
Sin afectación DA proximal	IIb	C	I	C
Con afectación DA proximal	I	B	I	C
Enfermedad coronaria de tronco izquierdo				
TCI con Syntax Score bajo (0-22)	I	A	I	A
TCI con Syntax Score intermedio (23-32)	I	A	IIa	A
TCI con Syntax Score alto (> 33)	I	A	III	B
Enfermedad de 3 vasos sin D. M.				
Tres vasos con Syntax Score bajo (0-22)	I	A	I	A
Tres vasos con Syntax Score >22	I	A	III	A
Enfermedad de 3 vasos con D. M.				
Tres vasos con Syntax Score bajo (0-22)	I	A	IIb	A
Tres vasos con Syntax Score >22	I	A	III	A

Tabla 1: Indicaciones de revascularización coronaria en pacientes con enfermedad coronaria estable.¹⁷¹ Abreviaturas: CABG: cirugía de revascularización coronaria; ICP: Intervencionismo Coronario Percutáneo; DA: arteria descendente anterior; TCI: Tronco Común Izquierdo; D.M.: Diabetes Mellitus.

En resumen

Las técnicas de revascularización miocárdica han demostrado ser muy eficaces para el control sintomático de la angina de pecho y además han demostrado disminuir la mortalidad y otros eventos coronarios adversos en relación con el tratamiento médico en varios subgrupos anatómicos de alto riesgo.

A pesar de que la incorporación del stent coronario y, más recientemente, del stent liberador de fármacos ha disminuido la incidencia de restenosis tras intervencionismo coronario percutáneo, la comparación de cirugía de revascularización coronaria con el intervencionismo coronario percutáneo en pacientes en los que las dos técnicas son factibles y consiguen un grado similar de revascularización coronaria, ha demostrado una incidencia similar de muerte o infarto transmural pero los pacientes aleatorizados a cirugía muestran una menor necesidad de nuevos procedimientos de revascularización coronaria aunque a expensas de una mayor incidencia de accidente cerebrovascular.

En base a la extensión y localización de la enfermedad arterial coronaria las guías de revascularización coronaria recomiendan preferentemente el empleo de la cirugía coronaria o del intervencionismo percutáneo y en casos dudosos o complejos recomienda discusión por el equipo médico (“Heart Team”).

3.3 PRUEBAS DE DETECCIÓN DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA

3.3.1 Isquemia miocárdica

La isquemia miocárdica es el fenómeno que se produce cuando el aporte de flujo sanguíneo a una zona del miocardio no es suficiente para satisfacer las demandas de oxígeno de dicho territorio. Los principales determinantes de la demanda de oxígeno miocárdico son la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y el stress de pared, que a su vez viene determinado por la presión arterial sistólica, el volumen telediastólico y el grosor de pared. Todos los determinantes del consumo de oxígeno miocárdico aumentan con el ejercicio. El principal y casi único factor que determina el aporte de oxígeno miocárdico es el flujo sanguíneo coronario y la causa más frecuente por la que se ve afectado es por lesiones ateroscleróticas de los vasos coronarios epicárdicos que pueden tener asociado un componente de espasmo coronario. Causas mucho más raras son afectación de la microvasculatura coronaria (prearteriolas y arteriolas) que regula la presión de perfusión capilar. En condiciones normales, durante el ejercicio, el flujo sanguíneo coronario puede aumentar hasta 5 veces su valor para satisfacer el aumento de la demanda miocárdica de oxígeno. Se acepta que estenosis coronarias que producen una reducción inferior al 50% del diámetro luminal, no producen restricción significativa al flujo coronario, pero estenosis más severas impiden, en muchas ocasiones, que el flujo sanguíneo de las arterias coronarias aumente para satisfacer el incremento de la demanda miocárdica de oxígeno y por consiguiente se produce isquemia miocárdica, si bien existe una enorme variabilidad individual como puede observarse en la figura 13.²³⁰

La isquemia miocárdica produce una disminución de las moléculas de fosfatos de alta energía y los cardiomiocitos se ven obligados a obtener energía a través de la glucólisis anaeróbica, una vía mucho menos eficiente y que además genera un aumento de lactato e iones hidrógeno. La disponibilidad de energía en el miocardio es muy inferior a la que tiene en condiciones normales por lo que para mantener el gasto energético basal que le permite mantenerse viable se ve obligado a sacrificar su función de contracción-relajación.

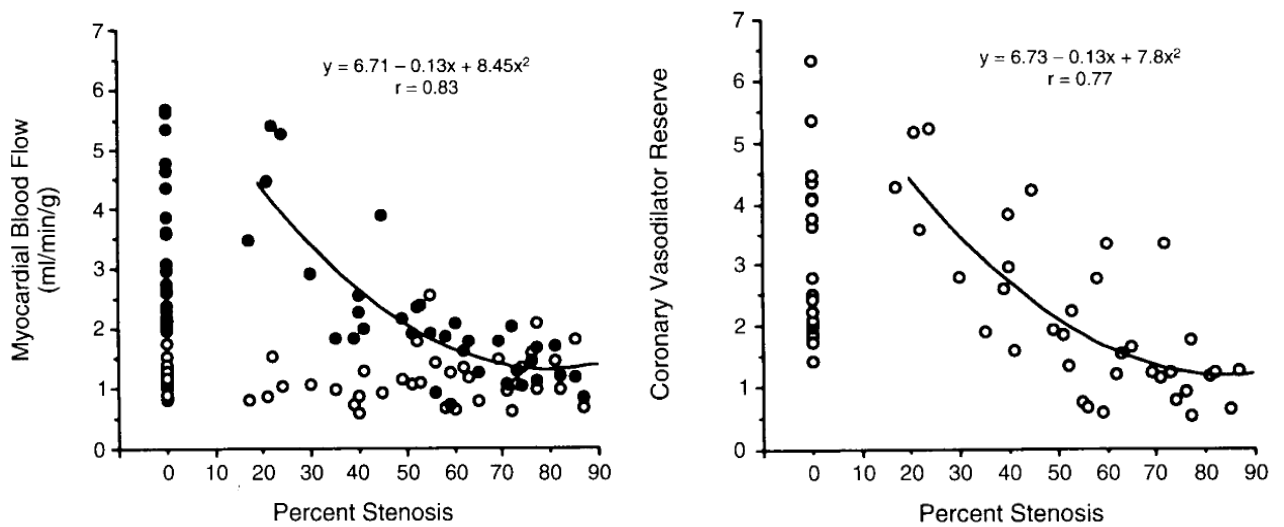


Figura 13: Flujo sanguíneo miocárdico y reserva de flujo coronario en relación con la severidad de la estenosis coronaria.²³⁰

3.3.2 Cascada isquémica

La disminución de perfusión tisular que provoca la isquemia miocárdica pone en marcha una serie de fenómenos que se conocen con el nombre de cascada isquémica.²³¹ Así, en primer lugar se altera la relajación ventricular, posteriormente se producen alteraciones de contracción que se siguen de alteraciones eléctricas como consecuencia de la salida del potasio al medio extracelular y finalmente aparece la angina de pecho. Si la isquemia es mantenida, se inicia un proceso de necrosis pero si revierte se suele producir la desaparición de los fenómenos de cascada isquémica, generalmente en orden inverso a su aparición, aunque en ocasiones hay alteraciones que persisten más tiempo como las alteraciones eléctricas de la onda T o las alteraciones segmentarias de contractilidad (aturdimiento miocárdico). En la figura 14 se representan estos cambios.²³²

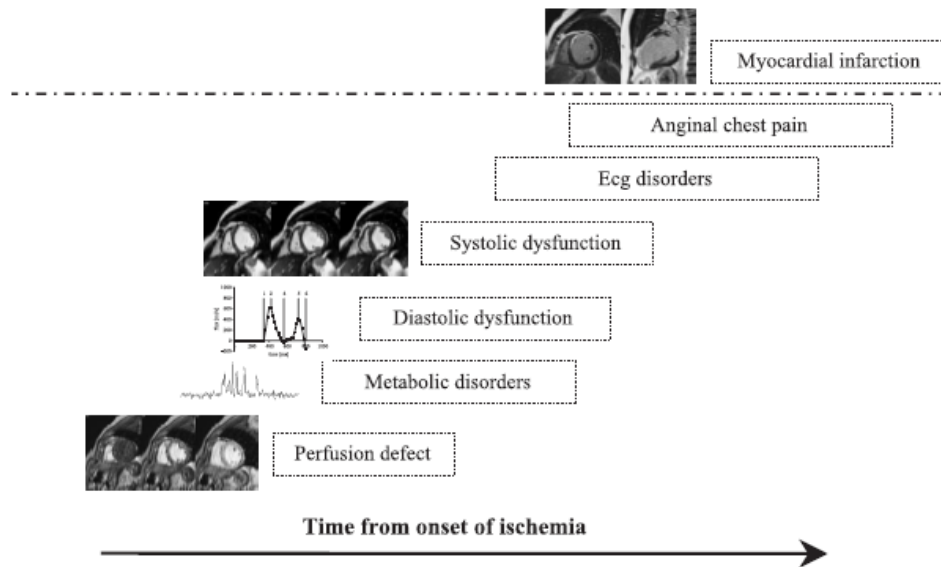


Figura 14: Desarrollo de eventos en la cascada isquémica²³²

3.3.3 Pruebas de detección de isquemia

Las diferentes pruebas de detección de isquemia se basan en producir un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno, generalmente mediante ejercicio físico, pero en ocasiones mediante diversos fármacos, para identificar alguno de los fenómenos de la cascada isquémica. Así, la ergometría intenta detectar cambios isquémicos en el electrocardiograma y aparición de angina, el SPECT miocárdico detecta defectos de perfusión tisular y el ecocardiograma de esfuerzo detecta las alteraciones de la contractilidad del ventrículo izquierdo que suelen ser segmentarias.

Tradicionalmente las pruebas de detección de isquemia emplean el ejercicio como desencadenante isquémico porque es más fisiológico, reproduce mejor la actividad física ordinaria que realiza el paciente y además tiene menos efectos adversos. En la mayoría de los centros se realiza test de esfuerzo en cinta rodante mediante el protocolo de Bruce aunque existen otros protocolos que se adaptan mejor a pacientes con muy buena capacidad funcional (protocolo Bruce deportista) o a pacientes más limitados (protocolo Naughton). Menos frecuentemente, se emplea la bicicleta estática pues hay pacientes que no se adaptan bien aunque tiene la ventaja

teórica de permitir un mejor acceso al paciente (por ejemplo para obtener buenas imágenes de ecocardiografía en pico de ejercicio). Los test de provocación farmacológicos se emplean cuando el paciente no puede realizar esfuerzo físico, generalmente por enfermedad vascular periférica o por diversas anomalías locomotoras y en estos casos se emplean medicamentos vasodilatadores (dipiridamol o adenosina) o adrenérgicos (dobutamina).

3.3.4 Ergometría convencional

El test de esfuerzo convencional se realiza en cinta rodante o en cicloergómetro con monitorización continua del ECG de 12 derivaciones y con determinación de las cifras de TA en cada fase del ejercicio y cuando aparecen síntomas. Los criterios de positividad y de suspensión de la prueba están bien establecidos²³³ pero dado que la detección de isquemia se basa en alteraciones eléctricas y aparición de síntomas, que son los elementos de la cascada isquémica que más tardan en aparecer, la prueba presenta un elevado número de resultados falsos negativos. Además, el número de falsos positivos también es elevado dado que las alteraciones ECG y el dolor torácico son los elementos menos específicos de la cascada isquémica. Estudios clásicos demuestran que es una prueba de aceptable valor pronóstico pero limitado valor diagnóstico, que en todo caso está muy determinada por la probabilidad pretest del paciente de padecer cardiopatía isquémica. En los pacientes que ya han sufrido un IAM, el diagnóstico ya está establecido y la realización de una prueba de esfuerzo sólo tiene interés pronóstico y como tal se ha venido empleando durante muchos años con una aceptable rentabilidad pues permitía identificar a los pacientes con enfermedad multivaso que potencialmente se beneficiarían de revascularización quirúrgica. El hecho de que en la actualidad en los pacientes sometidos a ICCP ya se conoce la anatomía coronaria, hizo que en la actualidad las pruebas de esfuerzo sólo se emplean para detectar isquemia miocárdica y en este campo el valor de la ergometría convencional es más limitado y en todo caso inferior a otras pruebas.^{22, 234}

3.3.5 SPECT miocárdico

Las pruebas de detección de isquemia miocárdica con tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, del inglés single photon emission computed tomography) complementan la ergometría convencional con un test de

perfusión miocárdica que se basa en que los miocitos viables captan un isótopo que circula en la sangre y lo retienen durante un período de tiempo. La mayoría de las pruebas se realizan en la actualidad con sestamibi marcado con Tc 99m que es un fármaco que es captado por miocitos viables pero dicha captación disminuye con el esfuerzo en territorios irrigados por arterias coronarias con estenosis limitantes de flujo. En general se asume que los defectos de captación de Tc 99m en esfuerzo que desaparecen en reposo reflejan isquemia miocárdica y cuando los defectos de perfusión en esfuerzo persisten en reposo reflejan necrosis miocárdica aunque podría tratarse también de miocardio hibernado. Estas técnicas aumentan de forma importante la sensibilidad y especificidad de la prueba de esfuerzo para detectar isquemia miocárdica y permiten identificar isquemia asociada a necrosis. Sin embargo en un reciente documento sobre indicaciones apropiadas de pruebas cardiológicas con radionúclidos, sólo se consideran indicadas estas pruebas en pacientes que han sufrido un IAMEST recientemente, cuando están asintomáticos y no se conoce la anatomía coronaria.²³⁵

3.3.6 Ecocardiograma de esfuerzo

Es una prueba que consiste en detectar cambios en la contractilidad segmentaria del ventrículo izquierdo durante el ejercicio o tras administración de un fármaco vasodilatador o adrenérgico. La aparición de alteraciones segmentarias de la contractilidad ventricular tras la oclusión coronaria se conoce desde hace muchos años. En los inicios de la ecocardiografía 2D se demostró que algunos trastornos segmentarios de la contractilidad revertían tras revascularización coronaria. En los años ochenta se demostró la aparición de trastornos segmentarios durante la ergometría pero no fue hasta el desarrollo de los sistemas de adquisición de imágenes digitales offline que permiten comparar varias imágenes obtenidas en distintos momentos en la misma pantalla, cuando la técnica comenzó a tener aplicación clínica.²³⁶ La incorporación de nuevos sistemas digitales, imagen harmónica y nuevos agentes de contraste han convertido la ecocardiografía de stress en un competidor de las pruebas de imagen de la cardiología nuclear.²³⁴

Varias controversias han estado presentes en el desarrollo de la técnica:

- Mientras unos autores defendían la preferencia por las pruebas de stress farmacológicas porque permitían un mejor acceso al paciente y obtener imágenes de más calidad, otros autores abogaban por el ecocardiograma de ejercicio porque reproduce mejor la situación clínica y tiene menos eventos adversos.²³⁷
- Algunos autores prefieren la prueba en cicloergómetro²³⁸ porque la obtención de imágenes es más fácil y en algunos pacientes se produce un mayor trabajo cardíaco al aumentar más la TA pero otros defienden la prueba en cinta rodante²³⁹ porque los pacientes se adaptan mejor y en general se consiguen frecuencias cardíacas más elevadas por lo que el número de pruebas no concluyentes es menor.
- Aunque algunos autores consideran que la obtención de imágenes en pico de esfuerzo en pacientes sometidos a prueba en cinta rodante no es factible, otros autores han demostrado que sí lo es.²⁴⁰ La disponibilidad de imágenes en pico de esfuerzo es muy importante porque permite disminuir los falsos negativos (a costa de un aumento de falsos positivos) ya que la ventana de adquisición de imágenes en postesfuerzo es de sólo 45 segundos.

La cuantificación de la isquemia miocárdica se realiza mediante el índice de motilidad segmentaria (IMS). El IMS se obtiene asignando un valor de 1 a 4 a cada uno de los 16 segmentos en los que se dividen las paredes del ventrículo izquierdo de manera que se asigna 1 a los segmentos con contractilidad normal, 2 a los que presentan hipoquinesia, 3 a los que muestran aquinesia y 4 a los disquinéticos.²⁴¹ El valor obtenido se divide entre 16 de manera que un ventrículo con contractilidad normal tiene un IMS de 1. Los segmentos miocárdicos normales muestran un valor de uno en reposo y con esfuerzo. Los segmentos con una necrosis previa que afecte a menos del 20% del grosor de pared pueden presentar hipoquinesia leve en reposo pero si la necrosis afecta a más del 40% del grosor parietal, puede aparecer disquinesia con el esfuerzo aunque este hallazgo también se observa en segmentos viables con isquemia severa. Si en situación basal un segmento está adelgazado e hiperrefringente se considera necrótico, pero un segmento de grosor y densidad normales no descarta

un IAM no transmural o un IAMEST reciente. Finalmente hay que recordar que algunas situaciones como el bloqueo de rama izquierda, estimulación mediante marcapasos ventricular, postoperatorios de circulación extracorpórea o síndrome de Wolf-Parkinson-White generan alteraciones segmentarias de la contractilidad que no reflejan isquemia y pueden ser causa de falsos positivos.²⁴² En general, casi siempre que se observa un aumento en el IMS con el esfuerzo indica isquemia miocárdica y esto ha demostrado tener implicaciones pronósticas aditivas al resultado de la ergometría convencional.²²

Aunque existe una extensa bibliografía sobre la sensibilidad y especificidad del eco de esfuerzo para detectar isquemia miocárdica, dichos estudios adolecen de limitaciones conceptuales y metodológicas. En primer lugar la rentabilidad diagnóstica del eco de esfuerzo se ha comparado con la coronariografía y por razones ya comentadas²³⁰ existe dificultad a la hora de establecer el punto de corte del grado de severidad de la estenosis coronaria que genera isquemia miocárdica. En este sentido, otras técnicas más objetivas podrían ser más adecuadas para establecer la rentabilidad diagnóstica del eco de esfuerzo.^{243, 244} El resto de las limitaciones son metodológicas y se refieren a la ventana sónica, el tipo de ejercicio, las alteraciones basales de contractilidad y la incapacidad para alcanzar la frecuencia cardíaca submáxima. En general se acepta que la sensibilidad de la prueba se sitúa en torno al 80%-85% y la especificidad entre el 85%-90%. Las pruebas de provocación de isquemia basados en el ecocardiograma han demostrado un valor incremental al del test de esfuerzo para predecir eventos adversos.^{22, 245, 246} La aparición de isquemia extensa (más de 2 segmentos), isquemia en varios territorios, isquemia a baja carga o a baja frecuencia cardíaca, alteraciones segmentarias basales con isquemia a distancia o ausencia de aumento de la fracción de eyección con el esfuerzo son parámetros ecocardiográficos que se han asociado a un peor pronóstico.²⁴⁷

Por lo tanto, el ecocardiograma de esfuerzo es una prueba de provocación de isquemia que aporta la misma información sobre capacidad funcional, alteraciones electrocardiográficas, síntomas clínicos y respuesta hemodinámica que la prueba de esfuerzo convencional pero que al asociar una prueba de imagen aumenta la sensibilidad y especificidad para detectar isquemia miocárdica y además permite

localizar la isquemia. Comparado con el SPECT, el eco de esfuerzo es una prueba que ofrece una rentabilidad diagnóstica similar, pero resulta más barata y no produce radiación ionizante.²⁴⁸ La principal limitación del eco de esfuerzo se ha considerado la variabilidad interobservador pero las mejoras en la imagen introducidas en los últimos años han disminuido ésta de forma importante.²⁴⁹

Al igual que las pruebas de cardiología nuclear, en pacientes que han sufrido un IAMEST reciente, sólo se considera indicada la realización de un ecocardiograma de esfuerzo en aquellos pacientes asintomáticos en los que se desconoce la anatomía coronaria.²⁵⁰

En resumen

La isquemia miocárdica es el fenómeno que se produce cuando una estenosis coronaria no permite que el flujo coronario satisfaga la demanda miocárdica de oxígeno. Aunque tradicionalmente la coronariografía se considera el patrón de referencia para establecer la severidad de las lesiones coronarias, existe una importante variabilidad entre la severidad de las lesiones y la reserva de flujo coronario de forma que estenosis intermedias pueden generar isquemia miocárdica y otras estenosis más severas pueden no producir isquemia. La precisión diagnóstica de las pruebas de provocación de isquemia se basa en la cascada isquémica. Aquellos test que incluyen pruebas de imagen son más sensibles y específicos y además permiten localizar la isquemia en un territorio miocárdico. Se prefieren las pruebas basadas en el ejercicio pues son más reproducibles, aportan información sobre la capacidad funcional y presentan menos complicaciones que las basadas en fármacos. De las pruebas de esfuerzo basadas en la imagen, el eco de ejercicio ha demostrado ser tan sensible y específico como las pruebas de medicina nuclear pero resulta más barato, no radia al paciente y en nuestro medio es más accesible y lo consideramos de elección para detectar isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria conocida.

4 JUSTIFICACIÓN

La generalización de la angioplastia primaria como tratamiento de reperfusión de elección en los pacientes con infarto agudo de miocardio permite detectar lesiones coronarias significativas en arterias no responsables del infarto en el 40%-65% de los pacientes.¹⁹ En pacientes con cardiopatía isquémica crónica, el número de vasos con lesiones significativas es un factor de mal pronóstico y ensayos clínicos clásicos han demostrado que la revascularización coronaria mejora la supervivencia en algún subgrupo de pacientes con enfermedad multivaso.^{165, 251} En pacientes con infarto agudo de miocardio la presencia de enfermedad coronaria multivaso también se asocia a un peor pronóstico.²⁵²⁻²⁵⁴ Sin embargo, el manejo de las lesiones no responsables del infarto en pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo en el seno de un infarto agudo de miocardio es un tema muy controvertido.²⁵⁵ Cuando concebimos nuestro estudio sólo se disponía de estudios observacionales y de dos ensayos clínicos que reclutaron un escaso número de pacientes. Las guías de práctica clínica vigentes recomendaban tratar en la fase aguda la arteria responsable del infarto y sólo se recomendaba tratar las lesiones de las otras arterias si eran críticas y el paciente estaba en shock cardiogénico o se encontraba en situación hemodinámica inestable.^{20, 21}

Desde hace varios años, se acepta que el mejor tratamiento posible para un paciente con infarto agudo de miocardio es realizar una coronariografía siempre que ésta pueda practicarse en el marco temporal adecuado y por equipos expertos con vistas a conocer la anatomía coronaria y obtener un flujo TIMI 3 lo antes posible en la arteria responsable del infarto mediante intervencionismo coronario percutáneo.^{20, 21} En muchas ocasiones, esto conlleva implantar un stent coronario que requiere un tratamiento antiagregante que limita las opciones de revascularización quirúrgica en las semanas siguientes al procedimiento. Por otra parte, la cirugía de revascularización coronaria ya no suele considerarse una indicación prioritaria en pacientes multivaso que acaban de ser revascularizados parcialmente de forma percutánea. Una decisión clínica relevante y no resuelta es cómo abordar el tratamiento de las lesiones no responsables del infarto en estos pacientes. Desde el punto de vista teórico, se pueden proponer varias estrategias de tratamiento:

- Tratamiento sistemático de todas las lesiones significativas.
- Tratamiento sólo de las lesiones que produzcan isquemia. En este caso habría que definir la técnica de detección de isquemia (medida del FFR mediante guía de presión; ergometría convencional; eco de esfuerzo; SPECT; RNM de esfuerzo;...)
- Tratamiento sólo de las lesiones que produzcan síntomas limitantes.

En cualquiera de las opciones descritas previamente habría además que establecer el momento en el que se realizaría el procedimiento, que podría ser al menos en tres ocasiones diferentes:

- Durante el procedimiento de intervencionismo coronario percutáneo primario (revascularización inmediata).
- Unos días después del intervencionismo coronario percutáneo primario, pero durante el mismo ingreso hospitalario (revascularización precoz).
- Varias semanas después del ingreso hospitalario por infarto agudo de miocardio (revascularización diferida).

La revascularización coronaria completa aporta varias ventajas potenciales como son: mejorar la función cardíaca y el pronóstico a largo plazo; facilitar la circulación colateral que puede ser muy importante en casos de reoclusión en la arteria responsable del infarto; ayudar a estabilizar lesiones coronarias vulnerables que pueden coexistir en distintos vasos y ante factores sistémicos como inflamación o situaciones procoagulantes pueden desencadenar síndromes coronarios agudos en estas lesiones; y agilizar el manejo del paciente evitando segundos tiempos, pruebas de provocación de isquemia o reingresos para nuevos procedimientos.

Sin embargo, la revascularización coronaria de todas las lesiones también puede acarrear problemas como son el aumento del riesgo de trombosis del stent, que se ha asociado al aumento de la carga trombótica e inflamatoria así como el manejo subóptimo de la antiagregación plaquetaria en algunos de estos pacientes; necesidad de una mayor dosis de contraste que se ha asociado a un aumento en la incidencia de nefropatía inducida por el contraste; y sobreestimación de la severidad de las lesiones en estos pacientes debido a que la descarga adrenérgica puede inducir una

vasoconstricción generalizada. Todos estos factores podrían inducir a tratar un número elevado de lesiones coronarias que no desencadenan isquemia y además provocar un aumento de eventos adversos inesperados. Finalmente, deben valorarse los costes de ambas estrategias pues si bien la revascularización completa supone un mayor coste inicial debido al mayor consumo de material fungible, éste puede verse compensado por una estancia hospitalaria más corta y por una disminución de reingresos y de procedimientos durante el seguimiento.

Cuando realizamos un registro prospectivo sobre el manejo de la enfermedad coronaria multivaso en nuestro centro, pudimos observar que los pacientes en los que se realizaba revascularización coronaria percutánea completa presentaban mejor evolución que los que se manejaban médicamente.²⁵⁶ Sugerimos que al menos algún subgrupo de pacientes con enfermedad multivaso sometidos a ICP en el seno de un IAM podrían beneficiarse de recibir una revascularización completa. En aquel momento se disponía de dos ensayos clínicos que comparaban dos o tres de las estrategias descritas y que sólo llegaron a incluir un pequeño número de pacientes. Sin embargo, el número de estudios observacionales era relativamente elevado y continuó aumentando posteriormente. En los últimos años se han publicado varios ensayos clínicos de gran calidad y numerosos metanálisis que comparan varias estrategias de revascularización de lesiones no responsables del infarto con la estrategia de sólo revascularización de la lesión culpable. A continuación, revisaremos la evidencia disponible que compara diferentes estrategias de revascularización coronaria en estos pacientes.

4.1 Ensayos Clínicos Randomizados

El estudio HELPAMI fue el primer ensayo clínico que comparó la estrategia de revascularizar con stent coronario todas las lesiones angiográficamente significativas en el procedimiento de angioplastia primaria con una estrategia de revascularizar sólo la arteria responsable del infarto y tratar las otras lesiones sólo si el paciente presentaba angina o datos de isquemia en un test de provocación de isquemia realizado a los 4-6 meses del procedimiento inicial.²⁵⁷ El evento primario fue cualquier

revascularización coronaria a 12 meses y los eventos secundarios fueron uno de seguridad (muerte, reinfarto y cualquier otra revascularización al alta) y otro económico (costes de asistencia a los 12 meses). En el grupo de revascularización completa no se observó una diferencia significativa en la incidencia del evento primario (17,3% vs 35,3%; $p=0,174$) pero tampoco se observó aumento significativo en eventos adversos graves (3,8% vs 0%; $p=0,164$) ni en los costes (20.382 ± 11.671 € vs 22.330 ± 13.653 €; $p=0,323$). En este estudio se empleó un stent recubierto de heparina y se reclutó una muestra de pacientes no balanceada (3:1) que se calculó para demostrar una disminución del 55% en la necesidad de un segundo procedimiento de revascularización coronaria en el grupo de pacientes de revascularización completa (52 pacientes en el grupo de revascularización completa vs 17 pacientes en el otro grupo). La principal limitación de este estudio es el escaso tamaño de la muestra que se calculó con unas estimaciones de eventos en la rama de tratamiento conservador que no se cumplieron por lo que la falta de diferencias estadísticamente significativas está limitada por la baja potencia del estudio. Los resultados del ensayo sugieren que el tratamiento de todas lesiones en el procedimiento de angioplastia primaria podría no ser perjudicial y que muchas lesiones en arterias no responsables del infarto permanecen estables aún sin recibir procedimientos de revascularización.

Otro ensayo clínico aleatorizó pacientes con enfermedad multivaso sometidos a angioplastia primaria a tres estrategias de tratamiento: revascularización de todas las lesiones significativas en el mismo procedimiento (65 pacientes); revascularización de las arterias no responsables del infarto en un segundo procedimiento realizado antes del alta hospitalaria (65 pacientes); y revascularización sólo de la arteria responsable del infarto (84 pacientes).²⁵⁸ Tras un seguimiento medio de 2,5 años, los pacientes en los que sólo se revascularizó la arteria responsable del IAM presentaron una mayor incidencia de eventos adversos, definida como muerte, reinfarto, reingreso por síndrome coronario agudo y revascularización coronaria de cualquier tipo (50% vs 20% vs 23%; $p<0,001$). Además, los pacientes en los que sólo se revascularizó la arteria responsable del infarto presentaron una mayor incidencia de muerte intrahospitalaria que los pacientes sometidos a revascularización completa (8,3% vs 0% vs 3,1%; $p=0,037$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos de

revascularización completa inmediata y diferida. Este estudio sugiere que la revascularización completa de todas las lesiones coronarias significativas antes del alta es superior a una estrategia de tratar sólo la arteria responsable del infarto.

4.2 Estudios observacionales

A pesar de los resultados de estos dos ensayos clínicos, las guías de práctica clínica vigentes cuando se diseñó el estudio CROSSAMI y las publicadas en 2012²⁰ y 2013²⁵⁹ desaconsejaban la estrategia de revascularización coronaria completa en el procedimiento de ICP primario y dicha recomendación se basaba en los resultados de estudios observacionales que se describen a continuación.

En 2001 se publicó un pequeño estudio de casos y controles que comparaba una estrategia de revascularización completa durante el procedimiento de ICP primario o de rescate frente a manejo conservador y se concluyó que los pacientes que recibían revascularización coronaria percutánea completa presentaban más eventos clínicos adversos definidos como un evento combinado de muerte, IAM, revascularización coronaria, ACV o hemorragia.²⁶⁰ Los 79 pacientes de este estudio se reclutaron en 8 hospitales de alto volumen durante un período de 4 años y cada centro aportó unos 10 casos y otros tantos controles que sólo fueron seleccionados en base a la edad y el grado Killip por lo que es muy posible que se trate de una muestra altamente seleccionada. Además, hasta el 39% de los casos incluidos presentaban inestabilidad hemodinámica en el momento del episodio índice.

Unos años después, Corpus observó que en una serie consecutiva de 820 pacientes con IAM remitidos para ICP precoz a un centro terciario, la prevalencia de enfermedad multivaso era del 62% y los pacientes que eran sometidos a ICP multivaso en el mismo procedimiento o en un segundo tiempo antes del alta hospitalaria presentaban más reinfartos, más necesidad de revascularización coronaria durante el seguimiento y más eventos adversos mayores (definidos como muerte, reinfarto o revascularización coronaria) a un año que los pacientes con enfermedad multivaso en los que sólo se trató mediante ICP la arteria responsable del IAM.²⁶¹ En este estudio, no se observaron diferencias significativas de mortalidad entre los dos grupos a 30 días

o a un año, pero los pacientes en los que se realizó ICP multivaso durante la ICP primaria presentaron mayor mortalidad intrahospitalaria y además, en un análisis de regresión logística multivariable, la revascularización percutánea multivaso se asoció a una mayor incidencia de eventos adversos mayores al año.

Sin embargo, Chen et al,²⁶² en una revisión retrospectiva de un solo centro, observaron que los pacientes con IAM (con y sin elevación de ST) y enfermedad multivaso en los que se realizaba ICP de lesiones no responsables del IAM en los primeros 7 días tras el infarto, no presentaban más eventos adversos (definidos como muerte, reinfarto o revascularización del vaso tratado a un año), que los pacientes en los que sólo se trataba la arteria responsable del IAM. Estos hallazgos sugieren que realizar ICP multivaso precoz en pacientes con IAM no es perjudicial. Otros estudios observacionales unicéntricos demostraron que en los pacientes con IAM y enfermedad multivaso en los que se realizaba ICP, la revascularización incompleta era un factor predictor independiente de mayor mortalidad y más eventos a corto y a largo plazo.²⁶³

Elisabetta Varani, en estudio observacional que revisó retrospectivamente todos los pacientes sometidos a ICP primaria en un único centro, comprobó que la enfermedad multivaso se asociaba a un peor pronóstico y que los pacientes con enfermedad multivaso en los que se realizaba ICP multivaso tenían mejor evolución y menos mortalidad que aquellos en los que sólo se trataba la arteria responsable del IAM.²⁶⁴ Sin embargo, en esta serie el número de pacientes con enfermedad multivaso que recibió ICP en más de un vaso fue elevado (61%) y aun así, sólo se consiguió revascularización completa en el 46% de los pacientes (debido fundamentalmente a lesiones que no se consideraron tributarias de ICP por ser oclusiones crónicas o vasos de escaso calibre y desarrollo). En esta serie, se observó una mortalidad a 30 días más alta en los pacientes en los que se practicó ICP sólo en la arteria responsable del IAM que en los pacientes en los que se practicó ICP en múltiples vasos durante el procedimiento índice (si se excluyen los pacientes en shock o con inestabilidad hemodinámica). También se observó una disminución de mortalidad a 30 días en los pacientes en los que se practicó un segundo procedimiento de revascularización coronaria percutáneo diferido. Estos datos también sugieren que el ICP multivaso no es deletéreo. En este estudio, los factores que se asociaron de forma independiente a

una mayor mortalidad a 30 días fueron la clase Killip III ó IV, ser mujer, IAM anterior, enfermedad multivaso y el fracaso de la ICP primaria pero no fue predictor independiente de mortalidad a 30 días la revascularización de otras lesiones distintas a las de la arteria responsable del IAM ni la revascularización incompleta.

Un pequeño estudio demostró que la ICP multivaso en el seno de ICP primaria es factible y relativamente segura aunque se asociaba a mayor duración de procedimiento y a deterioro de la función renal²⁶⁵. Aunque los autores proponen que la revascularización completa en pacientes con IAM y enfermedad multivaso se asocia a un mejor pronóstico, creemos que esta conclusión no se puede obtener de un estudio retrospectivo en el que sólo 21% de los pacientes con enfermedad multivaso se realizó ICP de la arteria responsable del IAM exclusivamente, especialmente cuando el motivo de posponer el tratamiento del resto de las lesiones fue que el procedimiento de ICP primaria hubiese sido largo y complicado o hubiese previsión de tratamientos complejos de las lesiones no responsables. Esto podría explicar que en este grupo de pacientes hubiera más reinfartos y más revascularizaciones intrahospitalarias.

Un amplio registro que incluye datos de 31681 pacientes a los que se realizó ICP primaria en 638 centros de Estados Unidos entre 2004-2007 comunicó que los pacientes a los que se les realizaba ICP multivaso en el procedimiento primario presentaban mayor mortalidad incluso si estaban en shock cardiogénico.²⁶⁶ Aunque se trata de un registro de calidad, en el que 10% de los pacientes incluidos fueron auditados, los autores tuvieron que asignar la arteria responsable del IAM en base a la severidad de la lesión y el flujo TIMI basal y no disponían de la mortalidad después del alta hospitalaria. En el estudio se desechó a 2745 pacientes en los que se practicó ICP diferida antes del alta y se observó que la mortalidad hospitalaria en el 10,8% de los pacientes en los que se practicó ICP multivaso en el procedimiento índice era mayor que en aquellos en los que sólo se trató la arteria responsable del IAM. Este hallazgo no se confirmó en el análisis ajustado por otras variables que podrían influir en la mortalidad. Cuando se analizó separadamente a los pacientes en shock cardiogénico resultó llamativo que la mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en los pacientes en los que se realizó ICP multivaso y la diferencia se mantuvo en el análisis

multivariado lo que contradice los resultados del estudio SHOCK²²⁹ pero no los del Culprit Shock publicado recientemente.⁴⁰

Los investigadores del ensayo APEX-AMI observaron que la mortalidad de los pacientes en los que se practica ICP multivaso durante la ICP primaria es mayor que la de los pacientes con enfermedad multivaso en los que sólo se trata la arteria responsable del IAM.²⁶⁷ Se trata también de un subestudio observacional aunque los datos se recogieron de forma prospectiva y el seguimiento clínico fue riguroso con una adjudicación de eventos adversos (evento combinado de muerte, insuficiencia cardíaca o shock cardiogénico) a 90 días realizada por un comité externo. En este estudio se reclutaron 5373 pacientes a los que se realizó ICP primaria en las primeras seis horas desde el inicio de los síntomas y que además presentaban criterios electrocardiográficos de alto riesgo. En el ensayo clínico, que comparó la administración de pexelizumab (anticuerpo monoclonal que bloquea el componente C5 del complemento) frente a placebo, el 41% de los pacientes presentaron enfermedad coronaria multivaso en la coronariografía y de ellos, un 10% recibió ICP primaria multivaso y el 90% restante sólo recibió ICP de la arteria responsable del IAM. En el protocolo del estudio se recomendaba un seguimiento estricto de la guías de práctica clínica pero se dejó a criterio de los investigadores los detalles del procedimiento y no se recogieron variables como la inestabilidad hemodinámica. Las variables que se asociaron a la realización de una ICP multivaso fueron localización del IAM y presión arterial sistólica. También se observaron diferencias geográficas pues aunque la incidencia de enfermedad multivaso fue similar, el porcentaje de pacientes tratados con ICP primaria multivaso fue de 12,6% en Norteamérica, 10,5% en Europa occidental, 6,6% en Europa oriental y 6,1% en Oceanía. Aunque la incidencia de muerte y del evento primario fue mayor en los pacientes con ICP primaria multivaso (12.5% vs 5.6%; $p < 0.005$ y 18.9% vs 13.1 %; $p = 0,011$ respectivamente) los resultados deben ser tomados con reservas pues no se dispone de la situación hemodinámica de los pacientes pero es probable que un número elevado de pacientes a los que se les realizó ICP primaria multivaso tuvieran una situación hemodinámica inestable como lo sugiere la menor presión arterial sistólica en estos pacientes.

En un subestudio del registro EUROTRANSFER se observó que los pacientes con enfermedad multivaso presentaban mayor mortalidad que los pacientes con enfermedad de un vaso.²⁶⁸ Además, en dicho estudio se realizó ICP en una arteria no responsable del IAM durante la angioplastia primaria en el 9% de los pacientes con enfermedad multivaso y aunque la realización de ICP multivaso se asoció a mayor mortalidad a un año, dicha asociación desaparecía cuando se ajustaba por otras variables. Este estudio es un registro prospectivo que reclutó todos los pacientes remitidos a un centro intervencionista desde otros hospitales o desde el medio extrahospitalario pero que se trasladaron en una ambulancia medicalizada y, al igual que otros estudios de este tipo, no ofrece datos de la situación hemodinámica ni de las características de las lesiones tratadas.

Un estudio que revisó las ICP primarias realizadas en el estado de Nueva York durante los años 2003-2006 demostró que los pacientes con enfermedad multivaso a los que se les realizaba ICP primaria sólo en la arteria responsable del IAM presentaban menos mortalidad que aquellos a los que se les realizaba ICP multivaso en el procedimiento primario y aunque la diferencia no era significativa sí lo era cuando se excluían los pacientes con inestabilidad hemodinámica, FE < 20% o arritmias ventriculares malignas.²⁶⁹ Sin embargo, cuando en el mismo estudio se comparaban pacientes en los que se realizaba una revascularización multivaso en un segundo tiempo dentro de los 60 días post-IAM con pacientes en los que sólo se trataba la arteria responsable del IAM, ajustado mediante un propensity score, se observaba una menor mortalidad a medio y largo plazo. Si la comparación se establecía entre los pacientes en los que sólo se revascularizaba la arteria responsable del infarto frente a los que recibían un segundo ICP antes del alta hospitalaria, las diferencias de mortalidad a 12, 24 y 42 meses no eran significativas. En este estudio se incluyó un elevado número de pacientes que figuran en un registro obligatorio de los hospitales del estado de Nueva York. Se incluyeron todos los pacientes con enfermedad multivaso a los que se les realizó ICP en las primeras 24 hs tras un IAM y se excluyeron los pacientes en shock, CABG previa, enfermedad de tronco común izquierdo y los lisados con fibrinolíticos y se realizó un propensity score para establecer las variables a las que se asociaba la revascularización multivaso en el procedimiento índice. Esto

disminuye pero no anula la probabilidad de sesgo. La principal limitación es que la mortalidad se recogió en el Registro de estadística vital de Nueva York por lo que pacientes que fallecían fuera del estado no eran contabilizados como eventos. Aunque este estudio respalda las recomendaciones de las guías de práctica clínica, sugiere que si se realiza ICP en un segundo tiempo, no se produce un aumento de mortalidad e incluso podría ser beneficioso.

Todos estos estudios retrospectivos se resumen en la tabla 2 en la que se observa una enorme heterogeneidad y resultados clínicos dispares, de manera que las propias guías de práctica clínica recomendaban la realización de ensayos clínicos en este campo.²⁰

4.3 Metanálisis

Disponemos de varios metanálisis que comparan la revascularización coronaria completa con la revascularización sólo de la arteria responsable del IAM en pacientes con enfermedad multivaso sometidos a ICP primaria²⁷⁰⁻²⁷³ aunque todos se publicaron después de haber iniciado el reclutamiento de pacientes en nuestro estudio.

En el único metanálisis cuyo resultado estuvo disponible on line antes de iniciar el reclutamiento de pacientes en nuestro estudio,²⁷⁰ se incluyeron 2 ensayos clínicos^{257, 258} y 8 registros^{260, 261, 264-266, 269, 274, 275} y se concluyó que no había diferencias significativas ni en muerte a 30 días ni a un año entre la estrategia de revascularización percutánea multivaso frente a revascularización sólo de la arteria responsable del IAM. En este metanálisis no se incluyeron estudios que compararon la estrategia de revascularización diferida. Tampoco se observaron diferencias en la aparición de IAM pero sí se observó que los pacientes a los que se les realizaba revascularización completa en la ICP primaria presentaban menos procedimientos de revascularización durante el seguimiento por lo que concluyen que la revascularización completa parece segura y podría aportar algunas ventajas.

Tabla 2: Resumen de estudios que justifican la realización del ensayo CROSSAMI

Autor	Año	Diseño	Pacientes ICP-SARI	Pacientes ICP-MV inmediata	Pacientes ICP-MV diferida	Evento primario	Sgto.
Di Mario	2004	ECR	17	52		Revascularización	12 meses
Politi	2010	ECR	84	65	65	Muerte, Reinfarto, Revascularización por isquemia, Reingreso por SCA	30 meses
Roe	2001	Casos-controles	79	79		Muerte, reinfarto, revascularización coronaria	6 meses
Corpus	2004	Observacional	354	26	126	Muerte, reinfarto, revascularización coronaria	12 meses
Chen	2005	Observacional	1145		239	Muerte	36 meses
Kalarus	2007	Observacional	605		193	Muerte, reinfarto, revascularización coronaria	30 meses
Varani	2008	Observacional	156	147	96	Muerte, Revascularización coronaria	20 meses
Quarawani	2007	Observacional	10	96	15	Muerte, revascularización, isquemia recurrente, ICC	AH
Cavender	2009	Observacional	25802	3134	2745	Muerte	AH
Toma	2010	Observacional	1984	217		Muerte, shock, ICC	3 meses
Dziewierz	2010	Observacional	707	70		Muerte	12 meses
Hannan	2010	Observacional	2724	503	797	Muerte	42 meses

Sgto.= seguimiento, EACM= Eventos Adversos Cardíacos Mayores, RMV= Revascularización multivaso, RSLC= Revascularización sólo de la lesión culpable, MCV= Muerte cardiovascular, IAM= Infarto agudo de miocardio, Rev.= Revascularización coronaria, SCA= Síndrome Coronario Agudo, ICC= Insuficiencia Cardíaca Congestiva, ARI= arteria responsable del infarto, ACV= Accidente Cerebro Vascular, NA= No Aplica.

