





**UNIVERSIDAD DE GRANADA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**Tesis doctoral**

**Hemorragia intracraneal post-trombolisis: Datos del  
registro español ARIAM**

**Granada, 2006**

**Tesis doctoral:**

***“HEMORRAGIA INTRACRANEAL  
POST-TROMBOLISIS: DATOS DEL REGISTRO  
ESPAÑOL ARIAM”***

**Los directores:**

**Dr. Manuel Ruiz Bailén**

**Prof. Dr. Luis Rucabado Aguilar**

**Tesis presentada para optar al Grado de Doctor por la Universidad de  
Granada, por el licenciado:**

**Juan Francisco Brea Salvago**

**Granada, Mayo del 2006**



**D. Manuel Ruiz Bailén**, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, médico adjunto del Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias del complejo hospitalario de Jaén. Responsable de la Unidad de Investigación del Complejo Hospitalario de Jaén.

CERTIFICA: que D. Juan Francisco Brea Salvago, Licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado personalmente bajo mi dirección los trabajos de investigación correspondientes a su Tesis Doctoral titulada: ***“HEMORRAGIA INTRACRANEAL POST-TROMBOLISIS: DATOS DEL REGISTRO ESPAÑOL ARIAM”***

Revisado el presente trabajo, queda conforme con su presentación para optar al grado de Doctor, y ser calificado.

Fdo: Dr. D. Manuel Ruiz Bailén.  
Granada, 3 de Mayo del 2006.

**D. Luís Rucabado Aguilar**, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Granada y Jefe de Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias del Complejo hospitalario de Jaén.

CERTIFICA: que D. Juan Francisco Brea Salvago, Licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado personalmente bajo mi dirección, en el departamento de Medicina, los trabajos de investigación correspondientes a su Tesis Doctoral titulada: ***“HEMORRAGIA INTRACRANEAL POST-TROMBOLISIS: DATOS DEL REGISTRO ESPAÑOL ARIAM”***. Siendo esta Tesis Doctoral expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones que la hacen acreedor al Título de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal que designe la Comisión de doctorado.

Para que conste y surta los efectos oportunos:

Fdo: Prof. Dr. D. Luís Rucabado Aguilar.  
Granada, 3 de Mayo del 2006.

Memoria realizada por Juan Francisco Brea Salvago, para optar al grado académico de doctor.

Fdo: Juan Francisco Brea Salvago.  
Granada, Mayo de 2006



**Manuel Ruiz Bailén**, en calidad de Investigador Principal y Coordinador del Grupo de Trabajo de Publicaciones Científicas del Proyecto ARIAM, tras realizar el análisis de datos sobre la base de datos de dicho proyecto,

AUTORIZO a:

*Juan Francisco Brea Salvago*

Emplear los resultados obtenidos del análisis, para la realización de la tesis doctoral titulada **“HEMORRAGIA INTRACRANEAL POST-TROMBOLISIS: DATOS DEL REGISTRO ESPAÑOL ARIAM”** que optará a la obtención del título de doctor.

Fdo: Dr. Manuel Ruiz Bailén

Mayo de 2006



## **AGRADECIMIENTOS:**

Este proyecto no hubiese sido una realidad, sin el constante apoyo de *Manolo*, Su asesoramiento en el plano científico y personal ha marcado un antes y un después en mi forma de entender la investigación. Es imposible agradecerte, el interés que has demostrado en todo momento, al igual que tu disponibilidad y por supuesto paciencia ante mis retrasos continuos.

A *Luis Rucabado*, mi jefe y co-director, por haber facilitado e impulsado el desarrollo de este trabajo. Su interés por la docencia es patente en nuestra unidad.

Mi agradecimiento a todo el Staff de la unidad cuidados intensivos tanto del Hospital medico-quirúrgico como del negro-traumatológico. En especial a los que fueron “mis residentes mayores”, *Rosario, Susana, Jose Luis*, por que son mi referencia a seguir; y a los que son hoy “mis residentes pequeños”, *Toñi, Silvia*, por contagiarme su entrega en el trabajo. Es justo un reconocimiento a la impecable labor realizada por *Jose Antonio Rodríguez Puche* como responsable del grupo ARIAM en nuestro servicio.

Es evidente que este trabajo me ha costado varias horas de mi vida, y mi vida es la tuya, *Silvia* gracias por esos días que hemos invertido en esto, por tu comprensión y apoyo, por soportar mi mal humor, por.... Sabes que tú estas presente en todos mis proyectos.

La amistad florece en los momentos difíciles, y AMISTAD es sinónimo de Alberto y Mercedes, por supuesto me habría acordado igualmente de vosotros, si no hubierais realizado la aportación del “soporte técnico de impresión” (impresora), aunque me ha ayudado algo.

Además quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todos y a cada uno de los componentes del grupo ARIAM, citado en el anexo, así como a Boehringer Ingelheim, por su constancia y empeño.

A M<sup>a</sup> Pepi Salvago, mi madre.

“Existe gente que está tan llena de sentido común que no le queda el más pequeño rincón para el sentido propio”

M. De Unamuno

Índice.....	11
Índice de gráficos .....	13
Índice de figuras.....	15
Índice de tablas.....	16
Índice de abreviaturas .....	19
<b>CAPITULO I: INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>23</b>
Síndrome Coronario Agudo .....	24
Definición del “Síndrome Coronario Agudo” .....	24
Epidemiología.....	24
Clasificación clínica del SCA.....	27
Síndrome Coronario Agudo ST elevado .....	28
Revisión histórica .....	28
Definición actual de Infarto Agudo de Miocardio (IAM).....	31
Terapias de reperfusión coronaria .....	35
Reperfusión farmacológica: “Trombolisis” .....	35
Reperfusión mecánica: “ICP” .....	39
Reperfusión farmacológica-invasiva: “Angioplastia facilitada” .....	45
Manejo actual del Infarto Agudo de Miocardio ST elevado .....	47
Hemorragia intracerebral.....	53
Definición y Clasificación.....	53
Incidencia de HIC espontánea .....	53
Factores de riesgos para la HIC espontánea.....	53
Patogénesis de la HIC espontánea .....	56
Hemorragia intracraneal como complicación de la trombolisis .....	57
Hemorragia intracraneal en ensayos clínicos .....	58
Factores de riesgo para el desarrollo de HIC.....	65
Pronóstico de la HIC posttrombolisis .....	66
Investigación en Cardiología.....	69
Ensayos clínicos .....	69
Registros en el IAM.....	69
<b>CAPITULO II: OBJETIVOS</b> .....	<b>78</b>

CAPITULO III: <b>METODOLOGÍA</b> .....	80
Población y tipos de estudio .....	81
Descripción de las variables utilizadas en el estudio .....	82
Principales variables de nuestro estudio .....	94
Análisis estadístico.....	94
Estrategias de búsqueda bibliográfica .....	95
Presentación de citas bibliográficas .....	96
Apoyo informático utilizado .....	97
CAPITULO IV. <b>RESULTADOS</b> .....	98
Estudio descriptivo.....	99
Desarrollo de hemorragia intracraneal .....	120
Análisis univariante.....	120
Análisis multivariante .....	134
Mortalidad del grupo que desarrolla HIC .....	135
Análisis univariante.....	135
Análisis multivariante .....	140
CAPITULO V: <b>DISCUSIÓN</b> .....	142
Características de la población estudiada.....	143
Desarrollo de hemorragia intracraneal .....	157
Mortalidad en pacientes con hemorragia intracraneal.....	163
Limitaciones y ventajas del estudio .....	166
Aplicabilidad clínica .....	168
CAPITULO VI: <b>CONCLUSIONES</b> .....	170
CAPITULO VII: <b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	172
CAPITULO VIII: <b>ANEXO:</b> Investigadores y hospitales del proyecto “ARIAM” .....	200

**ÍNDICE DE GRÁFICOS**

Grafico 1: HIC en ASSENT-3.....	61
Grafico 2: HIC en ASSENT-3 PLUS.....	63
Grafico 3: HIC en ASSENT-3 PLUS, según edades.....	63
Grafico 4: Incidencia de HIC en GUSTO-V según grupo de edad.....	64
Grafico 5: Causas para no administrar trombolisis, en valor absoluto.....	100
Grafico 6: Distribución por sexo de los excluidos.....	100
Grafico 7: Distribución de la población por edades.:.....	101
Grafico 8: Porcentajes de Hombres y mujeres.....	102
Grafico 9: Frecuencias de factores de riesgos cardiovasculares.....	102
Grafico 10: Frecuencias de utilización del sistema sanitario.....	103
Grafico 11: Frecuencias de las distintas clases de IAM diagnosticados.....	104
Grafico 12: Frecuencias de IAM por localización.....	104
Grafico 13: Puntuación Killip-kimball máximo durante el ingreso en UCI/UCC.....	105
Grafico 14: Localización de la administración del trombolítico.....	105
Grafico 15: Trombolíticos administrados.....	106
Grafico 16: Medias del retraso en la administración de Trombolíticos.....	107
Grafico 17: Medias de los segmentos temporales del retraso intrahospitalario.....	108
Grafico 18: Score de reperfusión.....	109
Grafico 19: Complicaciones del tratamiento trombolítico.....	109
Grafico 20: Terapéutica y vía de administración en el primer contacto sanitario.....	110
Grafico 21: Cuidados realizados por el primer contacto sanitario.....	110
Grafico 22: Frecuencias de antiagregación y heparinización.....	111
Grafico 23: Terapia estándar empleada.....	111
Grafico 24: Otros fármacos administrados.....	112
Grafico 25: Técnicas terapéuticas empleadas.....	112
Grafico 26: Frecuencias de las complicaciones hemodinámicas.....	113
Grafico 27: Complicaciones cardíacas.....	114
Grafico 28: Otras complicaciones clínicas.....	114
Grafico 29: Complicaciones mecánicas.....	115
Grafico 30: Complicaciones secundarias a técnicas.....	115
Grafico 31: Complicaciones secundarias a drogas.....	116
Grafico 32: Taquicardias presentadas.....	116
Grafico 33: Frecuencias de Fibrilación Ventricular.....	117