4.4 Las Guías de Práctica clínica

A pesar de que las guías de práctica clínica de la ESC y de la AHA/ACC vigentes al inicio del reclutamiento en nuestro estudio recomendaban una estrategia de revascularización sólo de la arteria responsable del IAM, las guías NICE de IAM (<http://guidance.nice.org.uk/CG167/Guidance/pdf/English>) no encontraron evidencia suficiente para recomendar una estrategia de revascularización sólo de la arteria responsable del infarto sobre otra de revascularización completa inmediata o diferida por lo que no emiten recomendaciones clínicas pero destacan la necesidad de más estudios en este campo y recomiendan la realización de un ensayo clínico multicéntrico que compare las tres estrategias de tratamiento. En esta guía, publicada en julio de 2013 no se incluyeron registros que reclutaron pacientes sometidos a revascularización completa diferida después del alta hospitalaria.^{264, 276, 277}

Las guías europeas del IAM²⁰ recomendaban que en los pacientes con enfermedad coronaria multivaso sometidos a angioplastia primaria que no estuvieran en Shock cardiogénico sólo se realizara ICP sobre la ARI (grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B). Se recomendaba revascularizar otras lesiones en el mismo procedimiento si se demostraba isquemia persistente o shock; y de forma diferida en pacientes con isquemia recurrente. En el resto de pacientes se recomendaba realizar un test de provocación de isquemia (grado de recomendación I, nivel de evidencia A) pero reconociendo que existe poca evidencia sobre cómo manejar estos pacientes y también reconocían la necesidad de realizar más estudios en este campo. Cuando se publicaron dichas guías se recordaba que estaban en marcha dos ensayos clínicos aleatorizados que comparaban la revascularización sólo de la arteria responsable del infarto vs revascularización inmediata de todas las lesiones angiográficamente significativas (estudios PRAMI y CULPRIT) y un ensayo clínico que comparaba la revascularización sólo de la arteria responsable del infarto vs revascularización de la arteria responsable del infarto y revascularización diferida, pero antes del alta hospitalaria y guiada por FFR, de las lesiones no responsables del infarto (estudio DANAMI-3-PRIMULTI).

Las guías americanas de IAM²¹ también recomendaban que en pacientes con IAM y sin Shock sólo debería tratarse la ARI en la ICP primaria y sólo consideraban indicado tratar el resto de lesiones en aquellos pacientes que presentasen angina espontánea (recomendación I, nivel de evidencia C) o si el test de provocación de isquemia mostraba datos de riesgo intermedio/alto (recomendación IIa, nivel de evidencia B). En estas guías se consideraba una indicación I (nivel de evidencia B) la realización de un test de isquemia en los pacientes con IAM a los que no se les realiza coronariografía por cualquier motivo y una indicación IIb (nivel de evidencia C) la realización del test antes del alta para evaluar la repercusión clínica de lesiones no ARI o para prescripción de ejercicio físico. Así mismo se reconocía la necesidad de más estudios que ayudasen a establecer el manejo de los pacientes con enfermedad multivaso e IAM.

4.5 Justificación del estudio CROSSAMI

Toda esta información justifica el ensayo clínico CROSSAMI que, en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y enfermedad coronaria multivaso en los que la arteria responsable del infarto había sido tratada con éxito con intervencionismo coronario percutáneo, comparó una estrategia de revascularización coronaria de todas las lesiones angiográficamente significativas antes del alta hospitalaria con la realización de un ecocardiograma de esfuerzo antes del alta y revascularización sólo de aquellas lesiones no responsables del infarto que produjeran isquemia miocárdica extensa.

En Resumen

La prevalencia de enfermedad multivaso en pacientes con IAM que reciben angioplastia coronaria en la fase aguda del infarto es elevada y oscila entre el 40%-65% y su presencia confiere peor pronóstico.

Las recomendaciones sobre cómo y cuándo manejar la revascularización de las lesiones en arterias no responsables del infarto en las guías de práctica clínica no son homogéneas y se basan en un nivel de evidencia bajo.

Sólo dos pequeños ensayos clínicos han comparado diversas estrategias de revascularización de lesiones no responsables del infarto en el contexto del IAM.

El peso de la evidencia actual para tratar lesiones en arterias no responsables del infarto recae en estudios observacionales y retrospectivos de limitada calidad.

Las propias guías de práctica clínica recomiendan la realización de más estudios en este campo para mejorar el grado de evidencia de sus recomendaciones.

5 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

5.1 Hipótesis nula:

En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y enfermedad coronaria multivaso en los que se trata la arteria responsable del infarto precozmente con intervencionismo coronario, la revascularización coronaria percutánea completa de todas las lesiones angiográficamente significativas no responsables del infarto realizada en un segundo tiempo, no es diferente, en términos de beneficio clínico, a la revascularización sólo de las lesiones no responsables del infarto que provocan isquemia extensa en ecocardiograma de ejercicio.

5.2 Hipótesis alternativa:

En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y enfermedad coronaria multivaso en los que se trata la arteria responsable del infarto precozmente con intervencionismo coronario, la revascularización coronaria percutánea completa de todas las lesiones angiográficamente significativas no responsables del infarto realizada en un segundo tiempo presenta diferencias significativas en términos de beneficio clínico a la revascularización sólo de las lesiones no responsables del infarto que provocan isquemia extensa en ecocardiograma de ejercicio.

5.3 Objetivos

1.- Comparar la eficacia y la seguridad de la revascularización coronaria percutánea completa durante el ingreso respecto a una estrategia de provocación de isquemia mediante ecocardiograma de esfuerzo y revascularización sólo de las lesiones que produzcan isquemia extensa, en el pronóstico a un año de los pacientes con IAMEST y enfermedad multivaso.

2.- Comparar la incidencia de insuficiencia renal, daño neurológico y sangrados en ambas estrategias de tratamiento.

3.- Comparar los costes en procedimientos y material fungible de ambas estrategias.

6 PACIENTES Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio

El presente trabajo es un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparan dos estrategias de tratamiento de pacientes con IAMEST y enfermedad coronaria multivaso:

- 1) revascularización coronaria percutánea completa durante el ingreso hospitalario de todas las lesiones coronarias significativas en la coronariografía (grupo de revascularización coronaria completa).
- 2) Revascularización coronaria percutánea sólo de las lesiones coronarias que muestren isquemia en una prueba de provocación de isquemia con ecocardiografía de esfuerzo o con administración de dobutamina (grupo de revascularización guiada por ecocardiograma de esfuerzo).

Se trata de un estudio en donde el paciente y el médico responsable conocen el grupo asignado pero la adjudicación de eventos se establece por un comité de adjudicación de eventos clínicos constituido por médicos que desconocen el grupo al que se asignó el paciente.

6.2 Período del estudio

El reclutamiento de pacientes comenzó en octubre de 2010 en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC) y finalizó el 29 de octubre de 2015. Los pacientes del área de Ferrol comenzaron a reclutarse el 21 de marzo de 2011 y los del área de Lugo en el 24 de mayo de 2011.

6.3 Ámbito

El ámbito del estudio incluyó la zona norte de Galicia que al inicio del estudio tenía como unidad de hemodinámica de referencia el laboratorio de hemodinámica del CHUAC. Así, la unidad de hemodinámica del CHUAC es el centro de referencia para 1.084.755 habitantes atendidos por 5 hospitales del Servicio Galego de Saúde

(SERGAS). Los pacientes de las áreas de referencia de Ferrol y Lugo son retornados precozmente a su hospital de origen tras ser realizado el estudio coronariográfico y eventual intervencionismo coronario según se ha comunicado previamente.¹⁵⁷ Esta estrategia nos permitió aleatorizar a todos los pacientes que cumplen criterios de inclusión (y no cumplen ninguno de exclusión) de los hospitales CHUAC, Burela y Cee desde el primer momento. Además, desde el día 21 de marzo 2011 los pacientes procedentes del área de Ferrol eran aleatorizados en nuestro hospital antes de ser retornados a su centro hospitalario de referencia en el que se realizaba el eco de esfuerzo si eran aleatorizados al grupo de ecocardiograma de esfuerzo y volvían a nuestro centro en el caso de que tuviera que realizarse un segundo procedimiento intervencionista dentro de un programa activo de traslado interhospitalario de pacientes en los que se realizan procedimientos invasivos cardíacos. Un sistema idéntico se puso en marcha con el hospital de Lugo desde el 24 de mayo de 2011.

En la figura 15, se muestran los hospitales de referencia para la Unidad de Hemodinámica del CHUAC durante el período de reclutamiento del estudio. Desde enero 2014 se encuentra activa una sala de hemodinámica en el HULA de Lugo en donde se atiende a la población de Lugo, de Burela y de Monforte. Esta última área, que atiende al sur de la provincia de Lugo, no remitía pacientes con IAMEST al CHUAC por lo que no se incluyó en el estudio.

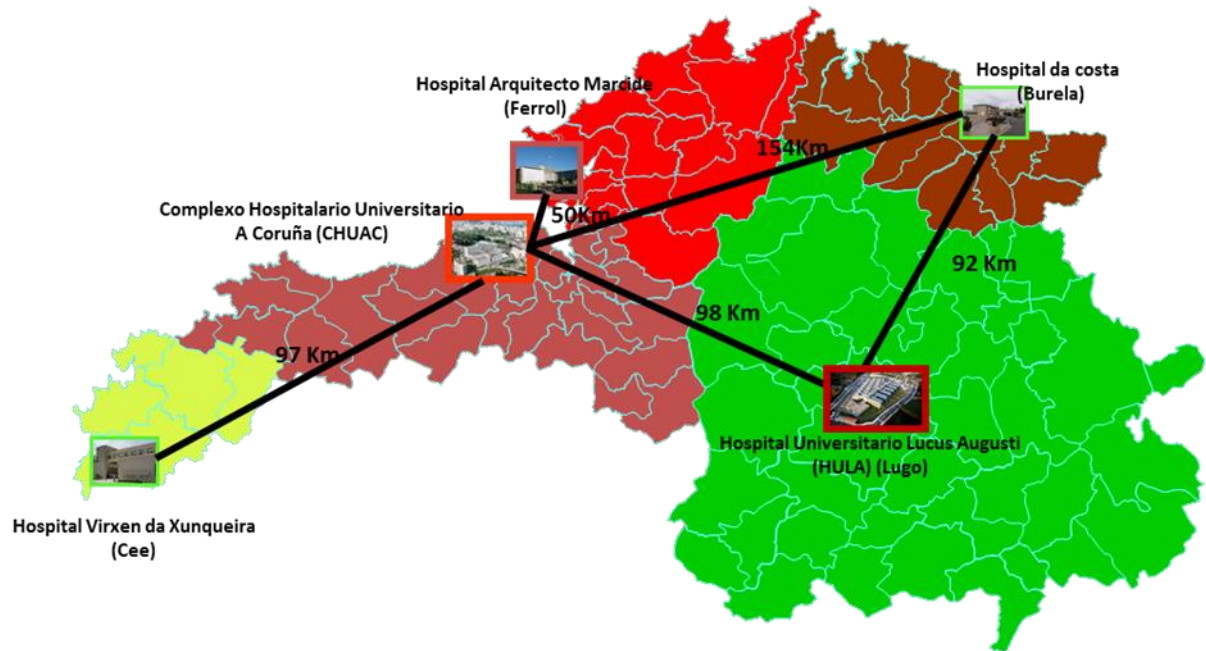


Figura 15: Zona geográfica y hospitales que refieren pacientes al CHUAC para ICPP.

6.4 Población

Desde mayo de 2005 existe en Galicia un programa para el tratamiento de pacientes con IAMEST (PROGALIAM) que ha permitido articular una red para el tratamiento de estos pacientes constituida por los hospitales del Servicio Galego de Saúde y la fundación pública 061. El funcionamiento y resultados iniciales de dicha red en el norte de Galicia han sido comunicados por nuestro grupo¹⁷. La población estudiada incluyó a todos los pacientes atendidos en la Unidad de Hemodinámica del CHUAC con IAMEST de menos de 48 horas de evolución desde el inicio de los síntomas. Se consideró IAMEST todo episodio de dolor anginoso típico u otra clínica compatible de más de 30 minutos de duración y un ECG con elevación del segmento ST de al menos 1 mm en dos o más derivaciones contiguas (o depresión recíproca de al menos 1 mm en las derivaciones V1 y V2) o bloqueo de rama izquierda del haz de His de nueva aparición o presunta nueva aparición. Esto incluía pacientes sometidos a angioplastia primaria, de rescate o facilitada siempre que el período de tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas no fuera superior a 48 horas y que en la coronariografía presentaran al menos una estenosis $\geq 70\%$ en un vaso diferente a la arteria responsable del IAM valorada por estimación visual subjetiva del cardiólogo intervencionista. Si se detectaban lesiones intermedias (70%-40%) se realizaba un

análisis cuantitativo off-line (Quantitative Coronary Analysis, QCA) y se ofrecía participar en el estudio a los pacientes que presentaban una estenosis $\geq 50\%$ mediante análisis con QCA.

6.5 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión del estudio fueron los siguientes:

- Incapacidad para otorgar consentimiento informado por escrito.
- Enfermedad significativa del tronco común izquierdo.
- Shock cardiogénico.
- Lesiones en vasos ≤ 2 mm de diámetro.
- Lesión en una rama de una coronaria epicárdica principal de escaso calibre y desarrollo.
- Pacientes con cirugía de by-pass aortocoronaria (CABG) previa.
- Pacientes sometidos a intervencionismo coronario en el último mes.
- Pacientes con lesiones anatómicas no apropiadas para intervencionismo coronario percutáneo.
- Pacientes embarazadas o en período de lactancia.
- Pacientes con comorbilidades que dificulten la realización de ecocardiograma de esfuerzo, el seguimiento o puedan potencialmente interferir en la supervivencia de los pacientes.

6.6 Protocolo de tratamiento

Todos los pacientes, salvo contraindicación, recibieron una dosis de 250-500 mg v.o. de ácido acetil salicílico en el momento del diagnóstico y antes del transporte al laboratorio de hemodinámica. En caso de intolerancia oral o en pacientes sedados se administró una dosis de 900 mg IV de acetil salicilato de lisina (inyesprin®). Así mismo se administró una dosis de carga de 300-600 mg de clopidogrel v.o. previa al inicio del procedimiento. El uso de inhibidores de los receptores plaquetarios IIb/IIIa (abciximab -Reopro®- a dosis de carga de 0,25 mg/Kg seguido de una perfusión de 0,125 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ durante 12 horas) quedó a criterio del operador. Durante el

procedimiento se administró heparina no fraccionada a dosis de 70-100 UI/Kg. Posteriormente el tratamiento farmacológico lo determinaron los médicos responsables del paciente aunque se recomendó mantener doble antiagregación durante 12 meses.

Durante el desarrollo del estudio se dispuso de prasugrel y algunos pacientes, fundamentalmente diabéticos, recibieron este fármaco en vez de clopidogrel, bien con dosis de carga de 60 mg y posteriormente 10 mg/día o, si el paciente ya había recibido la dosis de carga de clopidogrel administrando 10 mg/día de prasugrel sin dosis de carga previa. Así mismo, se dispuso de ticagrelor los últimos meses de reclutamiento del estudio, que se podía administrar como alternativa a clopidogrel o prasugrel a criterio del médico responsable administrando una dosis de carga de 180 mg y posteriormente dosis de mantenimiento de 90 mg/12 hs durante 12 meses. Igualmente, si el paciente ya había recibido la dosis de carga de clopidogrel se permitía el cambio a ticagrelor (90 mg/12 hs v.o. sin dosis de carga adicional).

6.7 Aleatorización

Los pacientes fueron asignados a uno de los dos grupos de estudio:

- Grupo A: Revascularización percutánea completa durante el ingreso.
- Grupo B: Revascularización de una arteria distinta a la responsable del infarto en función del resultado del estudio mediante ecocardiograma de esfuerzo. Únicamente se trataron aquellas lesiones que mostraban isquemia extensa en el estudio de eco de ejercicio. Si una lesión angiográficamente severa ($\geq 70\%$) no mostraba dicha respuesta en el eco de ejercicio no se realizó intervencionismo en dicha lesión.

La asignación se realizó utilizando un procedimiento basado en números pseudoaleatorios en las 24-48 horas siguientes a la realización de la angioplastia en la lesión de la arteria responsable del IAMEST a fin de poder evaluar los criterios angiográficos de inclusión y exclusión por dos cardiólogos intervencionistas. El estudio se realizó sin enmascaramiento salvo que en los pacientes del grupo B el médico que realizó el eco de esfuerzo desconocía el resultado de la coronariografía. La asignación

de los eventos adversos fue realizada por un comité cuyos miembros desconocían a qué grupo había sido asignado el paciente.

6.8 Procedimiento de angioplastia coronaria

En el procedimiento índice, una vez realizada la coronariografía diagnóstica se procedió a tratar la arteria responsable del IAM. Para ello se utilizaron catéteres cuyo calibre (6,7 u 8F) y curva decidió el operador (se recomendaba 6F y vía de acceso radial). Tras canular el ostium coronario y administrar una dosis de 200-300 µgr de nitroglicerina se obtuvo una coronariografía basal y a continuación se avanzó una guía ic de 0,014" a través de la lesión de la arteria responsable del IAM hasta el segmento distal del vaso. El objetivo final era conseguir un flujo distal TIMI-3 con una estenosis residual < 20% lo cual requirió en la mayoría de los casos el implante de uno o varios stents. Se dejó a criterio del operador el tipo de stent (con o sin fármaco) así como las medidas pero se recomendaba una relación 1:1.1 con el diámetro del vaso. Se dejó a criterio del operador la predilatación con balón o el avance de un dispositivo de trombectomía manual con el objetivo de conseguir flujo distal antes del implante del stent. También estaba permitido stent directo si a criterio del operador se podía obtener un buen resultado angiográfico. Cuando el operador consideraba finalizado el intervencionismo coronario, retiraba la guía ic y obtenía una angiografía post ICP en al menos dos proyecciones ortogonales y se daba por finalizado el procedimiento cuando se retiraba el introductor vascular. Las recomendaciones sobre antiagregación y anticoagulación ya se exponen en el apartado "protocolo de tratamiento".

En los pacientes que debían ser sometidos a un segundo procedimiento de revascularización coronaria (bien de todas las lesiones en los pacientes del grupo de revascularización completa o bien en las lesiones que producen isquemia en el grupo de revascularización guiada por ecocardiograma de esfuerzo) se procedió de la misma manera que en el episodio índice aunque en este caso la administración de inhibidores de los receptores IIb/IIIa de las plaquetas se permitía a criterio del operador pero sólo se recomendaba como estrategia de rescate durante el procedimiento. Se recomendaba el empleo de stents liberadores de fármacos en las siguientes situaciones:

- Vasos < 3 mm de diámetro.
- Lesiones que requieran stents > 20 mm de longitud
- Pacientes con diabetes mellitus.

6.9 Procedimiento de eco de ejercicio

Se realizó ecocardiografía de ejercicio (EE) en cinta rodante siempre que fue posible; en caso contrario se realizó ecocardiograma de stress con dobutamina administrando dosis iv crecientes hasta 20 gammas y se obtuvieron imágenes ecocardiográficas con protocolo de adquisición continua. Durante el esfuerzo se registró un ECG de 12 derivaciones en reposo y en cada una de las etapas del protocolo de Bruce y se registró la TA y la FC en cada fase. Se estimuló a los pacientes para continuar realizando esfuerzo hasta el máximo ejercicio posible o hasta alcanzar algún criterio de terminación. Los criterios de terminación fueron:

- Ascenso o descenso del segmento ST > 2 mV
- Arritmia significativa
- Hipertensión severa (TAS > 240 mmHg y/o TAD > 110 mmHg)
- Respuesta hipotensiva (caída de TA \geq 20 mmHg en relación a cifra basal).

Se considera que la prueba es positiva ECG si existe un ascenso o descenso del segmento ST \geq 1 mV a 80 msg del punto j y no diagnóstico cuando el ECG basal sea anormal o el paciente reciba tratamiento con digoxina.

Se realizó un ecocardiograma bidimensional con imagen fundamental o armónica en los planos estándar apical y paraesternal en eje corto y eje largo en situación basal, en pico de ejercicio^{240, 278} e inmediatamente después del ejercicio. Se realizó ecocardiograma en pico de esfuerzo cuando el paciente presentaba síntomas de agotamiento o alcanzaba algún criterio de terminación. Las imágenes se adquirieron on-line y se almacenaron en un servidor en red (Xcelera®, Philips Medical systems, Holanda) para su posterior análisis.

El análisis de las imágenes se realizó en una pantalla digitalizada en formato de 4 ventanas para la comparación de los mismos planos en situación basal y en pico de ejercicio. El ventrículo izquierdo se dividió en 16 segmentos²⁷⁹ y a cada segmento se le

asignó uno de los tres territorios arteriales coronarios.²⁸⁰ La aparición de una disfunción regional (hipocinesia, aquinesia o discinesia) o el empeoramiento de hipocinesia a aquinesia o discinesia se consideró una respuesta isquémica. La persistencia de una disfunción regional basal que afectaba al menos a un segmento o el empeoramiento desde aquinesia a discinesia se consideró necrosis sin isquemia excepto el caso de hipocinesia aislada del segmento posterobasal²⁸¹ y de hipocinesia septal en pacientes con bloqueo de rama izquierda o ritmo de marcapasos o cirugía cardíaca reciente. En estos casos la hipocinesia se consideró normal. Se consideraron los siguientes tipos de respuesta para cada paciente:²⁸²⁻²⁸⁴

- Normal: Igual o mayor engrosamiento y desplazamiento parietal sistólico con el ejercicio.
- Isquemia aislada: Normal engrosamiento y desplazamiento parietal sistólico basal y aparición de disfunción regional o global con esfuerzo.
- Necrosis: Persistencia de una disfunción regional basal con el ejercicio o empeoramiento de acinesia a discinesia.
- Necrosis con isquemia a distancia: Presencia de disfunción regional basal y aparición de una nueva disinerxia en un territorio distinto.
- Necrosis e isquemia asociada: disfunción regional basal que empeora en el mismo territorio por paso de hipocinesia a acinesia o discinesia, o mayor extensión de la discinesia pero sin afectar a territorios distintos del afectado basalmente.

Se calculó el índice de motilidad segmentaria (IMS) en reposo y ejercicio, puntuándose la motilidad normal como 1, la hipocinesia como 2, la acinesia como 3 y la discinesia como 4. La fracción de eyección en reposo y ejercicio fue valorada mediante estimación visual²⁸⁵ por el operador.

Los pacientes del grupo de revascularización guiada por EE fueron sometidos a un segundo procedimiento de revascularización si el EE objetivaba datos de positividad con criterios de alto riesgo según las guías de angina estable, es decir, si aparecía isquemia ecocardiográfica extensa^{286, 287} (> 2 segmentos) o isquemia que aparece a baja carga (< 120 lpm o con menos de 10 gammas de dobutamina) y se revascularizó únicamente el territorio que hubiera mostrado isquemia en el ecocardiograma. Se recomendaba que el eco de esfuerzo se realizara tan pronto como fuera posible

después de 48 horas del procedimiento índice y tras un lavado de 24 horas sin tratamiento betabloqueante.

6.10 Variables

1.- **Variable resultado principal:** Incidencia a un año de una variable combinada de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, revascularización coronaria o reingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca.

2.- **Variables resultado secundarias:** Incidencia de cada uno de los componentes del evento primario, revascularización urgente, muerte, Insuficiencia renal, máximo grado Killip alcanzado, complicaciones de la vía de acceso, sangrado, otros procedimientos realizados, estimación de costes de atención.

6.11 Definiciones de eventos

Eventos adversos cardíacos graves: Cualquiera de los siguientes:

- **Muerte:** Muerte por cualquier causa
- **Muerte cardiovascular:** Muerte por cualquier causa de origen cardíaco (shock, arritmia, insuficiencia cardíaca, complicación mecánica, reinfarto,...) o vascular (accidente cerebrovascular, tromboembolismo pulmonar,...) así como cualquier muerte de origen no aclarado.
- **Reinfarto:** Nuevo episodio de dolor torácico de características anginosas tras 24 horas del procedimiento que se acompaña de cambios ECG y/o elevación de marcadores de daño miocárdico (CPK > 5 veces el límite alto de la normalidad; CK-MB > 2 veces el límite alto de la normalidad). Además, si el paciente todavía presentaba basalmente elevación de marcadores de daño miocárdico se consideró reinfarto la presencia de dolor y relevación de troponinas cardíacas > 20% del valor basal o la oclusión aguda o presuntamente aguda de un vaso detectada en la coronariografía.
- **Revascularización urgente:** Revascularización coronaria que se lleva a cabo en pacientes que presentan isquemia espontánea.
 - o **CABG:** Cirugía de revascularización coronaria.

- **Re-ACTP (mismo vaso):** Intervencionismo coronario que incluye tratamiento sobre el mismo vaso responsable del IAM que se trató inicialmente.
- **Re-ACTP (otros vasos):** Intervencionismo coronario que no incluye tratamiento sobre el mismo vaso responsable del IAM que se trató inicialmente.

Otros eventos adversos cardíacos: Cualquiera de los que se describen a continuación:

- **Revascularización electiva:** Revascularización electiva que se lleva a cabo en pacientes que no presentan isquemia espontánea (indicación electiva por lesiones coronarias o como resultado de isquemia inducida en pruebas de provocación).
 - **CABG:** Cirugía de revascularización coronaria.
 - **Re-ACTP (mismo vaso):** Intervencionismo coronario que incluye tratamiento sobre el mismo vaso responsable del IAM que se trató inicialmente.
 - **Re-ACTP (otros vasos):** Intervencionismo coronario que no incluye tratamiento sobre el mismo vaso responsable del IAM que se trató inicialmente.
- **Otra cirugía cardíaca:** Cualquier otro procedimiento de cirugía cardíaca que no sea cirugía de revascularización coronaria.

Máximo Killip alcanzado: Grado Killip más avanzado que se alcanza desde la llegada a urgencias hasta el alta hospitalaria:

Killip I: Sin insuficiencia cardíaca (no crepitantes ni tercer tono).

Killip II: Insuficiencia cardíaca sin edema agudo de pulmón (crepitantes en menos del 50% de los campos pulmonares).

Killip III: Edema agudo de pulmón (crepitantes en más del 50% de los campos pulmonares)

Killip IV: Shock cardiogénico

Otros procedimientos realizados: Cualquiera de los siguientes:

- Inserción de marcapasos provisional.
- Inserción de Balón Intraórtico de contrapulsación.
- Monitorización arterial invasiva.
- Diálisis / Hemofiltración.
- Ergometría convencional.
- Ecocardiograma de ejercicio.
- Ecocardiograma dobutamina.
- Ecocardiografía convencional.
- Estudio electrofisiológico.
- Implante de desfibrilador automático implantable.

Complicaciones de la vía de acceso: Cualquiera de los siguientes:

- Dolor espontáneo postprocedimiento: dolor referido por el paciente en la zona de punción.
- Sangrado en el punto de punción: Sangrado en la zona de punción con necesidad de cambiar de vendaje.
- Hematoma en el lugar de punción: hematoma palpable de al menos 1 cm de diámetro.
- Equimosis en la zona de punción: Cambio de coloración en la zona adyacente al punto de punción y/o hematoma de menos de 1 cm de diámetro.
- Sangrado mayor del acceso arterial: Cualquiera de los siguientes:
 - Transfusión sanguínea motivada por sangrado en acceso arterial
 - Cirugía vascular de la vía de acceso para tratar hemorragia
 - Caída de Hb > 3 gr/dL atribuida a hemorragia local del acceso arterial
- Sangrado menor: Cualquier otro sangrado del acceso arterial que no cumple criterios de sangrado mayor.
- Cirugía vascular de la vía de acceso (no sangrado): cualquier cirugía vascular de la vía de acceso arterial no relacionada con sangrado (fístula

arteriovenosa, pseudoaneurisma tratado con cirugía, compresión o trombina)

- Pérdida de pulso distal a la punción: No se palpa pulso arterial distal a la zona de punción.

Otras complicaciones no cardíacas: Cualquiera de las siguientes:

- Sangrado severo (criterios GUSTO): Hemorragia intracraneal o hemorragia que genera compromiso hemodinámico y que requiere intervención.
- Sangrado moderado (criterios GUSTO): sangrado que requiere transfusión pero no produce inestabilidad hemodinámica.
- Sangrado leve (criterios GUSTO): Cualquier sangrado no grave ni moderado.
- Insuficiencia renal aguda: Incremento en el valor absoluto de creatinina $\geq 0,5$ mg/dL en las 72 hs siguientes al procedimiento con respecto a los valores de creatinina obtenidos a la llegada del paciente al hospital.

Estimación de los costes sanitarios: Se realizó una recogida de datos prolija y prospectiva de todos los procedimientos realizados en cada uno de los pacientes reclutados en el estudio desde el ingreso hasta el año de seguimiento. También se recopiló de forma prospectiva todo el material fungible empleado en cada uno de los procedimientos de intervencionismo coronario realizados durante el estudio. Posteriormente se asignó el coste de cada procedimiento en base a las tarifas del SERGAS publicadas en el DOGA. Además, se estimó el coste en fungible en base al precio suministrado por el servicio de compras del CHUAC.

6.12 Seguimiento

Todos los pacientes recibieron, salvo contraindicación, doble antiagregación con AAS (100-150 mg/día) y clopidogrel (75 mg/día) o prasugrel (10 mg/día) o ticagrelor (90 mg/12 hs) durante un período mínimo de un mes si se implantaban stents convencionales o durante 12 meses si se implantan stents liberadores de fármacos. Se recomendaba el inicio de betabloqueantes cardioselectivos, IECA o ARA-II y estatinas con el objetivo de mantener el LDL-colesterol por debajo de 100 mg/dL. En los pacientes que presentaban angina estable se recomendó tratamiento con nitratos

o calcioantagonistas y considerar revascularización coronaria si su médico lo consideraba indicado.

Se recomendó realizar una analítica el día del ingreso para evaluar hemograma (hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas) bioquímica (glucemia, función renal, iones, perfil lipídico, perfil hepático y HbA1C). Se realizó curva de marcadores de daño miocárdico y otra analítica a las 72 horas para valorar función renal.

Se determinó la aparición del evento primario al alta hospitalaria y a 30 días, 6 meses y 12 meses. A los doce meses se valoró la función sistólica del ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía bidimensional.

Posteriormente se solicitó y se consiguió aprobación por el CEIC de Galicia de una enmienda del protocolo para prolongar el seguimiento de los pacientes hasta tres años después de la inclusión.

6.13 Cálculo del tamaño de la muestra

Hay una importante variabilidad respecto a la frecuencia de eventos analizados en diversos estudios y hasta el momento no se había comparado una estrategia de revascularización completa frente a una estrategia de revascularización selectiva guiada por eco de esfuerzo. Basándonos en estudios previos y en datos de nuestro centro²⁵⁶ y asumiendo una incidencia del evento primario del 20% en el grupo de eco de esfuerzo y del 10% en el grupo de revascularización completa, con una potencia del 80% y un error α del 5%, hemos estimado que se necesitan reclutar 199 pacientes por grupo.

Si no se consigue superioridad de la estrategia invasiva también se contempla determinar la hipótesis de no inferioridad de la estrategia conservadora. Para ello se requiere reclutar a 177 pacientes en cada grupo para demostrar que la diferencia en la incidencia del evento primario no es superior al 5% asumiendo una tasa de evento del 20% en el grupo de ecocardiograma de esfuerzo y una del 15% en el grupo de revascularización completa (seguridad 95%, poder estadístico 80%).

6.14 Análisis y presentación de los datos

Las variables se presentan como media (desviación estándar, DE) si siguen una distribución normal, como mediana (rango) para las que no sigan distribución normal y como proporción si son categóricas. Las variables categóricas se compararon mediante test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher y las variables cuantitativas se mediante el test t-Student si seguían distribución normal y mediante la U de Mann-Whitney si su distribución no era normal. Se elaboraron curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante el log-rank test. Se calcularon los hazard ratios mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se comprobó si se cumplían los supuestos de proporcionalidad mediante los residuales de Schoenfeld. Se realizó análisis por subgrupos predeterminado en los pacientes con diabetes mellitus, disfunción sistólica de VI ($FE \leq 45\%$) y afectación de DA proximal como arteria no responsable del infarto. Se consideraron significativos los valores de p inferiores a 0,05. Los análisis estadísticos se realizaron con las aplicaciones SPSS v19 (IBM, Armonk, NY, USA) y R v3.3.2 (The R Foundation for Statistical Computing).

6.15 Consideraciones éticas

El ensayo clínico se realizó de acuerdo con el protocolo que fue aprobado por el CEIC de Galicia. El estudio se llevó a cabo siguiendo las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización, la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo. El ensayo fue inscrito en <https://clinicaltrials.gov> y se adjudicó el número de registro NCT01179126.

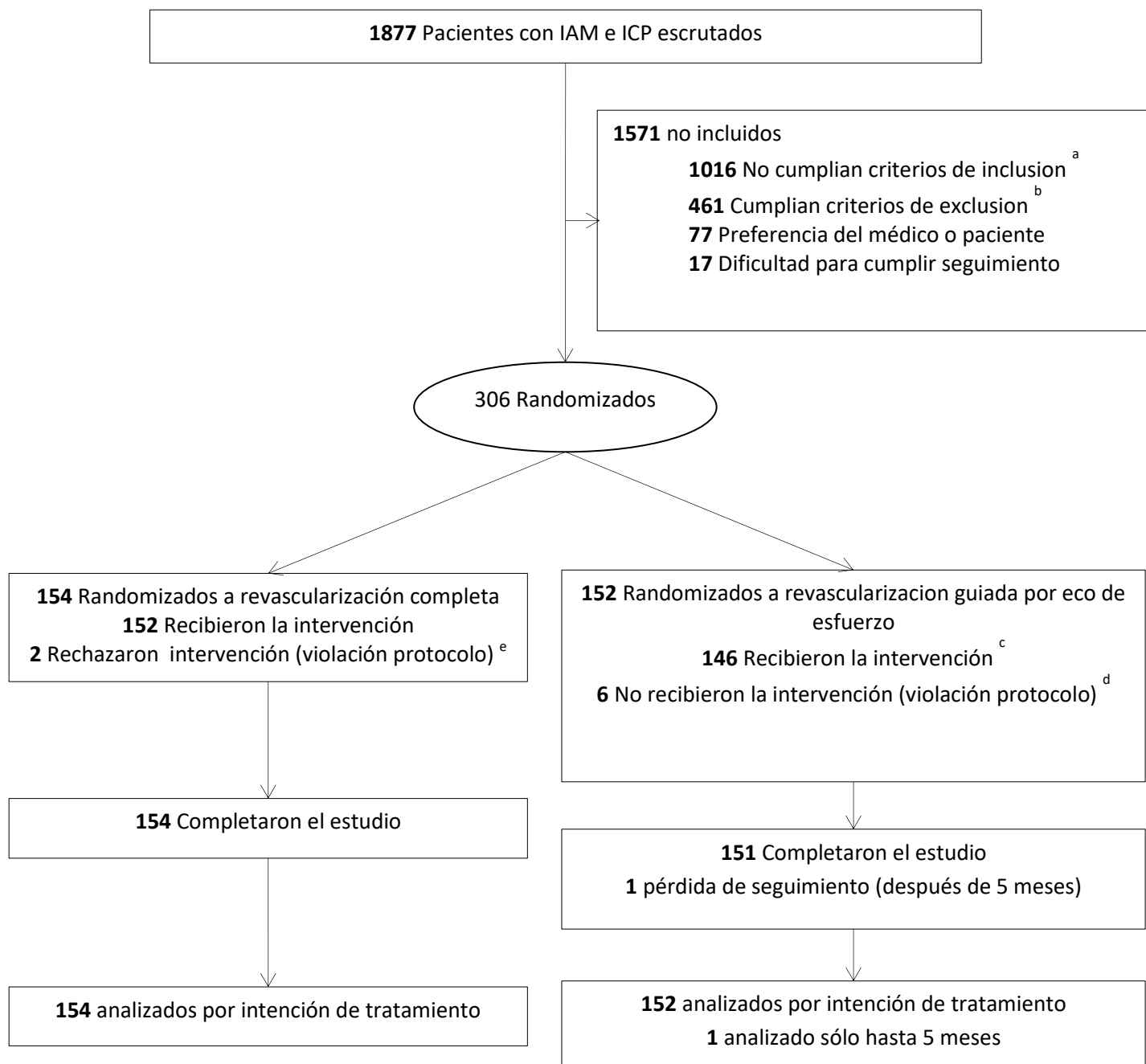
7 RESULTADOS

7.1 Aleatorización y procedencia de los pacientes

Entre el 1 de octubre de 2010 y el 29 de octubre de 2015 fueron escrutados en el CHUAC 1877 pacientes a los que se les realizó intervencionismo coronario percutáneo en el seno de un IAMEST para su inclusión en el estudio CROSSAMI, siendo finalmente reclutados 306 pacientes como se observa en la figura del diagrama de flujo del estudio (figura 16). De los pacientes escrutados, 52% presentaban enfermedad multivaso pero por distintos motivos sólo se reclutó para el estudio 31% de los pacientes con enfermedad multivaso. El 54% de los pacientes escrutados no cumplían criterios de inclusión (904 pacientes presentaban enfermedad monovaso, en 82 pacientes se realizó ICP multivaso inicial y en 30 pacientes el resultado de la ICP sobre la lesión de la ARI fue fallida o subóptima) y 25% cumplían criterios de exclusión (en 245 pacientes se consideró inadecuado el ICP en lesiones no-ARI, 70 pacientes presentaban enfermedad significativa de tronco común izquierdo, 73 pacientes presentaban shock cardiogénico, 57 comorbilidad severa, 4 habían sido sometidos a cirugía de revascularización coronaria previa y en 12 pacientes la causa del IAMEST era trombosis de un stent coronario).

Aunque todos los pacientes se escrutaron y randomizaron en el CHUAC, porque era donde se realizaba el intervencionismo coronario percutáneo de la ARI, el hospital de origen podía ser el Hospital Arquitecto Marcide (HAM) de Ferrol o el Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA) de Lugo. En la figura 17 se muestra el ritmo de inclusión de pacientes total y por centro a lo largo del período de reclutamiento del estudio y se observa que aunque inicialmente se reclutaban en torno a 70 pacientes/año en 2014 bajó a 50 pacientes y en 2015 a 29. En la figura 18 se muestra que la tasa de pacientes reclutados acumulada se mantuvo desde el principio del estudio muy por debajo de los 200 pacientes/año que se había estimado que sería necesario reclutar para alcanzar la cifra de 400 pacientes en dos años.

Figura 16: Diagrama de flujo del estudio: Pacientes escrutados, excluidos e incluidos en el estudio CROSS-AMI.



- a) Motivos por los que no se cumplieron los criterios de inclusión: enfermedad coronaria de un vaso (n=904), ICP multivaso inicial (n=82) e ICP inicial subóptima (n=30).
- b) Criterios de exclusión: ICP en lesiones no-ARI se consideró inadecuada (n=245), enfermedad significativa de tronco común izquierdo (n=70), shock cardiogénico (n=73), comorbilidad severa (n=57), cirugía de revascularización coronaria previa (n=4) y trombosis de stent coronario como causa del IAM (n=12).
- c) 146 pacientes recibieron la intervención a la que habían sido randomizados de la siguiente manera: 144 pacientes fueron sometidos a ecocardiografía de esfuerzo y se programó ICP sobre lesiones no-ARI en 36 de estos pacientes según protocolo. Dos pacientes sufrieron isquemia recurrente antes de realizar el ecocardiograma de esfuerzo y uno después y los tres recibieron ICP.
- d) 6 pacientes no recibieron la intervención a la que había sido randomizados debido a los siguientes motivos: Un paciente rechazó ecocardiograma de esfuerzo y recibió ICP electiva, otro paciente no realizó ecocardiografía de esfuerzo por trombo mural severo y recibió el alta hospitalaria sin más estudios y otros cuatro pacientes recibieron ICP electiva a pesar de ecocardiograma de esfuerzo negativa o positiva débil (< 2 segmentos) por preferencia de sus médicos.
- e) Dos pacientes rechazaron la segunda revascularización por preferencia propia, uno realizó ecocardiograma de esfuerzo que fue negativo y el otro fue dado de alta sin más estudios.

Figura 17: Tasa de pacientes reclutada por trimestre total y por centro. CHUAC= Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, HAM= Hospital Arquitecto Marcide, HULA= Hospital Universitario Lucus Augusti.

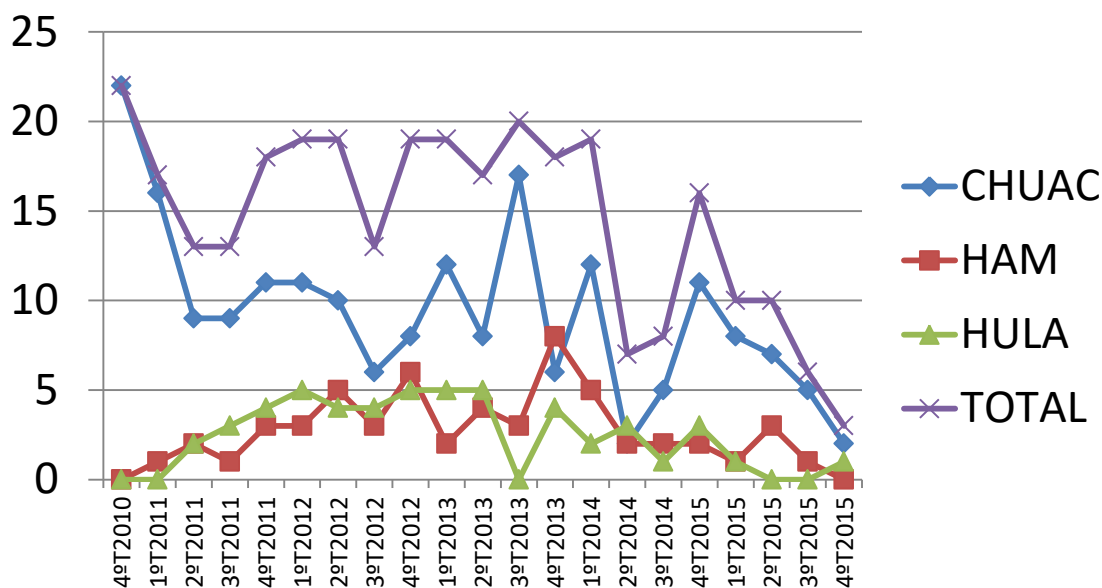
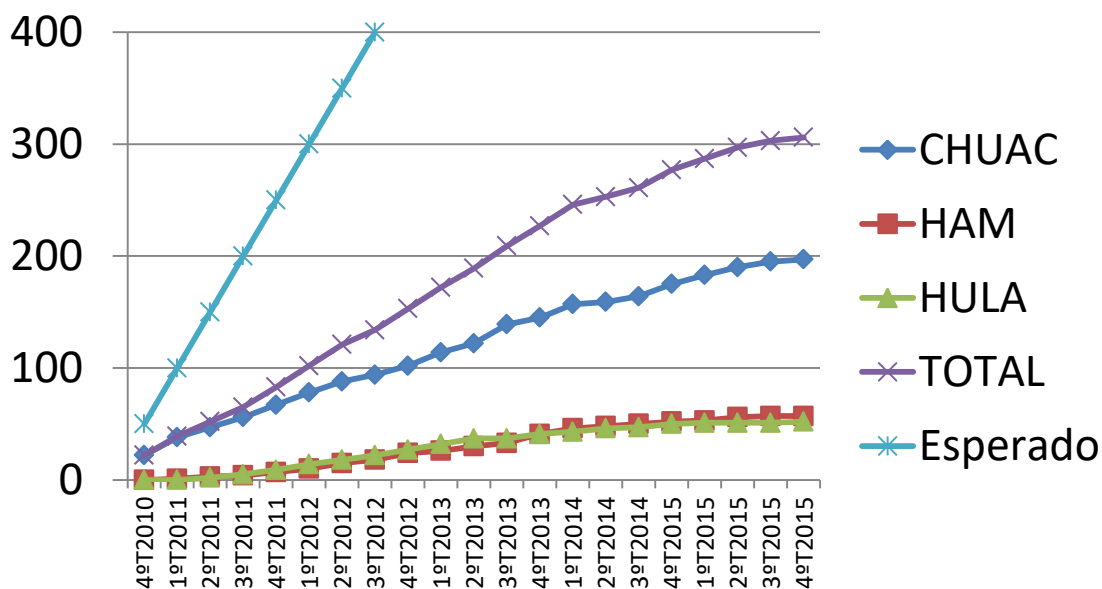


Figura 18: Incidencia acumulada de pacientes reclutados total y por centro y la esperada al inicio del estudio. CHUAC= Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, HAM= Hospital Arquitecto Marcide, HULA= Hospital Universitario Lucus Augusti.



En la Tabla 3 se muestra el número de pacientes reclutados en cada una de los hospitales participantes y se especifica si fue un traslado directo del 061 desde el campo hasta la sala de hemodinámica o si se trató de un traslado interhospitalario. En

general, un tercio (n=109, 35,6%) de los pacientes procedían de hospitales no intervencionistas y en 135 pacientes (44,1%) se realizó traslado directo a la sala de hemodinámica por el 061 sin pasar por ningún servicio de urgencias hospitalario.

Tabla 3: Procedencia de los pacientes del estudio

		Revascularización completa (n=154)	Revascularización guiada por Eco de Esfuerzo (n=152)	Total (n=306)
A Coruña	Directo 061	38	39	77
	Urgencias	56	64	120
Ferrol	Directo 061	21	9	30
	Urgencias	11	15	26
Lugo	Directo 061	15	13	28
	Urgencias	13	12	25

	Revascularización completa (n=154)	Revascularización guiada por Eco de Esfuerzo (n=152)	p
A Coruña	94 (61,0%)	103 (67,8%)	0,425
Ferrol	32 (20,8%)	24 (15,8%)	
Lugo	28 (18,2%)	25 (16,4%)	
Traslado directo 061	74 (48,1%)	61 (40,1%)	0,163
Urgencias / Ingresado	80 (51,9%)	91 (59,9%)	

7.2 Características basales de los pacientes

A continuación se muestran las características clínicas basales de los pacientes reclutados (tabla 4), el tratamiento que recibían previamente al inicio de los síntomas (tabla 5), las características angiográficas basales detectadas en la coronariografía (tabla 6) y las características del intervencionismo coronario realizado en el primer procedimiento al que fueron sometidos todos los pacientes reclutados (tabla 7). Como es de esperar en un estudio randomizado no se detectaron diferencias significativas entre los dos grupos de estudio. Aunque podía ser incluido cualquier paciente con IAMEST al que se le realizara intervencionismo sobre la ARI en las primeras 48 horas desde la aparición de los síntomas, lo que permitía incluir pacientes con ACTP primaria, de rescate o facilitada, en la práctica casi todos los pacientes reclutados habían

recibido angioplastia primaria porque es el método de reperfusión casi exclusivo en nuestra área para los pacientes con IAMEST.

Tabla 4: Características basales de los pacientes. Se expresan los datos como media \pm desviación típica para las variables continuas y como número (porcentaje) las variables categóricas. FRCV: factores de riesgo cardiovascular, ICP: intervencionismo coronario, AI: angina inestable, ACV: accidente cerebrovascular, EVP: enfermedad vascular periférica, TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, FC: frecuencia cardíaca, IMC: índice de masa corporal.

	Revascularización completa (n=154)	Revascularización guiada por Eco de Esfuerzo (n=152)	p
Edad (años)	61,3 \pm 10,4	62,0 \pm 11,8	0,607
Hombres	135 (87,7)	123 (80,9)	0,105
Mujeres	19 (12,3)	29 (19,1)	0,105
FRCV			
Ningún FRCV	11 (7,1)	15 (9,9)	0,393
Hipertensión	74 (48,1)	61 (40,1)	0,163
Dislipemia	73 (47,4)	73 (48,0)	0,913
Diabetes Mellitus	21 (13,6)	23 (15,1)	0,709
Tabaquismo activo	70 (45,5)	63 (41,4)	0,733
Exfumador	29 (18,8)	33 (21,7)	0,626
Antecedentes familiares	14 (9,1)	19 (12,5)	0,336
Obesidad	44 (31,2)	44 (31,7)	0,936
Antecedentes médicos			
Infarto miocardio	8 (5,2)	8 (5,3)	0,979
Angina estable	0	1 (0,7)	0,497
ICP previo	8 (5,2)	8 (5,3)	0,979
Hospitalización por AI	2 (1,3)	1 (0,7)	1
Cardiopatía isquémica	11 (7,1)	10 (6,6)	0,845
ACV	2 (1,3)	3 (2)	0,683
EVP	7 (4,5)	5 (3,3)	0,571
Arteriosclerosis extracardiaca	9 (5,8)	8 (5,3)	0,824
ICP primaria	149 (98)	148 (98,7)	1
ICP rescate	3 (2)	2 (1,3)	1
TAS (mmHg)	137,9 \pm 31,5	135,4 \pm 28,0	0,477
TAD (mmHg)	83,0 \pm 18,0	80,0 \pm 16,4	0,116
FC (lpm)	72,1 \pm 17,0	70,8 \pm 16,2	0,496
Talla (cm)	168,1 \pm 7,3	167,4 \pm 8,0	0,419
Peso (Kg)	79,8 \pm 13,9	79,3 \pm 13,4	0,726
IMC (Kg/m²)	28,1 \pm 3,9	28,2 \pm 3,8	0,900

Tabla 5: Tratamiento previo al inicio de los síntomas. AAS: ácido acetilsalicílico, ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina-II, IECA: inhibidores del enzima de conversión de angiotensina, ADO: antidiabéticos orales. Resultados expresados como número (porcentaje).

	Revascularización completa (n=154)	Revascularización guiada por Eco de Esfuerzo (n=152)	p
Ningún fármaco	75 (48,7)	69 (45,4)	0,562
AAS	14 (9,1)	17 (11,2)	0,544
Clopidogrel	2 (1,3)	4 (2,6)	0,446
Sintrom	1 (0,6)	2 (1,3)	0,621
ARA-II	32 (20,8)	26 (17,1)	0,412
IECA	14 (9,1)	11 (7,2)	0,554
Calcioantagonistas	16 (10,4)	14 (9,2)	0,729
Betabloqueantes	20 (13,0)	13 (8,6)	0,211
Diureticos	16 (10,4)	15 (9,9)	0,880
Otros hipotensores	2 (1,3)	3 (2,0)	0,683
Insulina	3 (1,9)	6 (3,9)	0,334
ADO	14 (9,1)	14 (9,2)	0,971
Estatinas	44 (28,6)	38 (25,0)	0,481
Otros hipolipemiantes	2 (1,3)	6 (3,9)	0,172

Tabla 6: Características angiográficas basales de los pacientes. Se expresan los datos como media \pm desviación típica para las variables continuas y como número (porcentaje) las variables categóricas. ECG: electrocardiograma, ARI: arteria responsable del IAM, DA: arteria descendente anterior, CD: arteria coronaria derecha, CX: arteria circunfleja, RM: ramo mediano.

	Revascularización completa (n=154)	Revascularización guiada por Eco de Esfuerzo (n=152)	p
Localización infarto (ECG)			0,747
Anterior	52 (33,8)	50 (32,9)	
Inferior	90 (58,4)	90 (59,2)	
Lateral	11 (7,1)	9 (5,9)	
Posterior	1 (0,6)	3 (2,0)	
ARI			0,982
DA	55 (35,7)	54 (35,5)	
CD	75 (48,7)	74 (48,7)	
CX	21 (13,6)	20 (13,2)	
RM	3 (1,9)	4 (2,6)	
Enfermedad de tres vasos	65 (42,2)	68 (44,7)	0,655
Nº de vasos enfermos	2,42 \pm 0,50	2,45 \pm 0,50	0,657
Lesiones significativas	3,54 \pm 1,30	3,63 \pm 1,42	0,580
Vasos enfermos			
DA	131 (85,1)	138 (90,8)	0,125
CX	111 (72,1)	106 (69,7)	0,652
RM	9 (5,8)	13 (8,6)	0,359
CD	127 (82,5)	123 (80,9)	0,726

Tabla 7: Características del procedimiento intervencionista inicial. Resultados expresados como media \pm desviación típica para las variables continuas y como número (porcentaje) las variables categóricas. Sólo se dispone de ventriculografía en 69 pacientes del grupo de revascularización completa y en 70 del grupo de revascularización guiada por eco de esfuerzo. FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo, AAS= ácido acetilsalicílico

	Revascularización completa (n=154)	Revascularización guiada por Eco de Esfuerzo (n=152)	p
Situación inicio pdto.			
TAS	126,5 \pm 23,3	122,2 \pm 20,6	0,089
TAD	75,7 \pm 13,8	74,8 \pm 12,9	0,566
FC	72,9 \pm 15,9	73,2 \pm 15,1	0,470
Killip Inicial			0,370
1	151 (98,1)	150 (98,7)	
2	3 (1,9)	1 (0,7)	
3	0	1 (0,7)	
Dolor al inicio pdto.	110 (71,9)	113 (74,8)	0,562
Vasos tratados	1,00 \pm 0,000	1,01 \pm 0,082	0,319
Lesiones tratadas	1,41 \pm 0,656	1,43 \pm 0,689	0,875
Via Inicial			0,263
Radial	149 (96,8)	143 (94,1)	
Femoral	5 (3,2)	9 (5,9)	
Cross-over via vascular	4 (2,6)	5 (3,3)	0,749
Via Final			0,156
Radial	147 (95,5)	139 (91,4)	
Femoral	7 (4,5)	13 (8,6)	
Cierre femoral	6 (3,9)	12 (7,9)	0,137
Angioseal	6 (3,9)	10 (6,6)	0,387
Starclose	0	1 (0,7)	
Perclose	0	1 (0,7)	
Parche hemostático	1 (0,6)	0	
Tiempo Procedimiento	32,0 \pm 16,01	33,2 \pm 15,87	0,524
Tiempo Fluoroscopia	9,0 \pm 6,95	9,0 \pm 6,80	0,949
Volumen contraste	212,3 \pm 88,82	221,3 \pm 94,67	0,394
FEVI (ventriculografía)	64,2 \pm 13,50	63,1 \pm 11,34	0,605
AAS precateterismo	151 (98,1)	147 (96,7)	0,500
AAS cateterismo	154 (100)	152 (100)	
Clopidogrel precateterismo	140 (90,9)	139 (88,2)	0,432
Clopidogrel cateterismo	145 (94,2)	141 (92,8)	0,622
Abciximab precateterismo	51 (33,1)	42 (27,6)	0,297
Abciximab cateterismo	58 (37,7)	52 (34,2)	0,529
Prasugrel precateterismo	0	1 (0,7)	0,497
Prasugrel cateterismo	0	1 (0,7)	0,497
Ticagrelor precateterismo	8 (5,2)	10 (6,6)	0,607
Ticagrelor cateterismo	9 (5,8)	10 (6,6)	0,790

Figura 19: Diagramas de caja que muestran los tiempos transcurridos desde el inicio de dolor hasta el primer contacto médico (A), tiempo desde el inicio del dolor hasta la llegada al primer hospital (B), el tiempo desde el primer contacto médico a la llamada a hemodinámica (C) y el tiempo total transcurrido desde el inicio de dolor hasta el inflado de balón (D) en los pacientes de ambos grupos de estudio sometidos a angioplastia primaria.

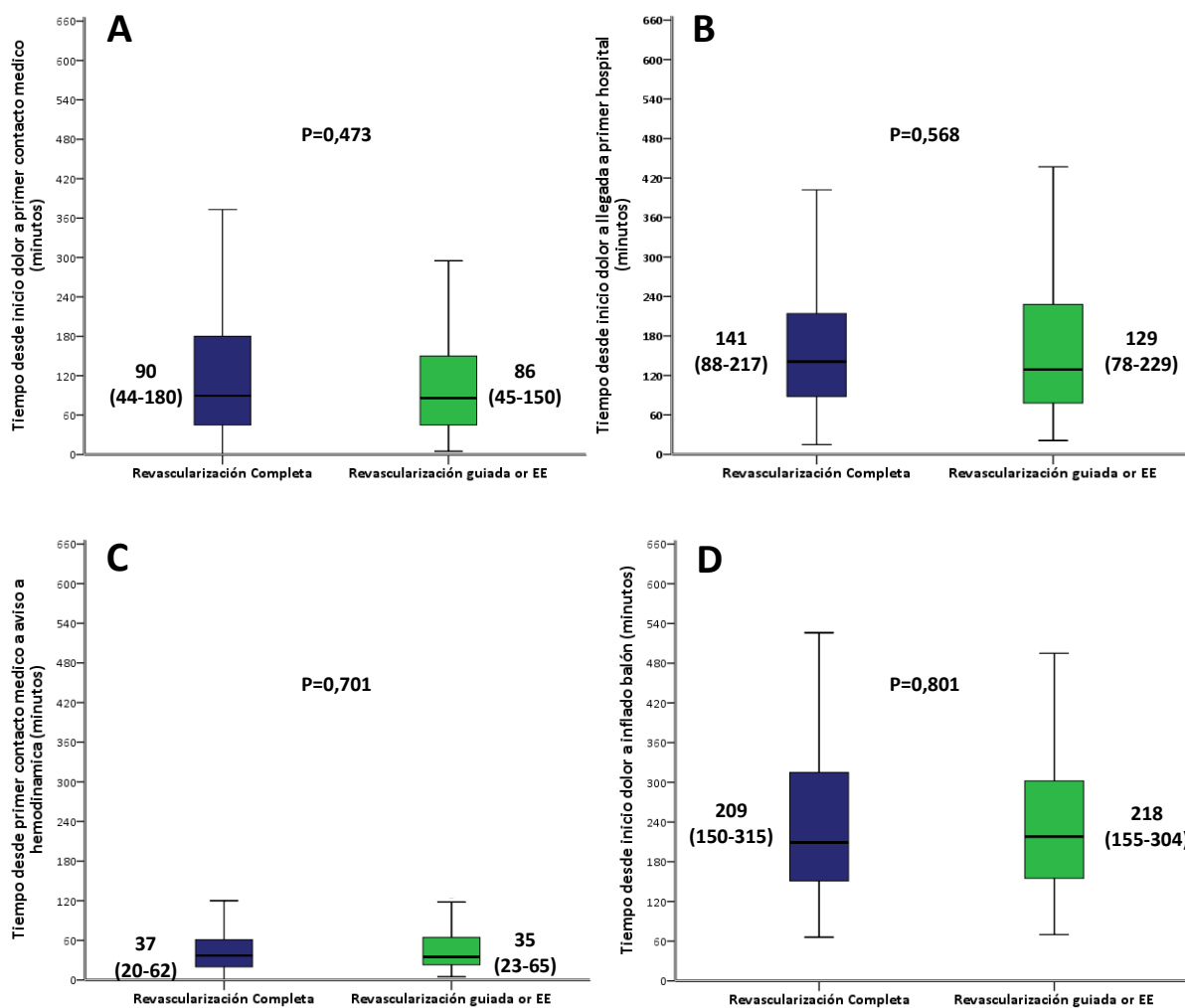
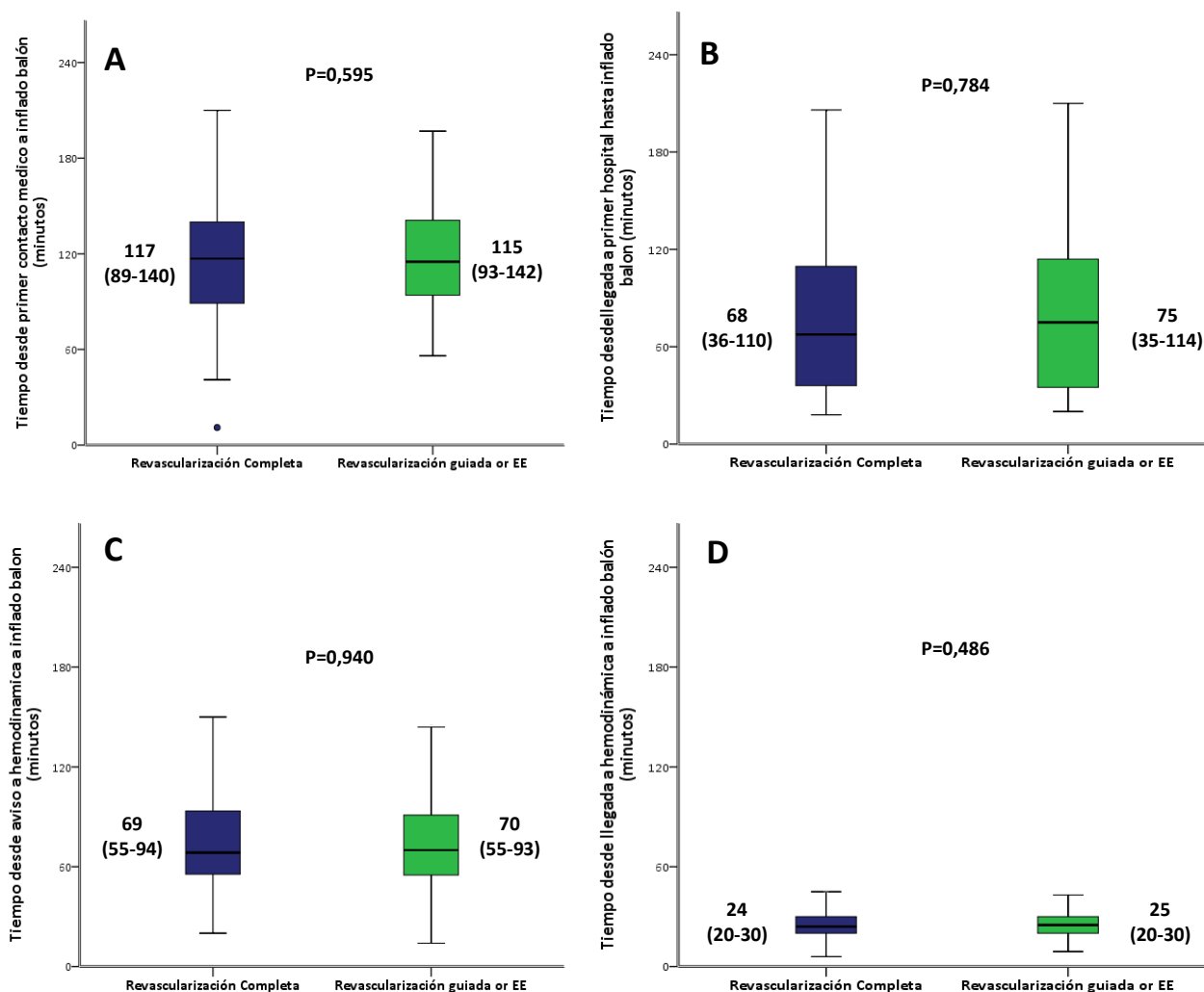


Figura 20: Diagramas de caja que muestran los tiempos transcurridos desde el primer contacto médico hasta el inflado de balón (A), desde la llegada al primer hospital hasta el inflado de balón (B), desde la llamada a hemodinámica hasta el inflado de balón (C) y desde la llegada del paciente a la sala de hemodinámica hasta el primer inflado de balón (D) en los pacientes de ambos grupos de estudio sometidos a angioplastia primaria.



En el subgrupo, mayoritario, de pacientes con angioplastia primaria (n=301) no se detectó ninguna diferencia significativa entre los dos grupos del estudio en lo referente a los retrasos en la atención sanitaria, ni en la activación del laboratorio de hemodinámica ni en el traslado y tratamiento de la arteria responsable del IAM. El tiempo total de isquemia tampoco mostró diferencias significativas entre los dos grupos como era de esperar pues los pacientes fueron aleatorizados después de realizar la angioplastia primaria. De la misma manera, se analizó el tratamiento recibido en las lesiones tratadas en el procedimiento índice, tanto en las lesiones

responsables del infarto (una por paciente, que se definió como la lesión que presentaba oclusión aguda con flujo TIMI inicial inferior a 3 y en caso de que el vaso responsable del infarto presentara varias lesiones y no se pudiera identificar la culpable, se asumía como responsable del infarto la lesión más proximal) como todas las lesiones tratadas en el procedimiento índice (esto incluía no sólo las lesiones responsables del infarto, sino también otras lesiones significativas en la arteria responsable del infarto, aunque no estuvieran produciéndolo). En las tablas 8 y 9 se muestran las características y tratamiento recibido de las lesiones del vaso responsable del IAM. La única diferencia observada fue una mayor utilización de trombectomía en los pacientes aleatorizados a revascularización guiada por eco de esfuerzo.

Tabla 8: Manejo y características basales de las lesiones responsables del infarto. Resultados expresados como media \pm desviación típica para las variables continuas y como número (porcentaje) las variables categóricas. ARI= arteria responsable del infarto, DA= descendente anterior, CD= coronaria derecha, DP= descendente posterior, PLD= segmento posterolateral, CX= arteria circunfleja, OM= obtusa marginal, RM= ramo mediano, TIMI= flujo TIMI, ICP= intervencionismo coronario percutáneo.

	Revascularización completa (n=154)	Revascularización guiada por Eco de Esfuerzo (n=152)	p
Localización ARI			0,476
DA/diagonal	55 (35,7)	54 (35,5)	
CD/DP/PLD	74 (48,1)	75 (49,4)	
CX/OM/RM	25 (16,2)	23 (15,1)	
Estenosis basal	99,1 \pm 2,0	99,3 \pm 1,6	0,345
TIMI basal			0,296
0	108 (70,1)	110 (72,4)	
1	10 (6,5)	15 (9,9)	
2	16 (10,4)	8(5,3)	
3	20 (13,0)	19 (12,5)	
TIMI 3 post ICP	154 (100)	149 (98)	0,121
Trombectomía	48 (31,2)	64 (42,7)	0,038
Dispositivo final			0,213
Balón	0	3 (2,0)	
Stent convencional	97 (63,0)	95 (62,5)	
Stent farmacológico	57 (37,0)	54 (35,5)	
Predilatación	71 (46,1)	60 (40,8)	0,355
Stent directo	83 (53,9)	86 (57,7)	0,503
Postdilatación	55 (35,7)	61 (41,8)	0,281
Calibre final stent (mm)	3,02 \pm 0,47	3,02 \pm 0,47	0,662
Número de stents	1,3 \pm 0,60	1,3 \pm 0,60	0,393
Longitud total de stents (mm)	26,9 \pm 13,9	29,6 \pm 15,4	0,099

Tabla 9: Manejo de todas las lesiones del vaso responsable del infarto tratadas en el procedimiento índice. Resultados expresados como media \pm desviación típica para las variables continuas y como número (porcentaje) las variables categóricas. ARI= arteria responsable del infarto, DA= descendente anterior, CD= coronaria derecha, DP= descendente posterior, PLD= segmento posterolateral, CX= arteria circunfleja, OM= obtusa marginal, RM= ramo mediano, TIMI= flujo TIMI, ICP= intervencionismo coronario percutáneo.

	Revascularización completa (n=230)	Revascularización guiada por Eco de Esfuerzo (n=223)	p
Localización ARI			0,822
DA/diagonal	88 (38,3)	81 (36,3)	
CD/DP/PLD	110 (47,8)	113 (50,7)	
CX/OM/RM	32 (13,9)	29 (13,0)	
Lesiones tratadas	225 (97,8)	218 (97,8)	1
Estenosis basal	92,3% \pm 11,7	92,8 \pm 11,3	0,654
TIMI basal			0,303
0	113 (49,1)	112 (50,2)	
1	11 (4,8)	16 (7,2)	
2	19 (8,3)	10 (4,5)	
3	87 (37,8)	85 (38,1)	
Estenosis post-PCI	0,6% \pm 6,6	1,1% \pm 9,7	0,530
TIMI 3 postPCI	224 (99,6)	213 (97,7)	0,367
Trombectomía	50 (21,9)	64 (29)	0,202
Dispositivo final			0,583
Balón	3 (1,3)	7 (3,2)	
Stent convencional	138 (61,3)	127 (58,3)	
Stent farmacológico	84 (37,3)	84 (38,5)	
Predilatación	100 (45,0)	80 (38,3)	0,155
Stent directo	121 (54,5)	128 (60,7)	0,195
Postdilatación	75 (33,8)	77 (37,0)	0,483
Calibre final stent (mm)	2,98 \pm 0,50	2,99 \pm 0,51	0,914
Número de stents	1,19 \pm 0,51	1,23 \pm 0,56	0,356
Longitud total de stents (mm)	24,8 \pm 13,0	27,8 \pm 14,4	0,022

Y finalmente en la tabla 10 se describen las características basales de las lesiones no responsables del infarto. El manejo de estas lesiones es en realidad el motivo principal de este estudio. Se describe pormenorizadamente la localización de dichas lesiones y el flujo basal. No se detectan diferencias significativas entre los dos grupos de estudio.

Tabla 10: Características basales de las lesiones no responsables del infarto. Resultados expresados como media \pm desviación típica para las variables continuas y como número (porcentaje) las variables categóricas DA= descendente anterior, CD= coronaria derecha, DP= descendente posterior, PLD= segmento posterolateral, CX= arteria circunfleja, TIMI= flujo TIMI.

	Revascularización completa (n=316)	Revascularización guiada por Eco de Esfuerzo (n=331)	p
Localización lesión			0,962
DA proximal	22 (7,0)	23 (6,9)	
DA medial	50 (15,8)	60 (18,1)	
DA distal	12 (3,8)	11 (3,3)	
Diagonal	33 (10,4)	36 (10,9)	
CX proximal	34 (10,8)	29 (8,8)	
CX medial	26 (8,2)	26 (7,9)	
CX distal	8 (2,5)	8 (2,4)	
Obtusa Marginal	48 (15,2)	52 (15,7)	
Ramo mediano	9 (2,8)	16 (4,8)	
CD proximal	17 (5,4)	11 (3,3)	
CD medial	23 (7,3)	20 (6,0)	
CD distal	13 (4,1)	17 (5,1)	
Segmento posterlateral	8 (2,5)	7 (2,1)	
Descendente Posterior	13 (4,1)	15 (4,5)	
Estenosis basal	80,00 \pm 10,39	79,14 \pm 9,88	0,284
TIMI basal			0,275
0	13 (4,1)	6 (1,8)	
1	1 (0,3)	3 (0,9)	
2	3 (0,9)	3 (0,9)	
3	299 (94,6)	319 (96,4)	

7.3 Manejo de los pacientes

El manejo de los dos grupos de estudio se resume en la figura 21 y se detalla en las tablas 11 (características del segundo procedimiento intervencionista), 12 (manejo de las lesiones no responsables del infarto) y 13 (hallazgos del ecocardiograma de esfuerzo). De los 154 pacientes aleatorizados a revascularización completa, 152 recibieron un segundo procedimiento intervencionista para tratamiento de las lesiones en las arterias no responsables del infarto y dos pacientes rechazaron dicho procedimiento. En el grupo de pacientes aleatorizados a revascularización guiada por eco de stress, en 148 pacientes se realizó una prueba de detección de isquemia

mediante ecocardiografía de esfuerzo (142 pacientes) o ecocardiografía con dobutamina (6 pacientes). En este grupo hubo 2 pacientes que presentaron isquemia recurrente espontánea antes de realizar el ecocardiograma de esfuerzo y fueron sometidos a ICP de acuerdo con el protocolo y otros dos pacientes que rechazaron la realización de ecocardiografía de esfuerzo y fueron dados de alta (uno de ellos tras ICP electiva de las lesiones no responsables del infarto). En los pacientes en los que se realizó ecocardiograma de esfuerzo se detectaron seis violaciones de protocolo consistentes en 5 pacientes con isquemia débil o prueba no concluyente que fueron enviados a revascularización coronaria electiva de las lesiones no responsables del infarto y un paciente con isquemia extensa que no fue revascularizado antes del alta. Hubo un paciente con ecocardiograma de esfuerzo negativo que fue revascularizado antes del alta por isquemia recurrente espontánea por lo que no se considera violación de protocolo.

En los pacientes que fueron sometidos a una prueba de ecocardiograma de stress con ejercicio o dobutamina hay que resaltar que sólo 5 pacientes (3,4%) presentaron positividad clínica y 18 (12,2%) criterios de positividad electrocardiográfica mientras que hasta 59 pacientes (39,9%) presentaban criterios ecocardiográficos de isquemia miocárdica y en 36 de ellos (24,3%) la isquemia afectaba a más de dos segmentos cumpliendo criterios de isquemia extensa. Además, en 22 pacientes (14,9%) el ECG se consideró no interpretable para detectar cambios compatibles con isquemia miocárdica. Por otra parte, a pesar de que en 25 pacientes (16,9%) no se alcanzó una frecuencia cardíaca de al menos 85% de la máxima teórica y por lo tanto se consideró que la prueba no era valorable desde el punto de vista ecocardiográfico, sólo en dos de estos pacientes la prueba se consideró de mal pronóstico por no alcanzar el 80% de la frecuencia cardíaca máxima teórica ni superar los 7 METS de carga máxima. En la figura 22 se muestran los pacientes que cumplen los diferentes criterios de positividad en la prueba de provocación de isquemia que se realizó por protocolo en el grupo de pacientes de revascularización guiada por isquemia.

Figura 21: Resumen del manejo de los pacientes en ambos grupos de estudio. ICP= Intervencionismo Coronario Percutáneo, ARI= arteria responsable del infarto, EE= Ecocardiograma de esfuerzo, ED= Ecocardiograma dobutamina.

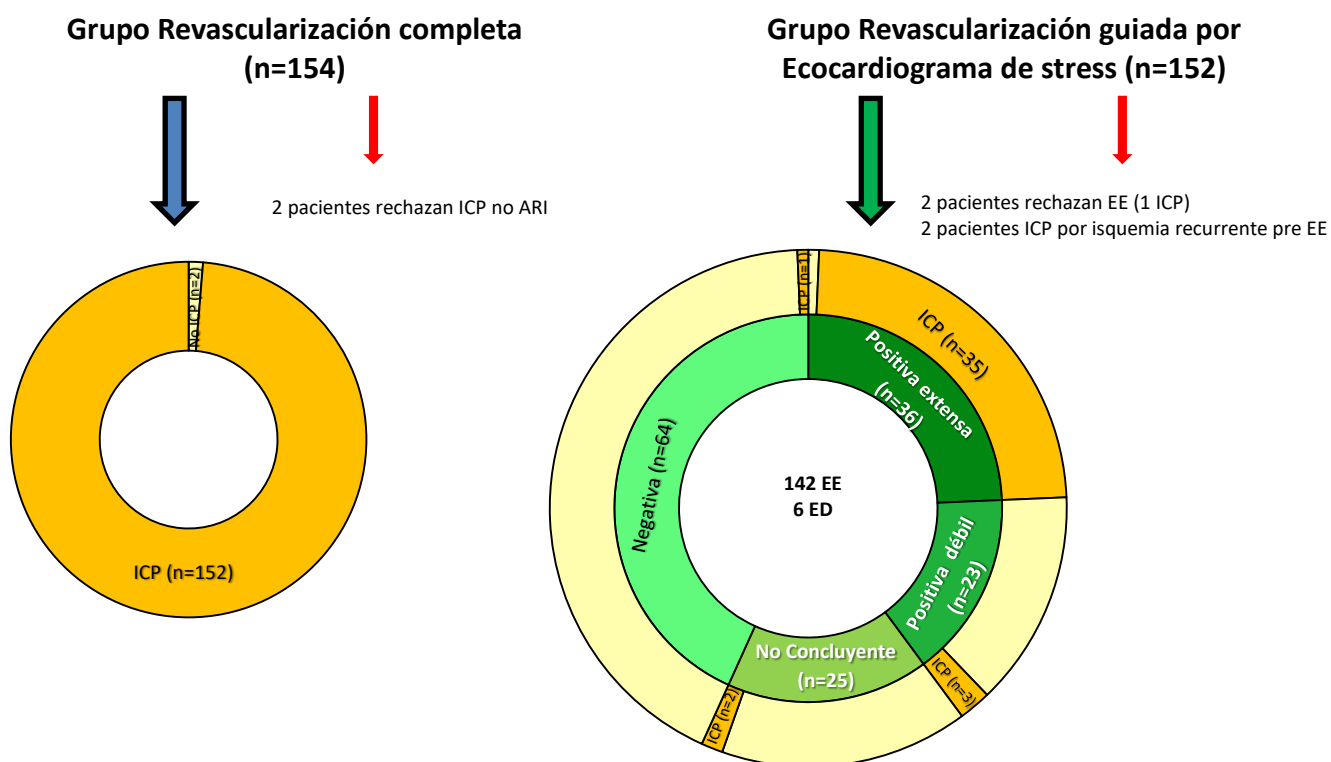


Tabla 11: Características del procedimiento de ICP sobre lesiones no responsables del infarto realizado antes del alta hospitalaria en los dos grupos de estudio. Resultados expresados como media \pm desviación típica para las variables continuas y como número (porcentaje) las variables categóricas

	Revascularización completa (n=152)	Revascularización guiada por Eco de Esfuerzo (n=44)	p
Días desde la inclusión	5,86 \pm 2,95	9,16 \pm 3,51	<0,001
Procedimiento en varios tiempos	5 (3,3)	1 (2,3)	1,000
Vasos enfermos	1,53 \pm 0,57	1,64 \pm 0,61	0,301
Estenosis significativas	2,18 \pm 1,15	2,45 \pm 1,32	0,174
Vasos tratados	1,45 \pm 0,53	1,34 \pm 0,57	0,246
Lesiones tratadas	1,93 \pm 0,93	1,75 \pm 0,89	0,243
Todas las lesiones tratadas	123 (80,9)	26 (59,1)	0,003
Éxito global del pdto	151 (99,3)	41 (93,2)	0,036
Vía vascular inicial			0,976
Radial	131 (86,2)	38 (86,4)	
Femoral	21 (13,8)	6 (13,6)	
Crossover vía inicial	7 (4,6)	1 (2,2)	0,686
Duración procedimiento (min)	35 \pm 24	36 \pm 25	0,785
Duración escopia (min)	9,0 \pm 8,5	9,9 \pm 10,2	0,617
Volumen contraste (ml)	175 \pm 112	185 \pm 121	0,596

Tabla 12: Manejo de las lesiones no responsables del infarto tratadas con intervencionismo coronario percutáneo. DA= descendente anterior, CD= coronaria derecha, DP= descendente posterior, PLD= segmento posterolateral, CX= arteria circunfleja, OM= obtusa marginal, RM= ramo mediano, TIMI= flujo TIMI, ICP= intervencionismo coronario percutáneo. Resultados expresados como media \pm desviación típica para las variables continuas y como número (porcentaje) las variables categóricas

	Revascularización completa (n=278 lesiones)	Revascularización guiada Eco de Esfuerzo (n=74 lesiones)	p
Localización lesión			0,229
DA/diagonal	102 (36,7)	24 (32,2)	
CD/DP/PLD	111 (40,5)	37 (50,0)	
CX/OM/RM	65 (23,4)	13 (17,6)	
Estenosis basal (%)	79,6 \pm 10,3	81,3 \pm 9,2	0,215
TIMI basal			0,185
0	8 (2,9)	1 (1,4)	
1	0	1 (1,4)	
2	2 (0,7)	0	
3	268 (96,4)	72 (97,3)	
Estenosis post-ICP (%)	0,5 \pm 6,1	1,4 \pm 11,6	0,375
TIMI 3 postPCI	276 (99,3)	73 (98,6)	0,527
Dispositivo final			0,268
Stent farmacoactivo	196 (70,5)	45 (60,8)	
Stent convencional	75 (27,0)	27 (36,5)	
Balón	7 (2,5)	2 (2,7)	
Predilatacion	92 (33,9)	33 (45,8)	0,063
Stent directo	177 (65,3)	39 (54,2)	0,082
Postdilatacion	77 (28,5)	27 (37,5)	0,141
Calibre final stent (mm)	2,75 \pm 0,46	2,82 \pm 0,50	0,270
Número de stents	1,19 \pm 0,56	1,19 \pm 0,46	0,947
Longitud total de stents (mm)	24,7 \pm 14,3	24,2 \pm 11,5	0,781

Figura 22: Resumen de los resultados del test de provocación de isquemia. Nv/nc= no valorable/no concluyente

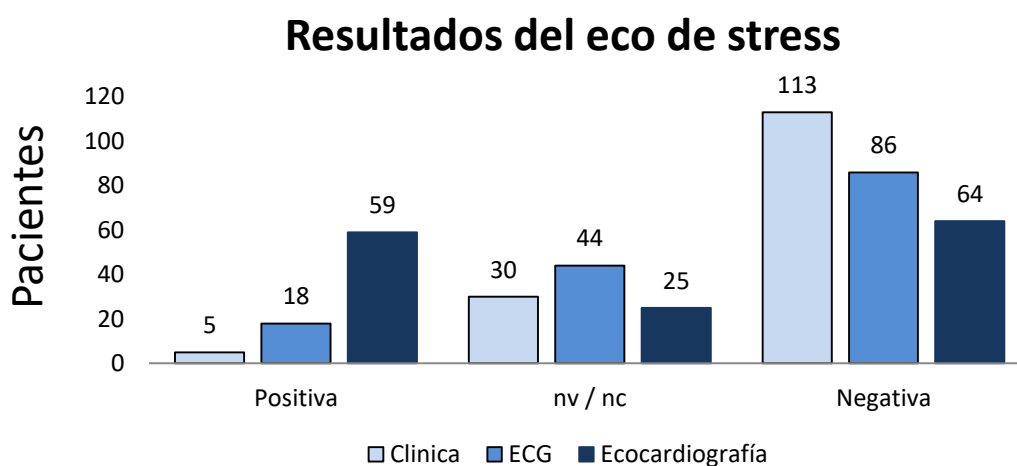


Tabla 13: Resultados del eco de esfuerzo realizado en los pacientes del grupo de revascularización guiada por eco de esfuerzo. Resultados expresados como media \pm desviación típica para las variables continuas y como número (porcentaje) las variables categóricas

	Revascularización guiada por Eco de Esfuerzo (n= 148)
Procedencia	
A Coruña	100 (67,6)
Ferrol	24 (16,2)
Lugo	24 (16,2)
Sexo (Mujeres)	29 (19,6)
Clinica	
Positiva	5 (3,4)
Negativa	113 (76,4)
No concluyente	30 (20,3)
ECG	
Negativa	86 (58,1)
Positiva	18 (12,2)
No valorable	22 (14,9)
No concluyente	22 (14,9)
Ecocardiograma	
Negativa	64 (43,2)
Positiva	59 (39,9)
No concluyente	25 (16,9)
Interpretacion final	
Negativa	64 (43,2)
Positiva extensa (> 2 segmentos)	36 (24,3)
Positiva leve (\leq 2 segmentos)	23 (15,5)
No valorable buen pronóstico	23 (15,5)
No valorable mal pronóstico	2 (1,4)
METS	9,6 \pm 2,9
FCM (lpm)	142 \pm 19
Porcentaje FCM	91 \pm 10
IMS basal	1,24 \pm 0,22
IMS pico	1,35 \pm 0,28
FEVI basal (%)	56 \pm 7
FEVI pico (%)	59 \pm 10
TAS pico (mmHg)	149 \pm 32
Duración esfuerzo (min)	8,2 \pm 2,3

Tabla 14: Eventos y otros datos al alta. UCI= Unidad de Cuidados Coronarios, FEVI= fracción de eyección de ventrículo izquierdo, CPK creatina-fosfoquinasa; cTnl= Troponina I cardíaca, CK-MB=Isoenzima creatina-fosfoquinasa MB, ICP= intervencionismo coronario percutáneo, DAI= desfibrilador automático implantable, MP= marcapasos, BIACP= balón intraórtico de contrapulsación, CABG= cirugía de by-pass coronario, ARI= arteria responsable del infarto, NIC= nefropatía inducida por contraste, ACV= accidente cerebrovascular.

	Revascularización completa (n=154)	Revascularización guiada por Eco de Esfuerzo (n=152)	p
Días ingreso hospitalario	8,46 ± 10,32	7,28 ± 3,35	0,182
Días UCI	2,15 ± 1,97	1,94 ± 1,97	0,552
Manejo según rama asignada	152 (98,7)	144 (94,7)	
Maximo Killip alcanzado	1,15 ± 0,51	1,09 ± 0,36	0,207
FEVI al alta	57,6 % ± 10,32	56,3% ± 7,84	0,232
CPK máxima	1954 ± 3557	1840 ± 1462	0,730
cTnl máxima	91,6 ± 255,9	159,5 ± 808,7	0,363
CK-MB máxima	212 ± 190	192 ± 158	0,463
Procedimientos realizados			
2ª coronariografía	152 (98,7)	45 (29,6)	< 0,001
2ª ICP	152 (98,7)	44 (28,9)	< 0,001
Ecocardiograma	147 (95,5)	26 (17,1)	< 0,001
Ergometria	0	0	
Ecocardiograma de esfuerzo	2 (1,3)	143 (94,1)	< 0,001
Ecocardio-dobutamina	0	5 (3,3)	0,029
Estudio electrofisiológico	0	0	
Implante DAI	0	0	
Implante MP	1 (0,6)	0	1
Monitorización arterial invasiva	1 (0,6)	0	1
Ventilación mecánica	2 (1,3)	2 (1,3)	1
Diálisis	0	0	
BIACP	1 (0,6)	0	1
Eventos adversos			
Muerte	0	0	
Reinfarto	10 (6,5)	0	0,002
Isquemia recurrente	6 (3,9)	3 (2)	0,501
Trombosis aguda/subaguda	7 (4,6)	1 (0,7)	0,067
Revascularización urgente	6 (3,9)	3 (2)	0,501
CABG	0	0	
Re-ICP urgente ARI	7 (4,5)	1 (0,7)	0,067
ICP urgente no-ARI	2 (1,3)	3 (2)	0,683
Arritmias	15 (9,7)	13 (8,6)	0,719
Complicación vascular	5 (3,2)	0	0,060
Sangrado mayor	4 (2,6)	1 (0,7)	0,371
Sangrado menor	2 (1,3)	5 (3,3)	0,281
NIC	6 (3,9)	5 (3,3)	0,767
ACV	2 (1,3)	0	0,498
Infección	10 (6,5)	4 (2,6)	0,106

7.4 Eventos clínicos adversos

La estancia hospitalaria media fue similar en los dos grupos de estudio al igual que los días de ingreso en UCI. Tampoco se observaron diferencias significativas en datos como el máximo grado Killip alcanzado, la FEVI al alta o el tamaño del IAM estimado en base a los niveles de marcadores de daño miocárdico (tabla 14). Las diferencias de manejo observadas son consistentes con las dos estrategias que se comparan en el estudio.

Respecto a las complicaciones intrahospitalarias se observó una mayor incidencia de reinfarto en el grupo de la revascularización completa que atribuimos a una mayor incidencia de trombosis aguda y subaguda en este grupo de pacientes. Todas las trombosis agudas y subagudas detectadas afectaron al vaso responsable del infarto que había sido tratado en el procedimiento índice antes de la randomización y entrada en el estudio y por lo tanto no podemos atribuirlo a las dos estrategias evaluadas en este ensayo clínico. No se detectaron más diferencias entre los dos grupos de estudio en lo que respecta a las complicaciones intrahospitalarias.

Por otra parte, el tratamiento prescrito al alta fue similar en los dos grupos de estudio con la excepción de los nitratos que fueron prescritos con más frecuencia en los pacientes del grupo de la revascularización guiada por ecocardiografía de esfuerzo y una tendencia no significativa a mayor utilización de betabloqueantes al alta en el grupo de pacientes sometidos a revascularización completa.

Todos los pacientes del estudio con excepción de un paciente del grupo de revascularización completa cuyo seguimiento se perdió a los 5 meses de ser incluido en el estudio fueron seguidos de forma presencial en la consulta de cardiología de su hospital a los doce meses de seguimiento. Además, se contactó con todos los pacientes por teléfono a los 30 días y a los seis meses de su inclusión y se accedió a la historia electrónica (IANUS) para recoger eventos, resultados de pruebas y tratamiento prescrito. Los eventos adversos al año de seguimiento se muestran en la tabla 16.

Tabla 15: Tratamiento prescrito al alta. Resultados expresados en número (porcentaje). AAS= aspirina, ARA-II= antagonistas del receptor de la angiotensina II, IECA= inhibidores del enzima convertidor de angiotensina, ADO= antidiabéticos orales.