Grafico 34: Otras técnicas terapéuticas realizadas .....	118
Grafico 35: Porcentajes de Exitus .....	118
Grafico 36: Destinos al alta de UCI/UCC .....	119
Grafico 37: Causas de muertes .....	119
Grafico 38: Frecuencias de Hemorragia intracraneal en nuestra población .....	120
Grafico 39: Diferencias encontradas en los distintos grupos de edades, para el desarrollo de hemorragia intracraneal.....	121
Grafico 40: Distribución de sexos entre el grupo de HIC y grupo de no HIC.....	121
Grafico 41: Distribución de fumadores en ambos grupos .....	123
Grafico 42: Distribución de ex-fumadores en ambos grupos .....	123
Grafico 43: Frecuencias de HIC según el hábito de fumar tabaco, expresado en porcentajes..	124
Grafico 44: Frecuencias de hipertensión arterial sistémica en ambos grupos .....	125
Grafico 45: Distribución de la aparición de hematoma significativo, en ambos grupos .....	126
Grafico 46: Frecuencias de HIC en los grupos con HTA sistémica y no HTA sistémica. Expresados en porcentajes .....	127
Grafico 47: Técnicas terapéuticas aplicadas sobre cada grupo.....	128
Grafico 48: Frecuencias relativas de presentación de HIC, según instauración de ventilación mecánica.....	129
Grafico 49: Frecuencias de utilización de $\beta$ -bloqueo en los grupos de “HIC” y “No HIC.....	130
Grafico 50: Frecuencias de utilización de IECAs en el grupo de “HIC” y en el “No HIC” .....	130
Grafico 51: Frecuencias de HIC según la administración de $\beta$ -bloqueantes .....	131
Grafico 52: Presentación de HIC según el tratamiento con IECAs.....	131
Grafico 53: Fármacos empleados, sin diferencias estadísticas y/o sin interés clínico .....	132
Grafico 54: Causas de muertes para cada grupo, No existen diferencias significativas .....	133
Grafico 55: Distribución de edades en el grupo de “Vivos” y “muertos .....	135
Grafico 56: Distribución de sexo en ambos grupos.....	135
Grafico 57: Distribución de terapia con $\beta$ -bloqueantes en vivos y muertos .....	138
Grafico 58: Frecuencias de mortalidad según el empleo de $\beta$ -bloqueantes.....	138
Grafico 59: Manejo con ventilación mecánica en el grupo de “vivos” y “muertos.....	139
Grafico 60: Mortalidad según la necesidad de ventilación mecánica .....	139
Grafico 61: Distribución de Shock cardiogenico y fibrilación ventricular entre vivos y muertos .....	140
Grafico 62: Diferencias de fumadores entre los registros clínicos y “nuestra población .....	148
Grafico 63: Presentación de HTA en los registros clínicos y “nuestra población” .....	149
Grafico 64: Porcentajes de tratamiento trombolitico en los registros clínicos .....	150

Grafico 65: Empleo de $\beta$ -bloqueantes en registros, ensayos clínicos y “nuestra población” de estudio .....	152
Grafico 66: Utilización de IECA en registros, ensayos clínicos y “nuestra población” .....	153
Grafico 67: Mortalidad global en registros, ensayos clínicos y “nuestra población” .....	156
Grafico 68: Porcentajes de HIC en los registros clínicos .....	157

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Tasa de morbilidad hospitalaria por enfermedades del aparato circulatorio, en España 1977-1997 ([http://www.msc.es/planificacion\\_sanitaria/totalplasan.htm](http://www.msc.es/planificacion_sanitaria/totalplasan.htm))..... 24

Figura 2: Obstrucción arterial por placa de ateroma.([http://www.tmc.edu/thi/cad\\_span.html](http://www.tmc.edu/thi/cad_span.html).) ..... 27

Figura 3: Clasificación del Síndrome Coronario Agudo..... 28

Figura 4: William Heberden (<http://www.hsc.virginia.edu/hslibrary/historical/classics/Heberden.htm>)29

Figura 5: James B. Herrick (<http://www.nlm.nih.gov>)..... 29

Figura 6: Esquema de dilatación coronaria con balón  
([www.Medical.med.up.pt/cefa/angioplastia.htm](http://www.Medical.med.up.pt/cefa/angioplastia.htm)) ..... 40

Figura 7: Stent intracoronario ([www.hc.unicamp.br/laboratorios/lab-cateterismo.shtml](http://www.hc.unicamp.br/laboratorios/lab-cateterismo.shtml)) ..... 42

Figura.8: Intervencionismo coronario percutáneo en arteria circunfleja ([www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov)) ..... 44

Figura 9: Localizaciones de hemorragias hipertensivas  
([www.escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/AnatomiaPatologica](http://www.escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/AnatomiaPatologica))..... 54

Figura 10: Hemorragia putamen/capsula interna (Cortesía del “Complejo Hospitalario de Jaén”)... 57

Figura 11: Hemorragia intraventricular como complicación de trombolisis con TNK-tPA en IAM anterior. (Cortesía del “Complejo Hospitalario de Jaén”) ..... 57

Figura 12: Organigrama de los pacientes estudiados..... 99

Figura 13: Efecto “Trombótico” de la nicotina en el sistema nervioso central..... 161



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Definición de Infarto de Miocardio (IM) según la ESC/ACC.....	32
Tabla 2: Definición clásica de infarto de Miocardio (OMS).....	33
Tabla 3: Trombolítico, antiagregación y anticoagulación utilizada en los distintos ensayos clínicos .....	36
Tabla 4: Mortalidad según electrocardiograma (FTT) .....	37
Tabla 5: Mortalidad según retraso de trombolisis (FTT) .....	37
Tabla 6: Recomendaciones y nivel de evidencia para las terapias de reperfusión .....	47
Tabla 7: Recomendaciones y nivel de evidencias para la trombolisis según ESC y ACC/AHA48	
Tabla 8: Contraindicaciones absolutas para el tratamiento trombolítico según la ESC y ACC/AHA.....	49
Tabla 9: Contraindicaciones relativas para le tratamiento trombolítico según las pautas de manejo de la ESC y ACC/AHA.....	49
Tabla 10: Régimen de administración de agentes trombolíticos propuesto por la ESC y la ACC/AHA.....	49
Tabla 11: Indicaciones para “ICP de rescate” según las guías de manejo de ESC y ACC/AHA:50	
Tabla 12: Indicaciones para “ICP primaria” según la ESC y ACC/AHA .....	50
Tabla 13: Farmacoterapia en fases iniciales del IAMSTE según la ESC y ACC/AHA .....	51
Tabla 14: OR e IC 95% en los distintos estudios caso-control.....	55
Tabla 15: Hallazgos de HIC en GISSI-2/International Study .....	58
Tabla 16: Hallazgos de HIC en ISIS-3 .....	59
Tabla17: Hallazgos de HIC en GUSTO-I .....	59
Tabla 18: Pautas de heparinas y HIC .....	61
Tabla 19: Predictores de HIC post-fibrinólisis en IAM: Modelo GUSTO-I.....	65
Tabla 20: Factores asociados al desarrollo de HIC en diferentes estudios.....	66
Tabla 21: Mortalidad en los pacientes que desarrollan HIC en diferentes ensayos clínicos .....	67
Tabla 22: Predictores para la mortalidad a los 30 días según GUSTO-I.....	68
Tabla 23: Predictores para la mortalidad a los 30 días según análisis multi variante del GUSTO-I.....	68
Tabla 24: Grados de discapacidad producidas por HIC en diferentes estudios.....	68
Tabla 25: Clasificación de Killip y Kimball.....	89
Tabla 26: Descripción de pacientes excluidos.....	100
Tabla 27: Distribución por sexo de la población.....	102
Tabla 28: Factores de riesgos cardiovasculares.....	103
Tabla 29: Retrasos en la aplicación del trombolítico .....	106
Tabla 30: “Retrasos Intrahospitalarios” en la administración de trombolíticos .....	107
Tabla 31: Criterios de reperfusión.....	108
Tabla 32: Técnicas de reperfusión.....	117