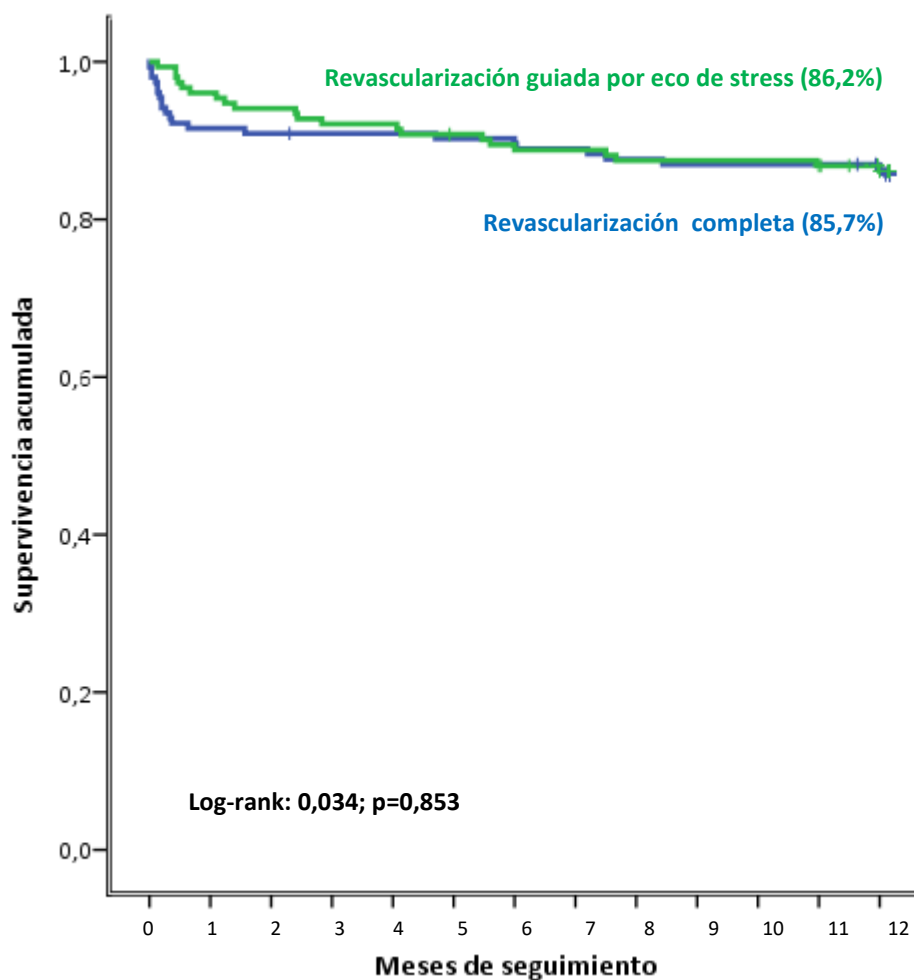
	Revascularización completa (n=154)	Revascularización guiada por Eco de Esfuerzo (n=152)	p
AAS	152 (98,7)	151 (99,3)	1
Clopidogrel	120 (77,9)	114 (75)	0,547
Prasugrel	18 (11,7)	14 (9,2)	0,479
Ticagrelor	16 (10,4)	22 (14,5)	0,279
Sintrom	7 (4,5)	4 (2,6)	0,369
HBPM	2 (1,3)	2 (1,3)	1
ARA-II	15 (9,7)	12 (7,9)	0,569
IECA	128 (83,1)	124 (82,2)	0,818
Calcioantagonistas	8 (5,2)	6 (3,9)	0,602
Betabloqueantes	150 (97,4)	141 (92,8)	0,060
Diurético	13 (8,4)	8 (5,3)	0,272
Nitratos	3 (1,9)	14 (9,2)	0,006
Estatinas	152 (98,7)	146 (96,1)	0,172
Otros hipolipemiantes	7 (4,5)	13 (8,6)	0,156
Insulina	11 (7,1)	10 (6,6)	0,845
ADO	18 (11,7)	19 (12,5)	0,828

TABLA 16: Eventos adversos a un año de los pacientes reclutados en el estudio CROSS-AMI. Resultados expresados en número (porcentaje). HR= hazard ratio, Muerte CV= muerte cardiovascular, IAM= infarto agudo de miocardio, IAM-Q= infarto agudo de miocardio con onda Q, ARI= arteria responsable del infarto, ICC= insuficiencia cardíaca congestiva.

	Revascularización completa (n=154)	Revascularización guiada por Eco de Esfuerzo (n=152)	HR (Cox) (IC 95%)	p	Log-rank	p
End point principal (muerte cv + IAM + Revascularización + reingreso ICC)	22 (14,3)	21 (13,8)	1,058 (0,582-1,924)	0,853	0,034	0,853
Muerte CV	2 (1,3)	1 (0,7)	1,969 (0,179-21,714)	0,580	0,318	0,573
IAM	15 (9,7)	7 (4,6)	2,215 (0,903-5,434)	0,082	3,186	0,074
IAM-Q	5 (3,2)	3 (2)	1,678 (0,401-7,022)	0,478	0,514	0,473
Trombosis stent	7 (4,5)	2 (1,3)	3,537 (0,735-17,027)	0,115	2,833	0,092
Revascularización coronaria	16 (10,4)	18 (11,8)	0,876 (0,447-1,717)	0,699	0,150	0,699
Revascularización ARI	10 (6,5)	4 (2,6)	2,528 (0,793-8,061)	0,117	2,640	0,104
Revascularización no-ARI	9 (5,8)	15 (9,9)	0,575 (0,252-1,314)	0,190	1,766	0,184
Revascularización coronaria urgente	15 (9,7)	17 (11,2)	0,865 (0,432-1,733)	0,683	0,167	0,682
Reingreso cardíaco	21 (13,6)	22 (14,5)	0,920 (0,506-1,673)	0,785	0,075	0,785
Reingreso por ICC	1 (0,6)	2 (1,3)	0,497 (0,045-5,478)	0,568	0,340	0,560
IAM + Muerte CV	16 (10,4)	8 (5,3)	2,068 (0,885-4,832)	0,093	2,944	0,086

En el seguimiento a un año no se detectan diferencias significativas entre la incidencia del evento primario (combinado de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, revascularización coronaria y reingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca entre las dos estrategias de tratamiento evaluadas en nuestro estudio. Se detectó una tendencia a mayor incidencia de infarto en el grupo de la revascularización completa que atribuimos a una mayor incidencia de trombosis del stent en la arteria responsable del infarto en el grupo de revascularización completa pero ninguno de los componentes del evento combinado primario mostró diferencias significativas.

Figura 23: Curva de supervivencia Kaplan Meier a un año de seguimiento para el evento primario combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, revascularización coronaria y reingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca congestiva en los dos grupos de tratamiento. No se detecta diferencia significativa entre las dos estrategias comparadas en este ensayo clínico.



Como el reclutamiento de pacientes en el estudio era bajo y se prolongaba en el tiempo elaboramos una enmienda del protocolo que se sometió a consideración por el Comité de Ensayos Clínicos de Galicia solicitando extender el seguimiento de los pacientes reclutados en el estudio con el objetivo de detectar un mayor número de eventos adversos que pudiera compensar la posible falta de potencia estadística. De esta manera extendimos el seguimiento de los pacientes hasta tres años con un seguimiento mínimo de doce meses. El estudio se cerró cuando el último paciente

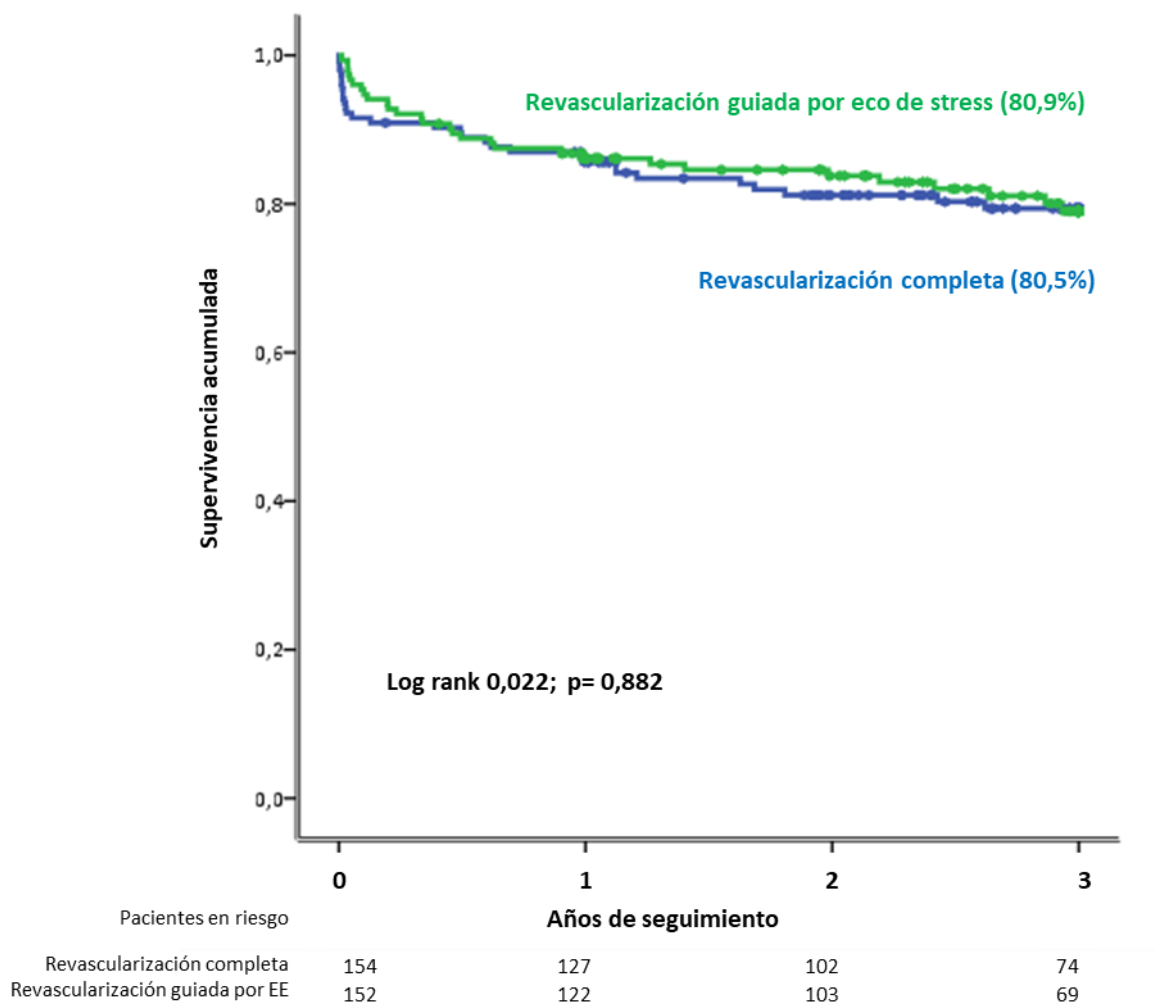
reclutado completó un año de seguimiento. La mediana de seguimiento fue de 31 meses (rango, 12-36 meses).

Los eventos adversos cuando el seguimiento se extendió hasta los tres años se muestran en la tabla 17 y tampoco se observan diferencias significativas entre las dos estrategias de tratamiento evaluadas.

Tabla 17: Eventos adversos hasta tres años de seguimiento de los pacientes reclutados en el estudio CROSS-AMI. Resultados expresados en número (porcentaje). HR= hazard ratio, Muerte CV= muerte cardiovascular, IAM= infarto agudo de miocardio, IAM-Q= infarto agudo de miocardio con onda Q, ARI= arteria responsable del infarto, ICC= insuficiencia cardíaca congestiva.

	Revascularización completa (n=154)	Revascularización guiada por Eco de Esfuerzo (n=152)	HR (Cox) (IC 95%)	p	Log-rank	p
End point principal (muerte cv + IAM + Revascularización + reingreso ICC)	30 (19,48)	29 (19,08)	1,039 (0,624-1,732)	0,882	0,022	0,882
Mortalidad CV	2 (1,3)	4 (2,6)	0,481 (0,088-2,627)	0,398	0,746	0,388
IAM	17 (11,0)	11 (7,2)	1,575 (0,738-3,362)	0,241	1,402	0,236
IAM-q	6 (3,9)	3 (1,97)	1,998 (0,500-7,989)	0,328	0,997	0,318
Trombosis stent	8 (5,2)	2 (1,3)	4,020 (0,854-18,931)	0,078	3,632	0,057
Revascularización coronaria	21 (13,6)	24 (15,8)	0,851 (0,474-1,528)	0,588	0,294	0,588
Revasc ARI	10 (6,5)	6 (3,9)	2,685 (0,612-4,636)	0,312	1,044	0,307
Revasc no-ARI	15 (9,7)	22 (14,5)	0,642 (0,333-1,237)	0,185	1,784	0,182
Revascularización coronaria urgente	20 (13)	24 (15,8)	0,805 (0,445-1,458)	0,474	0,515	0,473
Reingreso cardíaco	33 (21,4)	35 (23)	0,907 (0,564-1,460)	0,689	0,160	0,689
Reingreso por ICC	4 (2,6)	4 (2,6)	0,981 (0,245-3,921)	0,978	0,001	0,978
IAM + Muerte CV	18 (11,7)	15 (9,9)	1,218 (0,614-2,417)	0,573	0,319	0,572

Figura 24: Curva de supervivencia Kaplan Meier hasta tres años de seguimiento (mediana 31 meses) para el evento primario combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, revascularización coronaria y reingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca congestiva en los dos grupos de tratamiento. No se detecta diferencia significativa entre las dos estrategias comparadas en este ensayo clínico.



Como ya se muestra en la tabla 17, ninguno de los componentes del evento combinado muestra diferencias significativas entre las dos estrategias de tratamiento evaluadas. A continuación se exponen las curvas de supervivencia de los componentes del evento primario más frecuente. Sólo dos pacientes fueron sometidos a cirugía de revascularización coronaria durante el seguimiento, uno a los 234 días y el otro a los 559 días de seguimiento. El resto de las revascularizaciones realizadas fueron ICP y aunque en el grupo de revascularización completa hubo más revascularizaciones de la

arteria responsable del infarto y en el grupo guiado por ecocardiograma de stress hubo más revascularizaciones de las lesiones no responsables del infarto, las diferencias no fueron significativas. Excepto una revascularización que se llevó a cabo en un paciente asintomático con una prueba de provocación de isquemia positiva, el resto de las revascularizaciones se consideraron urgentes porque se indicaron tras un episodio de isquemia miocárdica espontánea.

Figura 25: Curva de supervivencia Kaplan Meier hasta tres años de seguimiento (mediana 31 meses) para el evento combinado de muerte cardiovascular e infarto de miocardio. No se detecta diferencia significativa entre las dos estrategias comparadas en este ensayo clínico.

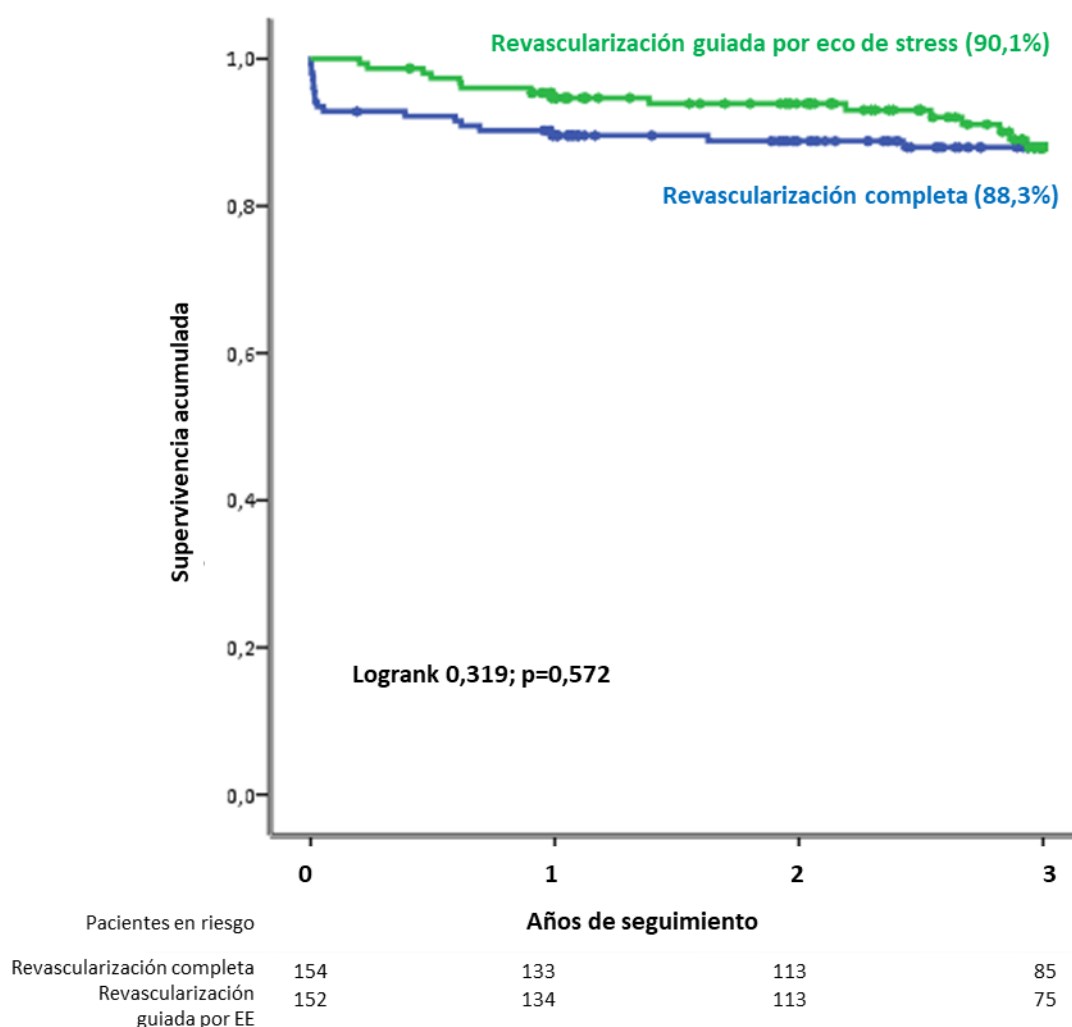


Figura 26: Curva de supervivencia Kaplan Meier hasta tres años de seguimiento (mediana 31 meses) para el evento revascularización coronaria. No se detecta diferencia significativa entre las dos estrategias comparadas en este ensayo clínico.

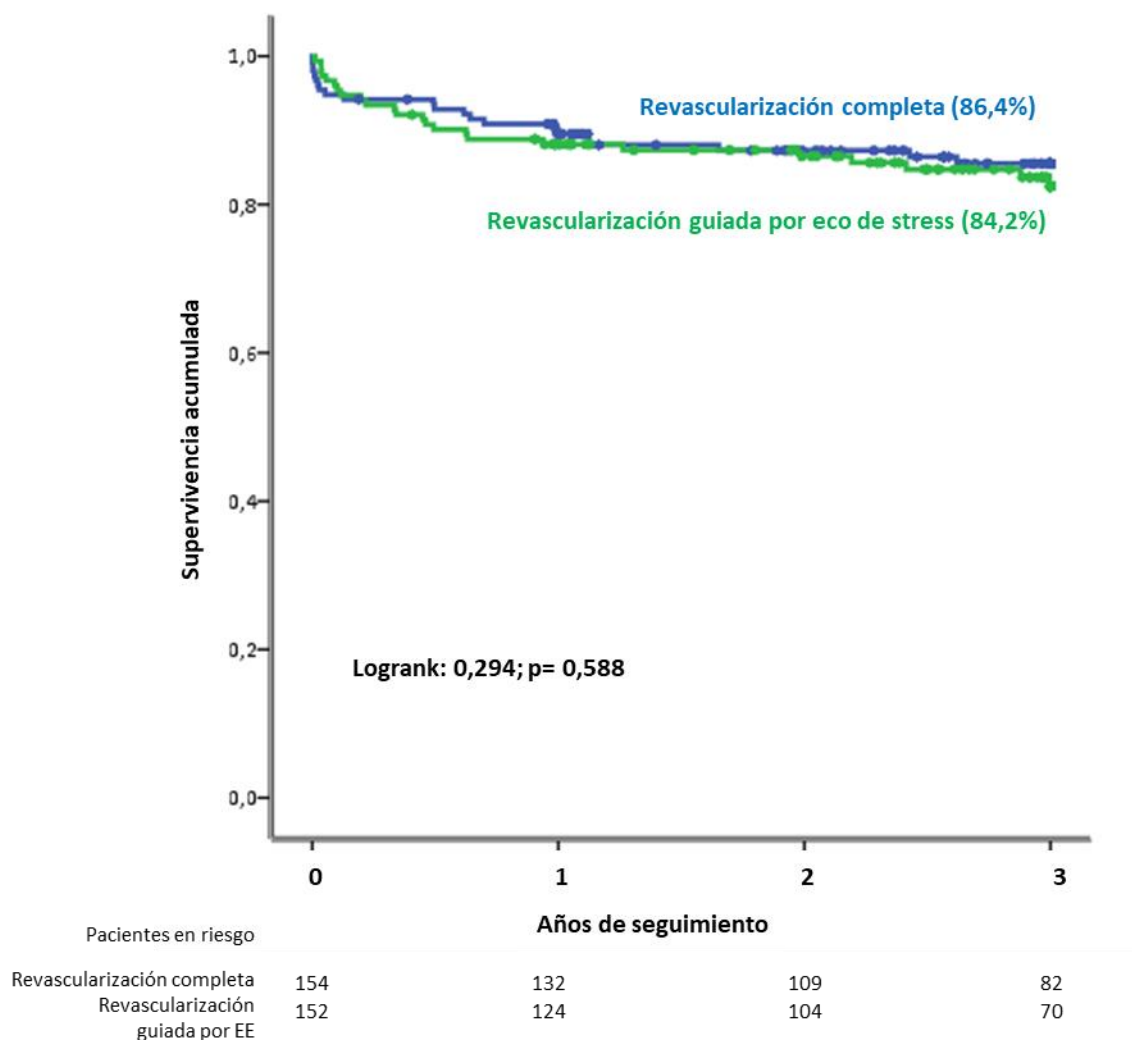


Figura 27: Curva de supervivencia Kaplan Meier hasta tres años de seguimiento (mediana 31 meses) para el evento revascularización coronaria urgente (indicada por isquemia espontánea). No se detecta diferencia significativa entre las dos estrategias comparadas en este ensayo clínico.

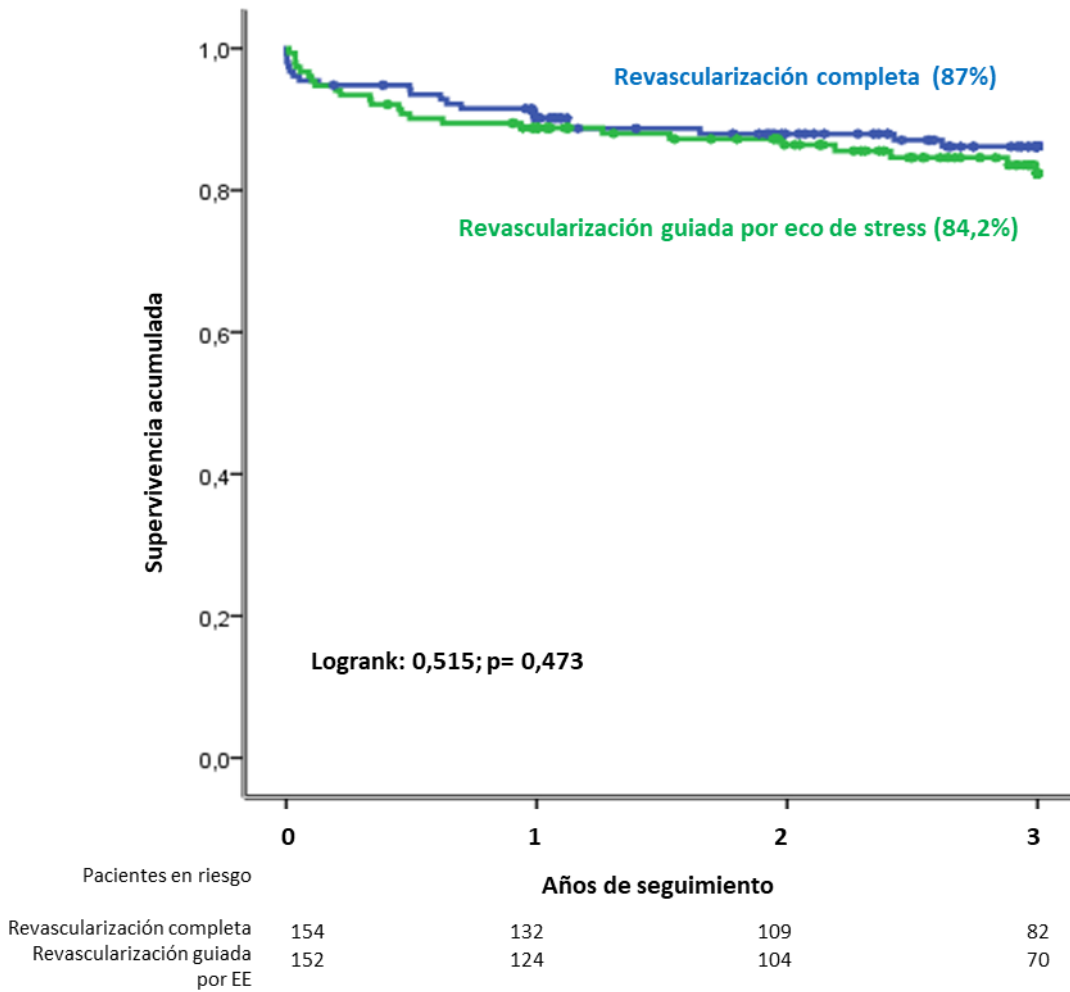


Figura 28: Curva de supervivencia Kaplan Meier hasta tres años de seguimiento (mediana 31 meses) para el evento revascularización coronaria en lesiones de la arteria responsable del infarto y lesiones no responsables del infarto. No se detecta diferencia significativa entre las dos estrategias comparadas en este ensayo clínico.

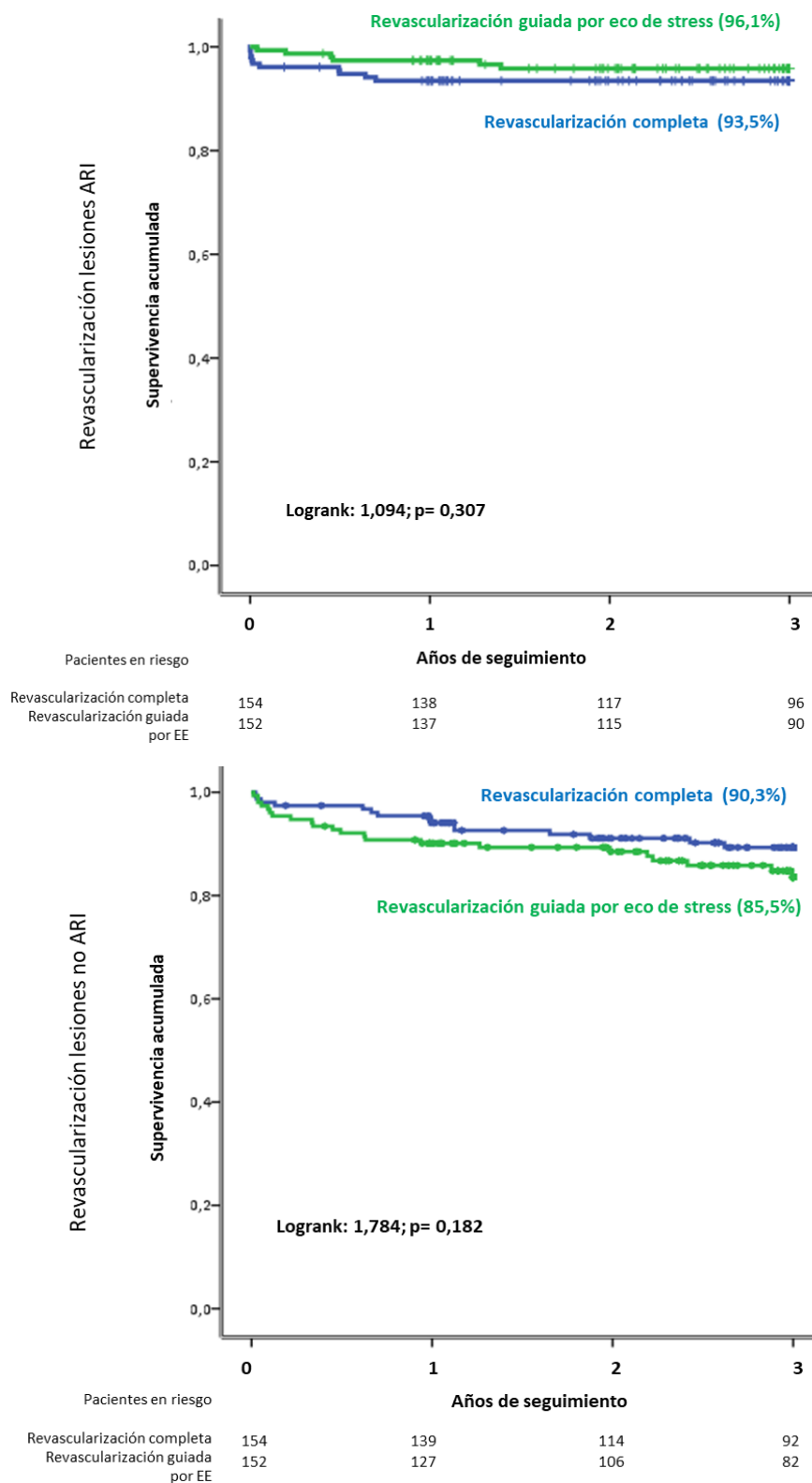
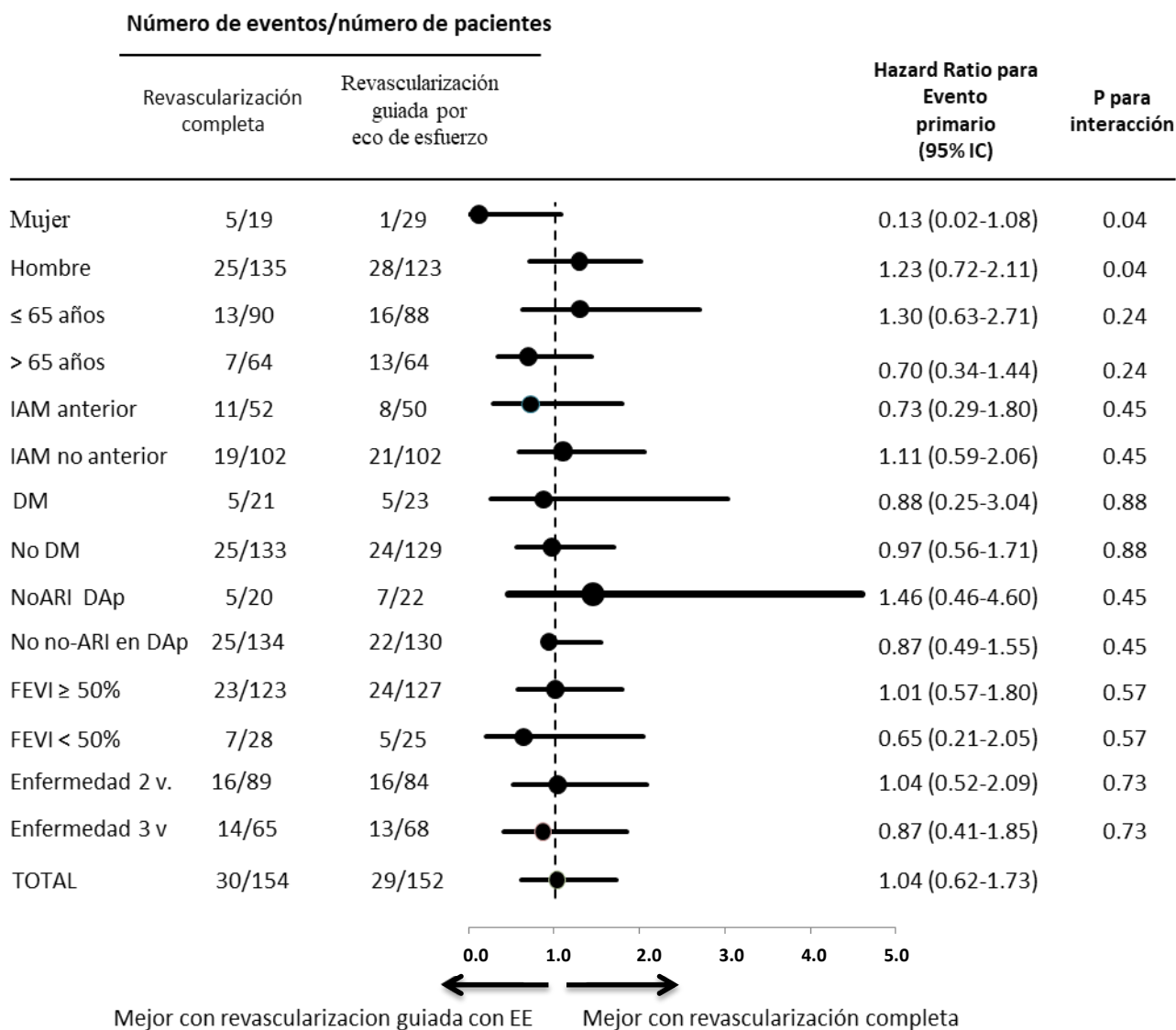


Figura 29: Análisis de subgrupos. IAM= Infarto Agudo de Miocardio, DM= Diabetes Mellitus, ARI= arteria responsable del infarto, DAp= arteria descendente anterior proximal, FEVI= fracción de eyección del ventrículo izquierdo, v.= vasos, EE= ecocardiograma de esfuerzo.



Se había prespecificado análisis de subgrupos en los pacientes con diabetes mellitus, presencia de una lesión no responsable del infarto en arteria descendente anterior proximal y en aquellos con fracción de eyección de ventrículo izquierdo deprimida al alta. Además se realizaron análisis post-hoc en los siguientes grupos: mujeres, infartos anteriores, pacientes mayores de 65 años y enfermedad coronaria de tres vasos en el procedimiento índice. De todos los subgrupos analizados sólo se

observó que la incidencia de evento combinado primario presentaba una interacción significativa con el sexo (figura 29) pero, como éste no era un subanálisis preespecificado, el resultado debe considerarse sólo generador de hipótesis.

7.5 Análisis de costes

Finalmente para realizar una estimación de los costes de ambas estrategias de tratamiento se recurrió al Real Decreto 56/2014 de 30 de abril publicado en el Diario Oficial de Galicia número 96 el miércoles 21 de mayo de 2014 página 22788 en el que se establecen las tarifas de los servicios sanitarios prestados en los centros dependientes del Servizo Galego de Saúde y en las fundaciones públicas sanitarias consultado el 24/2/2019 en https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Documents/557/AnuncioC3K1-140514-0001_gl.pdf

Así, en la tabla 18 se realiza una estimación del coste intrahospitalario de los pacientes incluidos en cada una de las ramas de tratamiento. Para realizar la estimación de costes se aplicaron las siguientes tarifas:

Por día de ingreso hospitalario: 528.95 euros

Por día de ingreso en UCI/UCC: 1142.47 euros

Por ecocardiograma: 321.64 euros

Por ecocardiograma de stress o farmacológico: 377.67 euros

Por SPECT de perfusión miocárdica: 294.32 euros

Por coronariografía: 1055.38 euros

Por coronariografía con ACTP y stent: 6856.31 euros

Por coronariografía con ACTP: 3325.31 euros

En la tabla 18 se concluye que los costes totales del ingreso hospitalario son inferiores en los pacientes asignados a la estrategia de revascularización guiada por ecocardiograma de stress porque se disminuyó de forma muy significativa la

realización de un segundo procedimiento de revascularización coronaria percutánea antes del alta para tratar lesiones no responsables del infarto y sin embargo, la mayoría de los costes de realizar un procedimiento de ecocardiografía de stress farmacológico o de esfuerzo se compensaron por la necesidad de realizar ecocardiograma antes del alta en los pacientes sometidos a revascularización coronaria guiada por angiografía para evaluación de la fracción de eyección. En resumen, la estrategia de revascularización guiada por ecocardiograma de esfuerzo ahorró en estos apartados un promedio de 5619.1 euros (IC 95%: 4352-6886) por paciente en comparación con una estrategia de revascularización completa.

Tabla 18: Costes (euros) del ingreso índice en cada una de las ramas de tratamiento especificados por días de estancia y pruebas complementarias realizadas.

	Revascularización completa (n=154)	Revascularización guiada por Eco de Esfuerzo (n=152)	p
Coste estancia hospitalización	5631.22 ± 6076.1	4807.52 ± 2690.5	0.127
Coste Intervencionismo inicial	6856.31 ± 0	6833.08 ± 286.4	0.319
Coste segundo intervencionismo	6856.31 ± 1108.6	1975.38 ± 3188.9	<0.001
Coste ecocardiograma	309.11 ± 62.4	55.02 ± 121.5	<0.001
Coste ecocardiograma de esfuerzo	4.90 ± 42.9	367.73 ± 74.6	<0.001
Coste total	19657.85 ± 6236.8	14038.72 ± 4958.5	<0,001

Figura 30: Análisis de costes por días de estancia hospitalaria inicial que no muestra diferencias significativas entre los dos grupos de estudio.

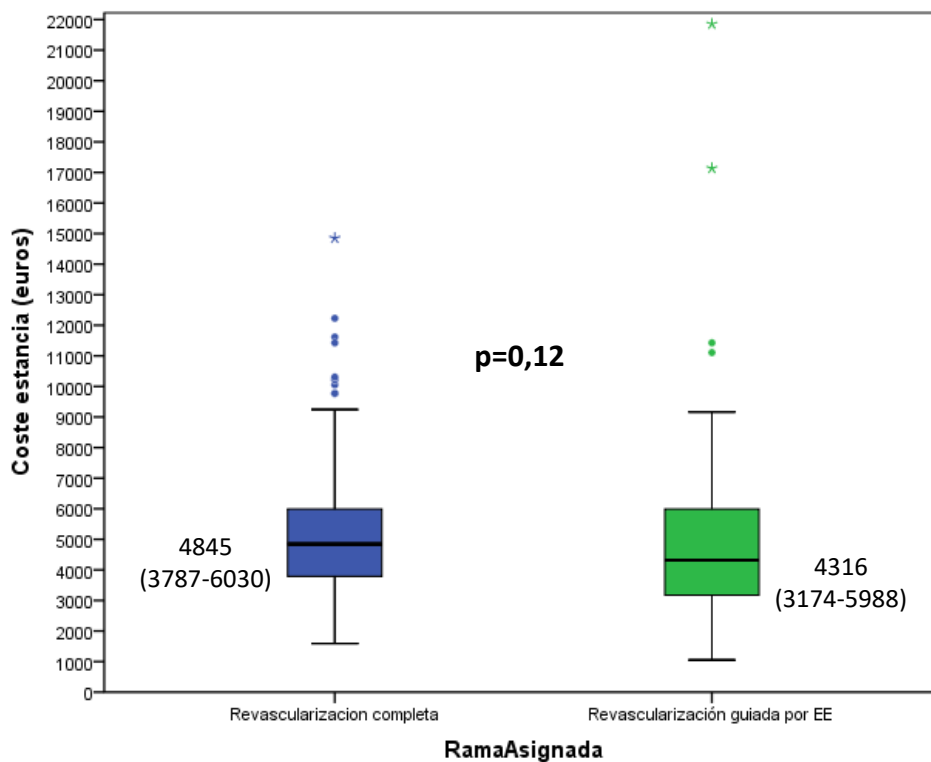
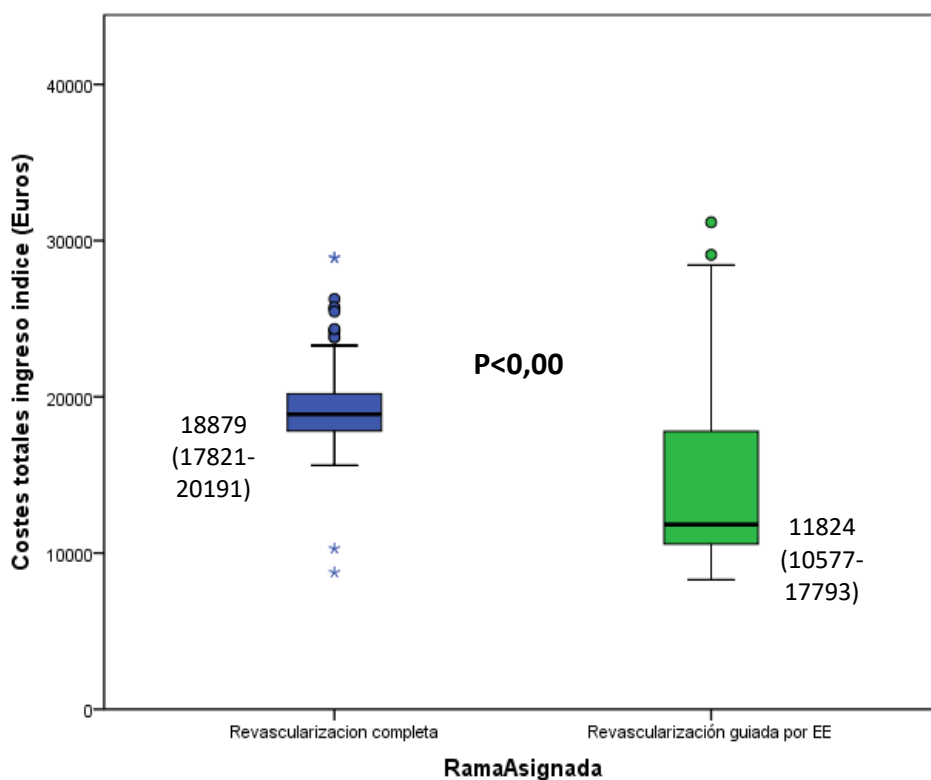


Figura 31: Análisis de coste total del ingreso inicial que muestra una disminución de 5619 euros (IC 95%: 4352-6886) en los pacientes sometidos a una estrategia de revascularización de las lesiones no responsables del IAM guiada por ecocardiografía de esfuerzo.



Dado que la mayoría del ahorro se centra en los costes del segundo procedimiento intervencionista y que las tarifas que aplica el SERGAS no se ven afectadas por el número de dispositivos empleados en cada procedimiento, realizamos un análisis de coste del material fungible empleado en cada paciente para realizar el intervencionismo coronario. Todo el material empleado durante los procedimientos de revascularización coronaria percutánea se recogió de forma prospectiva durante el período de reclutamiento del estudio y posteriormente asignamos el coste actual del material en el hospital Universitario A Coruña en el año 2018 según los siguientes precios:

- Catéter diagnóstico: 13 euros
- Catéter guía: 91 euros
- Introductor arterial: 29 euros
- Guía intracoronaria: 128 euros
- Catéter balón: 484 euros
- Stent convencional: 624 euros
- Stent farmacoactivo: 1100 euros
- Catéter de trombospiración: 496 euros
- Cierre vascular: 180 euros
- Parche hemostático: 66 euros
- Jeringa del inyector ACIST: 29 euros
- Sistema conexión del inyector ACIST: 44 euros
- Indeflator: 43 euros

Como se muestra en la tabla 19, los gastos del fungible empleado en los procedimientos intervencionistas realizados antes del alta hospitalaria en los pacientes reclutados no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos de estudio, pero dado que en el grupo de los pacientes sometidos a revascularización guiada por eco de esfuerzo se realizaron menos revascularizaciones de las lesiones no responsables del infarto, en este grupo se gastaron 2254 euros menos por paciente en este concepto (IC 95%: 1795-2712).

Tabla 19: Costes del fungible (euros) en cada uno de los dos procedimientos intervencionistas realizados en cada grupo.

	Revascularización completa (n=154)	Revascularización guiada por Eco de Esfuerzo (n=152)	p
Coste fungible intervencionismo índice	1643.76 ± 931.9	1687.59 ± 924.3	0.680
Coste fungible intervencionismo lesiones no-ARI	3166.68 ± 1771,2	869,38 ± 1617,0	<0.001
Coste fungible ambos intervencionismos	4810,44 ± 2026,1	2556,96 ± 2051,7	<0.001

Figura 32: Análisis del coste en material fungible del procedimiento intervencionista índice que no mostró diferencias significativas entre los dos grupos de estudio.