Tabla 33: Diferencias en la presencia de HIC en los distintos grupos de edades.....	120
Tabla 34: Análisis univariante que evalúa las diferencias entre las variables cuantitativas de los pacientes que desarrollan HIC frente aquellos que no desarrollan esta complicación. ....	122
Tabla 35: Diferencias de los factores de riesgos cardiovasculares entre el grupo que desarrolla HIC y el grupo que no presenta dicha complicación, expresado en porcentajes y frecuencias relativas.....	122
Tabla 36: Antecedentes cardio-vasculares recogidos en ambos grupos.....	124
Tabla 37: Características del evento actual para ambos grupos.....	125
Tabla 38: Diferencias de aparición de complicaciones entre los pacientes que desarrollan HTA y aquellos que no presentan dicha complicación.....	126
Tabla 39: Frecuencias relativas y absolutas de las técnicas de imagen realizadas, en ambos grupos.....	127
Tabla 40: Diferencias las técnicas terapéuticas empleadas entre ambos grupos.....	128
Tabla 41: Manejo terapéutico farmacológico para ambos grupos.....	129
Tabla 42: Diferencias de las causas de muertes en cada grupo.....	132
Tabla 43: Causas de mortalidad para cada grupo.....	133
Tabla 44: OR ajustadas para el desarrollo de HIC.....	134
Tabla 45: Diferencias encontradas con respecto a las variables cuantitativas, entre los pacientes tratados con fibrinólisis sistémica, que mueren y los que son altas vivos.....	136
Tabla 46: Factores de riesgos y antecedentes cardiovasculares en ambos grupos.....	136
Tabla 47: Diferencias observadas en la puntuación de Killip-Kimball, entre ambos grupos.....	137
Tabla 48: Diferencias encontradas en el manejo terapéutico entre vivos y muertos.....	137
Tabla 49: Complicaciones presentadas en ambos grupos.....	140
Tabla 50: OR ajustadas de las variables asociadas al desarrollo de mortalidad.....	141
Tabla 51: Población en ARIAM y registros internacionales.....	144
Tabla 52: Población de registro ARIAM y registros nacionales.....	145
Tabla 53: Características epidemiológicas de los pacientes incluidos y excluidos del estudio..	146
Tabla 54: Frecuencias de edades y sexo en registros internacionales y ensayos clínicos.....	147

A continuación se exponen las abreviaturas y acrónimos, que aparecen en esta memoria:

AAS: Ácido Acétilsalicílico.  
ACC: American College of Cardiology  
ACROSS: Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study  
ACTP: Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea  
ACV: Accidente Cerebrovascular  
ADO: Antidiabéticos Orales  
AHA: American Heart Association  
AI: Angina Inestable  
AIM: Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction  
AIMS: APSAC Intervention Mortality Study  
AIT: Accidente Isquémico Transitorio  
APSAC: Anistreplasa  
aPTT: Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado.  
ARIAM: Análisis de Retraso en el Infarto Agudo de Miocardio  
ARNm: Ácido Ribonucleico mensajero  
ASSENT: the Assessment of the Safety and Efficacy of New Thrombolytic regimen  
ASSET: Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis  
BRAVE: Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation  
CADILLAC: Controlled AbXcimbab and Device Investigation to lower Late Angioplasty Complications  
CCP: Cooperative Cardiovascular Project  
CI: Cardiopatía Isquémica  
CKMB: Creatin Kinasa fracción MB  
CLARITY: The Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy  
COMMIT: Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction trial  
C-PORT: The Atlantic Cardiovascular Patient Outcomes Research Team  
DANAMI: DANish trial in acute Myocardial Infarction  
DEM: Disociación electromecánica.  
DM Diabetes mellitus  
ECG: Electrocardiograma  
ECSG: European Cooperative Study Group

EEF: Estudio Electrofisiológico

EMERAS: Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas del América del Sur

ExTRACT: Enoxaparin and Trombolisis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment

FRESCO: Florence randomized Elective Stending in Acute Coronary Occlusions

FTT: Fibrinolytic Therapy Trialists'

GISSI: Gruppo Italiano Per lo Studio Della Streptochinase Nell' Infarto Miocardio.

GRACIA: Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquemica Aguda

GUSTO: Global Utilisation of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator to Treat Occluded Arteries.

HART: Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy

HBPM: Heparinas de Bajo Peso Molecular

HDL: High Density Lipoprotein: Lipoproteína de alta densidad

HEAP: The Heparin in Early Patency

HERO: Hirulog Early Reperfusion/Occlusion

HIC: Hemorragia Intracraneal

HIT-III: Hirudin for the Imprevement of Trombolisis

HNF: Heparinas No Fraccionadas

HSA: Hemorragia Subaracnoidea

HTA: Hipertensión Arterial

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IAMSEST: Infarto Agudo de Miocardio Sin Elevación de ST

IAMSTE: Infarto Agudo de Miocardio ST Elevado

IBERICA: Investigación, Búsqueda, Especifica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda

ICP: Intervencionismo Coronario Percutáneo

IECA: Inhibidores de Enzima Conversora de Angiotensina

INTEGRITI: The Integrilin and Tenecteplase in Acute Myocardial Infarction

InTIME: Intravenous nPA for Treatment of Infracting Myocardium Ealrly

INTRO AMI: The Integrilin and Low-Dose Trombolisis in Acute Myocardial Infarction

ISAM: Intavenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction

ISIS: International Study of Infarct Survival

ISIS-2: Second Internacional Study of Infarct Survival

IV: Intravenoso

LATE: Late Assessment of Thrombolytic Efficacy

LDL: Lipoprotein Down Density. Lipoproteína de baja densidad

LIPID: Long-Term Intervention with Preavastatina in Ischemic Disease

LiSA: Lescol in severe atherosclerosis

MIAMI: Metoprolol in Acute Myocardial Infarction

MIRACL: The Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering

MS: Muerte Súbita

MSC: Muerte Súbita de origen Cardíaco

nPA: Lanotepasa

NRMI: Nacional Registry Myocardial Infarction

OASIS: Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndrome

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio o razón de ventajas

PACT: Plasminogeno-Activator Angioplasty Compatibility Trial

PAD: Presión Arterial Diastólica.

PAI-I: Inhibidor del Activador del Plasminógeno

PAMI: The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction

PANES: Prevalencia de Angina en España

PAS: Presión Arterial Sistólica.

PCAT: Primary Transluminal Coronary Angioplasty Trialist

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

PREVESE: Registro de Prevención Secundaria en el IAM.

PRIAMHO: Proyecto de Registro del IAM Hospitalario

PRIMVAC: Proyecto de Registro de IAM en Valencia

RCP: Reanimación cardiopulmonar

RESCATE: Recursos Empleados en el Síndrome Coronario Agudo y Tiempo de Espera

RESEARCH: Rampamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital

RICVAL: Registro de los Infartos agudos de miocardio de la Ciudad de Valencia

RIGA: Registro de IAM en Galicia.

RISCI: Registro de Infartos de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

r-PA: Reteplasa

RR: Riesgo Relativo

rt-PA: Altaplasa.

SC: Subcutáneo.

SCA: Síndrome Coronario Agudo.

SCASEST: Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación de ST

SCASTE: Síndrome Coronario Agudo ST Elevado

SK: Estreptokinasa

SPEED: The Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department

SPRINT: Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. Ensayo israelí sobre la prevención secundaria con nifedipino en el reinfarto

TAC: Tomografía Axial Computarizada

TAMI: Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction

TCIV Trastorno de Conducción Intraventricular

TIMI: The Thrombolysis in Myocardial Infarction

TNK-tpa: Tenecteplasa

tPA: Alteplasa

TSV: Taquicardia Supraventricular

TV: Taquicardia Ventricular.

TVNS: Taquicardia Ventricular No Sostenida

U.I: Unidades Internacionales

UCC: Unidades Coronarias

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UK: Urokinasa

USIM: Urochinasi per via Sistemica nell'Infarto Miocardio

# CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

## 1.1. SINDROME CORONARIO AGUDO

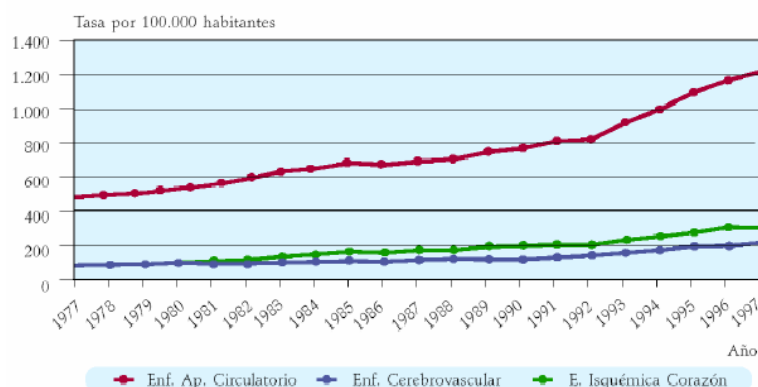
### 1.1. a. Definición del “Síndrome Coronario Agudo” (SCA):

El concepto de síndrome coronario agudo (SCA) incluye los cuadros clínicos de angina inestable (AI), infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte súbita (MS), englobando bajo este término las manifestaciones clínicas de la isquemia miocárdica aguda, clásicamente consideradas expresión de distintos grados de un mecanismo etiopatogénico común, sustentado por la erosión o ruptura de la placa aterosclerótica con distintos grados de trombosis y embolización distal, en la actualidad son consideradas expresión de diferentes procesos fisiopatológicos<sup>(1)</sup>.

### 1.1. b. Epidemiología:

Las enfermedades del aparato circulatorio representan la primera causa de mortalidad en los países industrializados. En España se atribuyeron el 35% del total de las defunciones (30% hombres, 40% mujeres) del año 2000, a estas patologías<sup>(2)</sup>. La cardiopatía isquémica y las enfermedades cardiovasculares contribuyen a los dos tercios de la mortalidad total de la patología del aparato circulatorio<sup>(1)</sup>. Siendo la enfermedad coronaria la primera causa de muerte de los hombres mayores de 35 años y de las mujeres mayores de 65 años de los países europeos<sup>(3)</sup>. Las tasas de morbilidad hospitalaria de las enfermedades del aparato circulatorio presentan una constante tendencia ascendente, especialmente para la cardiopatía isquémica que ha aumentado más que las de origen cerebrovascular. Durante el periodo de 1977-1997, las tasas de morbilidad hospitalaria del conjunto de las enfermedades del aparato circulatorio y de la cardiopatía isquémica se han multiplicado por dos<sup>(4)</sup>. **Figura 1.**

**Figura 1.** Tasa de morbilidad hospitalaria por enfermedades del aparato circulatorio, en España 1977-1997. ([http://www.msc.es/planificacion\\_sanitaria/totalplasan.htm](http://www.msc.es/planificacion_sanitaria/totalplasan.htm))





De los datos obtenidos del estudio Monica, se desprende que la incidencia de IAM (número de casos nuevos/100.000 habitantes y año) en la población española de 35 a 64 años de es de las más bajas del mundo y parece mantenerse estable en los últimos 10-15 años<sup>(5,6)</sup>. En 1997 Marrugat et al.<sup>(7)</sup> estimaron un total de 68.000 (22.809 en mujeres y 45.685 en hombres) casos de IAM para el 2002, basándose en las incidencias observadas en los estudios poblacionales (MONICA-Cataluña<sup>(6)</sup>, REGICOR<sup>(8)</sup> e IBERICA<sup>(9)</sup>), correspondientes a la década de los noventa, si bien no tenemos datos concluyentes de la realidad. Se observa una distribución heterogénea en las distintas comunidades autónomas. Así, Cataluña, Andalucía, Madrid y Valencia representan más de la mitad de todos los casos de IAM en España.

Desde Enero de 1995 a Enero del 2001 se recogen 17.761 casos de IAM en el registro ARIAM (Análisis en el retraso en el IAM), presentando la siguiente distribución por edades: <55 años, 3.954 pacientes (22,3%); 55-64 años, 3.593 (22,2%); 65-74 años, 5.924 (33,4%); 75-84 años, 3.686 (20,8%); y >84 años 604 (3,4%). Siendo Mujeres el 24,6%<sup>(10)</sup>. En este mismo registro se recogen 20.820 casos de IAM desde Junio de 1994 a Diciembre de de 1997, observándose una mortalidad del 10,1% de los casos, la mortalidad entre las mujeres es del 16,55% y en hombres del 8%, estas diferencias se mantienen tras estratificar por edades excepto, en mayores de 80 años<sup>(11)</sup>. Las cifras de mortalidad aportada por el registro estadounidense NRMI (Nacional Registry of Myocardial Infarction) 1 2 y 3, en 1990 alcanza el 11,2%. Disminuyendo a 9,4% en 1999<sup>(12)</sup>

Basándose en los datos del estudio IBERICA<sup>(9)</sup> se calcula la mortalidad a los 28 días en pacientes menores de 75 años y del REGICOR<sup>(8)</sup> para los mayores de 74 años para el 2002. Asumiéndose, según los datos del estudio PRIAMHO, un aumento de letalidad al año del 4% en pacientes que han superado la fase aguda del IAM menores de 74 años y un 11% en los mayores de 74 años<sup>(13)</sup>. Se estimó que del total de IAM recibiría asistencia hospitalaria el 59,8%; el resto moriría sin acceso al hospital. La mortalidad al año representará el 31,2% de los que reciben asistencia hospitalaria, falleciendo en los primeros 28 días del inicio de los síntomas el 24,9%. En los pacientes con edades comprendidas entre 25 a 74 años recibirían asistencia hospitalaria el 77,6% con una mortalidad al año del 15,1% y a los 28 días del 19,1%. Mientras en la población mayor a 74 años solamente recibirá asistencia hospitalaria el 41% con una mortalidad anual del 55,3% y a los 28 días del 44,3%.<sup>(7)</sup> La mortalidad en la unidad de cuidados intensivos (UCI) varía dependiendo del registro utilizado: RICVAL<sup>(14)</sup> (1995) del 16,9%, PRIMVAC<sup>(15)</sup> (1995) es del 13,9%, ARIAM (1994-1997) 10,1%<sup>(11)</sup>, debido a las diferencias geográficas existentes.

La European Society of cardiology (ESC) en colaboración con la American College of Cardiology (ACC) en el año 2000, establecen nuevos criterios diagnósticos del IAM<sup>(16)</sup>. Este cambio de criterio, producirá un importante impacto en los estudios epidemiológicos y en el manejo clínico, al ser más sensible en la fase aguda, producirá una disminución del “umbral diagnóstico”, Estimándose un incremento en el número de IAM en un 25% con una reducción en el diagnóstico y letalidad de AI<sup>(17)</sup>. La morbilidad hospitalaria de la cardiopatía isquémica se ha duplicado en los últimos años, debido al envejecimiento de la población y a la mayor accesibilidad al sistema sanitario. En el caso del IAM la incidencia en mayores de 74 años es progresivamente creciente, mientras se mantiene estable entre los 24-74 años. La mayor demanda asistencial podría deberse a una mayor recurrencia del síndrome coronario agudo por una disminución en su letalidad, debido a las mejoras terapéuticas introducidas en los últimos años. El aumento de las tasas de morbilidad hospitalaria en los casos de otras cardiopatía isquémica distintas al IAM podría deberse al incremento de ingresos para realización de coronariografías<sup>(7)</sup>.

Para determinar la prevalencia de AI en las distintas comunidades autónomas de España, en el estudio PANES (Prevalencia de Angina en España) se seleccionaron 10248 casos, entre 1996 y 1997, estratificados por sexo y edad. Se observaron diferencias significativas en la prevalencia, siendo la mayor en Baleares y la menor en el País Vasco. Las citadas diferencias se correlacionan con la mortalidad por cardiopatía isquémica, enfermedad cardiovascular y con los factores de riesgos cardiovasculares. La prevalencia de angina en España es similar a la observada en otros países desarrollados del entorno Mediterráneo<sup>(18)</sup>. Basándose en los resultados del estudio RESCATE<sup>(19)</sup>, donde se registraron todos los casos de IAM y AI ingresados en 4 hospitales de Cataluña entre 1994 y 1996, y en el estudio PEPA<sup>(20)</sup>, registro de AI en 18 hospitales de España<sup>(7)</sup>, se asume que el número de ingresos por AI es igual al número de ingresos por primeros infartos. Según los resultados del estudio RESCATE<sup>(19)</sup>, donde se observó que el número de ingresos de ambas patologías agudas era muy similar, se estima el número de casos hospitalizados por AI para el año 2002 en la población de más de 25 años en 33.529, de ellos la letalidad a los 3 meses del ingreso representaría un 4,5%, requiriendo ser reingresado a los 6 meses un 20,0%.

La muerte súbita de origen cardíaco (MS), es la primera forma de presentación de CI en el 19 al 26% de los pacientes y representa la primera causa de fallecimiento en frecuencia, muriendo aproximadamente el 50% por esta causa en la evolución de la enfermedad. En España se calcula 9.000 casos de MS al año, entre los 25 a los 74 años, de las cuales sólo se diagnostican

una cuarta parte. Esta cifra en los Estados Unidos asciende a 300.000-400.000 al año para todas las edades<sup>(8)</sup>.

### 1.1. c. Clasificación clínica del Síndrome Coronario Agudo:

El SCA se divide en AI, Infarto de miocardio sin elevación de ST (IAMSEST/SCASTE), Infarto de miocardio con segmento ST elevado (IAMSTE/SCASEST) y muerte súbita (MSC), compartiendo un origen patofisiológico común. Esta clasificación tiene gran utilidad desde el punto de vista terapéutico. La existencia de una placa rica en lípidos, no obstructiva, rodeada de una delgada cápsula fibrosa, es la denominada “placa vulnerable”, por ser una placa predispuesta a la ruptura. Un proceso inflamatorio, del que forman parte macrófagos y linfocitos T activados, citoquinas y proteasas, contribuye a la ruptura de la placa y al desarrollo de la trombosis coronaria<sup>(21)</sup>. El SCA se origina con la complicación de la “placa” en la arteria coronaria, desencadenando esto la activación plaquetaria y de la cascada de coagulación, llevando a la formación del trombo, el cual producirá una disminución brusca del flujo sanguíneo coronario<sup>(22)</sup>. **Figura 2**

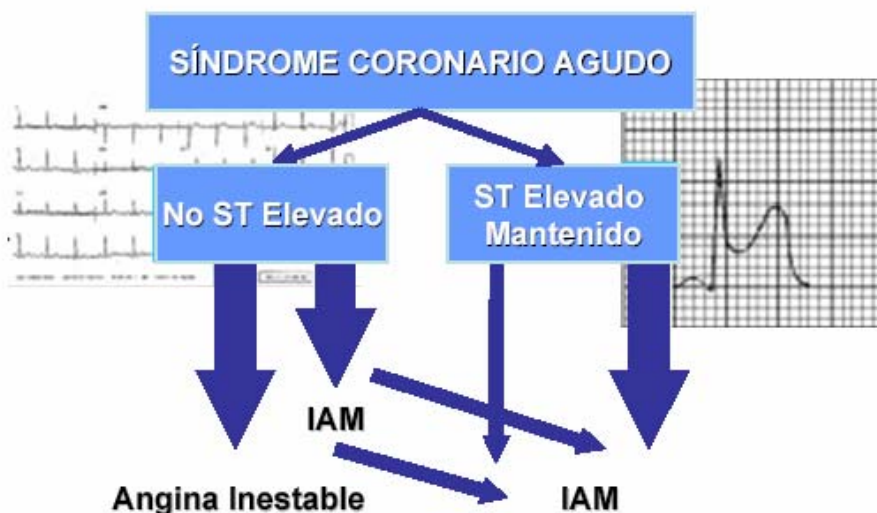
**Figura 2.** Obstrucción arterial por placa de ateroma. [http://www.tmc.edu/thi/cad\\_span.html](http://www.tmc.edu/thi/cad_span.html).