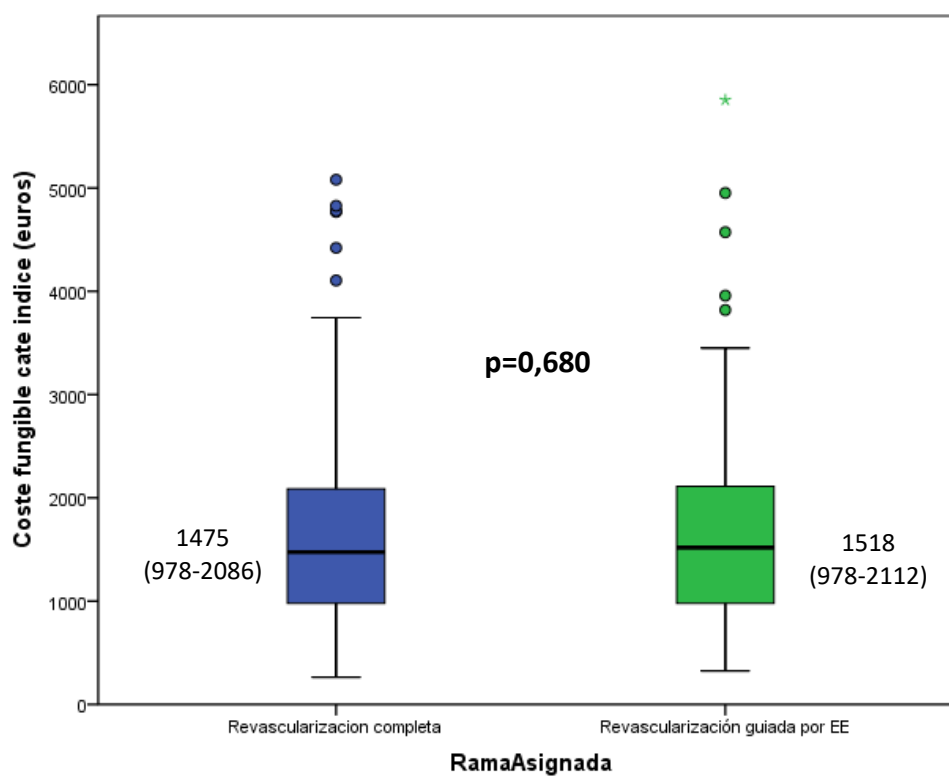
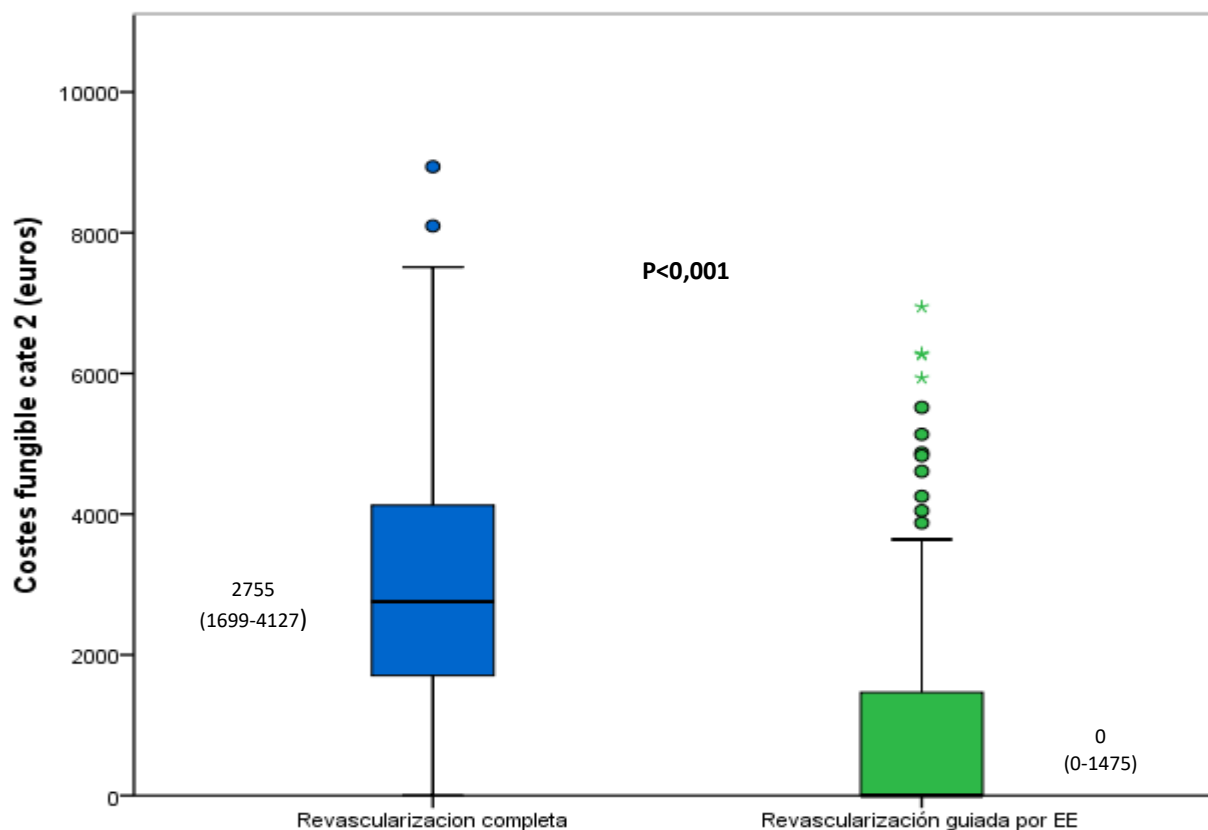


Figura 33: Análisis del coste en material fungible del procedimiento intervencionista para tratar las lesiones no responsables del infarto que mostró diferencias significativas entre los dos grupos de estudio.



Finalmente realizamos una estimación de los costes totales de los pacientes durante el primer año de seguimiento para averiguar si las diferencias económicas observadas al alta hospitalaria se mantienen durante el seguimiento. Para realizar estos cálculos sólo tuvimos en cuenta los gastos de hospitalización y de procedimientos realizados. No se contabilizaron las consultas realizadas por el médico de atención primaria ni por los especialistas ni tampoco las visitas a urgencias. Tampoco se realizó una estimación del gasto farmacéutico aunque la medicación administrada durante el ingreso hospitalario y al alta no mostró diferencias significativas entre los dos grupos de estudio. Sí se contabilizaron todos los ingresos hospitalarios, tanto de causa cardíaca como no cardíaca y todas las pruebas realizadas con especial hincapié en las pruebas cardiológicas (ver tabla 20).

Tabla 20: Costes posteriores (euros) al ingreso índice en cada una de las ramas de tratamiento especificados por estancias hospitalarias y pruebas complementarias realizadas.

	Revascularización completa (n=154)	Revascularización guiada por Eco de Esfuerzo (n=152)	p
Coste total ingreso índice	19657.85 ± 6236.8	14038.72 ± 4958.5	<0,001
Coste estancias postalta	1185.25 ± 3015.8	1404.50 ± 4252.0	0.304
Coste intervencionismo postalta	418.88 ± 1641.8	726.26 ± 2205.5	0.168
Coste ecocardiograma postalta	183.79 ± 165.1	200.94 ± 173.6	0.384
Coste ecocardiograma de esfuerzo post alta	51.50 ± 130.0	57.15 ± 149.1	0.724
Coste otros postalta	1393.97± 1293.3	2248.94 ± 1826.6	0.126
Total Costes postalta	2023.92± 4330.6	2590.92± 5692.6	0.328
Total costes a un año	21681.77 ± 7356.1	16629.65± 7466.7	< 0.001

Las diferencias en el coste observadas al alta del episodio índice se mantienen tras 12 meses de seguimiento de manera que el coste promedio de los pacientes sometidos a revascularización coronaria completa antes del alta es 5052 euros superior (IC 95%: 3385-6720 euros) al de los pacientes sometidos a revascularización guiada por ecocardiograma de esfuerzo de las lesiones no responsables del infarto. Como se observa en la tabla 20, ni el coste por estancias hospitalarias posteriores al alta del episodio índice, ni el de los procedimientos intervencionistas mostró diferencias significativas entre los dos grupos de estudio como tampoco se observó en las pruebas de detección de isquemia miocárdica.

8 DISCUSSION

8.1 Resumen de los principales hallazgos del estudio

En nuestro estudio no observamos diferencias estadísticamente significativas entre una estrategia de revascularización guiada por ecocardiografía de esfuerzo y la revascularización completa de todas las lesiones angiográficamente significativas en pacientes con IAMEST y enfermedad multivaso respecto al evento clínico combinado de muerte cardiovascular, infarto no fatal, cualquier revascularización coronaria y reingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca al año de seguimiento. Tampoco observamos diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento cuando extendimos el seguimiento hasta un máximo de tres años.

Además, aunque sólo el 29% de los pacientes del grupo de revascularización guiada por ecocardiografía de stress fue sometido a revascularización de lesiones no responsables del infarto antes del alta hospitalaria (y que sólo se trataron el 22% de las lesiones no responsables del infarto) tampoco se observó una diferencia significativa en la necesidad de revascularización de dichas lesiones después del alta hospitalaria durante el seguimiento de hasta tres años.

La incidencia de eventos adversos mayores antes del alta mostró un aumento significativo de reinfartos en el grupo sometido a revascularización completa que podría obedecer a una mayor incidencia de trombosis aguda y subaguda en estos pacientes. Todas las trombosis agudas y subagudas detectadas en nuestro estudio afectaron a lesiones responsables del infarto que habían sido tratadas antes del reclutamiento y posterior aleatorización en el estudio y por lo tanto no se puede atribuir a ninguna de las dos estrategias de revascularización comparadas en nuestro estudio.

El resto de eventos antes del alta tampoco mostró diferencias significativas entre los dos grupos de estudio y, de manera específica, ni la necesidad de procedimientos de revascularización urgente sobre lesiones no responsables del infarto ni otros eventos potencialmente atribuibles a intervencionismo coronario como la nefropatía inducida por contraste, ACV o sangrados mostraron diferencias significativas entre los dos grupos lo que sugiere que la revascularización coronaria

electiva completa de todas las lesiones angiográficamente significativas no es deletérea en estos pacientes aunque tampoco parece ofrecer beneficios cuando se compara con una estrategia de revascularización coronaria selectiva guiada por ecocardiografía de stress.

Casi todos los pacientes del grupo de revascularización guiada por ecocardiografía de stress pudieron ser sometidos a la prueba y la mayoría alcanzaron una frecuencia cardíaca superior al 85% de la máxima teórica. La prueba de detección de isquemia se realizó 5 días (RIQ 4-6) después del infarto y ningún paciente presentó complicaciones durante la realización de la misma. De manera muy importante, en esta prueba el número de pacientes con criterio de positividad clínica o eléctrica fue muy inferior al de pacientes que mostraron positividad ecocardiográfica y por lo tanto los resultados de este estudio no pueden aplicarse a la realización de ergometría convencional.

Nuestro estudio presenta unos criterios de inclusión y exclusión muy similares a los empleados en ensayos clínicos publicados recientemente. En el estudio CROSSAMI se reclutó el 31% de los pacientes con IAM y enfermedad multivaso escrutados y esta cifra es comparable al 36% del PRAMI²⁸⁸, 28% del DANAMI-PRIMULTI²⁸⁹ o el 35% del CULPRIT,²⁹⁰ lo que sugiere que la validez externa de nuestro estudio es similar a la de éstos.

El manejo de los pacientes antes del alta hospitalaria refleja las diferencias propias del protocolo de estudio y demuestra que los pacientes del grupo de revascularización guiada por ecocardiografía de stress que recibieron un procedimiento de revascularización sobre lesiones no responsables del infarto antes del alta tuvieron menos lesiones tratadas, un menor porcentaje de revascularización completa y menor tasa de éxito global del procedimiento que los pacientes del grupo de la revascularización completa. Esto lo atribuimos a que la prueba de detección de isquemia selecciona lesiones más complejas en las que el procedimiento de revascularización percutáneo es más difícil. La tendencia a mayor empleo de stent directo en el grupo de pacientes de revascularización completa apoya esta hipótesis. Además, los pacientes del grupo de revascularización guiada por ecocardiografía de

stress que finalmente fueron revascularizados tuvieron una estancia hospitalaria significativamente más prolongada que los pacientes del grupo de revascularización completa debido a que debieron asumir una espera previa para realizar dos pruebas (primero el ecocardiograma de stress y después el ICP). Sin embargo, los pacientes de este grupo que no recibieron revascularización coronaria sobre lesiones no responsables del infarto antes del alta compensaron esta prolongación por lo que la duración del ingreso hospitalario fue similar en las dos estrategias comparadas. Por otra parte, en casi todos los pacientes del grupo de revascularización completa se realizó ecocardiograma para evaluar la fracción de eyección de VI antes del alta, mientras que esta prueba se obvió en casi todos los pacientes del grupo de revascularización guiada por ecocardiografía de stress al estar la prueba implícita en la estrategia de manejo. La necesidad de procedimientos diagnósticos o terapéuticos complementarios fue muy baja reflejando la exclusión de pacientes en shock cardiogénico.

Finalmente hemos observado que el coste de la estrategia de revascularización percutánea de todas las lesiones no responsables del infarto es mayor que una revascularización selectiva de dichas lesiones basada en un ecocardiograma de esfuerzo. Estas diferencias se basan en el menor número de procedimientos de revascularización percutánea realizados en el grupo de revascularización guiada por ecocardiograma de esfuerzo y se mantienen tras un año de seguimiento. También observamos que en los pacientes en los que la revascularización de las lesiones no responsables del infarto se realizó guiada por el resultado del ecocardiograma de stress, el coste del material fungible empleado en los procedimientos de revascularización fue inferior a la de los pacientes en los que se revascularizaron todas las lesiones angiográficamente significativas.

8.2 Comparación con otros estudios

Cuando diseñamos el protocolo del estudio CROSSAMI sólo se habían publicado dos pequeños ensayos clínicos^{257, 258} que comparaban la estrategia de revascularizar sólo la arteria responsable del infarto con revascularización de todas las lesiones

angiográficamente significativas, bien durante la angioplastia primaria, o en un segundo procedimiento antes del alta hospitalaria. Ambos estudios reclutaron un escaso número de pacientes y además uno de ellos²⁵⁸ comparó tres estrategias de revascularización por lo que el tamaño de cada grupo era muy pequeño. Politi et al²⁵⁸ observaron que la incidencia de eventos adversos mayores (definida como el combinado de muerte, reinfarto, revascularización coronaria o reingreso por síndrome coronario agudo) a 2,5 años de seguimiento en el grupo de revascularización coronaria completa era de 20% si la revascularización era diferida o 23% si la revascularización completa se realizaba durante el intervencionismo primario. Estos datos coinciden bastante con los de nuestra rama de revascularización completa que es del 19.5% tras una mediana de seguimiento de 31 meses. En este estudio se observó que la incidencia de evento primario en el grupo de revascularización sólo de la lesión culpable del infarto es del 50% y la diferencia es estadísticamente significativa. Aunque la incidencia de eventos clínicos adversos mayores es muy alta en este último grupo, no lo podemos comparar con ninguna de las estrategias testadas en nuestro estudio.

El estudio HELP AMI²⁵⁷ es un poco más antiguo y los grupos son muy pequeños (17 pacientes en el grupo en el que se revascularizó sólo la lesión culpable) por lo que no es extraño que no se observaran diferencias significativas entre las estrategias comparadas. En este estudio la incidencia de muerte, infarto y revascularización coronaria en el grupo de revascularización completa a 12 meses también fue del 21%, ligeramente superior al evento primario del CROSSAMI de 14.3% a 12 meses pero la diferencia se puede justificar porque se trata de un estudio más antiguo y realizado con un stent recubierto de heparina que tuvo un escaso recorrido.²⁹¹

El estudio PRAMI²⁸⁸ se publicó en 2013 y comparó una estrategia de revascularización completa de todas las lesiones angiográficamente significativas (definidas como aquellas con una estenosis $\geq 50\%$ por estimación visual) durante el intervencionismo coronario primario con una estrategia de tratar sólo la arteria responsable del infarto. El evento primario fue el combinado de muerte cardiovascular, reinfarto y angina refractaria definida como angina a pesar de tratamiento médico y una prueba objetiva de isquemia miocárdica positiva. El evento primario se evaluó tras una mediana de seguimiento de 23 meses y fue de 9% en el

grupo de revascularización completa y de 22,9% en el de revascularización sólo de la arteria responsable del infarto. Dado la naturaleza del evento primario, la incidencia no es comparable con el evento primario en el estudio CROSSAMI pero es llamativo que la incidencia del evento combinado de muerte cardiovascular y reinfarto es superior en el estudio CROSSAMI (11,7% en el grupo de la revascularización completa que es exactamente la misma incidencia en el grupo de revascularización sólo de la lesión culpable en el estudio PRAMI). El estudio PRAMI detectó diferencias significativas del evento combinado de muerte y reinfarto entre las dos estrategias comparadas. Todos los demás ensayos clínicos demostraron disminución de revascularizaciones coronarias durante el seguimiento pero, con la excepción del estudio COMPLETE,²⁹² no demostraron diferencias del evento combinado de muerte y reinfarto por lo que una posible explicación pudiera ser que el grupo de revascularización completa del estudio PRAMI tuviera una tasa de evento combinado de muerte y reinfarto no fatal excepcionalmente baja. Si nos fijamos en el evento adverso de revascularización coronaria, que era un evento secundario en el PRAMI, veremos que la incidencia fue de 7% en el grupo de revascularización completa en el PRAMI y del 15% en el CROSSAMI. Desconocemos sin embargo, si la baja incidencia de revascularización coronaria durante el seguimiento en los pacientes sometidos a revascularización completa del estudio PRAMI obedece a que los pacientes no presentaban angina tras recibir tratamiento médico o que los test de detección de isquemia miocárdica practicados resultaron negativos o no concluyentes. La tasa de revascularización coronaria en el grupo de tratamiento sólo de lesión culpable en el PRAMI fue del 20% lo que fue significativamente superior al grupo de revascularización completa.

El estudio CULPRIT²⁹⁰ también comparó una estrategia de revascularización completa guiada por angiografía con una estrategia de tratar sólo la lesión responsable del infarto. El evento combinado primario fue el combinado de muerte, infarto no fatal, insuficiencia cardíaca congestiva y revascularización guiada por isquemia a doce meses y demostró que la incidencia era menor en el grupo de revascularización completa (10% vs 21,2%; $p=0.009$). Ninguno de los componentes del evento primario por separado mostraron diferencias estadísticamente significativas y

sorprendentemente la revascularización coronaria tampoco (4,7% vs 8,2%; $p=0,2$). La baja incidencia de revascularización coronaria en comparación con el estudio CROSSAMI podría obedecer a que en el CULPRIT se utilizaron stents liberadores de fármaco en casi todos los pacientes y además el calibre de los vasos tratados era mayor que en el estudio CROSSAMI.

En el estudio CULPRIT se realizó un subestudio con RNM que consistió en un estudio basal con gadolinio realizado antes del alta (mediana a los tres días del infarto) en el que participaron 205 pacientes (69,3% de los pacientes reclutados) y posteriormente, a estos pacientes se les ofreció participar en un estudio de RNM de stress con adenosina a los nueve meses de seguimiento en el que participaron 164 pacientes²⁹³. Las características de los pacientes del subestudio de RNM no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos de estudio ni con los pacientes que no fueron sometidos a estudio de RNM. En este subestudio se demostró que el tamaño del infarto relacionado con la arteria responsable del infarto y el tamaño total de masa miocárdica necrosada antes del alta eran similares en el grupo de revascularización completa vs revascularización sólo de la arteria responsable del infarto (12,1% vs 12,2%, $p=0,68$ y 12,6% vs 13,5%, $p=0,57$ respectivamente). Sin embargo, en los pacientes sometidos a revascularización completa se objetivó una mayor incidencia de necrosis en zonas irrigadas por arterias no responsables del infarto (17.1% vs 4,8%, $p=0,004$) que los autores atribuyen a una mayor incidencia de infartos tipo 4a relacionados con el intervencionismo sobre lesiones no responsables del infarto. Además, en este estudio la RNM de stress realizada a los 9 meses de seguimiento tampoco mostró diferencias significativas en la incidencia de isquemia miocárdica entre los dos grupos de tratamiento. Se observó isquemia miocárdica en el 21% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento. Aunque los autores sugieren que la ausencia de diferencia en la isquemia miocárdica entre ambos grupos de estudio podría explicarse porque varios pacientes del grupo de revascularización sólo de la arteria responsable del infarto fueron sometidos a revascularización coronaria entre el infarto y la RNM de stress y que el tratamiento médico resulta muy eficaz en estos pacientes, no pueden explicar por qué hay isquemia miocárdica hasta en el 21% de los pacientes sometidos a revascularización completa. En resumen, el subestudio RNM del

estudio CULPRIT parece descartar que el beneficio de la revascularización completa se pueda atribuir a un menor tamaño del infarto o a la disminución de la isquemia miocárdica durante el seguimiento, pero confirma la presencia de una complicación de potencial importancia en los pacientes sometidos a revascularización coronaria completa que es la mayor incidencia de pequeños infartos relacionados con intervencionismo de lesiones no responsables del IAM (infartos tipo 4a). En el estudio CULPRIT hasta el 64% de los pacientes del grupo de revascularización completa recibieron el intervencionismo coronario en el procedimiento de angioplastia primaria y en el resto, dicha revascularización se pospuso a un segundo tiempo. Se desconoce si los hallazgos del subestudio de RNM del estudio CULPRIT pueden aplicarse cuando todos los procedimientos sobre lesiones no responsables del infarto se demoran a un segundo procedimiento electivo antes del alta porque en este caso todos los pacientes tendrían niveles adecuados de doble antiagregación y es posible que esto disminuya la incidencia de IAM tipo 4a. Sin embargo, en el estudio CULPRIT los pacientes del grupo de revascularización completa en los que el procedimiento de revascularización de las lesiones no responsables del infarto fueron demoradas a un segundo tiempo presentaron infartos de mayor tamaño y peor fracción de eyección que cuando se trataron todas las lesiones en el procedimiento índice²⁹⁴ aunque estos datos proceden de un análisis post-hoc no prespecificado y deben interpretarse con muchas reservas, pues es posible que exista un sesgo de selección: se revascularizan en el procedimiento de intervencionismo primario todas las lesiones si las características angiográficas (y clínicas) son favorables y en caso contrario se demora el intervencionismo de las lesiones no responsables del infarto para un segundo tiempo.

En el estudio CULPRIT también se había programado la realización de una gammagrafía de perfusión miocárdica a las 6-8 semanas del infarto cuyo resultado sería ofrecido al médico responsable del paciente si el área de isquemia miocárdica era superior al 20%. En caso de que el paciente presentara angina el médico responsable podía solicitar el resultado de la gammagrafía para ayudarse en la toma de decisiones. Finalmente se realizó gammagrafía en 205 pacientes y aunque los pacientes sometidos a revascularización completa presentaron un tamaño del infarto inferior (8,8% vs 10,3%, $p=0,049$) la FE basal de VI fue similar (58% vs 57%, $p=0,84$) y

sorprendentemente no se observaron diferencias en los defectos de perfusión miocárdica entre las dos estrategias de tratamiento²⁹⁵. Además, ningún paciente presentó isquemia miocárdica que afectara a más del 20% del miocardio y sólo en el 7% de los pacientes estudiados el área de isquemia fue superior al 10% de la masa miocárdica. Los resultados de este subestudio son concordantes con el subestudio de RNM en lo que respecta a la isquemia miocárdica, pero no en lo referente al tamaño del infarto. Los autores sugieren que podría obedecer a que el tamaño del infarto podría estar sobrestimado cuando se evalúa muy precozmente. En este subestudio los parámetros que se asociaron a eventos adversos fueron el tamaño del infarto y la disfunción sistólica pero no la isquemia miocárdica.

Los resultados de los subestudios del CULPRIT no concuerdan con nuestro estudio dado que en los pacientes sometidos a ecocardiografía de estrés tras revascularización sólo de la arteria responsable del infarto observamos una mayor incidencia de isquemia miocárdica que afectó al 41% de los pacientes. Además, en 24% de nuestros pacientes la isquemia miocárdica se considera extensa por afectar a más de dos segmentos. Nuestra hipótesis es que los test de provocación de isquemia mediante ejercicio son más fisiológicos. Además, es posible que la RNM sea más sensible para detectar pequeñas áreas de isquemia cuando se compara con la ecocardiografía de esfuerzo pero como en el estudio CROSSAMI lo que pretendíamos era detectar áreas de isquemia de tamaño moderado o grande, consideramos que el ecocardiograma resulta suficientemente sensible. Que en ningún paciente del estudio CULPRIT se detecte un área de isquemia de más del 20% y sólo 7% presentan isquemia miocárdica en más del 10% del miocardio es muy llamativo y sugiere que las lesiones no responsables del infarto no son severas o no afectan a segmentos proximales por lo que podría tratarse de un subgrupo de pacientes con infarto de miocardio y enfermedad multivaso de no tan alto riesgo. Dado que no realizamos ecocardiografía de esfuerzo a los pacientes sometidos a revascularización completa, desconocemos si en este grupo del estudio CROSSAMI los pacientes también presentaban isquemia miocárdica.

Recientemente se ha publicado el resultado a largo plazo de los pacientes incluidos en el estudio CULPRIT.²⁹⁶ Tras una mediana de seguimiento de 5,6 años no

sólo se observó que la incidencia del evento primario era significativamente inferior en los pacientes sometidos a revascularización completa (24% vs 37,7%; $p=0,0079$) sino que el evento combinado de muerte e infarto no fatal también mostró diferencias significativas a favor de la revascularización completa (10% vs 18,5%; $p=0,0175$). Un “*landmark analysis*” que toma de referencia los doce meses de seguimiento no mostró diferencias significativas en el evento combinado primario ni en los componentes del mismo a partir de ese punto de seguimiento lo que sugiere que el beneficio de la revascularización completa no se atenúa con el tiempo pero se concentra en el primer año tras el infarto.

El estudio DANAMI-3 PRIMULTI²⁸⁹ introdujo una novedad en los estudios que comparaban una estrategia de revascularización coronaria completa con revascularización sólo de la arteria responsable del infarto en pacientes con IAMEST y enfermedad multivaso y consistía en que por primera vez se realizaba una evaluación fisiológica sistemática de las lesiones no responsables del infarto. Que la severidad angiográfica de la estenosis coronaria no es el único factor que determina la isquemia miocárdica es un hecho conocido desde hace años²³⁰ y más recientemente se ha demostrado que la medida de la caída de presión distal a la estenosis coronaria tras la administración de fármacos vasodilatadores permite obtener un índice, el FFR, que detecta las lesiones que provocan isquemia miocárdica tanto en enfermedad coronaria estable²⁹⁷ como en pacientes con infarto agudo de miocardio.²⁹⁸ El estudio DANAMI-3 comparó una estrategia de revascularizar todas las lesiones que presentaban un $FFR \leq 0,80$ con la estrategia de revascularizar sólo la arteria responsable del infarto. El evento primario era el combinado de muerte por cualquier causa, infarto no fatal y revascularización coronaria de una lesión no responsable del infarto guiada por isquemia cuando el último paciente reclutado completaba 12 meses de seguimiento. En este estudio, la incidencia de evento primario fue de 13% en el grupo de revascularización guiada por FFR y de 22% en el grupo en el que sólo se revascularizaba la arteria responsable del infarto tras una mediana de seguimiento de 27 meses. La diferencia se debía a la revascularización de lesiones no responsables del infarto (5% vs 17%, $p<0,0001$), pues ni la mortalidad total (5% vs 4%, ns), ni el infarto no fatal (5% vs 5%, ns), mostraron diferencias significativas entre los dos grupos de

tratamiento. Si bien los criterios de inclusión en el DANAMI-3 eran similares al CROSSAMI en lo que respecta a la severidad y localización de las lesiones en la angiografía, en el grupo de revascularización completa durante el intervencionismo sobre las lesiones no responsables del infarto que se realizaba a los dos días del intervencionismo coronario primario, se realizaba FFR bajo infusión iv de adenosina sobre todas las lesiones que presentaban una estenosis angiográfica estimada entre el 50% y el 90%. Si la lesión era superior al 90% o presentaba un $FFR \leq 0,80$ se realizaba intervencionismo coronario preferentemente con un stent liberador de everolimus. En el grupo de revascularización completa se realizó intervencionismo coronario en el 69% de los pacientes pues un 31% presentaron un $FFR > 0,80$ y no se consideró indicada la revascularización. Este estudio fue el primero de su tamaño en utilizar FFR para guiar la intervención coronaria y dado que excluyeron las revascularizaciones sobre las lesiones responsables del infarto, se puede considerar que la incidencia de evento adverso es muy similar al observado en los dos grupos de estudio del estudio CROSSAMI. Como vemos, en el estudio DANAMI-3 la inclusión de la medida del FFR permitió evitar revascularización coronaria en 31% de los pacientes del grupo de tratamiento de revascularización completa e, incluso así, se consiguió un mejor resultado evitando eventos adversos clínicos, que una estrategia de revascularización sólo de la arteria responsable del infarto. El porcentaje de pacientes que recibieron intervencionismo coronario en lesiones no responsables del infarto del grupo de revascularización completa del DANAMI-3 fue inferior al grupo de revascularización completa del estudio CROSSAMI pero es muy superior al grupo de pacientes con revascularización guiada por ecocardiografía de esfuerzo del estudio CROSSAMI en el que sólo 29% de los pacientes recibieron una revascularización coronaria previa al alta en lesiones no responsables del infarto. En este ensayo también se publicó un subestudio de los hallazgos de RNM²⁹⁹ que se realizó durante el ingreso hospitalario y a los tres meses de seguimiento en menos de la mitad de los pacientes y que mostró ausencia de diferencias significativas en la FE de VI, en el tamaño del infarto y en el índice de miocardio salvado, pero un aumento no significativo en el número de infartos en áreas diferentes a las del evento índice. Todos estos hallazgos fueron consistentes con los observados en el subestudio de RNM de los pacientes del ensayo CULPRIT.²⁹³

El estudio ACUTE COMPARE³⁰⁰ también comparó una estrategia de revascularización coronaria completa de todas las lesiones no responsables del infarto con una estrategia de revascularizar sólo las lesiones responsables del infarto. El evento principal fue el combinado de muerte de cualquier causa, infarto no fatal, revascularización coronaria o accidente cerebrovascular y tras un seguimiento de 12 meses la incidencia del evento primario fue menor en el grupo de revascularización completa (8% vs 21%; HR 0,35 IC 95% 0,22-0,55 $p < 0,001$) aunque la diferencia era a expensas de una menor tasa de revascularizaciones coronarias (6,1% vs 17,5%; HR 0.32 IC 95% 0.20-0.54) pues la incidencia de muerte (1,4% vs 1,7%; HR 0,80 IC 95% 0,25-2,56) infarto no fatal (2,4% vs 4,7%; HR 0,50 IC 95% 0,22-1,13) y eventos cerebrovasculares (0% vs 0,7%) no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos. El estudio ACUTE COMPARE también evaluó las lesiones no responsables del infarto mediante la medida del FFR tras administración iv o en bolos intracoronarios de adenosina que se realizó en todos los pacientes reclutados en el estudio inmediatamente después de tratar la arteria responsable del infarto y aleatorizar a los pacientes a revascularización sólo de las lesiones responsables del infarto o a revascularización coronaria percutánea de todas las lesiones no responsables del infarto que presentaran un $FFR \leq 0.80$. En los pacientes aleatorizados a revascularización sólo de la arteria responsable del infarto el médico responsable del paciente disponía de la información de la coronariografía pero no del resultado del FFR y las revascularizaciones no urgentes realizadas en los primeros 45 días tras el infarto en base a la información clínica o los resultados de pruebas de provocación de isquemia no se computaron como eventos y se consideraron parte de la estrategia de tratamiento y esto se realizó en 59 pacientes de 575 (10.3%) de los cuales 44 (74,6%) presentaba al menos una lesión con $FFR \leq 0.80$. El porcentaje de pacientes con al menos una lesión no responsable del infarto con $FFR \leq 0.80$ fue del 54,1 % en el grupo de pacientes con revascularización completa y en 47,8% en el grupo de pacientes con revascularización sólo de la arteria responsable del infarto. Aunque la ausencia de una estrategia sistemática de evaluación y tratamiento de las lesiones no responsables del infarto en el grupo de revascularización sólo de la lesión culpable no permite obtener conclusiones definitivas, la baja tasa de revascularización de lesiones no responsables del infarto electiva y precoz sugiere que, o bien pocos pacientes fueron sometidos a

test de provocación de isquemia o que éstos eran negativos (y poco sensibles) para detectar isquemia miocárdica. De hecho sólo 12% de los pacientes del grupo aleatorizado a revascularización sólo de la lesión culpable fueron sometidos a una prueba de provocación de isquemia antes del alta hospitalaria. Además, hasta un 25% de los pacientes revascularizados electiva y precozmente en esta rama de tratamiento presentaban FFR superior al 0,80 por lo que dichas lesiones era muy poco probable que mostraran isquemia miocárdica al ser sometidos a un test de provocación de isquemia o bien se emplearon pruebas de provocación de isquemia poco específicas. Por otra parte se había definido un subanálisis para comparar los pacientes con lesiones con $FFR \leq 0,80$ en ambos grupos de tratamiento y se observó que la diferencia en el evento primario era aún mayor (8,9% vs 30,7%, $p < 0,001$) lo cual refuerza la hipótesis de que la revascularización de las lesiones significativas desde el punto de vista funcional (medidas por FFR) proporciona un mejor resultado clínico que cuando estas lesiones no son revascularizadas.

El PRAGUE 13 es un ensayo clínico que aleatorizó 214 pacientes con infarto agudo de miocardio sometidos a ICP con éxito en la arteria responsable del infarto y afectación de al menos una arteria no responsable del infarto con una estenosis $\geq 70\%$ que pudiera ser tratada con intervencionismo coronario a dos estrategias de tratamiento: revascularización percutánea de todas las lesiones significativas entre los 3 y los 40 días del IAMEST o tratamiento médico óptimo sin revascularización de las lesiones no responsables del infarto. El seguimiento medio fue de 38 meses y los criterios de inclusión y exclusión fueron muy parecidos a los del estudio CROSSAMI con la excepción de que en el estudio PRAGUE 13 no se incluyeron los pacientes con angina de esfuerzo grado II o mayor de más de un mes de evolución previo al infarto. Los resultados de dicho estudio se presentaron en un congreso en 2015 (<http://sbhci.org.br/wp-content/uploads/2015/05/PRAGUE-13-Trial.pdf>) y sólo se publicó como parte de un metanálisis³⁰¹ pero es un ensayo contemporáneo al CROSSAMI pues reclutó pacientes entre los años 2009 y 2013 y al igual que el CROSSAMI, se empleó una tasa baja de stents fármacoactivos. En este estudio no se detectaron diferencias significativas en el evento combinado primario entre las dos estrategias de tratamiento pero la incidencia de revascularización coronaria durante el

seguimiento fue del 18% en el grupo de revascularización completa y del 28% en el grupo de revascularización sólo de la arteria responsable del infarto. El metanálisis³⁰¹ fue publicado en 2016 e incluyó todos los ensayos clínicos referidos exceptuando el ACUTE COMPARE y encuentra una disminución en la mortalidad cardiovascular (aunque no en la mortalidad total) en los pacientes sometidos a revascularización coronaria completa cuando se comparan con los pacientes sometidos a revascularización sólo de la arteria responsable del infarto. Otros metanálisis han sugerido que la revascularización completa podría disminuir la incidencia de muerte cardiovascular o infarto cuando se compara con la revascularización sólo de la arteria responsable del infarto.³⁰²⁻³⁰⁴

El estudio COMPLETE²⁹² aleatorizó pacientes en los que se había tratado con éxito la arteria responsable del infarto mediante ICP y que presentaban al menos otra lesión significativa desde el punto de vista angiográfico a revascularización de todas las lesiones con una estenosis de al menos 70% (o estenosis del 50%-69% y $FFR \leq 0,80$) o tratamiento médico óptimo sin revascularización de lesiones no responsables del infarto. El evento primario fue el combinado de muerte cardiovascular e infarto y el evento secundario el combinado de muerte cardiovascular, infarto y revascularización guiada por isquemia. Los pacientes fueron randomizados de forma estratificada por centro y en base al momento en el que se proponía realizar la revascularización de las lesiones no culpables si el paciente era aleatorizado a revascularización completa: antes del alta hospitalaria o después del alta pero antes de los 45 días tras el infarto (sólo propuesto al 17% de los pacientes). En este estudio, tras una mediana de seguimiento de 3 años, la incidencia del evento primario fue significativamente menor en el grupo de pacientes sometidos a revascularización completa (7,8% vs 10,5%; $p=0,004$) y también la del evento secundario (8,9% vs 16,7%; $p<0,001$). Antes del estudio COMPLETE, sólo el PRAMI²⁸⁸ había observado una disminución significativa de eventos clínicos adversos que no incluían la revascularización. Aunque no era un evento primario, en el estudio PRAMI los pacientes sometidos a revascularización coronaria completa presentaron una incidencia significativamente menor de infarto no fatal y de infarto o muerte cardiovascular que aquellos en los que sólo se trató la arteria responsable del infarto. Esto es relevante, pues si el beneficio clínico de realizar revascularización coronaria electiva sistemática en todas las lesiones significativas se

reduce a la disminución de revascularizaciones durante el seguimiento, además de resultar esperable y hasta obvio, podría no ser coste efectivo. El estudio COMPLETE es muy importante porque es el que más pacientes ha reclutado y porque se ha conducido de forma correcta con un porcentaje de crossover de 4,7% de los pacientes aleatorizados a revascularización sólo de la lesión culpable que finalmente se revascularizaron las lesiones no responsables del infarto y un 3,9% de los pacientes aleatorizados a revascularización completa en los que no se realizó el procedimiento de revascularización. Además, el 90% de los pacientes del grupo de revascularización completa quedó con un syntax score residual de 0 después de tratar las lesiones no responsables del infarto que fueron tratadas de manera casi exclusiva con stents liberadores de everolimus. La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento antiagregante con AAS y ticagrelor siendo prolongado este último después de los 12 meses si el paciente tenía bajo riesgo de sangrado. Sin embargo la evaluación funcional de las lesiones no responsables con guía de presión se restringió por protocolo a las estenosis con severidad 50%-69% y sólo se realizó en 37 lesiones (0,7%). De tal manera que el 75% de las lesiones no responsables del infarto que presentaban una estenosis angiográfica 70%-89% fueron revascularizadas directamente sin evaluación funcional de ningún tipo. Esta estrategia de revascularización guiada por estimación visual subjetiva fue la que seguimos en los pacientes aleatorizados a revascularización completa en el estudio CROSSAMI y también en otros estudios previos, pero no es la que se siguió en los estudios DANAMI-PRIMULTI²⁸⁹ ni en el ACUTE COMPARE³⁰⁰ en los que se realizó guía de presión en todas las lesiones < 90% y sólo se revascularizaron aquéllas que presentaban $FFR \leq 0,80$ lo que sucedía en el 50%-70% de las lesiones evaluadas en estos estudios. En el estudio COMPLETE la incidencia de eventos clínicos adversos es inferior a lo observado en nuestro estudio. Esto podría deberse en parte a la utilización sistemática de fármacos y dispositivos más nuevos y eficaces en el estudio COMPLETE y quizá también porque los pacientes reclutados en este estudio parecen tener menos extensión de la enfermedad coronaria pues sólo 22% de los pacientes reclutados en el COMPLETE tenían enfermedad de tres vasos mientras que en el CROSSAMI era el 43%. En los pacientes del estudio COMPLETE que fueron aleatorizados a revascularización completa, ésta se realizó precozmente: 1 día (RIQ 1-3) en los revascularizados antes del alta y 23 días (RIQ 12,5-33,5) en los

revascularizados después del alta hospitalaria y que la revascularización fuera precoz o diferida no influyó en los resultados. Por otra parte, un análisis de supervivencia con punto temporal de referencia (*“landmark analysis”*) mostró que los beneficios de la revascularización completan se manifiestan a partir de los 45 días de seguimiento.³⁰⁵

Como conclusiones de todos los ensayos clínicos realizados para comparar una estrategia de revascularizar sólo la arteria responsable del infarto (estrategia recomendada por las guías de práctica clínica en el momento de iniciar el reclutamiento de los pacientes del estudio CROSSAMI y que todavía era válida cuando finalizamos el reclutamiento de los pacientes^{20, 259}) con una estrategia de revascularización completa podemos concluir que:

- La estrategia de revascularización coronaria completa parece mejorar la evolución clínica de los pacientes con IAMEST y enfermedad multivaso al disminuir la incidencia de infarto; muerte cardiovascular e infarto; y de revascularización coronaria guiada por isquemia.
- La revascularización precoz de lesiones no responsables del infarto parece que no resulta deletérea al no observarse un aumento de mortalidad, sangrados, ictus o nefropatía inducida por contraste. Falta por aclarar si el aumento de necrosis en territorios distantes al infarto índice observado en pacientes a los que se les realiza RNM con gadolinio se asocia a peor función sistólica o eventos clínicos adversos a muy largo plazo.
- Los estudios que guían la revascularización de las lesiones no responsables del infarto mediante FFR permiten reducir el número de revascularizaciones electivas de lesiones no responsables del infarto manteniendo beneficio clínico cuando se comparan con la revascularización coronaria sólo de la arteria responsable del infarto. Sin embargo, en estos estudios no se detectó que esta estrategia disminuya la incidencia de infarto o muerte cardiovascular.

Y como limitaciones de los ensayos clínicos recién expuestos debemos enumerar las siguientes:

- Falta de una estrategia uniforme de evaluación y tratamiento de las lesiones no culpables en el grupo de tratamiento sólo de la lesión responsable del infarto. Además, en alguno de estos estudios, los criterios para revascularización coronaria electiva de lesiones no responsables del infarto era tan restrictivo que no se considera práctica clínica habitual en nuestro medio. En algunos estudios se realizó revascularización de lesiones no responsables del infarto hasta en el 10% de los pacientes aleatorizados a estrategia de revascularización sólo de la lesión culpable.
- Se trata de estudios que no son doble ciego y además los médicos responsables del paciente disponen del informe de coronariografía y sin embargo desconocen el resultado de otras pruebas de evaluación funcional como la gammagrafía o el FFR.
- El porcentaje de pacientes con $FFR \leq 0,80$ es muy diferente entre los dos estudios que emplearon este índice para evaluar la repercusión funcional de las lesiones coronarias y esto podría obedecer a aspectos de procedimiento (realización durante el procedimiento de angioplastia primaria o a las 48 hs; infusión iv o bolos ic de adenosina) pues las características clínicas de los pacientes reclutados era muy parecida.
- En uno de estos ensayos en el que se estudió sistemáticamente la presencia de isquemia mediante gammagrafía de perfusión miocárdica y RNM de stress no se observaron diferencias significativas entre el grupo sometido a revascularización completa y el de revascularización sólo de la arteria responsable del infarto.
- Tampoco se detectan diferencias entre el tamaño del infarto o la FE global de VI entre los pacientes sometidos a revascularización coronaria completa y aquellos en los que se trata sólo la arteria responsable del infarto.

La guía de práctica clínica de la AHA/ACC del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST recibió una actualización en el año 2015³⁰⁶ en la que recomienda la revascularización de las lesiones no responsables del infarto en pacientes hemodinámicamente estables durante la angioplastia primaria o como

procedimiento diferido antes del alta hospitalaria con una indicación IIb nivel de evidencia C.

La actual guía de práctica clínica europea del infarto con elevación del segmento ST³⁰⁷ divulgada en 2017, recomienda la revascularización de lesiones no responsables del infarto antes del alta hospitalaria con una indicación IIa, nivel de evidencia A pero dejan a criterio de los médicos el momento de la intervención (inmediatamente después de tratar la lesión culpable y en el mismo procedimiento o en un segundo procedimiento antes del alta) y el método de evaluar la severidad de la lesión (angiografía o FFR). Esta guía, más reciente que la última actualización de la guía americana, incorpora los resultados del ensayo COMPARE-ACUTE pero no los del ensayo COMPLETE publicado en septiembre 2019 y que es el que más pacientes ha reclutado hasta la fecha y además ha demostrado beneficio de la revascularización completa en el evento combinado primario de muerte cardiovascular e infarto por lo que es probable que la indicación de revascularización completa salga reforzada en las próximas guías.

Un resumen de las características principales de los ensayos clínicos discutidos se puede ver en la Tabla 21 en la que también se exponen los datos de nuestro estudio. La principal característica del ensayo CROSSAMI es que no hay un grupo de tratamiento de revascularización sólo de la arteria responsable del infarto sino que se comparaban dos estrategias de manejo de las lesiones no responsables del infarto, una en la que se revascularizaban todas las lesiones angiográficamente significativas y otra en la que se revascularizaban aquellas lesiones que producían isquemia miocárdica en una prueba de ecocardiografía de estrés y por lo tanto a la hora de comparar con los otros estudios se consideran ambas estrategias de revascularización de lesiones no responsables del infarto.

En la tabla 22 se expone un resumen de los eventos clínicos adversos, estratificado por grupo de tratamiento, observados en los ensayos que acabamos de discutir. Los resultados del ensayo CROSSAMI se presentan como dos grupos de revascularización multivaso en el que se han seguido estrategias diferentes pues no se compararon con un grupo en el que sólo se revascularizase la lesión responsable del

infarto. En dicha tabla se puede observar que la incidencia de muerte por cualquier causa y mortalidad cardiovascular en el estudio CROSSAMI es similar a la de los otros ensayos clínicos. La incidencia de revascularización coronaria es ligeramente superior en las dos ramas de tratamiento de nuestro estudio que en la mayoría de los grupos de revascularización completa de los ensayos pero esto puede obedecer a varios factores: utilización de una menor tasa de stents farmacoactivos en nuestro estudio, un seguimiento algo más prolongado que la media y finalmente que nuestro estudio consideró cualquier tipo de revascularización coronaria como componente de evento combinado primario mientras que en otros estudios sólo se consideraban las revascularizaciones de lesiones no responsables de infarto o las indicadas por isquemia miocárdica. Finalmente debemos reconocer que la incidencia de reinfarto en el estudio CROSSAMI es sensiblemente más elevada que la observada en los otros estudios y salvo en los primeros 15 días post inclusión del estudio PRAMI, en el que los criterios diagnósticos de reinfarto eran bastante más estrictos, en el resto de estudios los criterios de IAM eran similares al empleado en el CROSSAMI.