La ruptura o erosión de la placa puede no producir síntomas o producir AI, IAMSTE, IAMSEST, o MSC, dependiendo de la intensidad de la ruptura, del tamaño del trombo y de la presencia de circulación colateral. Estudios de necropsia y de cateterización coronaria sugieren que la AI y el IAMSEST resultan de una oclusión total transitoria de los vasos coronarios con reperusión espontánea, mientras el IAMSTE resulta de una oclusión trombótica mantenida<sup>(23-25)</sup>. El manejo clínico del paciente con dolor torácico de origen isquémico, basado en el registro electrocardiográfico, se divide en dos categorías: **Figura 3.**

- Pacientes con dolor precordial, que presentan en el electrocardiograma (ECG) elevación persistente del segmento ST o instauración aguda de bloqueo completo de rama izquierda del haz de His, producido por una oclusión coronaria total. Serían clasificados como Síndrome Coronario Agudo ST Elevado (SCASTE). El objetivo prioritario en su manejo consistiría en la recanalización precoz, total y mantenida de la arteria coronaria afectada, mediante tratamiento trombolítico precoz o intervencionismo coronario percutáneo (IPC)<sup>(6)</sup>.
- Pacientes con dolor precordial sin presentarse elevación del segmento ST, que presenten alteraciones electrocardiográficas de isquemia aguda (descenso del segmento ST, inversión o pseudonormalización de onda T), que no presenten alteraciones electrocardiográficas o pacientes sin clínica con trazado de ECG anormal (Isquemia silente). Serían tratados como Síndrome coronario Agudo Sin Elevación de ST (SCASEST)<sup>(7)</sup>.

**Figura 3.** Clasificación del Síndrome Coronario Agudo



## 1.2. SÍNDROME CORONARIO AGUDO ST ELEVADO (SCASTE)

### 1.2. a. Revisión histórica:

En 1772, William Heberden<sup>(26)</sup>, (**Figura 4**) realiza la siguiente descripción de una enfermedad, no definida hasta entonces:

*“...pero existe una enfermedad del pecho que destaca por sus síntomas peculiares, la cual tendrá en consideración por los peligros que comporta, y no ser extremadamente rara. Su asiento, la sensación de estrangulamiento, así como la ansiedad con que es temidamente esperada, hacen que no resulte impropio llamarla *Ángina De pecho*. Aquellos que la padecen son atacados mientras andan (sobre todo si es cuesta arriba y poco después de comer), con una sensación dolorosa y extremadamente desagradable en el pecho, que parece que de continuar o incrementarse, acabaría con la vida; pero en el momento en que se están quietos, todo malestar desaparece. . . .”*



William Heberden

Parry (1755-1852), concluye que es la enfermedad de las arterias coronarias, la responsable de la aparición de los síntomas descritos por Heberden, denominando a este cuadro “angina sincopal”. Describe cuatro casos de esta enfermedad, observadas en 1786, que fueron publicados en 1815<sup>(27)</sup>. Sin embargo la primera descripción del “angor pectoris en la historia fue realizada por Edwar Hyde (1609-1674) en su biografía, pese a no utilizar el término “angor pectoris”, la descripción sugiere el concepto de Angor<sup>(28)</sup>. Dos siglos más tarde Myron Prinzmetal, introduce el concepto de una nueva variedad de angina. Tratándose esta variante una angina que aparece en reposo generalmente, presentando una infradesnivelización del segmento ST en ECG (electrocardiograma) de forma transitoria, mejorando con la administración de vasodilatadores y produciéndose por un espasmo de las arterias coronarias, bien sean estas sanas o con alteraciones estenosantes<sup>(29)</sup>. Paul Wood describió el cuadro de angina inestable, desde un punto de vista absolutamente clínico, como “Una insuficiencia coronaria súbita en un paciente sin antecedentes ni afecciones concomitantes, o como un episodio anginoso de esfuerzo con o sin antecedentes isquémicos previos que mutaba a una situación repentina de incapacidad casi total”. Treinta años después, la *Agency for Health Care Policy and Research* expone una definición similar, la presencia de angina en reposo o un nuevo ataque anginoso. El inconveniente de esta aproximación es que en ella caben perfectamente los diagnósticos de angina vasoespástica, de angina postinfarto agudo, y hasta se mezclan los rasgos sintomáticos del IAM<sup>(30)</sup>.

A principios del siglo XX, Herrick<sup>(31)</sup> (**Figura 5**) describe las características clínicas del infarto de miocardio(IM) y se establece como una entidad distinta del angor pectoris.

Figura 5  
James B. Herrick



Durante la primera mitad de ese siglo, para el tratamiento del IAM, se empleó la morfina para el dolor, la cafeína para la hipotensión y bloqueo, la restricción de líquidos junto a fármacos digitálicos en presencia de crepitantes pulmonares, la quinidina en la taquicardia ventricular y la adrenalina intramuscular en el síncope o el bloqueo. Más tarde se empieza a utilizar para el tratamiento del espasmo coronario la atropina subcutánea, la papaverina y la nitroglicerina sublingual. Aunque en estos años se desarrollaron algunas medidas terapéuticas, éstas proporcionaron poco beneficio en la mortalidad<sup>(32)</sup>. Estaba claro que desde la segunda mitad del pasado siglo, y también lo sería muchos años después, que el IAM era la principal causa de muerte del mundo industrializado. Fue desde los años 60 cuando se producen los avances más espectaculares que disminuyeron la mortalidad del IAM. Las Unidades de Cuidados Coronarios (UCC) se desarrollaron para el reconocimiento de las arritmias como principal causa de mortalidad precoz, la posibilidad de la monitorización continua del electrocardiograma, el desarrollo de la reanimación cardiopulmonar (RCP) mediante masaje cardiaco cerrado, la delegación del médico en enfermeras cualificadas para el reconocimiento y tratamiento de arritmias como la fibrilación ventricular. Con el control de la muerte por arritmias en las unidades coronarias el fallo de bomba secundario al daño miocárdico extenso emergió como principal causa de muerte en estos pacientes. Otros avances fueron la atención prehospitalaria mediante ambulancias con personal entrenado para la monitorización del ECG, administración de medicación, empleo de desfibriladores y la posibilidad de realizar, una RCP. La mayoría de las muertes por IAM son debidas a arritmias y ocurren antes de la llegada al hospital. Otros avances de esta época fueron la limitación del tamaño del infarto mediante  $\beta$ -bloqueantes intravenosos que impactaron en su mortalidad<sup>(33)</sup>.

La reperfusión miocárdica mediante la trombolisis, que inicialmente era intracoronaria y suponía un importante obstáculo<sup>(34)</sup>. Desde que se demostró que era posible realizarla por vía sistémica este tratamiento supuso uno de los mayores logros, y con capital importancia en la terapéutica de esta enfermedad. Un importante avance se llevó a cabo por los investigadores de los estudios GISSI e ISIS-2 que mostraron de forma definitiva mediante estos grandes ensayos separados que la administración precoz de estreptokinasa intravenosa reducía la mortalidad en el IAM<sup>(35,36)</sup>. La trombolisis en el infarto ha sido quizás el tratamiento más ampliamente estudiado de cualquier enfermedad vital, con unos 600.000 pacientes en los ensayos prospectivos randomizados<sup>(37)</sup>

En las primeras horas tras el daño miocárdico extenso, especialmente de la pared anterior y el ápex del ventrículo izquierdo, muchos infartos se expanden y se adelgaza el tejido

necrótico, por lo que el ventrículo izquierdo cambia de forma y se alarga (el remodelamiento ventricular), aumentando sustancialmente el riesgo de insuficiencia cardíaca y de muerte. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) reducen el remodelamiento postinfarto, la insuficiencia cardíaca y mejoran la supervivencia en estos pacientes<sup>(38-39)</sup>. El estudio ISIS-2 demostró de forma inequívoca la gran efectividad de la aspirina en la reducción de la mortalidad y el reinfarto, un fármaco simple, bien tolerado y barato<sup>(36)</sup>.

En la actualidad se continúa intentando mejorar el tratamiento del infarto, habiendo otros campos de trabajo en su manejo a nivel prehospitalaria, teniendo muy en cuenta la idea de que la mayoría de las muertes ocurren antes de que el paciente busque atención hospitalaria. Se considera fundamental, en primer lugar, la educación pública para que el paciente solicite ayuda de forma precoz y minimice su tiempo de asistencia; y, secundariamente el adecuado uso de los sistemas sanitarios prehospitalarios. La aplicación de la trombolisis extrahospitalaria puede permitir su administración en la primera hora del infarto (hora de oro), limitando el daño o incluso abortando algunos infartos<sup>(40)</sup>.

Pero donde tenemos que intentar poner todo nuestro esfuerzo es en recortar los tiempos de su administración. *Tenemos que acercar la trombolisis al paciente no el paciente a la trombolisis.* La importancia que tiene el tiempo es tal, que se ha llegado a calcular que cada media hora de tiempo que se tarda en atender un infarto es un año de vida, es decir que la pérdida de un minuto en las primeras horas, supondrá, en esa persona, una pérdida de 12 días de su esperanza de vida<sup>(41)</sup>. La trombolisis no consigue alcanzar la reperfusión de la arteria relacionada con el infarto en aproximadamente la tercera parte de los casos pudiendo ser candidatos para la revascularización instrumental. El intervencionismo coronario percutáneo (ICP) puede ser un arma de capital importancia para el manejo de estos pacientes. La angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con o sin implantación de stent primarios se está utilizando en centros donde tienen un equipo especializado y con posibilidad de realizarla sin demora ni condicionantes horarios, mejorando el pronóstico en subgrupos de pacientes de alto riesgo<sup>(42,43)</sup>.

### 1.2. b. Definición actual del Infarto ST elevado:

En el año 2000, la European Society of Cardiology (ESC) [Sociedad Europea de Cardiología], en colaboración con el American College of Cardiology (ACC) [Colegio Americano de Cardiología], han establecido nuevos criterios (**tabla 1**) para el diagnóstico de IAM<sup>(16,44)</sup>.

**Tabla 1.** Definición de Infarto Agudo de Miocardio (IAM) según la ESC/ACC<sup>(16,44)</sup>**CRITERIOS DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN EVOLUCIÓN O RECIENTE**

Al menos uno de los dos criterios siguientes:

1. Elevación y descenso característico de marcadores biológicos de necrosis miocárdicas (Troponinas Y CK-MB masa), junto al menos uno de los siguientes:
  - Síntomas característicos de isquemia miocárdica.
  - Aparición de nuevas ondas Q en el ECG.
  - Cambios en el ECG indicadores de isquemia miocárdica.
  - Intervención coronaria (Percutánea o Quirúrgica)
2. Signos anatomopatológico de infarto de miocardio

**CRITERIOS DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO ESTABLECIDO**

Al menos uno de los siguientes criterios:

1. Aparición de nuevas ondas Q en ECG realizados de forma seriada, con independencia de que exista o no el antecedente de clínica compatible. Los marcadores biológicos pueden ser normales según el tiempo transcurrido desde el infarto
2. Signos anatomopatológico de infarto de miocardio en proceso de cicatrización o ya cicatrizado

Evidentemente esta nueva definición del IAM que puede tener importantes repercusiones e implicaciones clínicas, epidemiológicas, legales, económicas y científicas<sup>(45)</sup>, ha sido cuestionada desde su publicación<sup>(46,47)</sup>. La necesidad de una redefinición clínica del infarto se fundamenta en el caos derivado de la multitud de criterios diagnósticos que han sido empleados o modificados en los últimos años. Así, si revisamos la mayoría de los estudios<sup>(48-59)</sup> realizados a lo largo de los años últimos, podemos observar que, no sólo no existe un criterio uniforme, sino que, con excepción de estudios realizados por el mismo grupo (por ejemplo: TIMI<sup>(59)</sup>, OASIS<sup>(60)</sup>, GUSTO<sup>(61)</sup>), todos los grupos han establecido criterios sensiblemente diferentes. Existen pocos procesos patológicos en los que la falta de un criterio uniforme sea tan manifiesta. Por tanto, la redefinición de infarto era necesaria y debía ser sencilla y estar avalada por organismos internacionales de máxima solvencia.

La definición inicial propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>(62,63)</sup> (**Tabla 2**) en la que se exige la presencia de dos de 3 posibles indicadores: clínica típica, alteraciones electrocardiográficas características y alteraciones enzimáticas de creatinquinasa (CK) correspondientes a necrosis miocárdica, probablemente es bastante específica, pero poco sensible.



**Tabla 2.** Definición clásica de infarto de Miocardio (OMS)<sup>(62)</sup>

Presencia al menos dos de los siguientes criterios:

1. Síntomas típicos de isquemia miocárdica.
2. Elevación característica de necrosis miocárdicas de enzimas cardíacas.
3. Cambios electrocardiográficos típicos con desarrollo de nuevas ondas Q.

La nueva definición clínica de infarto se basa fundamentalmente en la disponibilidad de marcadores biológicos de necrosis miocárdica más sensibles y específicos que los empleados hasta hace poco tiempo: troponina o creatinquinasa CK-MB masa (CK-MBM), ambos muy sensibles y específicos de necrosis miocárdica. Para el diagnóstico de IAM se exige uno de 2 criterios: hallazgos anatómicos de necrosis miocárdica o presencia de curva típica (elevación y descenso) de marcadores biológicos de necrosis acompañado de síntomas isquémicos o alteraciones electrocardiográficas (Q desplazamientos del segmento ST) o una intervención coronaria. Para el diagnóstico de infarto antiguo los criterios pueden ser anatómicos o electrocardiográficos (presencia de onda Q). Por tanto, parece que los nuevos criterios no son tan diferentes de los antiguos, siendo la única diferencia real el empleo de marcadores bioquímicos de necrosis más sensibles y específicos que los clásicos. La redefinición de los criterios clínicos de diagnóstico de infarto tiene aspectos positivos y negativos, con múltiples implicaciones prácticas en la valoración y tratamiento del paciente con dolor precordial en urgencias, en el diseño de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos, en los controles de calidad de intervenciones coronarias e incluso implicaciones sociales y laborales.

Para el diagnóstico de IAM debe seguirse algún algoritmo de diagnóstico<sup>(64,65)</sup> y en los casos dudosos las determinaciones enzimáticas adquieren importancia, especialmente en pacientes con síntomas de isquemia en ausencia de elevación del segmento ST. En estas situaciones pueden ser necesarias 2 determinaciones de enzimas si la primera se realizó muy precoz y los valores iniciales son normales. Por otra parte, las concentraciones elevadas de troponina ayudan a identificar a grupos de enfermos con mayor beneficio del tratamiento anticoagulante y antiagregante<sup>(66)</sup>. Al ser los nuevos criterios más sensibles podrán identificarse pacientes de menor riesgo. Si bien la elevación de troponina guarda una relación directa con el pronóstico<sup>(67)</sup>, la valoración global del pronóstico es multifactorial y debe incluir los factores clásicos: edad, tamaño del infarto, función ventricular, isquemia residual, etc. El aspecto probablemente más controvertido de los nuevos criterios de diagnóstico está en relación con la

epidemiología. Criterios más sensibles aumentan de manera considerable el número de pacientes con infarto y se estima que este incremento puede ser próximo al 25%<sup>(68)</sup>. Pero pasado ya un cierto tiempo desde su publicación, la nueva definición del infarto de miocardio que, como decíamos tiene implicaciones en múltiples campos de la cardiología, desconocemos su grado real de aplicación. La heterogeneidad en su aplicación puede hacer que estudios poblacionales y planes sanitarios no reflejen con exactitud la realidad del infarto de miocardio, lo que llevaría a conclusiones y actuaciones erróneas. En nuestro país, la encuesta realizada por la Sección de Cardiopatía Isquémica de la Sociedad Española de Cardiología demostró que un 42% de los cardiólogos españoles utilizan escasamente o nunca la nueva definición<sup>(69)</sup>. También se demuestran una escasa penetración de la nueva definición en los diagnósticos finales de los pacientes dados de alta de un servicio de cardiología de un hospital terciario. La prevalencia de infarto de miocardio entre los pacientes dados de alta vivos de un hospital terciario tras ingresar por un SCA fue del 35%, un 24% menor de lo que habría sido (46%) si se hubiera aplicado exhaustivamente la nueva definición, mostrando que la aplicación de los nuevos criterios en el juicio clínico final de los pacientes dados de alta de un servicio de cardiología es parcial, inferior al 50% en los pacientes sin criterios clásicos de infarto de miocardio<sup>(70)</sup>.

El aumento en el número de infartos diagnosticados con la aplicación de la nueva definición fue prevista en el propio consenso de la ESC/ACC y señalada en trabajos posteriores<sup>(71,73)</sup>, lo que confirma el impacto de la nueva definición en los datos epidemiológicos, la distribución de recursos sanitarios y el tratamiento individual de los pacientes. No obstante, pasada la fase aguda del infarto, los nuevos criterios propuestos (aparición de nuevas ondas Q o hallazgos anatomopatológicos) son menos sensibles, aunque más específicos que los empleados en los estudios epidemiológicos bien organizados en los que, paradójicamente, el diagnóstico sigue normas complejas y diferentes de las empleadas en la clínica cotidiana. La combinación de la nueva definición con el uso de troponinas identificó un 83% más de diagnósticos de infarto de miocardio en los pacientes hospitalizados comparados con cuando se utilizó la definición de OMS. Dos terceros de estos acontecimientos adicionales no hubieran sido IAM según la definición clásica y, además el pronóstico de estos casos adicionales, pacientes mayores, era peor que los pacientes identificados como definitivo infarto por ambas definiciones. Esto sugiere que entre personas con SCA sospechado, la nueva definición, identificó un gran grupo nuevo de pacientes de IAM con riesgo alto de morir o tener un reinfarcto<sup>(74)</sup>.

*En resumen, los nuevos criterios de diagnóstico de infarto de miocardio propuestos por la European Society of Cardiology y el American College of Cardiology presentan la ventaja de adaptarse a las*

*posibilidades reales de diagnóstico actual, en especial durante la fase aguda del infarto, y el inconveniente de ser diferentes a los criterios establecidos que sirven de referencia epidemiológica, pronóstica, terapéutica social, económica y legal. En cualquier caso, y dado que no existía un único criterio previo sino una diversidad de criterios, supondrá, quizá por fin, una forma común de expresar un diagnóstico con importantes implicaciones prácticas.*

### 1.2. c: Terapias de reperfusión coronaria:

#### **Reperfusion farmacologica: “Trombolisis”**

Las terapias de reperfusión farmacológica, mediante agentes trombolíticos administrados conjuntamente a compuestos antitrombóticos, son de suma importancia para obtener, maximizar y mantener los beneficios de la lisis del trombo oclusivo en la arteria coronaria. A principios de la década de los sesenta y durante los setenta, se realizaron varios estudios para evaluar la eficacia de la Estreptokinasas (SK), sin obtenerse resultados convincentes por defectos del diseño, ya que fueron seleccionados casos de hasta 72 horas del inicio de los síntomas y se pautó bajas dosis de SK, infundidas durante varias horas<sup>(74)</sup>. La administración de SK intracoronaria descrita primero por Chazov et al<sup>(75)</sup> y posteriormente por Reprot et al<sup>(76)</sup> renueva el interés por la trombolisis. Esto junto a los hallazgos angiográficos de Dewood et al<sup>(77)</sup> en el que se observa trombo en la arteria relacionada con el infarto en el 90% de los pacientes con SCASTE, inicia la base teórica para el diseño de estudios de mortalidad a larga escala.