Tabla 21: Resumen de ensayos clínicos publicados hasta la fecha y de las dos estrategias de tratamiento del ensayo CROSSAMI.

Autor	Año Publicación	Años Reclutamiento	% ICP en RMV	% SFA	RMV diferida	N (RMV)	N (RSLC)	Evaluación Severidad	EndPoint Primario	Segto (meses)
Di Mario	2004	ND	100%	0%	No	52	17	Angiografía	Revascularización	12
Politi	2010	2003-2007	100%	ND	Si 50% No 50%	130	84	Angiografía	Muerte, reinfarto, reingreso por SCA o revascularización	30
Wald	2013	2008-2013	95%	63%	No	234	231	Angiografía	Muerte cardiovascular, reinfarto o angina refractaria	23
Gershlick	2015	2011-2013	93%	96%	Si 29% No 64%	150	146	Angiografía	Muerte, reinfarto, ICC o revascularización guiada por isquemia	12
Engstrom	2015	2011-2014	69%	96%	Si	314	313	RFC	Muerte, reinfarto, revascularización guiada por isquemia de lesión no ARI	27
Hlinomaz	2015	2009-2013	ND	ND	Si	106	108	Angiografía	Muerte, reinfarto o ACV	38
Smits	2017	2011-2015	54%	99%	No	295	590	RFC	Muerte, reinfarto, revascularización o ACV	12
Mehta	2019	2013-2017	96%	96%	Si	2016	2025	Angiografía	Muerte cardiovascular o infarto	36
Crossami (Rev.completa)	2018	2010-2015	99%	71%	Si	154	NA	Angiografía	Muerte cardiovascular, reinfarto, revascularización o reingreso por ICC	32
Crossami (Eco de stress)	2018	2010-2015	29%	61%	Si	152	NA	Ecocardiografía de stress	Muerte cardiovascular, reinfarto, revascularización o reingreso por ICC	32

ICP= Intervencionismo Coronario Percutáneo, RMV= revascularización multivaso, SFA= stent fármaco activo, RSLC= revascularización sólo lesión culpable; ND= no disponible, SCA= Síndrome Coronario Agudo, ICC= Insuficiencia Cardíaca Congestiva, RFC= Reserva Flujo Coronario, ACV= Accidente Cerebro Vascular, NA= No Aplica

Tabla 22: Resumen de eventos clínicos adversos en ensayos clínicos publicados hasta la fecha y de las dos estrategias de tratamiento del ensayo CROSSAMI.

Autor	EndPoint Primario	Sgto. (m.)	EACM (RMV) (%)	EACM (RSLC) (%)	Muerte (RMV) (%)	Muerte (RSLC) (%)	MCV (RMV) (%)	MCV (RSLC) (%)	IAM (RMV) (%)	IAM (RSLC) (%)	Rev. (RMV) (%)	Rev. (RSLC) (%)
Di Mario	Revascularización	12	21.2	35.3	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	5.9	17.3	35.3
Politi	Muerte, reinfarto, reingreso por SCA o rev.	30	32.3	33.3	7.7	15.5	4.6	11.9	4.6	8.3	12.3	33.3
Wald	Muerte cardiovascular, reinfarto o angina refractaria	23	9.0	22.9	5.1	6.9	1.7	4.3	3.0	8.7	6.8	19.9
Gershlick	Muerte, reinfarto, ICC o rev. guiada por isquemia	12	10	21.2	2.7	6.8	1.3	4.8	1.3	2.7	5.3	11.0
Engstrom	Muerte, reinfarto, rev. guiada por isquemia de lesión no ARI	27	12.7	21.7	4.8	3.5	1.6	2.9	4.8	5.1	5.4	16.6
Hlinomaz	Muerte, reinfarto o ACV	38	16.1	13.9	5.7	6.5	3.8	2.8	10.4	7.4	17.9	27.8
Smits	Muerte, reinfarto, rev. o ACV	12	7.8	20.5	1.4	1.7	1.0	1.0	2.4	4.7	6.1	17.5
Mehta	Muerte cardiovascular o infarto	36	7.8	10.5	4.8	5.2	2.9	3.2	5.4	7.9	1.4	7.9
Crossami (Rev. completa)	Muerte cardiovascular, reinfarto, rev. o reingreso por ICC	32	19.5	5.2	5.2	1.3	1.3	11.0	11.0	13.6	13.6	13.6
Crossami (Eco stress)	Muerte cardiovascular, reinfarto, rev. o reingreso por ICC	32	19.1	6.6	6.6	2.6	2.6	7.2	7.2	15.7	15.7	15.7

Sgto. = seguimiento, EACM= Eventos Adversos Cardíacos Mayores, RMV= Revascularización multivaso, RSLC= Revascularización sólo de la lesión culpable, MCV= Muerte cardiovascular, IAM= Infarto agudo de miocardio, Rev.= Revascularización coronaria, SCA= Síndrome Coronario Agudo, ICC= Insuficiencia Cardíaca Congestiva, ARI= arteria responsable del infarto, ACV= Accidente Cerebro Vascular, NA= No Aplica.

Como resumen de la evidencia actual podríamos afirmar que en pacientes con IAMEST y enfermedad multivaso en los que se realiza intervencionismo coronario con éxito en la arteria responsable del infarto, la revascularización de las lesiones no responsables del infarto parece ofrecer un beneficio clínico respecto a una estrategia de manejo médico óptimo sin revascularización adicional de las lesiones no culpables. Esto supone un cambio en las recomendaciones de las guías de práctica clínica de hace 5 años que desaconsejaban la revascularización sistemática de las lesiones no culpables porque estudios observacionales sugerían que dicha estrategia se asociaba a un aumento de eventos adversos.^{20, 259} Sin embargo, las últimas guías de práctica clínica dejan a la elección del médico como realizar la selección de las lesiones no responsables del infarto que deben ser tratadas con revascularización.³⁰⁷ El estudio CROSSAMI se puede considerar el primer ensayo clínico que compara dos estrategias de revascularización de lesiones no responsables del infarto y esto podría explicar que no hayamos encontrado diferencias significativas en los eventos clínicos adversos entre las dos estrategias.³⁰⁸ Pero no se debería asumir que cualquier estrategia de revascularización de lesiones no responsables del infarto es igual de efectiva y de hecho, el siguiente paso debería consistir en comparar varias estrategias para indicar la revascularización coronaria para determinar cuál de éstas es la mejor. En este sentido, los subanálisis del estudio CULPRIT con gammagrafía de perfusión miocárdica²⁹⁵ y de RNM de stress²⁹³ sugieren que ninguna de estas pruebas es muy válida para seleccionar pacientes que se benefician de la revascularización de lesiones no responsables del infarto al no detectarse diferencias en la extensión de isquemia miocárdica entre los pacientes sometidos a revascularización completa y aquellos en los que se revascularizó sólo la arteria responsable del infarto.

Las principales diferencias entre las pruebas de detección de isquemia empleadas en los subanálisis del estudio CULPRIT y la rama de ecocardiografía de stress del ensayo CROSSAMI son dos: en primer lugar, en el estudio CULPRIT la realización de RNM de stress y la gammagrafía de perfusión miocárdica fueron pruebas exploratorias encaminadas a explicar una posible diferencia de resultados entre las dos estrategias de tratamiento de las lesiones no responsables del infarto y ni se aplicaron a todos los pacientes reclutados en el estudio ni tampoco se pudo concluir que las

diferencias en el evento primario fuesen explicadas por una mayor prevalencia de isquemia miocárdica en el grupo de tratamiento sólo de la arteria responsable del infarto, como era la hipótesis de ambos subanálisis. Además, los resultados de estas pruebas de isquemia miocárdica no se utilizaron para tomar decisiones sobre la revascularización de los pacientes, de hecho los médicos responsables del paciente no disponían de los datos de estas pruebas. En segundo lugar, los test de isquemia miocárdica de ambos subestudios del ensayo CULPRIT eran test farmacológicos, mientras que la inmensa mayoría de los pacientes del grupo de revascularización guiada por isquemia del estudio CROSSAMI fueron sometidos a un test de esfuerzo en cinta rodante y sólo aquellos pacientes que no pudieron realizar esta prueba se sometieron a un test de isquemia miocárdica farmacológico. En nuestro centro se prefieren los test de esfuerzo sobre los farmacológicos porque son más fisiológicos, se consigue una frecuencia cardíaca máxima más alta con lo que disminuyen los test no valorables y además son más seguros por presentar menos efectos adversos que los test farmacológicos.²³⁷

Los resultados del eco de stress obtenidos en este estudio no se pueden extender a la ergometría porque el porcentaje de pacientes con positividad clínica o ECG fue muy inferior al porcentaje de pacientes con positividad ecocardiográfica y además, la adición de ecocardiograma de esfuerzo disminuyó el número de test no valorables. La ecocardiografía permitió además la localización de la isquemia y una mejor cuantificación de la extensión de la misma que utilizamos para indicar la revascularización de lesiones no responsables del infarto. En nuestro estudio no se observó ninguna complicación durante la realización del ecocardiograma de esfuerzo limitado por síntomas.

8.3 Limitaciones del estudio

El estudio CROSSAMI es un ensayo clínico promovido por los investigadores que no dispuso de financiación externa por lo que no se pudo realizar una monitorización profesional de los datos recogidos en el cuaderno de recogida de datos. No obstante el compromiso de los investigadores de los tres centros participantes fue muy elevado y

se dispuso de un comité de adjudicación de eventos clínicos adversos que valoró pormenorizadamente y de forma ciega todos los pacientes con sospecha de sufrir alguno de los componentes del evento primario. La falta de financiación también pudo influir en la baja tasa de reclutamiento de los pacientes los últimos años del estudio.

La estimación del tamaño de la muestra puede parecer excesivamente optimista porque se basó en una diferencia en la incidencia del evento primario del 50% entre los dos grupos de estudio, pero lo cierto es que cuando se diseñó el estudio, los dos únicos ensayos clínicos que se habían publicado hasta la fecha^{257, 258} observaban una diferencia aún mayor, aunque ambos habían reclutado un número pequeño de pacientes. Además, el reclutamiento de pacientes se suspendió prematuramente cuando sólo se había alcanzado el 77% del tamaño de la muestra previsto dado que la diferencia observada era muy inferior a la esperada y los análisis de sensibilidad realizados fueron consistentes con futilidad: aunque se hubiera completado el reclutamiento previsto inicialmente y en el improbable caso de que todos los eventos esperados en los pacientes pendientes de reclutamiento se produjeran en el mismo grupo de estudio, no se habría alcanzado una diferencia estadísticamente significativa.

Nuestro estudio sólo reclutó el 31% de los pacientes con IAM y enfermedad multivaso escrutados. Se trata de una cifra parecida al 36% del PRAMI,²⁸⁸ 28% del DANAMI-PRIMULTI²⁸⁹ o el 35% del CULPRIT,²⁹⁰ lo que sugiere que la validez externa de nuestro estudio es similar a la de éstos.

Aunque el ecocardiograma de esfuerzo se utiliza ampliamente en la práctica clínica habitual, la interpretación de las imágenes es subjetiva y puede ser difícil en ciertas localizaciones o en territorios pequeños. Sin embargo en el estudio CROSSAMI la indicación de revascularización requería afectación de más de dos segmentos. En nuestro medio el ecocardiograma demostró proporcionar información pronóstica adicional a la ergometría.²² Aunque en el 17% de los pacientes a los que se realizó ecocardiograma de stress la frecuencia cardíaca alcanzada fue inferior al 85% de la frecuencia máxima teórica y por lo tanto se considera que la prueba es no concluyente, la mayoría de estos pacientes no presentaba criterios de alto riesgo y sólo

dos de estos pacientes fueron sometidos a revascularización de lesiones no responsables del infarto.

Si bien los miembros del comité de adjudicación de eventos clínicos desconocían a qué grupo de estudio pertenecía el paciente, los médicos responsables del paciente sí sabían si las lesiones no responsables del infarto habían sido revascularizadas antes del alta y este hecho podría introducir un sesgo en la indicación de nuevos procedimientos de revascularización durante el seguimiento.

Los criterios de inclusión del estudio también se basan en una valoración subjetiva de la severidad de la lesión, del tamaño del vaso y de las posibilidades de revascularización percutánea del mismo. Sin embargo, se exigía el acuerdo de dos cardiólogos intervencionistas expertos y los criterios sobre severidad de las lesiones eran similares a los estudios que luego se fueron publicando. Respecto a la inclusión de vasos pequeños se decidió reclutar a pacientes con lesiones en vasos de diámetro ≥ 2 mm porque nos permitía tratarlos con stents de 2/2,25 mm de los que disponíamos al inicio del estudio. Solo 14% de las lesiones tratadas lo fueron con stents de menos de 2,5 mm. El estudio DANAMI-3 también reclutó pacientes con lesiones en vasos de ≥ 2 mm.²⁸⁹ Además, evidencia reciente sugiere que los stents de diámetro pequeño tienen buenos resultados clínicos.³⁰⁹

Nuestros pacientes presentaron unas tasas de trombosis aguda y subaguda de stent del 2,6% que es más alta de lo habitual. Todas las trombosis que se produjeron antes del alta hospitalaria afectaron a la arteria responsable del infarto y fueron más frecuentes en los pacientes del grupo de revascularización completa. No encontramos ninguna explicación para estos hallazgos ni en el manejo farmacológico ni en el procedimiento intervencionista realizado pero dado que se trata de un evento relacionado con un procedimiento realizado antes de la aleatorización de los pacientes, concluimos que no puede atribuirse a ninguna de las estrategias de revascularización comparadas en este ensayo clínico.

Finalmente nuestro estudio adolece de un sesgo de obsolescencia al utilizar una tasa de implante de stents liberadores de fármaco baja y un tratamiento antiagregante que podría considerarse subóptimo por la baja utilización de ticagrelor y prasugrel.

Aunque el porcentaje total de stents liberadores de fármaco empleados antes del alta en los pacientes del estudio CROSSAMI fue del 53%, en las lesiones no responsables del infarto la tasa de utilización fue del 71%, mientras que en las lesiones responsables del infarto fue sólo del 39%. Estas cifras reflejan la estrategia de nuestro grupo tras los datos preocupantes con los stents liberadores de fármaco de primera generación. Cuando se había reclutado la mitad de los pacientes se conoció el resultado del ensayo EXAMINATION que, en pacientes sometidos a angioplastia primaria, demostró la seguridad de estos dispositivos que aunque presentaban una tasa de trombosis precoz del stent menor que los stents convencionales, no se tradujo en un beneficio en eventos clínicos.¹¹¹ Los stents liberadores de fármaco se han ido imponiendo en el intervencionismo coronario fundamentalmente por disminuir la tasa de restenosis lo que se traduce en una menor necesidad de revascularización coronaria pero no siempre se observa una disminución de eventos clínicos más duros como muerte o infarto.³¹⁰

Prasugrel y ticagrelor son antiagregantes que han demostrado mayor eficacia clínica que clopidogrel en pacientes con síndromes coronarios agudos^{131, 133} pero su tasa de empleo en el CROSSAMI fue baja porque dichos fármacos tardaron en ser introducidos en la práctica clínica habitual en nuestro medio. Sin embargo, al igual que con la tasa de utilización de stents liberadores de fármacos no se detectaron diferencias significativas entre los dos grupos de estudio.

8.4 Con lo que sabemos ahora ¿qué estudio plantearíamos en este momento?

Aunque la hipótesis inicial del estudio CROSSAMI era comparar la revascularización coronaria completa con una estrategia de revascularización de la arteria responsable del infarto y sólo revascularizar las lesiones no responsables del infarto que produjeran isquemia miocárdica espontánea o en un ecocardiograma de esfuerzo, en la práctica se convirtió en un estudio que compara una estrategia de revascularización completa en base a hallazgos anatómicos (coronariografía) con una estrategia de revascularización basada en hallazgos fisiológicos (isquemia miocárdica detectada en ecocardiograma de esfuerzo). Al margen de las consideraciones sobre la

estimación del tamaño de la muestra ya discutidas en las limitaciones del estudio, el hecho de no haber detectado diferencias significativas entre los dos grupos de estudio podrían obedecer a las limitaciones intrínsecas de no disponer de una prueba que se pueda considerar el “gold standard” en la determinación de isquemia miocárdica. Quizá las técnicas invasivas de detección de la fracción de reserva de flujo (FFR) podrían considerarse las más precisas para evaluar la repercusión funcional de una estenosis coronaria aunque paradójicamente no miden isquemia miocárdica ni perfusión tisular. Si bien la revascularización guiada con FFR parece ofrecer mejores resultados que la guiada por angiografía coronaria o el tratamiento médico en pacientes con angina crónica estable,³¹¹⁻³¹³ su empleo en pacientes con IAM con elevación del segmento ST puede presentar algunas limitaciones.^{314, 315} Por otra parte, aunque varios ensayos clínicos han utilizado el FFR en estos pacientes para indicar revascularización de lesiones no responsables del infarto, lo cierto es que en ningún estudio se ha comparado la coronariografía con el FFR para indicar la revascularización de lesiones no responsables del infarto e incluso podría considerarse que índices no hiperémicos permiten realizar una mejor selección de las lesiones que deben ser revascularizadas en lesiones no culpables de pacientes con síndrome coronario agudo.³¹⁶ La mayoría de la evidencia en pacientes con síndrome coronario agudo procede de pacientes con SCASEST.^{317, 318}

Recientemente se ha publicado un ensayo clínico que comparó, en pacientes con angina estable, una estrategia de revascularización coronaria guiada con FFR vs guiada con RNM de stress.³¹⁹ En los pacientes incluidos se indicaba revascularización de las lesiones con $FFR \leq 0,8$ o si se detectaba isquemia en más del 6% del miocardio en los pacientes sometidos a RNM con stress mediante adenosina. En este estudio se observó que en los pacientes sometidos a RNM de stress se realizaban menos revascularizaciones coronarias (35,7% vs 45%) pero el evento primario (muerte, infarto o revascularización del vaso) a un año de seguimiento no mostraba diferencias significativas entre los dos grupos de estudio (3,6% vs 3,7%) con lo que se concluyó que para el manejo de la enfermedad coronaria crónica estable la RNM de stress mediante adenosina es no inferior a una estrategia invasiva de coronariografía y revascularización coronaria guiada por guía de presión.

Dados los resultados del ensayo CROSSAMI y de la evidencia que se fue obteniendo en los últimos años, el ensayo que nos gustaría realizar en los pacientes con IAMEST y enfermedad multivaso en los que se trata con éxito la arteria responsables del infarto sería comparar la revascularización guiada con ecocardiograma de esfuerzo con las mismas indicaciones para revascularización que utilizamos en el CROSSAMI y compararlo con revascularización guiada con FFR de las lesiones no responsables del infarto. El evento primario sería muerte cardiovascular e infarto y se incluirían como eventos secundarios ambos componentes del evento primario y la revascularización guiada por isquemia de las lesiones no responsables del infarto. El estudio utilizaría sólo stents liberadores de fármaco y se emplearía un protocolo de antiagregación actual.

9 CONCLUSIONES

1. No pudo demostrarse una diferencia significativa en términos de beneficio clínico definido por el evento combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, revascularización coronaria y reingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca al año de seguimiento, en pacientes seleccionados con IAM con elevación del segmento ST y enfermedad multivaso que son sometidos a revascularización de la arteria responsable del infarto con éxito, cuando se compara una estrategia de revascularizar todas las lesiones no responsables del infarto angiográficamente significativas antes del alta hospitalaria, con una estrategia de revascularización de lesiones no culpables guiada con ecocardiograma de stress. Cuando se extendió el período de seguimiento hasta los tres años tampoco se objetivaron diferencias significativas en el evento primario.
2. La realización de ecocardiograma de esfuerzo máximo fue una prueba segura y no se observó ninguna complicación relacionada con la misma.
3. Tampoco se observaron diferencias significativas entre las dos estrategias evaluadas en otros eventos adversos secundarios como sangrados, daño neurológico o nefropatía inducida por contraste.
4. Los pacientes del grupo de revascularización guiada con ecocardiograma de stress precisaron un número significativamente inferior de revascularizaciones coronarias de lesiones no responsables del infarto antes del alta hospitalaria que los del grupo de revascularización completa. Además en los pacientes del grupo de revascularización guiada por ecocardiograma de esfuerzo que fueron sometidos a un procedimiento de revascularización coronaria de lesiones no responsables del infarto, el número de lesiones tratadas fue significativamente inferior al de los pacientes del grupo de revascularización guiada por angiografía coronaria.
5. El coste del tratamiento al alta hospitalaria, de los pacientes sometidos a revascularización completa fue significativamente superior al de los pacientes en los que se indicó revascularización de lesiones no responsables del infarto

guiada por ecocardiograma de esfuerzo. La disminución del coste económico se mantuvo tras un año de seguimiento.

6. El coste en material fungible consumido en procedimientos de revascularización percutánea fue significativamente inferior en los pacientes del grupo de revascularización guiada por ecocardiograma de esfuerzo.

10 BIBLIOGRAFÍA

1. Organization WH. The top ten causes of death. Fact Sheet Updated January 2017: (2017, accessed 15/04/2018).
2. Nichols M, Townsend N, Scarborough P and Rayner M. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980-2009. *European heart journal*. 2013; 34: 3017-27.
3. Regidor EG-F, J.L. Patrones de mortalidad en España, 2015. In: Ministerio de Sanidad SSeI, (ed.). <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/PatronesMortalidad2015.pdf> ed. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2018, p. 82.
4. Degano IR, Elosua R and Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013; 66: 472-81.
5. Teixeira R, Goncalves L and Gersh B. Acute myocardial infarction--historical notes. *International journal of cardiology*. 2013; 167: 1825-34.
6. Herrick JB. Landmark article (JAMA 1912). Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. By James B. Herrick. *Jama*. 1983; 250: 1757-65.
7. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1980; 303: 897-902.
8. Khush KK, Rapaport E and Waters D. The history of the coronary care unit. *The Canadian journal of cardiology*. 2005; 21: 1041-5.
9. Schroder R, Biamino G, von Leitner ER, et al. Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1983; 67: 536-48.
10. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet*. 1986; 1: 397-402.
11. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988; 2: 349-60.
12. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *The New England journal of medicine*. 1992; 327: 669-77.
13. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet*. 1986; 2: 57-66.
14. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2004; 350: 1495-504.
15. Steg PG, James S, Harrington RA, 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: 2131-41.
16. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, 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: 723-31.
17. Barge-Caballero E, Vazquez-Rodriguez JM, Estevez-Loureiro R, et al. Primary angioplasty in Northern Galicia: care changes and results following implementation of the PROGALIAM protocol. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012; 65: 341-9.

18. Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, et al. Safety and cost-effectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. PAMI-II Investigators. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998; 31: 967-72.
19. Kornowski R. Multivessel versus culprit-only revascularisation in ST elevation acute myocardial infarction: facts and criticism. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2012; 8: 423-5.
20. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European heart journal*. 2012; 33: 2569-619.
21. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, 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. *Circulation*. 2013; 127: e362-425.
22. Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Alvarez-Garcia N, et al. Prediction of mortality and major cardiac events by exercise echocardiography in patients with normal exercise electrocardiographic testing. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 53: 1981-90.
23. OECD. Health at a Glance 2017: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris: (2017, accessed 15/04/2018).
24. Orozco-Beltran D, Cooper RS, Gil-Guillen V, et al. Trends in mortality from myocardial infarction. A comparative study between Spain and the United States: 1990-2006. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012; 65: 1079-85.
25. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV and Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2010; 362: 2155-65.
26. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *European heart journal*. 2000; 21: 1502-13.
27. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *The New England journal of medicine*. 2007; 356: 2388-98.
28. Sala C, Grau M, Masia R, et al. Trends in Q-wave acute myocardial infarction case fatality from 1978 to 2007 and analysis of the effectiveness of different treatments. *American heart journal*. 2011; 162: 444-50.
29. Barrabes JA, Bardaji A, Jimenez-Candil J, et al. Prognosis and Management of Acute Coronary Syndrome in Spain in 2012: The DIOCLES Study. *Revista espanola de cardiologia*. 2014.
30. Aldama G LM, Santás M, Flores X, Piñón P, Salgado J, Calviño R, Vázquez N, Mesías A, González-Juanatey C, Muñiz J, Vázquez JM. Impacto en la mortalidad tras la implantación de una red de atención al infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Estudio IPHENAMIC. *Revista espanola de cardiologia*. 2019.
31. Davies MJ and Thomas AC. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *British heart journal*. 1985; 53: 363-73.
32. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995; 92: 1355-74.
33. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001; 104: 365-72.
34. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R and Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *The New England journal of medicine*. 1987; 316: 1371-5.

35. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL and Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. The New England journal of medicine.* 1999; 340: 14-22.
36. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV and Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *European heart journal.* 2013; 34: 719-28.
37. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation.* 1994; 90: 2126-46.
38. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology.* 2012; 60: 645-81.
39. Frohlich GM, Meier P, White SK, Yellon DM and Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI. *European heart journal.* 2013; 34: 1714-22.
40. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *The New England journal of medicine.* 2017; 377: 2419-32.
41. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Lancet.* 1994; 343: 311-22.
42. Rutsch W, Scharl M, Mathey D, et al. Percutaneous transluminal coronary recanalization: procedure, results, and acute complications. *American heart journal.* 1981; 102: 1178-81.
43. Keeley EC, Boura JA and Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003; 361: 13-20.
44. Fletcher AP, Alkjaersig N, Smyrniotis FE and Sherry S. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy. *Transactions of the Association of American Physicians.* 1958; 71: 287-96.
45. Chazov EI, Matveeva LS, Mazaev AV, Sargin KE, Sadovskaia GV and Ruda MI. [Intracoronary administration of fibrinolysin in acute myocardial infarct]. *Terapevticheskii arkhiv.* 1976; 48: 8-19.
46. Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, et al. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clinical cardiology.* 1979; 2: 354-63.
47. Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB and Fritz JK. Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine.* 1983; 309: 1477-82.
48. Rovelli F, De Vita C, Feruglio GA, Lotto A, Selvini A and Tognoni G. GISSI trial: early results and late follow-up. Gruppo Italiano per la Sperimentazione della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico. *Journal of the American College of Cardiology.* 1987; 10: 33B-9B.
49. Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. AIMS Trial Study Group. *Lancet.* 1988; 1: 545-9.
50. Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM and Hampton JR. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet.* 1988; 2: 525-30.
51. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet.* 1990; 336: 65-71.
52. In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. The International Study Group. *Lancet.* 1990; 336: 71-5.

53. Anderson JL, Sorensen SG, Moreno FL, et al. Multicenter patency trial of intravenous anistreplase compared with streptokinase in acute myocardial infarction. The TEAM-2 Study Investigators. *Circulation*. 1991; 83: 126-40.
54. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1992; 339: 753-70.
55. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *The New England journal of medicine*. 1993; 329: 673-82.
56. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *The New England journal of medicine*. 1993; 329: 1615-22.
57. Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet*. 1999; 354: 716-22.
58. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001; 358: 605-13.
59. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. EMERAS (Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de America del Sur) Collaborative Group. *Lancet*. 1993; 342: 767-72.
60. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet*. 1993; 342: 759-66.
61. Steinberg JS, Hochman JS, Morgan CD, et al. Effects of thrombolytic therapy administered 6 to 24 hours after myocardial infarction on the signal-averaged ECG. Results of a multicenter randomized trial. LATE Ancillary Study Investigators. *Late Assessment of Thrombolytic Efficacy*. *Circulation*. 1994; 90: 746-52.
62. Boersma E, Maas AC, Deckers JW and Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996; 348: 771-5.
63. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV and Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *Jama*. 2000; 283: 2686-92.
64. Feasibility, safety, and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners: Grampian region early anistreplase trial. GREAT Group. *BMJ*. 1992; 305: 548-53.
65. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. The European Myocardial Infarction Project Group. *The New England journal of medicine*. 1993; 329: 383-9.
66. Gibson CM. Has my patient achieved adequate myocardial reperfusion? *Circulation*. 2003; 108: 504-7.
67. Meijer A, Verheugt FW, Werter CJ, Lie KI, van der Pol JM and van Eenige MJ. Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis: a prospective placebo-controlled angiographic study. Results of the APRICOT Study. *Circulation*. 1993; 87: 1524-30.
68. Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, et al. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *European heart journal*. 2001; 22: 2253-61.
69. Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS, et al. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. *Circulation*. 1997; 95: 2508-16.

70. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. Circulation.* 1995; 92: 2811-8.
71. de Lemos JA and Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *Journal of the American College of Cardiology.* 2001; 38: 1283-94.
72. Sutton AG, Campbell PG, Graham R, et al. A randomized trial of rescue angioplasty versus a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction: the Middlesbrough Early Revascularization to Limit INfarction (MERLIN) trial. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004; 44: 287-96.
73. French JK, Ramanathan K, Stewart JT, Gao W, Theroux P and White HD. A score predicts failure of reperfusion after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. *American heart journal.* 2003; 145: 508-14.
74. de Lemos JA, Morrow DA, Gibson CM, et al. Early noninvasive detection of failed epicardial reperfusion after fibrinolytic therapy. *The American journal of cardiology.* 2001; 88: 353-8.
75. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet.* 1978; 1: 263.
76. Gruntzig AR, Senning A and Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *The New England journal of medicine.* 1979; 301: 61-8.
77. Meyer J, Merx W, Schmitz H, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty immediately after intracoronary streptolysis of transmural myocardial infarction. *Circulation.* 1982; 66: 905-13.
78. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *American heart journal.* 1983; 106: 965-73.
79. Pepine CJ, Prida X, Hill JA, Feldman RL and Conti CR. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *American heart journal.* 1984; 107: 820-2.
80. O'Neill W, Timmis GC, Bourdillon PD, et al. A prospective randomized clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine.* 1986; 314: 812-8.
81. Fung AY, Lai P, Topol EJ, et al. Value of percutaneous transluminal coronary angioplasty after unsuccessful intravenous streptokinase therapy in acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology.* 1986; 58: 686-91.
82. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 364: 1045-53.
83. O'Keefe JH, Jr., Rutherford BD, McConahay DR, et al. Early and late results of coronary angioplasty without antecedent thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology.* 1989; 64: 1221-30.
84. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *The New England journal of medicine.* 1993; 328: 673-9.
85. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspirger MR and Gersh BJ. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. The Mayo Coronary Care Unit and Catheterization Laboratory Groups. *The New England journal of medicine.* 1993; 328: 685-91.
86. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH and Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine.* 1993; 328: 680-4.

87. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *Jama*. 1997; 278: 2093-8.
88. Every NR, Parsons LS, Hlatky M, Martin JS and Weaver WD. A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators. *The New England journal of medicine*. 1996; 335: 1253-60.
89. Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, et al. Comparison of thrombolytic therapy and primary coronary angioplasty with liberal stenting for inferior myocardial infarction with precordial ST-segment depression: immediate and long-term results of a randomized study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998; 32: 1687-94.
90. Garcia E, Elizaga J, Perez-Castellano N, et al. Primary angioplasty versus systemic thrombolysis in anterior myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999; 33: 605-11.
91. Berger AK, Schulman KA, Gersh BJ, et al. Primary coronary angioplasty vs thrombolysis for the management of acute myocardial infarction in elderly patients. *Jama*. 1999; 282: 341-8.
92. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2003; 349: 733-42.
93. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 1997; 96: 748-55.
94. Thrane PG, Kristensen SD, Olesen KKW, et al. 16-year follow-up of the Danish Acute Myocardial Infarction 2 (DANAMI-2) trial: primary percutaneous coronary intervention vs. fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction. *European heart journal*. 2019.
95. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *European heart journal*. 2003; 24: 94-104.
96. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet*. 2002; 360: 825-9.
97. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2013; 368: 1379-87.
98. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *The New England journal of medicine*. 1994; 331: 489-95.
99. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *The New England journal of medicine*. 1999; 341: 1949-56.
100. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation*. 1998; 98: 1597-603.
101. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2002; 346: 957-66.
102. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *The New England journal of medicine*. 2002; 346: 1773-80.
103. Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2006; 355: 1093-104.

104. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *The New England journal of medicine*. 2006; 355: 1105-13.
105. Camenzind E, Steg PG and Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*. 2007; 115: 1440-55; discussion 55.
106. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007; 369: 667-78.
107. Flores-Rios X, Marzosa-Rivas R, Abugattas-de Torres JP, et al. Late thrombosis of paclitaxel-eluting stents: long-term incidence, clinical consequences, and risk factors in a cohort of 604 patients. *American heart journal*. 2008; 155: 648-53.
108. de la Torre-Hernandez JM, Alfonso F, Hernandez F, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio ESpañol sobre TROMbosis de stents FArmacoactivos). *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 51: 986-90.
109. Kalesan B, Pilgrim T, Heinemann K, et al. Comparison of drug-eluting stents with bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *European heart journal*. 2012; 33: 977-87.
110. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *European heart journal*. 2012; 33: 606-13.
111. Sabate M, Cequier A, Iniguez A, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380: 1482-90.
112. Stone GW, Parise H, Witzenbichler B, et al. Selection criteria for drug-eluting versus bare-metal stents and the impact of routine angiographic follow-up: 2-year insights from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 56: 1597-604.
113. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379: 1393-402.
114. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet*. 2008; 371: 1915-20.
115. Inaba Y, Chen JA, Mehta N and Bergmann SR. Impact of single or multicentre study design on the results of trials examining the efficacy of adjunctive devices to prevent distal embolisation during acute myocardial infarction. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2009; 5: 375-83.
116. Kumbhani DJ, Bavry AA, Desai MY, Bangalore S and Bhatt DL. Role of aspiration and mechanical thrombectomy in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty: an updated meta-analysis of randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 62: 1409-18.
117. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2013; 369: 1587-97.
118. Lagerqvist B, Frobert O, Olivecrona GK, et al. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2014; 371: 1111-20.
119. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *The New England journal of medicine*. 2015; 372: 1389-98.

120. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *The New England journal of medicine*. 1998; 339: 1665-71.
121. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P and Gershlick AH. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*. 2000; 102: 624-9.
122. Taniuchi M, Kurz HI and Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation*. 2001; 104: 539-43.
123. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *The New England journal of medicine*. 1994; 330: 956-61.
124. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2001; 344: 1895-903.
125. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet*. 2006; 367: 569-78.
126. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2008; 358: 2205-17.
127. Gurbel PA and Bliden KP. Durability of platelet inhibition by clopidogrel. *The American journal of cardiology*. 2003; 91: 1123-5.
128. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL and O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003; 107: 2908-13.
129. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL and Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 45: 246-51.
130. Bhatt DL. Prasugrel in clinical practice. *The New England journal of medicine*. 2009; 361: 940-2.
131. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2007; 357: 2001-15.
132. Schomig A. Ticagrelor--is there need for a new player in the antiplatelet-therapy field? *The New England journal of medicine*. 2009; 361: 1108-11.
133. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2009; 361: 1045-57.
134. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, et al. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation*. 2016; 134: 1603-12.
135. Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine*. 2019; 381: 1524-34.
136. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation*. 1994; 90: 2280-4.
137. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2005; 353: 2758-68.
138. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 49: 422-30.

139. Collet JP, Montalescot G, Le May M, Borentain M and Gershlick A. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 48: 1326-35.
140. Scheller B, Hennen B, Hammer B, et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 42: 634-41.
141. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2009; 360: 2705-18.
142. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, 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: 559-68.
143. Armstrong PW. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *European heart journal*. 2006; 27: 1530-8.
144. Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H and Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction). *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 55: 102-10.
145. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 46: 417-24.
146. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F and Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *European heart journal*. 2000; 21: 823-31.
147. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *European heart journal*. 2010; 31: 2156-69.
148. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2006; 355: 2395-407.
149. Menon V, Pearte CA, Buller CE, et al. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *European heart journal*. 2009; 30: 183-91.
150. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, 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: 2865-72.
151. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D and Schomig A. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *Jama*. 2009; 301: 487-8.
152. Knot J, Widimsky P, Wijns W, et al. How to set up an effective national primary angioplasty network: lessons learned from five European countries. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2009; 5: 299, 301-9.
153. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *European heart journal*. 2014; 35: 1957-70.
154. Cid Alvarez AB, Rodriguez Leor O, Moreno R and Perez de Prado A. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 27th Official Report of the Spanish Society

- of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2017). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018; 71: 1036-46.
155. Iñiguez A V, N, Amaro A, Calvo F, Castro.-Beiras A, Gonzalez-Juanatey JR, López F, Chayán L, Puente J, Varela-Portas J, Gómez-Fernández JR. Descripción y resultados preliminares del programa Gallego de atención del Infarto Agudo de Miocardio con elevación del segmento ST (PROGALIAM). . In: *miocardio APReeiad*, (ed.). Madrid: Raul Moreno Gomez, 2007, p. 257-72.
156. Estevez-Loureiro R, Calvino-Santos R, Vazquez-Rodriguez JM, et al. Direct transfer of ST-elevation myocardial infarction patients for primary percutaneous coronary intervention from short and long transfer distances decreases temporal delays and improves short-term prognosis: the PROGALIAM Registry. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2010; 6: 343-9.
157. Estevez-Loureiro R, Calvino-Santos R, Vazquez JM, et al. Safety and feasibility of returning patients early to their originating centers after transfer for primary percutaneous coronary intervention. *Revista española de cardiología*. 2009; 62: 1356-64.
158. Shahzad A, Kemp I, Mars C, et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014.
159. Vineberg AM. Development of an anastomosis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery. *Canadian Medical Association journal*. 1946; 55: 117-9.
160. Sones FM, Jr. and Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Modern concepts of cardiovascular disease*. 1962; 31: 735-8.
161. Favaloro RG. Double internal mammary artery implants: operative technique. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1968; 55: 457-65.
162. Garrett HE, Dennis EW and DeBakey ME. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft. Seven-year follow-up. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1973; 223: 792-4.
163. Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *The Annals of thoracic surgery*. 1968; 5: 334-9.
164. Detre K, Murphy ML and Hultgren H. Effect of coronary bypass surgery on longevity in high and low risk patients. Report from the V.A. Cooperative Coronary Surgery Study. *Lancet*. 1977; 2: 1243-5.
165. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. *The New England journal of medicine*. 1984; 311: 1333-9.
166. Coronary-artery bypass surgery in stable angina pectoris: Survival at two years. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet*. 1979; 1: 889-93.
167. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet*. 1982; 2: 1173-80.
168. National Heart, Lung, and Blood Institute Coronary Artery Surgery Study. A multicenter comparison of the effects of randomized medical and surgical treatment of mildly symptomatic patients with coronary artery disease, and a registry of consecutive patients undergoing coronary angiography. *Circulation*. 1981; 63: 11-81.
169. Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. *The New England journal of medicine*. 1984; 310: 750-8.
170. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994; 344: 563-70.
171. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal*. 2019; 40: 87-165.

172. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2011; 364: 1607-16.
173. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *The New England journal of medicine*. 2009; 360: 1705-17.
174. Suma H and Anyanwu AC. Current status of surgical ventricular restoration for ischemic cardiomyopathy. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 2012; 24: 294-301.
175. Head SJ, Kieser TM, Falk V, Huysmans HA and Kappetein AP. Coronary artery bypass grafting: Part 1--the evolution over the first 50 years. *European heart journal*. 2013; 34: 2862-72.
176. Puel J, Joffre F, Rousseau H, et al. [Self-expanding coronary endoprosthesis in the prevention of restenosis following transluminal angioplasty. Preliminary clinical study]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 1987; 80: 1311-2.
177. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F and Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *The New England journal of medicine*. 1987; 316: 701-6.
178. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet*. 1993; 341: 573-80.
179. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation). CABRI Trial Participants. *Lancet*. 1995; 346: 1179-84.
180. King SB, 3rd, Lembo NJ, Weintraub WS, et al. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *The New England journal of medicine*. 1994; 331: 1044-50.
181. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J and Bleifeld W. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *The New England journal of medicine*. 1994; 331: 1037-43.
182. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995; 26: 1600-5.
183. Rodriguez A, Bouillon F, Perez-Balino N, Paviotti C, Liprandi MI and Palacios IF. Argentine randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in multivessel disease (ERACI): in-hospital results and 1-year follow-up. ERACI Group. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993; 22: 1060-7.
184. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, et al. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet*. 1995; 346: 1184-9.
185. Henderson RA, Pocock SJ, Sharp SJ, et al. Long-term results of RITA-1 trial: clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronary-artery bypass grafting. *Randomised Intervention Treatment of Angina*. *Lancet*. 1998; 352: 1419-25.
186. King SB, 3rd, Kosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ and Weintraub WS. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *Journal of the American College of Cardiology*. 2000; 35: 1116-21.
187. Rodriguez A, Mele E, Peyregne E, et al. Three-year follow-up of the Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease (ERACI). *Journal of the American College of Cardiology*. 1996; 27: 1178-84.
188. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*. 2009; 373: 1190-7.
189. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *The New England journal of medicine*. 1996; 335: 217-25.

190. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 49: 1600-6.
191. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *The New England journal of medicine*. 1994; 331: 496-501.
192. Betriu A, Masotti M, Serra A, et al. Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START): a four-year follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999; 34: 1498-506.
193. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation*. 1995; 91: 1676-88.
194. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, et al. Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty with Stenting versus Coronary Bypass Surgery in patients with Multiple-Vessel Disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. ERACI II Investigators. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001; 37: 51-8.
195. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multicenter, randomized trial. Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). *Journal of the American College of Cardiology*. 2001; 38: 143-9.
196. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *The New England journal of medicine*. 2001; 344: 1117-24.
197. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 965-70.
198. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 43: 1743-51.
199. Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 46: 575-81.
200. Booth J, Clayton T, Pepper J, et al. Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS). *Circulation*. 2008; 118: 381-8.
201. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN and Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 41: 1293-304.
202. Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM, et al. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Annals of internal medicine*. 2007; 147: 703-16.
203. Daemen J, Boersma E, Flather M, et al. Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis with 5-year patient-level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II, and SoS trials. *Circulation*. 2008; 118: 1146-54.

204. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *The New England journal of medicine*. 2003; 349: 1315-23.
205. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*. 2003; 362: 1093-9.
206. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 43: 1110-5.
207. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*. 2003; 107: 38-42.
208. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2004; 350: 221-31.
209. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation*. 2003; 108: 788-94.
210. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *Jama*. 2005; 294: 1215-23.
211. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, et al. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation*. 2005; 112: 3306-13.
212. Camenzind E SG, Wijns W. . Safety of drug-eluting stents: a meta-analysis of 1st generation DES programs. In: *Cardiology ESo*, (ed.). *European Society of Cardiology 2006 Hot Line session*. Barcelona2006.
213. Nordmann AJ, Briel M and Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *European heart journal*. 2006; 27: 2784-814.
214. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 48: 2584-91.
215. McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004; 364: 1519-21.
216. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 52: 1134-40.
217. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T and Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *The New England journal of medicine*. 2007; 356: 1009-19.
218. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R and Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *The New England journal of medicine*. 2007; 356: 1020-9.
219. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *The New England journal of medicine*. 2007; 356: 998-1008.
220. Laskey WK, Yancy CW and Maisel WH. Thrombosis in coronary drug-eluting stents: report from the meeting of the Circulatory System Medical Devices Advisory Panel of the Food and Drug Administration Center for Devices and Radiologic Health, December 7-8, 2006. *Circulation*. 2007; 115: 2352-7.

221. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*. 2010; 375: 201-9.
222. Stone GW, Rizvi A, Newman W, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2010; 362: 1663-74.
223. Serruys PW, Silber S, Garg S, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *The New England journal of medicine*. 2010; 363: 136-46.
224. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2009; 360: 961-72.
225. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *The New England journal of medicine*. 2012; 367: 2375-84.
226. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, 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). *European heart journal*. 2014; 35: 2541-619.
227. Makikallio T, Holm NR, Lindsay M, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016; 388: 2743-52.
228. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *The New England journal of medicine*. 2016; 375: 2223-35.
229. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *The New England journal of medicine*. 1999; 341: 625-34.
230. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T and Camici PG. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *The New England journal of medicine*. 1994; 330: 1782-8.
231. Nesto RW and Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *The American journal of cardiology*. 1987; 59: 23C-30C.
232. Kaandorp TA, Lamb HJ, Bax JJ, van der Wall EE and de Roos A. Magnetic resonance imaging of coronary arteries, the ischemic cascade, and myocardial infarction. *American heart journal*. 2005; 149: 200-8.
233. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 128: 873-934.
234. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM and Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *Jama*. 1998; 280: 913-20.
235. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *Circulation*. 2009; 119: e561-87.
236. Bairey CN, Rozanski A and Berman DS. Exercise echocardiography: ready or not? *Journal of the American College of Cardiology*. 1988; 11: 1355-8.
237. Varga A, Garcia MA and Picano E. Safety of stress echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). *The American journal of cardiology*. 2006; 98: 541-3.

238. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement--Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *European heart journal*. 2009; 30: 278-89.
239. Peteiro J, Alonso AM, Florenciano R, et al. [Agreement between centers on the interpretation of exercise echocardiography]. *Revista española de cardiología*. 2006; 59: 33-40.
240. Peteiro J, Monserrat L, Perez R, Vazquez E, Vazquez JM and Castro-Beiras A. Accuracy of peak treadmill exercise echocardiography to detect multivessel coronary artery disease: comparison with post-exercise echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2003; 4: 182-90.
241. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA and Sawada SG. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2007; 20: 1021-41.
242. Little WC, Reeves RC, Arciniegas J, Katholi RE and Rogers EW. Mechanism of abnormal interventricular septal motion during delayed left ventricular activation. *Circulation*. 1982; 65: 1486-91.
243. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *The New England journal of medicine*. 1996; 334: 1703-8.
244. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation*. 1994; 89: 1013-22.
245. Peteiro J, Monserrat L, Pineiro M, et al. Comparison of exercise echocardiography and the Duke treadmill score for risk stratification in patients with known or suspected coronary artery disease and normal resting electrocardiogram. *American heart journal*. 2006; 151: 1324 e1-10.
246. Marwick TH, Case C, Sawada S, et al. Prediction of mortality using dobutamine echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001; 37: 754-60.
247. Marwick TH. Current status of non-invasive techniques for the diagnosis of myocardial ischemia. *Acta clinica Belgica*. 1992; 47: 1-5.
248. Picano E, Vano E, Rehani MM, et al. The appropriate and justified use of medical radiation in cardiovascular imaging: a position document of the ESC Associations of Cardiovascular Imaging, Percutaneous Cardiovascular Interventions and Electrophysiology. *European heart journal*. 2014; 35: 665-72.
249. Hoffmann R, Marwick TH, Poldermans D, et al. Refinements in stress echocardiographic techniques improve inter-institutional agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *European heart journal*. 2002; 23: 821-9.
250. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 57: 1126-66.
251. Alderman EL, Bourassa MG, Cohen LS, et al. Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized Coronary Artery Surgery Study. *Circulation*. 1990; 82: 1629-46.
252. Muller DW, Topol EJ, Ellis SG, Sigmon KN, Lee K and Califf RM. Multivessel coronary artery disease: a key predictor of short-term prognosis after reperfusion therapy for acute

- myocardial infarction. *Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. American heart journal.* 1991; 121: 1042-9.
253. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, et al. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *European heart journal.* 2007; 28: 1709-16.
254. Moreno R, Garcia E, Elizaga J, et al. [Results of primary angioplasty in patients with multivessel disease]. *Revista española de cardiología.* 1998; 51: 547-55.
255. Kern MJ. "Conversation in cardiology": where do we stand on managing the non-culprit stenosis in the STEMI patient? *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2012; 79: 685-90.
256. Rodrigo Estevez-Loureiro AR-V, Jorge Salgado-Fernandez, Eduardo Barge-Caballero, Ramon Calviño-Santos, Jose Vazquez-Rodriguez, Guillermo Aldama-Lopez, Pablo Piñon-Esteban, Nicolas Vazquez-Gonzalez, Alfonso Castro-Beiras. Effect of Multivessel Revascularization during Primary Percutaneous Coronary Intervention on Outcomes of Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *The American journal of cardiology.* 2010; 105 1A-2A.
257. Di Mario C, Mara S, Flavio A, et al. Single vs multivessel treatment during primary angioplasty: results of the multicentre randomised HEpacoat for cuLPrit or multivessel stenting for Acute Myocardial Infarction (HELP AMI) Study. *International journal of cardiovascular interventions.* 2004; 6: 128-33.
258. Politi L, Sgura F, Rossi R, et al. A randomised trial of target-vessel versus multi-vessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during long-term follow-up. *Heart.* 2010; 96: 662-7.
259. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, 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. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013; 61: e78-140.
260. Roe MT, Cura FA, Joski PS, et al. Initial experience with multivessel percutaneous coronary intervention during mechanical reperfusion for acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology.* 2001; 88: 170-3, A6.
261. Corpus RA, House JA, Marso SP, et al. Multivessel percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease and acute myocardial infarction. *American heart journal.* 2004; 148: 493-500.
262. Chen LY, Lennon RJ, Grantham JA, et al. In-hospital and long-term outcomes of multivessel percutaneous coronary revascularization after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology.* 2005; 95: 349-54.
263. Kalarus Z, Lenarczyk R, Kowalczyk J, et al. Importance of complete revascularization in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *American heart journal.* 2007; 153: 304-12.
264. Varani E, Balducelli M, Aquilina M, et al. Single or multivessel percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction patients. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2008; 72: 927-33.
265. Qarawani D, Nahir M, Abboud M, Hazanov Y and Hasin Y. Culprit only versus complete coronary revascularization during primary PCI. *International journal of cardiology.* 2008; 123: 288-92.
266. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS and Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *The American journal of cardiology.* 2009; 104: 507-13.

267. Toma M, Buller CE, Westerhout CM, et al. Non-culprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *European heart journal*. 2010; 31: 1701-7.
268. Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, Zasada W, Dubiel JS and Dudek D. Impact of multivessel coronary artery disease and noninfarct-related artery revascularization on outcome of patients with ST-elevation myocardial infarction transferred for primary percutaneous coronary intervention (from the EUROTRANSFER Registry). *The American journal of cardiology*. 2010; 106: 342-7.
269. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, et al. Culprit vessel percutaneous coronary intervention versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease. *JACC Cardiovascular interventions*. 2010; 3: 22-31.
270. Navarese EP, De Servi S, Buffon A, Suryapranata H and De Luca G. Clinical impact of simultaneous complete revascularization vs. culprit only primary angioplasty in patients with st-elevation myocardial infarction and multivessel disease: a meta-analysis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2011; 31: 217-25.
271. Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR, Jr., et al. Culprit vessel only versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 58: 692-703.
272. Bangalore S, Kumar S, Poddar KL, Ramasamy S, Rha SW and Faxon DP. Meta-analysis of multivessel coronary artery revascularization versus culprit-only revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease. *The American journal of cardiology*. 2011; 107: 1300-10.
273. Sethi A, Bahekar A, Bhuriya R, Singh S, Ahmed A and Khosla S. Complete versus culprit only revascularization in acute ST elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2011; 77: 163-70.
274. Khattab AA, Abdel-Wahab M, Rother C, et al. Multi-vessel stenting during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. A single-center experience. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2008; 97: 32-8.
275. Mohamad T, Bernal JM, Kondur A, et al. Coronary revascularization strategy for ST elevation myocardial infarction with multivessel disease: experience and results at 1-year follow-up. *American journal of therapeutics*. 2011; 18: 92-100.
276. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, et al. Prognostic impact of staged versus "one-time" multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 58: 704-11.
277. Jensen LO, Thayssen P, Farkas DK, et al. Culprit only or multivessel percutaneous coronary interventions in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2012; 8: 456-64.
278. Peteiro J, Garrido I, Monserrat L, Aldama G, Calvino R and Castro-Beiras A. Comparison of peak and postexercise treadmill echocardiography with the use of continuous harmonic imaging acquisition. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2004; 17: 1044-9.
279. Bourdillon PD, Broderick TM, Sawada SG, et al. Regional wall motion index for infarct and noninfarct regions after reperfusion in acute myocardial infarction: comparison with global wall motion index. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 1989; 2: 398-407.
280. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *American Society of Echocardiography*

- Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 1989; 2: 358-67.
281. Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, et al. Standardized guidelines for the interpretation of dobutamine echocardiography reduce interinstitutional variance in interpretation. *The American journal of cardiology*. 1998; 82: 1520-4.
282. Roger VL, Pellikka PA, Oh JK, Bailey KR and Tajik AJ. Identification of multivessel coronary artery disease by exercise echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994; 24: 109-14.
283. Quinones MA, Verani MS, Haichin RM, Mahmarian JJ, Suarez J and Zoghbi WA. Exercise echocardiography versus 201Tl single-photon emission computed tomography in evaluation of coronary artery disease. Analysis of 292 patients. *Circulation*. 1992; 85: 1026-31.
284. Ryan T, Vasey CG, Presti CF, O'Donnell JA, Feigenbaum H and Armstrong WF. Exercise echocardiography: detection of coronary artery disease in patients with normal left ventricular wall motion at rest. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988; 11: 993-9.
285. Stamm RB, Carabello BA, Mayers DL and Martin RP. Two-dimensional echocardiographic measurement of left ventricular ejection fraction: prospective analysis of what constitutes an adequate determination. *American heart journal*. 1982; 104: 136-44.
286. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002; 106: 1883-92.
287. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2013; 34: 2949-3003.
288. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2013; 369: 1115-23.
289. Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386: 665-71.
290. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015; 65: 963-72.
291. Mehran R, Aymong ED, Ashby DT, et al. Safety of an aspirin-alone regimen after intracoronary stenting with a heparin-coated stent: final results of the HOPE (HEPACOAT and an Antithrombotic Regimen of Aspirin Alone) study. *Circulation*. 2003; 108: 1078-83.
292. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, et al. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *The New England journal of medicine*. 2019; 381: 1411-21.
293. McCann GP, Khan JN, Greenwood JP, et al. Complete Versus Lesion-Only Primary PCI: The Randomized Cardiovascular MR CvLPRIT Substudy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015; 66: 2713-24.
294. Khan JN, Nazir SA, Greenwood JP, et al. Infarct size following complete revascularization in patients presenting with STEMI: a comparison of immediate and staged in-hospital non-infarct related artery PCI subgroups in the CvLPRIT study. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016; 18: 85.
295. Kelion AD, Pakkal MV, Chowdhury FU, et al. Ischemia and Infarction in STEMI Patients With Multivessel Disease: Insights From the CvLPRIT Nuclear Substudy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016; 67: 2698-9.

296. Gershlick AH, Banning AS, Parker E, et al. Long-Term Follow-Up of Complete Versus Lesion-Only Revascularization in STEMI and Multivessel Disease: The CvLPRIT Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; 74: 3083-94.
297. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2014; 371: 1208-17.
298. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, et al. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovascular interventions*. 2010; 3: 1274-81.
299. Kyhl K, Ahtarovski KA, Nepper-Christensen L, et al. Complete Revascularization Versus Culprit Lesion Only in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease: A DANAMI-3-PRIMULTI Cardiac Magnetic Resonance Substudy. *JACC Cardiovascular interventions*. 2019; 12: 721-30.
300. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, et al. Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *The New England journal of medicine*. 2017; 376: 1234-44.
301. Villablanca PA, Briceno DF, Massera D, et al. Culprit-lesion only versus complete multivessel percutaneous intervention in ST-elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *International journal of cardiology*. 2016; 220: 251-9.
302. Bainey KR, Welsh RC, Toklu B and Bangalore S. Complete vs Culprit-Only Percutaneous Coronary Intervention in STEMI With Multivessel Disease: A Meta-analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Trials. *The Canadian journal of cardiology*. 2016; 32: 1542-51.
303. Tarantini G, D'Amico G, Brener SJ, et al. Survival After Varying Revascularization Strategies in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Coronary Artery Disease: A Pairwise and Network Meta-Analysis. *JACC Cardiovascular interventions*. 2016; 9: 1765-76.
304. Elgendy IY, Mahmoud AN, Kumbhani DJ, Bhatt DL and Bavry AA. Complete or Culprit-Only Revascularization for Patients With Multivessel Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC Cardiovascular interventions*. 2017; 10: 315-24.
305. Wood DA, Cairns JA, Wang J, et al. Timing of Staged Nonculprit Artery Revascularization in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: COMPLETE Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; 74: 2713-23.
306. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2016; 133: 1135-47.
307. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017; 70: 1082.
308. Calvino-Santos R, Estevez-Loureiro R, Peteiro-Vazquez J, et al. Angiographically Guided Complete Revascularization Versus Selective Stress Echocardiography-Guided Revascularization in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease: The CROSS-AMI Randomized Clinical Trial. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2019; 12: e007924.
309. Parikh MA, Soverow J, Leon MB, et al. Outcomes of stenting extra-small (≤ 2.25 mm) vessels using the Resolute zotarolimus-eluting stent (R-ZES). *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2016; 12: 1215-21.

310. Bonaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *The New England journal of medicine*. 2016; 375: 1242-52.
311. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation*. 2001; 103: 2928-34.
312. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *The New England journal of medicine*. 2009; 360: 213-24.
313. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2012; 367: 991-1001.
314. Cuculi F, De Maria GL, Meier P, et al. Impact of microvascular obstruction on the assessment of coronary flow reserve, index of microcirculatory resistance, and fractional flow reserve after ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 64: 1894-904.
315. Hakeem A, Edupuganti MM, Almomani A, et al. Long-Term Prognosis of Deferred Acute Coronary Syndrome Lesions Based on Nonischemic Fractional Flow Reserve. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016; 68: 1181-91.
316. Gotberg M, Cook CM, Sen S, Nijjer S, Escaned J and Davies JE. The Evolving Future of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 70: 1379-402.
317. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *The New England journal of medicine*. 2017; 376: 1813-23.
318. Davies JE, Sen S and Escaned J. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve. *The New England journal of medicine*. 2017; 377: 1597-8.
319. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, et al. Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease. *The New England journal of medicine*. 2019; 380: 2418-28.

11 ANEXO A

Cuaderno de recogida de datos

Código de protocolo: *CROSS-AMI*

Complete Revascularization Or stress echo in patients with multivessel disease and ST-segment elevation Acute Myocardial Infarction (CROSS-AMI)

Revascularización completa vs. Guiada por ecografía de esfuerzo en pacientes con IAMEST y enfermedad multivaso sometidos a angioplastia primaria.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Infarto agudo de miocardio con elevación ST ó BRI en ECG y presentación en las primeras 48 horas	Sí	No <input type="checkbox"/>
Pacientes con IAMEST candidatos a angioplastia de rescate	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Pacientes con coronariografía en <24h tras lisis efectiva	Sí	No <input type="checkbox"/>
Enfermedad en otra arteria distinta a la ARI ≥ 70%	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Consentimiento informado firmado	Sí	No <input type="checkbox"/>

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes en shock cardiogénico	Sí	No <input type="checkbox"/>
Pacientes con cirugía coronaria previa	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Pacientes con intervencionismo coronario en el último mes	Sí	No <input type="checkbox"/>
Pacientes con enfermedad significativa de TCI	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Pacientes con lesiones en vasos < 2mm	Sí	No <input type="checkbox"/>
Pacientes con lesiones en una rama de escaso desarrollo	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Pacientes anatomía inapropiada para ICP	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

Datos demográficos

Fecha de Nacimiento: ___/___/___ (dd/mm/aaaa)

Fecha de procedimiento: ___/___/___ (dd/mm/aaaa)

Sexo: Varón Mujer

Rama asignada:

INSERTAR NÚMERO DE RANDOMIZACIÓN PARA REVASCULARIZACIÓN COMPLETA O ECO ESTRÉS:

Código de protocolo: **CROSS-AMI****Datos Clínicos**

Talla: _____(cm) Peso: _____(Kg)

Factores de riesgo coronario: Hipertensión arterial Hiperglicemia DiabetesSi diabetes: ID no ID **Hábito tabáquico:**Sí No Exfum. Antecedentes tsmi ares**Antecedentes de cardiopatía isquémica:** SI / NO Infarto agudo de miocardio Angina inestable reciente (30 d.) Hospitalización por AI**Arteriosclerosis:** SI / NO Enfermedad vascular periférica Cirugía vascular previa**Otras patologías:** SI / NO Insuficiencia renal EPOC Otras: _____**Tratamiento antes de acudir a urgencias**

(previo al inicio de síntomas de IAM, incluso estando ingresado)

 Aspirina Clopidogrel Sintrón HBPV HNF (Dosis HNF _____) Ticlopidina Trifasa ARA-II IECA Calcioantagonistas Beta-bloqueantes Antiarrítmicos Digoxina Diurético Otros hipotensores Nitros (votd/sl) Insulina ADO Estatinas Otros hipolipemiantes**Tratamiento antes de iniciar el cateterismo**

(desde el inicio de los síntomas hasta iniciar la punción arterial)

 Aspirina Clopidogrel Sintrón HBPV HNF Ticlopidina Trifasa Aciciximab Tirofibr Fibrinólisis - TNK - rtPA - SK Cócto vasodilatador Morfina ARA-II IECA Calcioantagonistas Beta-bloqueante Otros hipotensores Antiarrítmicos - Lidocaina - Amiodarona - Atropina Digoxina Diurético Nitros (votd/sl) Nitroglicerina IV Amino Adenosina Estatinas Otros hipolipemiantes Insulina ADO

Código de protocolo: CROSS-AMI

DATOS DEL CATETERISMO I

Número cateterismo: _____ Fecha cateterismo: ____/____/____
(dd/mm/aaaa)

Localización del IAM: Anterior Inferior Lateral Posterior VD Indeterminado

Killip al inicio: I II III IV
 TA al inicio: ____/____ (mmHg) FC al inicio: ____ (lpm)

Dolor torácico al iniciar el procedimiento: Sí No

Vía inicial:
 Radial dcha Radial izda Femoral dcha Femoral izda

Cross-over: Sí No

Vía final:
 Radial dcha Radial izda Femoral dcha Femoral izda

Causa del fracaso (vía):
 Fallo de punción Imposibilidad de canular los ostium coronarios
 Fallo canulación (no se consigue insertar el introductor) Fallo soporte catéter guía Necesidad de mayor French que no tolera la arteria
 Fallo avance guía Espasmo Perforación/disección Variedades anatómicas
 - OTROS: _____

Causa del fracaso (no relacionado con la vía):
 Imposibilidad de canular los ostium coronarios Fracaso avance catéter balón
 Fallo soporte catéter guía Fracaso avance stent
 Fracaso avance guía IC OTROS: _____

Tiempos

Hora (0-24 hs: min); Fecha (dd/mm/aaaa)

Hora de comienzo dolor:	____:____ (____/____/____)
Hora de llegada 1° Hospital:	____:____ (____/____/____)
Hora de Fibrinolíticos:	____:____ (____/____/____)
Hora de aviso hemodinámica:	____:____ (____/____/____)
Hora de Abciximab:	____:____ (____/____/____)
Hora de Sala preparada:	____:____ (____/____/____)
Hora de paciente en sala:	____:____ (____/____/____)
Hora de anestesia local:	____:____ (____/____/____)
Hora de canulación vía inicial:	____:____ (____/____/____)
Hora de canulación vía final:	____:____ (____/____/____)
Hora de finalización diagnóstico:	____:____ (____/____/____)
Hora de 1er inflado balón:	____:____ (____/____/____)
Hora de TIMI-III ARI:	____:____ (____/____/____)
Hora de Final procedimiento:	____:____ (____/____/____)
Hora de Final compresión:	____:____ (____/____/____)

Código de protocolo: CROSS-AMI**Resultado del intervencionismo en cada lesión I (2):**

Localización de la lesión:

Estenosis pre: _____% TIMI pre: _____

Culpable: SI No ARI Lesión tratada: SI No

Estenosis post: _____% TIMI post: _____

TIMI frame count post: _____

Uso de catéter de tromboaspiración: SI No Dispositivo final utilizado: Stent Balón DES
 Predilatación Directo Post-dilataciónÉxito angiográfico: SI No Subóptimo No Reflow: SI No Tratamiento: _____

Calibre del dispositivo final utilizado (mm.): _____

Nº total de stents implantados: _____

Longitud total de stent/s implantado/s (mm): _____

Observaciones: _____

Resultado del intervencionismo en cada lesión I (3):

Localización de la lesión:

Estenosis pre: _____% TIMI pre: _____

Culpable: SI No ARI Lesión tratada: SI No

Estenosis post: _____% TIMI post: _____

TIMI frame count post: _____

Uso de catéter de tromboaspiración: SI No Dispositivo final utilizado: Stent Balón DES
 Predilatación Directo Post-dilataciónÉxito angiográfico: SI No Subóptimo No Reflow: SI No Tratamiento: _____

Calibre del dispositivo final utilizado (mm.): _____

Nº total de stents implantados: _____

Longitud total de stent/s implantado/s (mm): _____

Observaciones: _____

Resultado del intervencionismo en cada lesión I (4):

Localización de la lesión:

Estenosis pre: _____% TIMI pre: _____

Culpable: SI No ARI Lesión tratada: SI No

Estenosis post: _____% TIMI post: _____

TIMI frame count post: _____

Uso de catéter de tromboaspiración: SI No Dispositivo final utilizado: Stent Balón DES
 Predilatación Directo Post-dilataciónÉxito angiográfico: SI No Subóptimo No Reflow: SI No Tratamiento: _____

Calibre del dispositivo final utilizado (mm.): _____

Nº total de stents implantados: _____

Longitud total de stent/s implantado/s (mm): _____

Observaciones: _____

Código de protocolo: CROSS-AMI

Resultado del intervencionismo en cada lesión I (5):

Localización de la lesión:

Estenosis pre: _____% TIMI pre: _____

Culpa: SI No ARI L

Lesión tratada: SI No

Estenosis post: _____% TIMI post: _____

TIMI frame count post: _____

Uso de catéter de tromboaspiración: SI No

Dispositivo final utilizado: Stent Balón DES Precatización Directo Post-dilatación

Éxito angiográfico: SI No Subóptimo

No Reflow: SI No Tratamiento: _____

Calibre del dispositivo final utilizado (mm.): _____

Nº total de stents implantados: _____

Longitud total de stent/s implantado/s (mm): _____

Observaciones: _____

ÉXITO GLOBAL DEL PROCEDIMIENTO I: SI No Subóptimo

Tratamiento durante el cateterismo I

(desde la llegada a la sala hasta abandonar la misma)

- | | | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Aspirina | <input type="checkbox"/> ARA-II | <input type="checkbox"/> Otros hipotensores |
| <input type="checkbox"/> Clopidogrel | <input type="checkbox"/> IECA | <input type="checkbox"/> Nitros (word/fat) |
| <input type="checkbox"/> Nitro | <input type="checkbox"/> Calcioantagonistas | <input type="checkbox"/> Insulina |
| <input type="checkbox"/> HBP | <input type="checkbox"/> Beta-bloqueantes | <input type="checkbox"/> ADO |
| <input type="checkbox"/> HNF (Dosis _____ UI) | <input type="checkbox"/> Antiarrítmicos | <input type="checkbox"/> Estatinas |
| <input type="checkbox"/> Ticlopidina | <input type="checkbox"/> Digoxina | Otros hipolipemiantes |
| <input type="checkbox"/> Trifasa | <input type="checkbox"/> Diurético | |

Otros procedimientos realizados:

Irradiante MP Vía: _____ Ventilación mecánica: SI NO

Inserción ABP Vía: _____ Masaje cardíaco: SI NO

Procedimiento de cierre arterial (radial):

Retirada precoz (en sala): SI No

Rodete y vendaje en asa: SI No

Otros dispositivos comerciales de oclusión radial: SI No

Hematoma al abandonar la sala: SI No

Procedimiento de cierre arterial (femoral):

Retirada precoz (en sala): SI No

Punción Femoral: Común Superficial _____ Profunda _____

Cierre Perclose: Éxito _____ Fallido _____ No intentado _____

Cierre AngioSeal: Éxito _____ Fallido _____ No intentado _____

Cierre Star-Close: Éxito _____ Fallido _____ No intentado _____

Parche hemostático: Éxito _____ Fallido _____ No intentado _____

Hematoma al abandonar la sala: SI No

Código de protocolo: **CROSS-AMI**

Material empleado en el procedimiento I (n):

(n = especificar número de unidades empleadas)

Introdutores: _____
 Guía 0,035": _____
 Cat. Diagnósticos: _____
 Cat Guía: _____
 Guías IC: _____
 Cat Balón: _____
 Stents convencionales: _____
 Stents liberadores de fármacos: _____
 Ineflador: _____
 Perclose: _____
 Parche hemostático: _____
 ANgioSeal: _____
 Star-Close: _____

Catéter de tromboaspiración: _____ Obtención de material: Sí No

Otros materiales (BIACP, Rescue, dispositivo de protección embólica,...): _____

Catéter diagnóstico final (coronaria derecha): _____
 Catéter diagnóstico final (coronaria izquierda): _____
 Catéter Guía final (coronaria derecha): _____
 Catéter Guía final (coronaria izquierda): _____
 Guía IC final (ARI): _____

ECG postprocedimiento

Resolución del segmento ST >50%: Sí No

Resolución del segmento ST >70%: Sí No

Datos del ecocardiograma de estrés

Clinica:

negativa positiva precoz positiva intermedia
 positiva máxima positiva recuperación no concluyente

Motivo de interrupción: _____

ECG: negativa descenso ST ascenso ST

Resultado ecocardiograma de stress:

negativa isquemia DA isquemia CD isquemia CX
 necrosis DA necrosis CD necrosis CX no concluyente

Número segmentos isquémicos: _____

FC basal _____ FC máxima _____ % de FC _____ FC isquemia _____
 TA basal: ____ / ____ TA pico: ____ / ____ Comportamiento de TA _____
 FEVI basal: _____ FEVI pico: _____
 IMS basal: _____ IMS pico: _____
 METS: _____ Duración esfuerzo: _____
 Dobutamina: Sí No Dosis máxima: _____ (γ)
 Efectos adversos Db: Sí No

Código de protocolo: CROSS-AMI

Segundo procedimiento

Número de cateterismo: _____ Fecha cateterismo: ___ / ___ / ___
(dd/mm/aaaa)
 Nº de vasos enfermos: _____ Nº estenosis significativas: _____
 Número de vasos tratados: _____ Número de lesiones tratadas: _____
 (en este procedimiento) (en este procedimiento)

Resultado del intervencionismo en cada lesión II (1):

Localización de la lesión:
 Estenosis pre: _____ % TIMI pre: _____
 Lesión tratada: Sí No
 Estenosis post: _____ % TIMI post: _____
 TIMI frame count post: _____
 Uso de catéter de tromboaspiración: Sí No
 Dispositivo final utilizado: Stent Balón DES
 Predilatación Directo Post-dilatación
 Éxito angiográfico: Sí No Subóptimo
 No Reflow: Sí No Tratamiento: _____
 Calibre del dispositivo final utilizado (mm.): _____
 Nº total de stents implantados: _____
 Longitud total de stent/s implantado/s (mm): _____
 Observaciones: _____

Resultado del intervencionismo en cada lesión II (2):

Localización de la lesión:
 Estenosis pre: _____ % TIMI pre: _____
 Lesión tratada: Sí No
 Estenosis post: _____ % TIMI post: _____
 TIMI frame count post: _____
 Uso de catéter de tromboaspiración: Sí No
 Dispositivo final utilizado: Stent Balón DES
 Predilatación Directo Post-dilatación
 Éxito angiográfico: Sí No Subóptimo
 No Reflow: Sí No Tratamiento: _____
 Calibre del dispositivo final utilizado (mm.): _____
 Nº total de stents implantados: _____
 Longitud total de stent/s implantado/s (mm): _____
 Observaciones: _____

Código de protocolo: CROSS-AMI**Resultado del intervencionismo en cada lesión II (3):**

Localización de la lesión:

Estenosis pre: _____% TIMI pre: _____

Lesión tratada: Sí No

Estenosis post: _____% TIMI post: _____

TIMI frame count post: _____

Uso de catéter de tromboscopia: Sí No Dispositivo final utilizado: Stent Balón DES
 Predilatación Directo Post-dilataciónÉxito angiográfico: Sí No Subóptimo No Re-flow: Sí No Tratamiento: _____

Calibre del dispositivo final utilizado (mm.): _____

Nº total de stents implantados: _____

Longitud total de stent/s implantado/s (mm): _____

Observaciones: _____

Resultado del intervencionismo en cada lesión II (4):

Localización de la lesión:

Estenosis pre: _____% TIMI pre: _____

Lesión tratada: Sí No

Estenosis post: _____% TIMI post: _____

TIMI frame count post: _____

Uso de catéter de tromboscopia: Sí No Dispositivo final utilizado: Stent Balón DES
 Predilatación Directo Post-dilataciónÉxito angiográfico: Sí No Subóptimo No Re-flow: Sí No Tratamiento: _____

Calibre del dispositivo final utilizado (mm.): _____

Nº total de stents implantados: _____

Longitud total de stent/s implantado/s (mm): _____

Observaciones: _____

Resultado del intervencionismo en cada lesión II (5):

Localización de la lesión:

Estenosis pre: _____% TIMI pre: _____

Lesión tratada: Sí No

Estenosis post: _____% TIMI post: _____

TIMI frame count post: _____

Uso de catéter de tromboscopia: Sí No Dispositivo final utilizado: Stent Balón DES
 Predilatación Directo Post-dilataciónÉxito angiográfico: Sí No Subóptimo No Re-flow: Sí No Tratamiento: _____

Calibre del dispositivo final utilizado (mm.): _____

Nº total de stents implantados: _____

Longitud total de stent/s implantado/s (mm): _____

Observaciones: _____

Código de protocolo: CROSS-AMI

ÉXITO GLOBAL DEL PROCEDIMIENTO II: SI No Subóptimo I

Tratamiento durante el cateterismo II

(desde la llegada a la sala hasta abandonar la misma)

<input type="checkbox"/> Aspirina	<input type="checkbox"/> ARA-II	Otros hipotensores
<input type="checkbox"/> Clopidogrel	<input type="checkbox"/> IECA	- Nitros (vortfal)
<input type="checkbox"/> S ntrón	L Ca. ciben antagonistas	- Insulina
<input type="checkbox"/> HBP/M	<input type="checkbox"/> Beta-bloqueantes	- ADO
<input type="checkbox"/> HNF	L Antiarrítmicos	- Estatinas
<input type="checkbox"/> Ticlopidina	<input type="checkbox"/> Digoxina	- Otros n. colipemiantes
<input type="checkbox"/> Trifusa	L Diurético	

Dosis de HNF: _____ UI

Otros procedimientos realizados II:

<input type="checkbox"/> Implante MP	Vía: _____	Ventilación mecánica: L SI L NO
<input type="checkbox"/> Inserción IABP	Vía: _____	Masaje cardíaco: SI L NO

Material empleado en el procedimiento II (n):

(n = especificar número de unidades empleadas)

Introduidores: _____	Stents liberadores de fármacos: _____
Guía 0,035": _____	Deflato: _____
Cat. Diagnósticos: _____	Perdase: _____
Cat Guía: _____	Parche hemostático: _____
Guías IC: _____	ANGioSeal: _____
Cat Balón: _____	Star-Close: _____
Stents convencionales: _____	

Catéter de tromboaspiración: _____ Obtención de material: SI NO

Otros materiales (BIACP, Rescue, dispositivo de protección embólica,...): _____

Catéter diagnóstico final (coronaria derecha): _____
 Catéter diagnóstico final (coronaria izquierda): _____
 Catéter Guía final (coronaria derecha): _____
 Catéter Guía final (coronaria izquierda): _____
 Guía IC final (ARI): _____

Código de protocolo: CROSS-AMI

Datos analíticos

Al ingreso:

Hb	Hcto	Leucocitos	Neutrófilos	Plaquetas
VPM	Urea	Creatinina	GOT	GPT
Col total	LDL	HDL	TG	LDH
FAL	Glucemia	TSH	HbA1c	

A las 72h:

Hb	Hcto	Leucocitos	Neutrófilos	Plaquetas
VPM	Urea	Creatinina	GOT	GPT
Col total	LDL	HDL	TG	LDH
FAL	Glucemia	TSH	HbA1c	

Pico Tn I	Pico CK	Pico CK-MB		
-----------	---------	------------	--	--

Código de protocolo: **CROSS-AMI****Datos del seguimiento al alta**

(al alta hospitalaria y tras completar los procedimientos protocolizados)

Fecha de alta UCI-Intermedios Cardiología: ___/___/___

Fecha de alta Hospital intervencionista: ___/___/___

Fecha de alta Hospital de procedencia: ___/___/___

Eventos adversos cardíacos graves: **Sí** **No** Muerte Fecha: ___/___/___ Reinfarto Fecha: ___/___/___ Muerte cardiovascular Fecha: ___/___/___ Revascularización urgente Fecha: ___/___/___

└ CABG

└ Re-ACTP (vaso-ARI)

└ Re-ACTP (otros vasos)

Otros eventos adversos cardíacos: **Sí** **No** Insuficiencia cardíaca Fecha: ___/___/___ Arritmias graves Fecha: ___/___/___ Otra cirugía cardíaca Fecha: ___/___/___

Máximo Killip alcanzado durante el ingreso: _____

Ingresado en Cardiología Medicina InternaOtros procedimientos realizados: **Sí** **No** Inserción de MP provisional Vía: _____ Inserción de BIACP Vía: _____ Implante DAI Vía: _____ Monitorización arterial invasiva

- Diálisis/hemofiltración

- Ecocardiografía convencional

- EEF

Complicaciones de la vía de acceso: **Sí** **No** Dolor espontáneo postprocedimiento Sangrado del punto de punción Sangrado mayor:

- Transfusión sanguínea

- Cirugía vascular vía de acceso

- Caída de Hb > 3 gr/dl

 Sangrado menor Hematoma del punto de punción Equimosis en la zona de punción Aneurisma/Fístula Otras complicaciones: **Sí** **No**

└ Sangrado mayor (GUSTO):

└ Sangrado menor (GUSTO):

└ Accidente cerebrovascular

└ Insuficiencia renal:

└ Tromboembolismo pulmonar:

└ Infección

└ Otras: _____

Código de protocolo: CROSS-AMI**Tratamiento durante la hospitalización**

(desde la salida de la sala de hemodinámica hasta el alta hospitalaria)

□ Aspirina

□ Clopidogrel

□ Entón

□ HBPM

□ HNF

□ Ticlopidina

□ Trifusa

□ Aciximab

□ Tirofiban

□ Fibrinólisis

- TNK

- rtPA

- SK

□ Díctio vasodilatador

□ Morfina

□ ARA-II

□ IECA

□ Calcioantagonistas

□ **Beta-bloqueante**

□ Otros hipotensores

□ Antiarrítmicos

- Lidocaina

- Amiodarona

- Atropina

Digoxina

- Diurético

- Nitrosos (vo/d/dal)

- Nitroglicerina IV

- Aminas

- **Adenosina**

- Estatinas

- Otros hipolipemiantes

- Insulina

- ADO

Tratamiento al alta

□ Aspirina

□ Clopidogrel

□ Entón

□ HBPM

□ Ticlopidina

□ Trifusa

□ **Morfina**

□ ARA-II

□ IECA

□ Calcioantagonistas

□ **Beta-bloqueantes**

□ Antiarrítmicos

□ Digoxina

□ Diurético

Otros hipotensores

- Nitrosos (vo/d/dal)

- Insulina

- ADO

- Estatinas

- Otros hipolipemiantes

- **Otros**

Código de protocolo: CROSS-AMI

Datos del seguimiento (a 30 días)

Eventos adversos cardíacos: Sí | No |

<input type="checkbox"/> Muerte	Fecha: / /
<input type="checkbox"/> Muerte cardiovascular	Fecha: / /
<input type="checkbox"/> IAM	Fecha: / /
<input type="checkbox"/> Revascularización coronaria	Fecha: / /
<input type="checkbox"/> Revascularización urgente	Fecha: / /
<input type="checkbox"/> Revasculariz (reestenosis)	Fecha: / /
<input type="checkbox"/> CABG	Fecha: / /
<input type="checkbox"/> Re-ACTP (mismo vaso-ARI)	Fecha: / /
<input type="checkbox"/> Re-ACTP (otros vasos)	Fecha: / /
<input type="checkbox"/> Otra cirugía cardíaca	Fecha: / /

Reingreso cardíaco: Sí | No |

<input type="checkbox"/> IAM	Fecha: / /
<input type="checkbox"/> Angina Inestable	Fecha: / /
<input type="checkbox"/> Estudios electivos	Fecha: / /
<input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca	Fecha: / /
<input type="checkbox"/> Problemas vía acceso	Fecha: / /
<input type="checkbox"/> Otros	Fecha: / /

Reingreso no cardíaco: Sí | No | Fecha: / /

Causa: _____

Situación en el seguimiento:

<input type="checkbox"/> Asintomático	<input type="checkbox"/> Dolor torácico no coronario
<input type="checkbox"/> Angina estable, Grado funcional: _____	<input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca, Grado funcional: _____
<input type="checkbox"/> Dolor torácico atípico	

Complicaciones tardías de la vía de acceso: Sí | No |

<input type="checkbox"/> Dolor espontáneo postprocedimiento	<input type="checkbox"/> Cirugía vascular en la vía de acceso
<input type="checkbox"/> Soplo/masa en lugar de punción	<input type="checkbox"/> Pérdida de pulso distal a la punción
<input type="checkbox"/> Test de Allen inverso: Normal Anormal	

Otros procedimientos realizados: Sí | No |

<input type="checkbox"/> Ergometría convencional	Fecha: / /	<input type="checkbox"/> EEF	Fecha: / /
<input type="checkbox"/> Eco de ejercicio	Fecha: / /	<input type="checkbox"/> Implante DAI	Fecha: / /
<input type="checkbox"/> Eco-dobutamina	Fecha: / /	<input type="checkbox"/> Coronariografía	Fecha: / /
<input type="checkbox"/> Ecocardiografía convencional	Fecha: / /	Reestenosis: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	

Tratamiento en el seguimiento a 30 días:

<input type="checkbox"/> Aspirina	<input type="checkbox"/> ARA-II	<input type="checkbox"/> Otros hipotensores
<input type="checkbox"/> Clop dogrel	<input type="checkbox"/> IECA	<input type="checkbox"/> Nitros (vo/dl/sl)
<input type="checkbox"/> Sintón	<input type="checkbox"/> Ca-antagonistas	Insulina
<input type="checkbox"/> HBPm	<input type="checkbox"/> Beta-bloqueantes	<input type="checkbox"/> ADD
<input type="checkbox"/> Ticlopidina	<input type="checkbox"/> Antiaritmicos	Estatinas
<input type="checkbox"/> Trifasa	<input type="checkbox"/> Digoxina	<input type="checkbox"/> Otros hipolipemiantes
<input type="checkbox"/> Morfina	<input type="checkbox"/> Diurético	Otros _____

Código de protocolo: CROSS-AMI

Datos del seguimiento (a seis meses)

Eventos adversos cardíacos: Sí No

Muerte Fecha: / /

Muerte cardiovascular Fecha: / /

IAM Fecha: / /

Revascularización coronaria Fecha: / /

Revascularización urgente Fecha: / /

Revasculariz (reestenosis) Fecha: / /

CABG Fecha: / /

Re-ACTP (mismo vaso-ARI) Fecha: / /

Re-ACTP (otros vasos) Fecha: / /

Otra cirugía cardíaca Fecha: / /

Reingreso cardíaco: Sí No

IAM Fecha: / /

Angina Inestable Fecha: / /

Estudios electivos Fecha: / /

Insuficiencia cardíaca Fecha: / /

Problemas vía acceso Fecha: / /

Otros Fecha: / /

Reingreso no cardíaco: Sí No Fecha: / /

Causa: _____

Situación en el seguimiento:

Asintomático Dolor torácico no coronario

Angina estable, Grado funcional: _____ Insuficiencia cardíaca, Grado funcional: _____

Dolor torácico atípico

Otros procedimientos realizados: Sí No

Ergometría convencional Fecha: / / EEF Fecha: / /

Eco de ejercicio Fecha: / / Implante DAI Fecha: / /

Eco-dobutamina Fecha: / / Coronariografía Fecha: / /

Ecocardiografía convencional Fecha: / / Reestenosis: Sí No

Tratamiento en el seguimiento a 6 meses:

Aspirina ARA-II Otros hipotensores

Clopidogrel IECA Nitroglicerina (vial/sl)

Entren Ca cicoantagonistas Insulina

HBP/M Beta-bloqueantes ADO

Hidrocloridato Antiarrítmicos Estatinas

Trifasa Digoxina Otros h. lipopamiantes

Morfina Diurético Otros _____

Código de protocolo: CROSS-AMI

Datos del seguimiento (a 1 año)

Eventos adversos cardíacos: Sí No

<input type="checkbox"/> Muerte	Fecha: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>
<input type="checkbox"/> Muerte cardiovascular	Fecha: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>
<input type="checkbox"/> IAM	Fecha: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>
<input type="checkbox"/> Revascularización coronaria	Fecha: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>
<input type="checkbox"/> Revascularización urgente	Fecha: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>
<input type="checkbox"/> Revasculariz (restenosis)	Fecha: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>
<input type="checkbox"/> CABG	Fecha: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>
<input type="checkbox"/> Re-ACTP (mismo vaso-ARI)	Fecha: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>
<input type="checkbox"/> Re-ACTP (otros vasos)	Fecha: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>
<input type="checkbox"/> Otra cirugía cardíaca	Fecha: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>

Reingreso cardíaco: Sí No

<input type="checkbox"/> IAM	Fecha: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>
<input type="checkbox"/> Angina Inestable	Fecha: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>
<input type="checkbox"/> Estudios electivos	Fecha: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>
<input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca	Fecha: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>
<input type="checkbox"/> Problemas vía acceso	Fecha: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>
<input type="checkbox"/> Otros	Fecha: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>

Reingreso no cardíaco: Sí No Fecha: / /

Causa: _____

Situación en el seguimiento:

<input type="checkbox"/> Asintomático	<input type="checkbox"/> Dolor torácico no coronario
<input type="checkbox"/> Angina estable, Grado funcional: <u> </u>	<input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca, Grado funcional: <u> </u>
<input type="checkbox"/> Dolor torácico atípico	

Otros procedimientos realizados: Sí No

<input type="checkbox"/> Ergometría convencional	Fecha: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>	<input type="checkbox"/> EEF	Fecha: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>
<input type="checkbox"/> Eco de ejercicio	Fecha: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>	<input type="checkbox"/> Implante DAI	Fecha: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>
<input type="checkbox"/> Eco-dobutamina	Fecha: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>	<input type="checkbox"/> Coronariografía	Fecha: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>
<input type="checkbox"/> Ecocardiografía convencional	Fecha: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>	Reestenosis: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	

Tratamiento en el seguimiento a 1 año:

<input type="checkbox"/> Aspirina	<input type="checkbox"/> ARA-II	<input type="checkbox"/> Otros β bloqueantes
<input type="checkbox"/> Clopidogrel	<input type="checkbox"/> IECA	<input type="checkbox"/> Nitros (vial/dial)
<input type="checkbox"/> S ntrón	<input type="checkbox"/> Ca. cianogonistas	<input type="checkbox"/> Insulina
<input type="checkbox"/> HBPM	<input type="checkbox"/> Beta-bloqueantes	<input type="checkbox"/> ADO
<input type="checkbox"/> Ticlopidina	<input type="checkbox"/> Antiarrítmicos	<input type="checkbox"/> Estatinas
<input type="checkbox"/> Triflusa	<input type="checkbox"/> Digoxina	<input type="checkbox"/> Otros β colipemiantes
<input type="checkbox"/> Morfina	<input type="checkbox"/> Diurético	<input type="checkbox"/> Otros _____

Código de protocolo: CROSS-AMI

Estudio ecocardiográfico (1 año):

DTDM: _____ A1: _____ FEV: _____ FEVD: _____

DTSV: _____ Raíz Ao: _____ IM: _____ IT: _____ PSAP: _____

Necrosis localización: _____

Hipocinesia localización: _____

ECG (1 año)

Ondas Q:	inferior	lateral	anterior	posterior
Alteraciones onda T:	inferior	lateral	anterior	posterior
Descenso ST:	inferior	lateral	anterior	posterior
Ascenso ST:	inferior	lateral	anterior	posterior

BRI BRD HARI HPRI

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

He revisado todos los datos contenidos en este Cuaderno de Recogida de Datos y verificado que los mismos concuerdan con las observaciones y documentos fuente. Reflejan de forma precisa la condición del paciente antes, durante y al finalizar el estudio.

Firma del Investigador Principal: _____

Nombre y apellidos del Investigador Principal: _____

Fecha: ___/___/___ (dd/mm/aaaa)

12 ANEXO B

ORIGINAL ARTICLE

Angiographically Guided Complete Revascularization Versus Selective Stress Echocardiography–Guided Revascularization in Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease

The CROSS-AMI Randomized Clinical Trial

BACKGROUND: Recent trials suggest that complete revascularization in patients with acute ST-segment–elevation myocardial infarction and multivessel disease is associated with better outcomes than infarct-related artery (IRA)–only revascularization. There are different methods to select non-IRA lesions for revascularization procedures. We assessed the clinical outcomes of complete angiographically guided revascularization versus stress echocardiography–guided revascularization in patients with ST-segment–elevation myocardial infarction.