El primero de estos ensayos clínicos, fue el GISSI-I trial (Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Stroptochinasi nell' Infarto Miocardio), en él se seleccionaron 11712 pacientes dentro de las 12 horas del inicio de los síntomas, fueron randomizados al grupo de tratamiento con 1.500.000 UI (Unidades Internacionales) de SK durante 60 minutos o al grupo de tratamiento convencional. Se trataron con aspirina (AAS) en menos del 15%, recibieron heparina intravenosa aproximadamente el 20% y bajas dosis de heparina subcutánea en el 40% aproximadamente. El tratamiento con SK se asoció a una reducción en la mortalidad a los 21 días (10,7% versus 13%,  $p=0,0002$ ) con mayor reducción en los que se instauraron este tratamiento de forma precoz<sup>(35)</sup>. En el estudio ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) se incluyeron 17187 pacientes fueron randomizados según un diseño factorial 2X2 al grupo de AAS (160 mg), SK (1.500.000U/60 minutos), ambos o ninguno. Se observó reducción de mortalidad con cada uno de los agentes aislados, siendo mayor la reducción en el grupo de tratamiento combinado de AAS y SK (8% versus 13,2% para placebo,  $p<0,001$ ). El tratamiento asociado con heparinas no fue protocolizado dándose en el 24% heparina intravenosas y en el 40% heparinas subcutáneas<sup>(36)</sup>.

Con el esclarecimiento de los mecanismos bioquímicos que regulan la fisiología de la fibrinólisis, surge el concepto de agentes fibrinolíticos selectivos y el desarrollo del activador del plasminogeno tisular recombinante, (rt-PA, alteplasa). Este agente demostró alta eficacia para la lisis del coágulo, sin embargo en dos estudios consecutivos (GISSI-2/internacional y ISIS-3) no mostró beneficio inicial sobre la SK. La ausencia de tratamiento con heparina intravenosa concomitante y dosis subóptimas de rt-PA, fueron propuestas como explicaciones de la falta de superioridad con respecto a la SK<sup>(78-79)</sup>. Así en el estudio HART (Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy) demuestra de forma angiográfica la importancia del tratamiento asociado de heparina para aumentar los efectos del rt-PA<sup>(80)</sup>. Habiéndose demostrado en numerosos ensayos clínicos la reducción de mortalidad con la terapia trombolítica. Se mantenían controversia a cerca de la indicación y contraindicación de la instauración de esta terapia en algunas circunstancias, tales como la presentación tardía, pacientes añosos, o shock cardiogenico. Con el objetivo de esclarecer estas incertidumbre el Fibrinolytic Therapy Trials' (FTT) collaborative Group<sup>(81)</sup>, realiza una revisión sistemática de 9 ensayos clínicos, comparando tratamiento trombolítico a un "control" en pacientes con sospecha de IAM (GISSI-1<sup>(35)</sup>, ISAM<sup>(82)</sup>, AIMS<sup>(83)</sup>, ISIS-2<sup>(36)</sup>, ASSET<sup>(84)</sup>, USIAM<sup>(85)</sup>, ISSIS-3<sup>(80)</sup>, EMERAS<sup>(86)</sup> y LATE<sup>(87)</sup>), entre ellos se alcanza en total, más 1000 pacientes asignados a recibir trombolíticos. La administración de AAS fue rutinaria en 4 de estos estudios y en el 50% de uno de ellos. La heparinización intravenosa fue realizada en 5 estudios y en uno de ellos, los participantes se asignaron a recibir heparina intravenosa o subcutánea en una proporción del 50%. **Tabla 3.**

**Tabla 3.** Trombolítico, antiagregación y anticoagulación utilizada en los distintos ensayos clínicos.

	GISSI-I	ISAM	AIMS	ISIS-2	ASSET	USIM	ISSIS-3	EMERAS	LATE
Trombolítico	SK	SK	APSAC	SK	tPA	UK	SK tPA APSAC	SK	tPA
Heparinas	NO	IV	IV	NO	IV	IV	SC (50%)	NO	IV
AAS	NO	SI	NO	50%	NO	NO	SI	SI	SI

SK: estreptokinasa; APSAC: anistreplasa; tPA: alteplasa; UK: Urokinasa; IV: intravenoso; SC: Subcutáneo.

La mortalidad recogida por el FTT, durante los primeros 35 días fue de 9,6% en los que recibieron trombolíticos comparados a un 11,5% en los no tratados, calculándose una reducción de mortalidad a los 35 días del 18%, lo que corresponde con evitar 18 muertes por cada 1000 pacientes tratados. Sin embargo se observa una asociación significativa a un incremento de muertes en el día de la aleatorización (5 muertes/1000 tratados) y un escaso beneficio de la aplicación de la terapia en el primer día (3 muertes evitadas/1000 pacientes tratados). Este riesgo precoz, no ensombrece con una disminución de muertes en el resto de la primera semana 2-7 días y en las 4 semanas siguientes. En el análisis de mortalidad según el electrocardiograma en el momento de la inclusión se observa una disminución significativa en la mortalidad entre los pacientes con elevación del segmento ST elevado y bloqueo de rama, sin distinción según la edad, sexo, presión arterial, IAM previo o diabetes mellitus. **(Tabla 4)**. Además el beneficio del tratamiento es mayor cuanto más precoz se inicie este, así para los pacientes tratados en las 6 primeras horas del inicio de los síntomas la reducción absoluta de la mortalidad fue de 30 vidas salvadas/1000 pacientes tratados, los que se trataron entre las 7-12 horas después de los inicio de los síntomas, la reducción de mortalidad calculada fue de 20 vidas salvadas/1000 tratados, mientras en los que se administró los trombolíticos entre las 13-18 horas del debut de la clínica la reducción de la mortalidad fue aproximadamente de 10/1000 tratados. **Tabla 5**.

**Tabla 4.** Mortalidad según electrocardiograma (FTT)

ECG inicial	Vidas salvadas/1000 pacientes tratados (0-35 días)
Bloqueo de rama	49
Elevación ST, anterior	37
Elevación ST, inferior	8
Elevación ST, otras zonas	27
Depresión ST	-14 (No beneficio)

**Tabla 5.** Mortalidad según retraso de trombolisis (FTT)

Síntomas-trombolisis (horas)	Vidas salvadas/1000 pacientes tratados (0-35 días)
0-1	35
2-3	25
4-6	19
7-12	16
13-24	5

Los resultados del GUSTO-I (Global Use of Strategies to open occluded Coronary Arteries) y su subestudio angiográfico demuestran claramente que la infusión acelerada de rt-PA, asociada a heparinas intravenosas es superior a SK con respecto a la mortalidad a los 30 días (6,3% vs. 7,3%,  $p < 0,001$ )<sup>(88-90)</sup>. Dos nuevos agentes fibrinolíticos fueron desarrollados para el uso clínico rPA (Retepasa) y el TNK-tPA (Tenecteplasa), ambos agentes no demuestran reducción de mortalidad a los 30 días y se asocian a la misma incidencia de hemorragia intracraneal cuando son comparado al rt-PA en dos estudios sobre mortalidad, GUSTO-III y ASSENT-2 ( the Assessment of the Safety and Efficacy of New Thrombolytic Regimen) en este último se observa menor número de complicaciones hemorrágicas no cerebrales y menor necesidad de transfusión utilizando TNK-tPA<sup>(91,92)</sup>.

La AAS y el heparina no fraccionada, es recomendada como tratamiento concomitante a los agentes trombolíticos. La dosis óptima conveniente de heparinas no fraccionada ha sido objeto de debate. En el estudio ASSENT-3 se utilizó dosis ajustada al peso, iniciando con 60 U/Kg. con un máximo de 4000 UI, seguido de una infusión de 12 UI por Kg. de peso por hora, con un máximo de 1000 UI por hora durante 24-48 horas. Esta pauta se asocia con una reducción de complicaciones hemorrágicas mayores no cerebrales, manteniéndose la incidencia de hemorragias intracraneales (HIC) comparada con las dosis más elevadas utilizadas en el ASSENT-2. Las heparinas de bajo peso molecular en estudios en fase II, han demostrado reducir el riesgo de reoclusión y reinfarto<sup>(93-96)</sup>. En el estudio ASSENT-3 utiliza la combinación de dosis completa TNK-tPA y enoxaparina a dosis de 30 mg intravenoso en bolo seguido de 1 mg/Kg. de peso cada 12 horas. Observándose con esta pauta una reducción significativa en las complicaciones de las complicaciones de la isquemia miocárdica, incluido reinfartos, sin presentar aumento de hemorragias intracraneales. Este resultado junto con la facilidad de administración y la no necesidad de monitorización del Tiempo de Tromboplastina tisular activada (aPTT), hace que esta pauta de administración resulte muy atractiva, no obstante en estudios posteriores se asocia esta combinación a un exceso de complicaciones hemorrágicas cerebrales y no cerebrales en ancianos, pacientes de bajo peso y ante la insuficiencia renal<sup>(97)</sup>, por ello el grupo EXTRACT (the ongoing enoXaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute myocardial infarction Treatment) reevalúa el tratamiento con enoxaparina asociada a diferentes agentes trombolíticos a menor dosis en pacientes mayores de 75 años<sup>(98)</sup>.