METHODS: We performed a randomized clinical trial in patients with multivessel disease who underwent a successful percutaneous coronary intervention of the IRA to test differences in prognosis (composite end point included cardiovascular mortality, nonfatal reinfarction, coronary revascularization, and readmission for heart failure after 12 months of follow-up) between complete angiographically guided revascularization (n=154) or stress echocardiography–guided revascularization (n=152) of the non-IRA lesions in an elective procedure before hospital discharge.

RESULTS: The trial was prematurely stopped after the inclusion of 77% of the planned study population. As many as 152 (99%) patients in the complete revascularization group and 44 (29%) patients in the selective revascularization group required a percutaneous coronary intervention procedure of a non-IRA lesion before discharge. The primary end point occurred in 21 (14%) patients of the stress echocardiography–guided revascularization group and 22 (14%) patients of the complete angiographically guided revascularization group (hazard ratio, 0.95; 95% CI, 0.52–1.72; $P=0.85$).

CONCLUSIONS: In patients with ST-segment–elevation myocardial infarction and multivessel disease, stress echocardiography–guided revascularization may not be significantly different to complete angiographically guided revascularization, thereby reducing the need for elective revascularization before hospital discharge.

CLINICAL TRIAL REGISTRATION: URL: <https://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT01179126.



VISUAL OVERVIEW: A [visual overview](#) is available for this article.

Ramón Calviño-Santos, MD
Rodrigo Estévez-Loureiro,
MD, PhD
Jesús Peteiro-Vázquez,
MD, PhD
Jorge Salgado-Fernández,
MD
Alejandro Rodríguez-Vilela,
MD
Raúl Franco-Gutiérrez, MD
Alberto
Bouzas-Mosquera,
MD, PhD
José Ángel Rodríguez-
Fernández, MD
Alejandro Mesías-Prego,
MD
Carlos González-Juanatey,
MD, PhD
Guillermo Aldama-López,
MD
Pablo Piñón-Esteban, MD
Xacobe Flores-Ríos,
MD, PhD
Rita Soler-Martín, PhD
Teresa Seoane-Pillado, PhD
Nicolás Vázquez-González,
MD
Javier Muñoz, MD, PhD
José Manuel
Vázquez-Rodríguez,
MD, PhD

Key Words: echocardiography, stress
■ humans ■ percutaneous coronary
intervention ■ ST elevation myocardial
infarction

© 2019 American Heart Association, Inc.

<https://www.ahajournals.org/journal/circinterventions>

WHAT IS KNOWN

- Multivessel disease is frequently observed in patients with acute myocardial infarction.
- Complete revascularization in patients with acute ST-segment–elevation myocardial infarction and multivessel disease is associated with better clinical outcomes than infarct-related artery–only revascularization.

WHAT THE STUDY ADDS

- A selective stress echocardiography–guided revascularization strategy was safe and may not be significantly different to complete angiographically guided revascularization.
- Moreover, stress echocardiography–guided revascularization strategy significantly reduced the need for predischARGE elective revascularization procedures.

Primarily percutaneous coronary intervention (PCI) has become the recommended reperfusion treatment for patients with acute ST-segment–elevation myocardial infarction (STEMI).¹ This procedure is not only highly effective in opening the infarct-related artery (IRA) but also provides information on the extent of coronary artery disease, thus allowing for early risk stratification. Up to 60% of patients with STEMI have multivessel coronary artery disease. These patients have poorer outcomes compared with patients with single vessel disease.² The best management of the non-IRA lesions in these patients remains unclear.

Observational studies,^{3,4} as well as a meta-analysis,⁵ have shown that acute multivessel PCI is associated with poorer outcomes. This finding led experts to recommend that only the IRA vessel is initially treated. However, previous small studies have revealed a clinical benefit in patients randomized to multivessel PCI before hospital discharge.^{6,7} Angiography-guided PCI^{8,9} and fractional flow reserve (FFR)–guided PCI^{10,11} for treating non-IRA lesions have been recently shown to provide clinical benefit, compared with culprit vessel–only PCI. Clinical Practice Guidelines currently endorse a class IIb recommendation¹² or a class IIa¹ to revascularization of non-IRA lesions.

Although complete revascularization seems to confer a clinical benefit to patients with acute STEMI and multivessel disease, correlating stenosis severity with myocardial ischemia is not always straightforward.¹³ Coronary angiography has been considered the gold standard in coronary revascularization trials, but the functional assessment of coronary stenosis is gaining acceptance. FFR has been extensively studied in patients with stable coronary artery disease being more accurate than angiography alone to select

patients who benefit from revascularization.^{14–16} However, pressure-derived measurements are invasive techniques that have some potential limitations¹⁷ in patients with acute coronary syndromes, and for the moment, they have not been compared with coronary angiography alone in patients with acute STEMI. Stress echocardiography is a noninvasive procedure that allows detecting ischemia-provoking lesions and provides additional prognostic information as compared with ECG stress test.¹⁸ In a population of patients with acute STEMI and multivessel disease who underwent successful intervention for the IRA, we assessed the outcomes of non-IRA lesion stress echocardiography–guided revascularization versus percutaneous treatment of all angiographically significant coronary stenoses before hospital discharge.

METHODS

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author on reasonable request.

Study Design

CROSS-AMI (Complete Revascularization or Stress Echocardiography in Patients With Multivessel Disease and ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction) is a randomized multicenter trial. The study protocol is available in the [Data Supplement](#). The objective of the study was comparing the outcomes associated with the revascularization of all angiographically significant coronary artery lesions versus those of stress echocardiography–guided selective revascularization of non-IRA lesions in patients with acute STEMI who had a PCI for an IRA. From October 2010 through October 2015, 306 patients were recruited in the Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. After randomization, patients stayed at Complejo Hospitalario Universitario A Coruña or were referred to their reference hospital Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, or Hospital Lucus Augusti, Lugo. All patients provided written informed consent. The study was approved by the Ethics Committee for clinical research of Galicia (reference No. 2010/160) and was registered with <https://www.clinicaltrials.gov>; unique identifier, NCT01179126.

Patients

Patients with acute STEMI—defined as chest pain lasting <12 hours and ST-segment elevation >0.1 mV in ≥ 2 contiguous leads (or presumably new left bundle branch)—who had a successful PCI procedure for an IRA were screened for participation in the trial. Patients with either a visually assessed angiographic diameter stenosis $\geq 70\%$ or a quantitative coronary angiography assessed diameter stenosis $\geq 50\%$ in ≥ 1 non-IRAs were invited to participate in the trial. Two interventional cardiologists should judge that complete percutaneous revascularization was achievable. Major exclusion criteria were cardiogenic shock, left main stenosis, previous coronary artery bypass grafts, PCI in the previous month, any type of stent thrombosis, and a life expectancy of <1 year.

Randomization

Up to 48 hours after patients had a PCI on the IRA, the coronary angiogram was reviewed by 2 interventional cardiologists. Randomization was done with an envelope system based on pseudorandom numbers in permuted blocks of four.

Procedures

For patients randomly allocated to complete percutaneous revascularization, a second PCI procedure was scheduled before discharge with the aim of dilating all significant coronary stenoses.

Patients allocated to the echocardiography stress test had a symptom-limited treadmill stress test. Echocardiograms at rest and at peak stress were performed to detect areas of ischemia and necrosis as described previously.¹⁸ A second PCI procedure was scheduled before discharge if stress echocardiography showed either low workload myocardial ischemia (<120 bpm or <10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per min of dobutamine) or myocardial ischemia involving >2 coronary segments. In this case, only coronary areas showing evidence of myocardial ischemia were considered for revascularization.

Study Outcomes and Follow-Up

The primary composite outcome consisted of cardiovascular death, myocardial infarction (MI), coronary revascularization, or readmission due to cardiac failure within 12 months after randomization. The key secondary end points were the individual components of the primary end point, death from any cause, renal failure, Killip class, vascular access complications, and bleeding according to global utilization of streptokinase and tissue-type plasminogen activator for occluded coronary arteries classification. An independent clinical events committee unaware of patient allocation assigned all the events.

Follow-up was performed at the local hospitals of patients. All additional treatments administered during admission and follow-up were left at the discretion of treating physicians who were not part of the study staff. Follow-up data were collected at 30 days and at 6 and 12 months during clinical visits. A follow-up telephone call was made annually for ≤ 3 years.

Statistical Analyses

We estimated that the primary end point would occur at an annual rate of 20% in the patients who underwent stress echocardiography. By enrolling 398 patients, we would be able to detect a relative reduction of 50% in the primary end point—an effect slightly smaller than the one observed in the available studies when CROSS-AMI was designed,^{6,7} with a 2-sided α of 0.05 and a power of 80%.

The study was early interrupted, after the inclusion of 77% of the planned study population. Due to the low recruitment rate, analysis were carried out to evaluate the probability of achieving different results to those obtained, if the planned recruitment had been completed. A sensitivity analysis showed that, assuming the same event rate in the future patients, even if all the expected events should aggregate in the same group, no statistical differences between both

strategies would be detected. This information, as well as that shown in Figure I in the [Data Supplement](#), led the investigators to stop the trial due to futility.

Analyses were performed by intention to treat. Differences in time-to-event end points between groups were assessed by the log-rank test. The Kaplan-Meier method was used to calculate survival probabilities. Hazard ratios were estimated via a Cox proportional-hazards model. Proportional hazards assumption was tested by Schoenfeld residuals. Differences in means were assessed by Student *t* test for unpaired samples. Differences between proportions were calculated by the χ^2 test or Fisher exact test. We considered $P < 0.05$ significant. All statistical analyses were performed with IBM-SPSS software v19 (IBM, Armonk, NY) and R software v3.3.2 (The R Foundation for Statistical Computing).

RESULTS

The CROSS-AMI trial enrolled 306 patients (Figure 1). Baseline characteristics are shown in Table 1.

The median follow-up was 31 months (12–36 months). All patients underwent at least 1-year follow-up, with the exception of a patient allocated to stress echocardiography-guided revascularization who was lost to follow-up 5 months after inclusion. The management of patients at discharge and length of hospital stay did not differ between groups (Table 2).

Two patients allocated to angiography-guided revascularization refused the second procedure and were discharged without receiving any further invasive treatment. The remaining 152 patients had 1 (147 patients) or 2 (5 patients) non-IRA PCI procedures that were performed a median of 5 days after the primary PCI (interquartile range, 4–7) and were successful in 151 patients (98%).

Of the 152 patients allocated to echocardiography-guided revascularization, 142 (93%) underwent symptom-limited treadmill exercise echocardiography and 6 (4%) underwent a dobutamine stress echocardiography a median of 5 days after hospital admission (interquartile range, 4–6). In this group of patients, 44 (29%) received a second PCI procedure, 36 of them due to stress echocardiography results. Stress echocardiographic test results were negative in 64 patients (43%), positive in 59 patients (40%), and inconclusive in 25 patients (17%). Five patients (3%) presented chest pain, and 18 patients (12%) showed ischemic ECG abnormalities during exercise stress test. However, 59 patients (40%) showed new segmental wall motion abnormalities compatible with remote myocardial ischemia. In 36 of them, the area of ischemia involved >2 myocardial segments.

We identified 316 non-IRA lesions in the angiography-guided revascularization group and 331 in the stress echocardiography-guided revascularization group. A second percutaneous interventional procedure was performed in 278 (88%) non-IRA lesions in

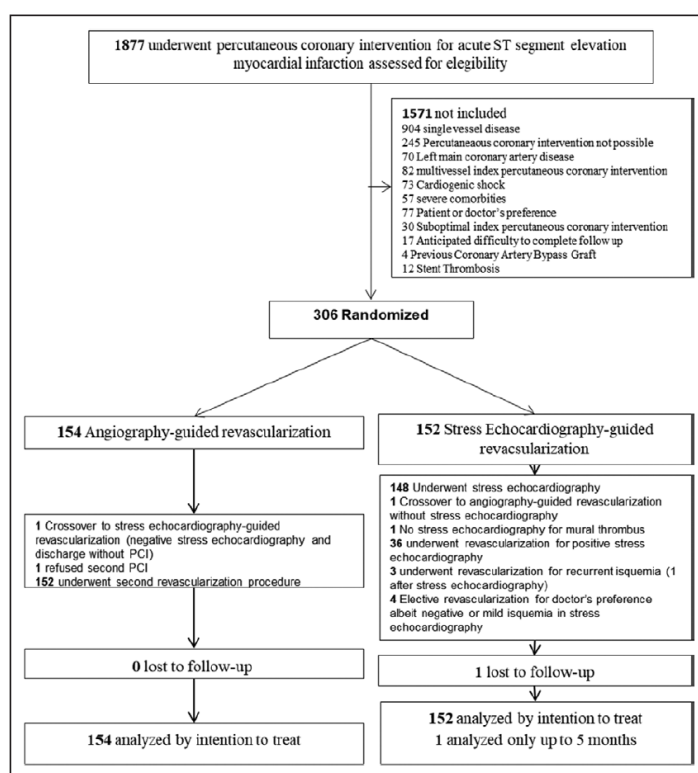


Figure 1. Consort diagram.
PCI indicates percutaneous coronary intervention.

patients in the angiography-guided revascularization group versus in 74 (22%) non-IRA lesions in the stress echocardiography-guided revascularization group.

The primary end point occurred in 22 (14%) patients allocated to angiography-guided revascularization and in 21 (14%) patients assigned stress echocardiography-guided revascularization (hazard ratio, 0.95; 95% CI, 0.52–1.72; $P=0.85$; Figure 2). The hazard ratios for the individual components of the composite end point are shown in Table 3. Revascularization of non-infarct-related lesions was required in 9 (6%) patients randomized to angiography-guided revascularization versus 15 (10%) patients in the stress echocardiography-guided revascularization group (hazard ratio, 1.74; 95% CI, 0.76–3.97; $P=0.19$). When we extended follow-up of the patients recruited in the study ≤ 3 years, we did not observe any significant difference in clinical end points between groups. Subgroup analyses performed according to different variables are shown in the [Data Supplement](#).

The occurrence of serious adverse events during index hospitalization did not differ between groups, except for a significantly higher rate of myocardial reinfarction in the angiography-guided revascularization group (Table 2), which was mainly driven by a higher

incidence of acute and subacute stent thrombosis in the IRA lesions.

DISCUSSION

The results of the CROSS-AMI trial show that a stress echocardiography-guided revascularization strategy did not result in a significantly different rate of the composite outcome of cardiovascular mortality, nonfatal reinfarction, any coronary revascularization, or hospital readmission due to heart failure than an angiography-guided complete revascularization strategy in patients with STEMI and multivessel disease. Further, although less than one-third of patients in the stress echocardiography-guided revascularization group underwent elective revascularization of non-IRA lesions, we could not detect any significant difference in the need for non-IRA lesion revascularization in the long term. The occurrence of predischarge serious adverse events showed a higher incidence of recurrent myocardial ischemia and MI in the angiography-guided revascularization group. This could be due to the higher incidence of acute and subacute stent thrombosis in this group of patients. All acute and subacute stent thromboses occurred in the IRA lesions that had been treated before randomization;

Table 1. Baseline and Prerandomization Characteristics of the Intention-to-Treat Population*

	Angiography-Guided Revascularization (n=154)	Stress Echocardiography-Guided Revascularization (n=152)
Age, y	62±10	62±12
Women	19 (12)	29 (19)
Medical history		
Hypertension	74 (48)	61 (40)
Current smoking	70 (46)	63 (41)
Diabetes mellitus	21 (14)	23 (15)
Previous MI	8 (5)	8 (5)
IRA		
Left anterior descending	55 (36)	54 (36)
Right coronary artery	75 (49)	74 (49)
Circumflex	24 (15)	24 (15)
3-vessel disease	65 (42)	68 (45)
PCI in the IRA		
Radial vascular access	147 (96)	139 (91)
Use of IIb–IIIa inhibitors	58 (38)	52 (34)
Initial Killip class II–III	3 (2)	2 (1)
Primary PCI	151 (98)	150 (99)
Rescue PCI	3 (2)	2 (1)

IRA indicates infarct-related artery; MI, myocardial infarction; and PCI, percutaneous coronary intervention.

*Either presented as n (%) or mean±SD.

therefore, stent thromboses do not seem to be attributable to the revascularization strategy tested in this trial.

In the last years, several randomized clinical trials have been conducted to assess the management of multivessel disease after primary PCI. The PRAMI trial (Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction) included 465 patients with acute STEMI and multivessel disease who had successful emergent PCI on the IRA. Patients were randomized either to immediate preventive PCI on no IRA or to no further PCI procedures.⁸ The trial was terminated prematurely because of a highly significant difference in the incidence of the primary composite end point of death from cardiac causes, nonfatal MI, or refractory angina in favor of complete revascularization. The secondary end points of nonfatal MI, any revascularization, or the composite outcome of cardiac death and nonfatal MI were also significantly improved in the complete revascularization group. These results were consistent with those of 2 small trials.^{6,7} In the CULPRIT trial (Complete Versus Lesion-Only Revascularization in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for STEMI and Multivessel Disease), complete revascularization of all angiographically significant coronary stenoses was compared with treatment of IRA only. The results of

Table 2. Medical Treatment at Discharge and Adverse Events Before Hospital Discharge*

	Angiography-Guided Revascularization (n=154)	Stress Echocardiography-Guided Revascularization (n=152)	P Value
Hospital admission, d	5 (4–7)	7 (5–9)	0.18
Killip class II–IV during admission	16 (10)	10 (7)	0.61
Left ventricular ejection fraction (%)	59 (51–65)	57 (52–62)	0.23
Medical treatment at discharge			
Aspirin	152 (99)	151 (99)	>0.99
Clopidogrel	120 (78)	114 (75)	0.55
Prasugrel	18 (12)	14 (9)	0.48
Ticagrelor	16 (10)	22 (15)	0.28
Oral anticoagulants	7 (5)	4 (3)	0.37
Statin	152 (99)	146 (96)	0.17
Adverse events before hospital discharge			
All-cause death	0	0	
MI	10 (7)	0	0.002
Recurrent ischemia	12 (8)	3 (2)	0.018
Stent thrombosis (acute/subacute)	6 (4)	1 (1)	0.12
Urgent coronary revascularization	7 (5)	3 (2)	0.34
Urgent PCI (IRA lesion)	5 (3)	1 (1)	0.21
Urgent PCI (non-IRA lesion)	2 (1)	3 (2)	0.68
Vascular access complication	5 (3)	0	0.06
Major bleeding	4 (3)	1 (1)	0.37
Contrast-induced nephropathy	6 (4)	5 (3)	0.77
Stroke	2 (1)	0	0.50

IRA indicates infarct-related artery; MI, myocardial infarction; and PCI, percutaneous coronary intervention.

*Either presented as n (%) or median (interquartile range).

the CULPRIT trial were similar to those of the PRAMI study. Yet, because of the smaller sample size, differences were only significant for the primary composite end point of all-cause death, recurrent MI, heart failure, and ischemia-driven revascularization.⁹

The DANAMI-3 PRIMULTI trial (Danish Study of Optimal Acute Treatment of Patients With STEMI: Primary PCI in Multivessel Disease) randomized patients with STEMI and multivessel disease who had the culprit vessel successfully treated to either no further invasive treatment or complete FFR-guided revascularization in a staged procedure before discharge.¹⁰ In this study, a significant reduction in repeat revascularization was observed in the complete FFR-guided group. However,

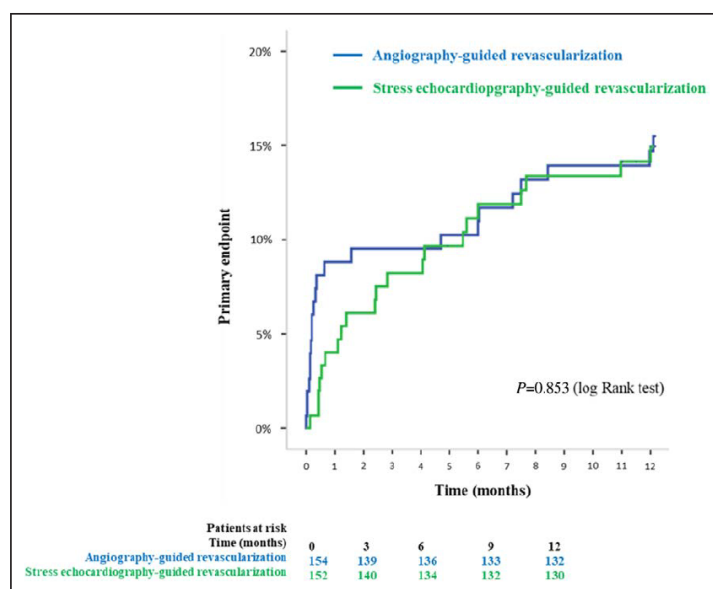


Figure 2. Time-to-event curves for the primary endpoint.

all-cause mortality and nonfatal infarction were similar in both groups.

The Compare-Acute trial also compared a culprit vessel-only PCI versus an FFR-guided complete revascularization of all coronary lesions in patients with STEMI and multivessel disease.¹¹ In this study, all patients underwent FFR in all significant stenoses immediately after a successful primary PCI in the culprit vessel. In the complete revascularization group, coronary intervention was performed if FFR in a non-IRA lesion was ≤ 0.80 . Differences in the primary composite end point (all-cause death, nonfatal infarction, coronary revascularization,

and cerebrovascular events) favored FFR-guided complete revascularization; nevertheless, these differences were due to a lower need for repeat revascularization, without significant differences in death or MI rates at 12-month follow-up. In the DANAMI-3, 69% of stenoses had an FFR ≤ 0.80 , whereas 50% of stenoses had FFR ≤ 0.80 in in the COMPARE ACUTE trial. In the CROSS-AMI, we observed a low rate of clinical or electrical positive stress tests, whereas stress echocardiography was positive in 40% of patients. Ischemia affecting >2 myocardial segments was observed in 25% of patients. Stress echocardiography was successfully performed in

Table 3. Incidence of Outcomes at 12-Month Follow-Up, Presented as n (%) of Patients Affected

	Angiography-Guided Revascularization (n=154)	Stress Echocardiography-Guided Revascularization (n=152)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary end point	22 (14)	21 (14)	0.95 (0.52–1.72)	0.85
Cardiovascular mortality	2 (1)	1 (1)	0.51 (0.05–5.60)	0.58
Nonfatal reinfarction	15 (10)	7 (5)	0.45 (0.18–1.11)	0.08
Coronary revascularization	16 (10)	18 (12)	1.14 (0.58–2.24)	0.70
Readmission because of heart failure	1 (1)	2 (1)	2.01 (0.18–22.20)	0.57
Secondary end points				
All-cause mortality	3 (2)	1 (1)	0.34 (0.04–3.25)	0.35
Q-wave MI	5 (3)	3 (2)	0.60 (0.14–2.49)	0.48
Cardiovascular mortality+MI	16 (10)	8 (5)	0.48 (0.21–1.13)	0.09
Stent thrombosis	8 (5)	2 (1)	0.25 (0.05–1.17)	0.08
Urgent coronary revascularization	15 (10)	17 (11)	1.16 (0.58–2.31)	0.68
IRA lesion revascularization	10 (7)	4 (3)	0.40 (0.12–1.26)	0.12
Non-IRA lesion revascularization	9 (6)	15 (10)	1.74 (0.76–3.97)	0.19

IRA indicates infarct-related artery; and MI, myocardial infarction.

97% of patients randomized to selective revascularization, with no adverse events related to the procedure despite being performed few days after acute STEMI.

CROSS-AMI is the first trial that compares 2 different tests to guide revascularization of no IRA lesions in patients with acute STEMI and multivessel disease who undergo successful PCI in the culprit vessel. Although FFR-guided revascularization proved to be more accurate than angiography alone in patients with stable coronary artery disease to select patients who benefit from coronary revascularization,^{14–16} there are some concerns about using invasive pressure-derived measurements in the acute phase of MI.^{17,19} Albeit some authors consider FFR the gold standard to guide coronary revascularization instead of angiography alone, recent trials comparing FFR with adenosine-free invasive measurements showed instantaneous wave-free ratio was non-inferior to FFR,^{20,21} and a pooled analysis of the patients with acute coronary syndromes suggests that instantaneous wave-free ratio could be better than FFR to guide coronary revascularization.²² Few patients with acute STEMI were included in one of these 2 trials²⁰ and no one in the other.²¹ Adenosine-free pressure measurement is faster, produces less procedural symptoms, and results in less positive results leading to less revascularization procedures than FFR.

Our study has some limitations. First, while a 50% reduction in primary end point seemed reasonable when designing the study, it happened to be overoptimistic according to new evidences making our study underpowered to detect what nowadays seems a more reasonable target of 25% reduction. Second, albeit stress echocardiography is widely used in clinical practice, its interpretation may be subjective and difficult in small territories and some sites. However, stress echocardiography provides additional prognostic information as compared with ECG stress test. Third, because of the open-label nature of the trial, patients and physicians might have been biased toward subsequent revascularization. Fourth, although a high incidence of acute and subacute stent thrombosis was observed in the complete revascularization group, these events were related to the culprit vessel, and, therefore, they cannot be attributed to the revascularization strategy tested in this trial. Finally, the proportion of patients included in the study was only 31% of the screened patients with STEMI and multivessel disease; nevertheless, this proportion was similar to those reported in the previously discussed trials.

In conclusion, this is the first trial that compares 2 different revascularization strategies of non-IRA lesions in patients with STEMI and multivessel disease, and the main implication of our results for daily practice is that in these patients, the rate of the composite primary end point of cardiovascular death, nonfatal reinfarction, any coronary revascularization, or hospital readmission

because of heart failure may not differ significantly between a stress echocardiography-guided revascularization strategy for non-IRA lesions and an angiography-guided complete revascularization during index admission, thus reducing the need for staged revascularization procedures.

ARTICLE INFORMATION

Received February 15, 2019; accepted July 22, 2019.

The Data Supplement is available at <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007924>.

Correspondence

Ramon Calviño-Santos, MD, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, 84 As Xubias, 15006 A Coruña, Spain. Email rcalvino-santos@gmail.com

Affiliations

Department of Cardiology, Hospital Universitario A Coruña, INIBIC, Spain (R.C.-S., J.P.-V., J.S.-F., A.B.-M., J.A.R.-F., G.A.-L., P.P.-E., X.F.-R., R.S.-M., T.S.-P., N.V.-G., J.M.V.-R.). Department of Cardiology, Hospital Alvaro Cunqueiro, Vigo, Spain (R.E.-L.). CIBERCIV (Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain (J.P.-V., J.S.-F., A.B.-M., N.V.-G., J.M., J.M.V.-R.). Department of Cardiology, Hospital Universitario Arquitecto Marcide, Ferrol, Spain (A.R.-V., A.M.-P.). Department of Cardiology, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, Spain (R.F.-G., C.G.-J.). Instituto Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de A Coruña, INIBIC (Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña), Spain (J.M.).

Sources of Funding

Dr Estevez-Loureiro was awarded a Rio Hortega grant from the Instituto de Salud Carlos III during his participation in this project. The Instituto de Salud Carlos III had no participation in the design or development of this study.

Disclosures

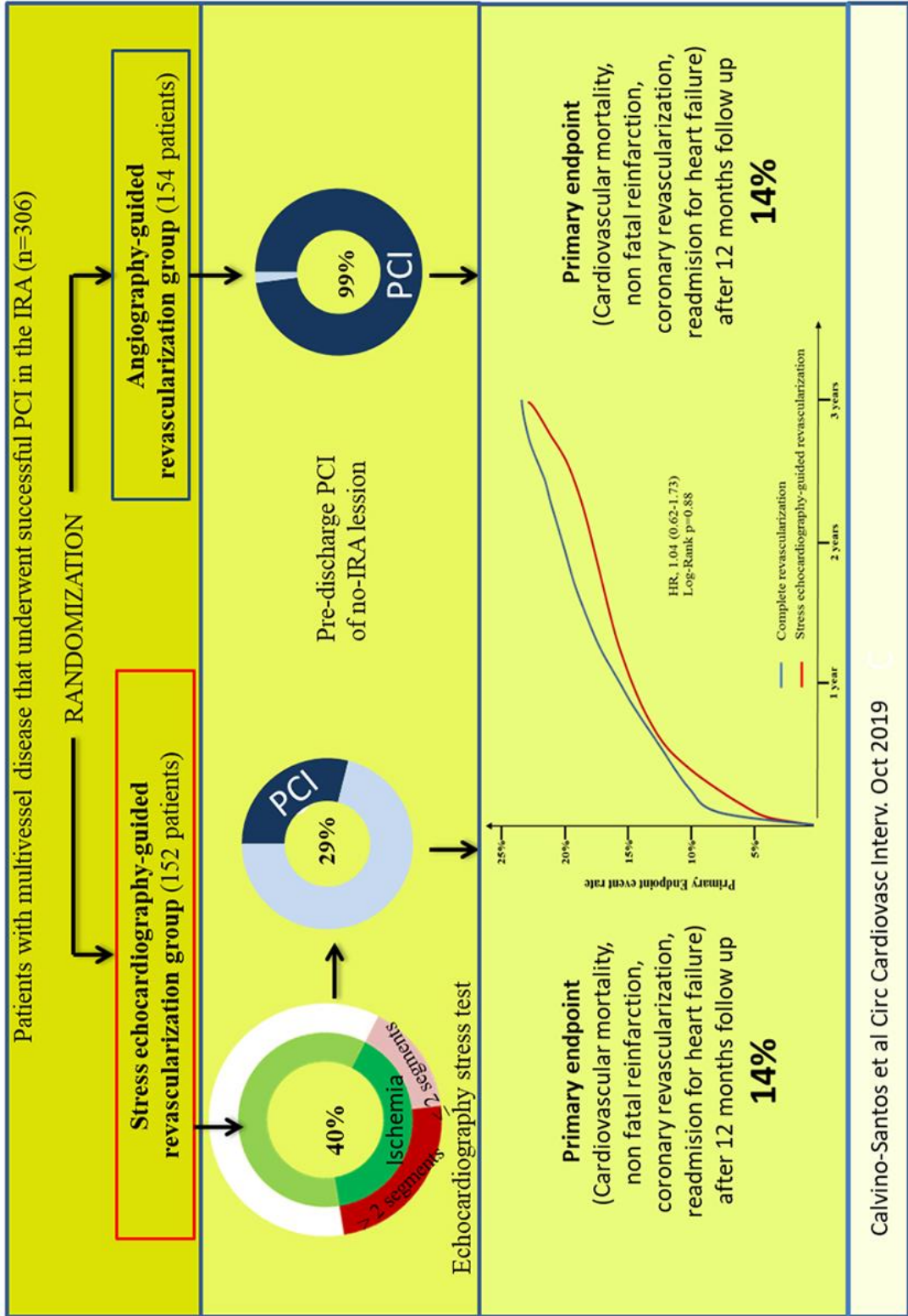
None.

REFERENCES

- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kasrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
- Park DW, Clare RM, Schulte PJ, Pieper KS, Shaw LK, Califf RM, Ohman EM, Van de Werf F, Hirji S, Harrington RA, Armstrong PW, Granger CB, Jeong MH, Patel MR. Extent, location, and clinical significance of non-infarct-related coronary artery disease among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2014;312:2019–2027. doi: 10.1001/jama.2014.15095
- Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol*. 2009;104:507–513. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.04.016
- Kornowski R, Mehran R, Dangas G, Nikolsky E, Assali A, Claessen BE, Gersh BJ, Wong SC, Witzienbichler B, Guagliumi G, Dudek D, Fahy M, Lansky AJ, Stone GW; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Prognostic impact of staged versus “one-time” multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute

- myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:704–711. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.071
5. Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR Jr, van Valkenhoef G, Hillege HL, van der Horst IC, Zijlstra F, de Smet BJ. Culprit vessel only versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:692–703. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.046
 6. Di Mario C, Mara S, Flavio A, Imad S, Antonio M, Anna P, Emanuela P, Stefano DS, Angelo R, Stefania C, Anna F, Carmelo C, Antonio C, Monzini N, Bonardi MA. Single vs multivessel treatment during primary angioplasty: results of the multicentre randomised Hepacoat for Culprit or Multivessel Stenting for Acute Myocardial Infarction (HELP AMI) study. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2004;6:128–133. doi: 10.1080/14628840310030441
 7. Politi L, Sgura F, Rossi R, Monopoli D, Guerri E, Leuzzi C, Bursi F, Sangiorgi GM, Modena MG. A randomised trial of target-vessel versus multi-vessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during long-term follow-up. *Heart*. 2010;96:662–667. doi: 10.1136/hrt.2009.177162
 8. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, Berry C, Oldroyd KG; PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369:1115–1123. doi: 10.1056/NEJMoa1305520
 9. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N, Blackman DJ, Dalby M, Fairbrother KL, Banya W, Wang D, Flather M, Hetherington SL, Kellion AD, Talwar S, Gunning M, Hall R, Swanton H, McCann GP. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:963–972. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.038
 10. Engström T, Kelbæk H, Helqvist S, Hafsten DE, Kløvgaard L, Holmvang L, Jørgensen E, Pedersen F, Saunamäki K, Clemmensen P, DeBacker O, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aarøe J, Jensen SE, Raungaard B, Køber L; DANAMI-3—PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:665–671. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00648-1
 11. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, Piroth Z, Horak D, Włodarczak A, Ong PJ, Hambrecht R, Angerås O, Richardt G, Omerovic E; COMPARE-ACUTE Investigators. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;376:1234–1244. doi: 10.1056/NEJMoa1701067
 12. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Ting HH, O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Brindis RG, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Diercks DB, Fang JC, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the society for cardiovascular angiography and interventions. *Circulation*. 2016;133:1135–1147. doi: 10.1161/CIR.0000000000000336
 13. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN, Maccarthy PA, Van’t Veer M, Pijls NH. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2816–2821. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.096
 14. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Munck ED, Hoorntje JC, Escaned J, Stella PR, Boersma E, Bartunek J, Koolen JJ, Wijns W. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation*. 2001;103:2928–2934. doi: 10.1161/01.CIR.103.24.2928
 15. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, Van’t Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engström T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, Maccarthy PA, Fearon WF; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360:213–224. doi: 10.1056/NEJMoa0807611
 16. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Möbius-Winkler S, Möbius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, Maccarthy P, Engström T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Juni P, Fearon WF; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367:991–1001. doi: 10.1056/NEJMoa1205361
 17. Cuculi F, De Maria GL, Meier P, Dall’Armellina E, de Caterina AR, Channon KM, Prendergast BD, Choudhury RP, Choudhury RC, Forfar JC, Kharbada RK, Banning AP. Impact of microvascular obstruction on the assessment of coronary flow reserve, index of microcirculatory resistance, and fractional flow reserve after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1894–1904. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.987
 18. Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Alvarez-García N, Brullón FJ, Mosquera VX, García-Bueno L, Ferro L, Castro-Beiras A. Prediction of mortality and major cardiac events by exercise echocardiography in patients with normal exercise electrocardiographic testing. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1981–1990. doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.067
 19. Hakeem A, Edupuganti MM, Almomani A, Pothineni NV, Payne J, Abualsuod AM, Bhatti S, Ahmed Z, Uretsky BF. Long-term prognosis of deferred acute coronary syndrome lesions based on nonischemic fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1181–1191. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.035
 20. Davies JE, Sen S, Escaned J. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve. *N Engl J Med*. 2017;377:1597–1598. doi: 10.1056/NEJMc1711333
 21. Götteberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, Olsson SE, Öhagen P, Olsson H, Omerovic E, Calais F, Lindroos P, Maeng M, Tødt T, Venetsanos D, James SK, Käregren A, Nilsson M, Carlsson J, Hauer D, Jensen J, Karlsson AC, Panayi G, Erlinge D, Fröbert O; iFR-SWEDEHEART Investigators. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med*. 2017;376:1813–1823. doi: 10.1056/NEJMoa1616540
 22. Götteberg M, Cook CM, Sen S, Nijjer S, Escaned J, Davies JE. The evolving future of instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1379–1402. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.770

Management of non Infarct Related Artery Lesions: The CROSSAMI trial



13 ANEXO C

Resultados parciales del presente trabajo han sido presentados en varias reuniones científicas y su resumen publicado:

1.- Complete Versus Selective Revascularization for Patients with Multi-Vessel Disease Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Preliminary Results of Complete Revascularization Or Stress Echo in Patients With Multivessel Disease and ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction Trial (CROSS-AMI). Rodrigo Estevez-Loureiro, Ramon Calviño-Santos, Jesús Peteiro, Alberto Bouzas-Mosquera, Jorge Salgado-Fernández, Jose A. Rodriguez-Fernandez, Maria Rita Soler-Martin, José Manuel Vázquez-Rodríguez, Alejandro Rodríguez-Vilela, Ruth Pérez, Guillermo Aldama-López, Pablo Piñon-Esteban, Nicolas Vazquez-Gonzalez, Carlos Gonzalez Juanatey, Alfonso Castro-Beiras. Eur Heart J. 2014; *European Heart Journal*, Volume 35, Issue suppl_1, September 2014, Page 477, doi.org/10.1093/eurheartj/ehu323.

2.- Complete revascularization versus stress echocardiography-guided revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (CROSS-AMI): an open-label, randomised controlled trial. RA. Calviño-Santos, R. Estévez-Loureiro, A. Bouzas-Mosquera, J. Peteiro-Vázquez, JA. Rodríguez-Fernández, A. Rodríguez-Vilela, R. Franco-Gutiérrez, J. Salgado-Fernández, G. Aldama-López, P. Piñón-Esteban, X. Flores-Ríos, N. Vázquez-González, A. Mesías-Prego, C. González-Juanatey, JM. Vázquez-Rodríguez. *European Heart Journal*, Volume 38,

Issue suppl_1, August 2017, Page 436, ehx502.P2121,
doi.org/10.1093/eurheartj/ehx502.P2121.

3.- Comparación de una estrategia de revascularización percutánea completa vs revascularización guiada por eco de esfuerzo en pacientes con infarto y enfermedad multivaso sometidos a angioplastia primaria. Ramon Calviño Santos, Rodrigo Estévez Loureiro, Alejandro Rodríguez Vilela, Raúl Franco Gutiérrez, Alberto Bouzas Mosquera, Jesús C. Peteiro Vázquez, Nicolás Vázquez González y José Manuel Vázquez Rodríguez. Rev Esp Cardiol. 2017;70(Supl 1):183.



IN RECOGNITION OF OUTSTANDING SCIENTIFIC WORK

THIS DIPLOMA IS PRESENTED TO

Ramon Calvino Santos

FOR THE WINNING MODERATED POSTER PRESENTATION
DURING ESC CONGRESS 2017

J. Bax

JEROEN BAX
PRESIDENT
EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY



S. Achenbach
STEPHAN ACHENBACH
CHAIRMAN
ESC CONGRESS PROGRAMME COMMITTEE

14 ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Causas más frecuentes de muerte en España en 2017 y evolución de la mortalidad por cardiopatía isquémica en los últimos años.	16
Figura 2: Tasas de mortalidad ajustadas por edad en las principales causas de muerte en países de la OCDE	17
Figura 3: Incidencia relativa de IAMEST e IAM no-Q en USA	18
Figura 4: Letalidad a 30 días de pacientes ingresados por IAM	18
Figura 5: Fisiopatología del IAM.....	21
Figura 6: Fisiopatología de la arteriosclerosis.....	23
Figura 7: Correlación clínico patológica de los síndromes coronarios agudos	24
Figura 8: Mortalidad intrahospitalaria en función del retraso en iniciar el tratamiento y el grupo del tratamiento en el estudio GISSI.	32
Figura 9: Mortalidad a 5 semanas en los 4 grupos de tratamiento del estudio ISIS-2...33	
Figura 10: Porcentaje de pacientes que alcanzan flujo TIMI-2 ó 3 en la arteria responsable del infarto en función del tiempo transcurrido desde la administración del fibrinolítico y del fármaco administrado	35
Figura 11: Evolución anual del Intervencionismo Coronario Percutáneo primario por millón de habitantes en España.	58
Figura 12: Procedimientos de cirugía de revascularización coronaria por 100.000 habitantes en 1985 y en 2012.	68
Figura 13: Flujo sanguíneo miocárdico y reserva de flujo coronario en relación con la severidad de la estenosis coronaria.....	80
Figura 14: Desarrollo de eventos en la cascada isquémica.....	81
Figura 15: Zona geográfica y hospitales que refieren pacientes al CHUAC para ICPP. 113	
Figura 16: Diagrama de flujo del estudio: Pacientes escrutados, excluidos e incluidos en el estudio CROSS-AMI.	128
Figura 17: Tasa de pacientes reclutada por trimestre total y por centro.....	129

Figura 18: Incidencia acumulada de pacientes reclutados total y por centro y la esperada al inicio del estudio.	129
Figura 19: Diagramas de caja que muestran los tiempos transcurridos desde el inicio de dolor hasta el primer contacto médico, tiempo desde el inicio del dolor hasta la llegada al primer hospital, el tiempo desde el primer contacto médico a la llamada a hemodinámica y el tiempo total transcurrido desde el inicio de dolor hasta el inflado de balón en los pacientes de ambos grupos de estudio sometidos a ICPP.	134
Figura 20: Diagramas de caja que muestran los tiempos transcurridos desde el primer contacto médico hasta el inflado de balón, desde la llegada al primer hospital hasta e inflado de balón, desde la llamada a hemodinámica hasta el inflado de balón y desde la llegada del paciente a la sala de hemodinámica hasta el primer inflado de balón en los pacientes de ambos grupos de estudio sometidos a ICPP.	135
Figura 21: Resumen del manejo de los pacientes en ambos grupos de estudio..	140
Figura 22: Resumen de los resultados del test de provocación de isquemia.	141
Figura 23: Curva de supervivencia Kaplan Meier a un año de seguimiento para el evento primario en los dos grupos de tratamiento.	147
Figura 24: Curva de supervivencia Kaplan Meier hasta tres años de seguimiento (mediana 31 meses) para el evento primario en los dos grupos de tratamiento.	149
Figura 25: Curva de supervivencia Kaplan Meier hasta tres años de seguimiento para el evento combinado de muerte cardiovascular e infarto de miocardio..	150
Figura 26: Curva de supervivencia Kaplan Meier hasta tres años de seguimiento para el evento revascularización coronaria.	151
Figura 27: Curva de supervivencia Kaplan Meier hasta tres años de seguimiento para el evento revascularización coronaria urgente	152
Figura 28: Curva de supervivencia Kaplan Meier hasta tres años de seguimiento para el evento revascularización coronaria en lesiones de la arteria responsable del infarto y lesiones no responsables del infarto.	153
Figura 29: Análisis de subgrupos.	154

Figura 30: <i>Análisis de costes por días de estancia hospitalaria inicial</i>	157
Figura 31: <i>Análisis de coste total del ingreso inicial</i>	157
Figura 32: <i>Análisis del coste en material fungible del procedimiento intervencionista índice</i>	159
Figura 33: <i>Análisis del coste en material fungible del procedimiento intervencionista para tratar las lesiones no responsables del infarto</i>	160

15 ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Indicaciones de revascularización coronaria en pacientes con enfermedad coronaria estable. Guías de práctica clínica de la ESC 2018	76
Tabla 2: Resumen de estudios que justifican la realización del ensayo CROSSAMI	101
Tabla 3: Procedencia de los pacientes del estudio	130
Tabla 4: Características basales de los pacientes	131
Tabla 5: Tratamiento previo al inicio de los síntomas	132
Tabla 6: Características angiográficas basales de los pacientes	132
Tabla 7: Características del procedimiento intervencionista inicial	133
Tabla 8: Manejo y características basales de las lesiones responsables del infarto ...	136
Tabla 9: Manejo de todas las lesiones del vaso responsable del infarto tratadas en el procedimiento índice.....	137
Tabla 10: Características basales de las lesiones no responsables del infarto.....	138
Tabla 11: Características del procedimiento de ICP sobre lesiones no responsables del infarto realizado antes del alta hospitalaria en los dos grupos de estudio	140
Tabla 12: Manejo de las lesiones no responsables del infarto tratadas con intervencionismo coronario percutáneo.....	141
Tabla 13: Resultados del eco de esfuerzo realizado en los pacientes del grupo de revascularización guiada por eco de esfuerzo	142
Tabla 14: Eventos y otros datos al alta	143
Tabla 15: Tratamiento prescrito al alta.....	145
TABLA 16: Eventos adversos a un año	146
Tabla 17: Eventos adversos hasta tres años de seguimiento	148
Tabla 18: Costes del ingreso índice en cada una de las ramas de tratamiento.....	156
Tabla 19: Costes del fungible en cada uno de los dos procedimientos intervencionistas realizados en cada grupo.....	159

Tabla 20: Costes posteriores al ingreso índice en cada una de las ramas de tratamiento especificados por estancias hospitalarias y pruebas complementarias realizadas 161

Tabla 21: Resumen de estudios clínicos publicados y de las dos estrategias de tratamiento del estudio CROSSAMI 183

Tabla 22: Resumen de eventos clínicos adversos en estudios clínicos publicados y de las dos estrategias de tratamiento del estudio CROSSAMI..... 184