La asociación de clopidogrel a AAS en el manejo del Síndrome coronario agudo sin elevación de ST (SCASEST) ha demostrado reducir significativamente los índices de muerte cardiovascular<sup>(99-100)</sup>, siendo esta pauta recomendada en su manejo actual. Sin embargo existen pocos conocimientos sobre los efectos de la asociación del clopidogrel a trombolíticos en el SCASTE. El estudio CLARITY-TIMI 28<sup>(101)</sup> (The Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) evalúa la eficacia y seguridad de la asociación de 300 mg de Clopidogrel, trombolíticos, antitrombina y AAS, en 3000 pacientes entre 18 y 75 años de edad, concluyendo que la administración de clopidogrel en pacientes con SCASTE mejora el flujo de la arteria coronaria responsable del IAM y disminuye las complicaciones isquémicas sin incrementar el riesgo de HIC. La reducción en la mortalidad en IAM con la administración de clopidogrel, se observó en el estudio COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction trial), donde se aleatorizaron cerca de 46000 pacientes, observándose una reducción de riesgo de muerte del 7% y una disminución del riesgo relativo de la combinación IAM recurrente, ACV o muerte del 9%, a los 28 días, sin incremento de las complicaciones hemorrágicas. La utilización del grupo de inhibidores de la agregación plaquetaria más potentes, como son los inhibidores de los

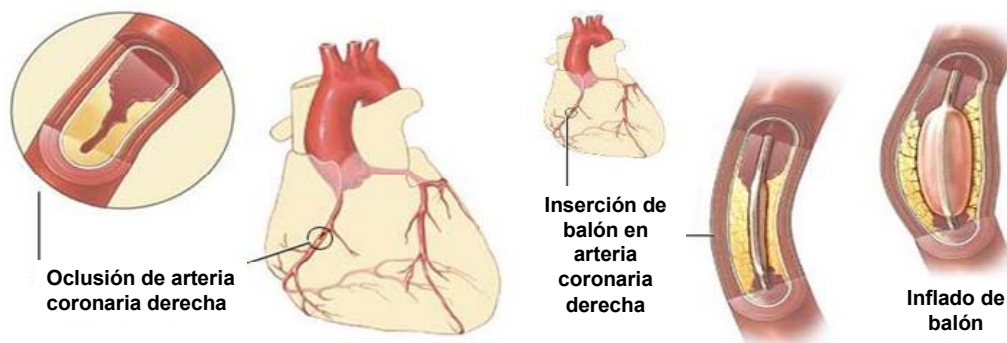
receptores GP IIb/IIIa plaquetarios, podrían aumentar la lisis del coágulo e impedir la agregación plaquetaria sobre la superficie de éste. En varios estudios se han observado escasos incrementos de la permeabilidad de la arteria coronaria asociándose inhibidores de GP IIb/IIIa a dosis reducidas de fibrinolíticos comparados con fibrinólisis a dosis completa<sup>(102-105)</sup>. Con la idea de que la citada asociación produciría, al reducir la dosis de trombolíticos, menores complicaciones hemorrágicas, se ensaya en el estudio GUSTO-V con mitad de dosis de rPA y en el ASSENT-3 con mitad de dosis de TNK-tpa asociado a abciximab, sin obtenerse beneficios en supervivencias a corto o largo plazo, ni disminución del riesgo de HIC, mientras que se observa un incremento significativo de complicaciones hemorrágicas no cerebrales. Evidenciándose en ambos una reducción de reinfartos hospitalarios que no se traduce en una disminución de los índices de mortalidad<sup>(106-107)</sup>.

La precocidad en la instauración del tratamiento fibrinolítico es esencial para lograr disminuir el tamaño del infarto. Para conseguir la disminución del tiempo desde el inicio de los síntomas a la instauración del tratamiento, nace la idea de la trombolisis prehospitalaria, con la cual se consigue una disminución de la mortalidad del 17% comparándose con la terapia hospitalaria.<sup>(108)</sup> La fibrinólisis prehospitalaria puede ser realizada de 30 a 40 minutos antes que la hospitalaria, incrementando las recibidas a los 30 minutos del contacto con el sistema sanitario y aumentando el número de pacientes que reciben la terapia en las 2 primeras horas del inicio de los síntomas<sup>(97,109,110)</sup>. Conseguir administrar el tratamiento de reperfusión dentro de las dos primeras horas se consigue menores cifras de mortalidad que la ICP primaria, debido a un mayor miocardio salvado y a menor desarrollo de shock cardiogénico<sup>(111)</sup>.

### ***Reperfusion mecánica: “Intervencionismo percutáneo coronario”***

Dotter y Jukins<sup>(111)</sup> en 1964 realizan con éxito la dilatación de una lesión aterosclerótica. Gruentzig<sup>(113)</sup> en 1977 lleva a cabo la primera dilatación percutánea de una arteria coronaria humana. En 1979 Rentrop y colaboradores<sup>(114)</sup> comunican sus experiencias en la apertura coronaria mediante angioplastia con balón, llevada a cabo sobre 7 pacientes infartados (**Figura 6**). Cuando fueron comparados estos casos con un grupo control, que no recibieron terapia de reperfusión, se observó mejor función ventricular en el seguimiento angiográfico.

**Figura 6.** Esquema de dilatación coronaria con balón. [www.medical.med.up.pt/cefa/angioplastia.htm](http://www.medical.med.up.pt/cefa/angioplastia.htm)



Tras la aplicación de trombolisis intravenosa, se produce reoclusión de la arteria coronaria responsable del territorio infartado en algunos pacientes, resultando un aumento de la morbi-mortalidad. Esta reoclusión fue más frecuente en pacientes con alto grado de estenosis residual coronaria. Proponiéndose la posibilidad de que la dilatación de la estenosis residual podría ser útil en la disminución de la incidencia de dicha reoclusión, se diseñan estudios para la demostración del beneficio de la angioplastia inmediata tras la realización del tratamiento trombolítico. La angioplastia coronaria inmediata no demuestra ventaja sobre la angioplastia electiva realizada en los 7 a 10 días después del infarto, en pacientes inicialmente tratados con trombolisis intravenosa (150 mg de activador del plasminógeno) mostrando similares incidencias de reoclusión coronaria en ambos grupos y no se encontraron diferencias en la función sistólica global del ventrículo izquierdo, ni en la contractibilidad regional de la zonas infartadas<sup>(115)</sup>. Resultados similares resultados se obtiene del estudio TIMI II A (the Thrombolysis in Myocardial Infarction II A), en los cuales no se observa diferencias en el la fracción de eyección (realizada por ventriculografía) al alta, entre el grupo que recibe angioplastia inmediata y los que se realizan la angioplastia de forma diferida (18-48 hrs). Los dos grupos fueron tratados inicialmente con rt-PA. Los asignados al grupo de intervencionismo inmediato presentan mayor frecuencia de complicaciones y mayor necesidad de cirugía coronaria<sup>(116)</sup>. La realización de angiografía y angioplastia dentro de las 24-48 horas<sup>(117-119)</sup> o entre los 3 y 14 días<sup>(120)</sup> de la trombolisis, comparada con un planteamiento más conservador en los que se realiza angioplastia sólo en los casos que presentaron isquemia espontánea o provocada tras el IAM, no demuestra reducción en la incidencia de reinfarto, ni muerte, ni salva más miocardio. En el seguimiento realizado durante 12 meses después del infarto, los pacientes manejados de forma conservadora (angiografía si se demuestra isquemia espontánea o provocada) tras trombolisis (rt-PA), presentan una menor incidencia de reinfarto (9,4%) y de muerte (6,9%) en contraste con los manejados con angioplastia rutinaria, presentan una alta incidencia de oclusión aguda y re-



estenosis, lo cual conlleva que las cifras de morbi-mortalidad (reinfarto: 9,8% y muerte: 6,9%) sean similares a los tratados de forma conservadora<sup>(117)</sup>. Por todo lo anterior se concluye que la angioplastia rutinaria realizada en horas o días tras la aplicación de trombolisis eficaz no aporta beneficio.

La realización de angioplastia de forma urgente, sin la utilización de terapia trombolítica farmacológica, conocida como “angioplastia primaria”, podría suponer un aumento de miocardio salvado en comparación a la trombolisis y mejor pronóstico al IAM. Sin embargo en un estudio clínico randomizado realizado sobre 108 pacientes con diagnóstico de IAM, se asignan 56 de ellos al grupo de trombolisis (rt-PA) y 47 al grupo de angioplastia primaria; tras la realización de gammagrafía con Tecnecio 99, no se observa diferencias en el tamaño final del infarto, concluyendo que la angioplastia primaria no salva más miocardio que la administración de trombolíticos<sup>(121)</sup>. Se observa una disminución del desarrollo combinado de re-infarto (5,1% vs 12%, p: 0,02), se asocia con menor índice de hemorragia intracraneal (2% vs 0%, p: 0,05), resultando similar la función sistólica del ventrículo izquierdo al comparar la angioplastia primaria a tratamiento con t-PA<sup>(122)</sup>. La angioplastia primaria fue comparada a la administración de Streptokinasa, encontrándose mayor efectividad para restaurar el flujo y evitar re-oclusión de la arteria relacionada con el infarto, mejor función ventricular y menor isquemia recurrente en los casos tratados con angioplastia primaria<sup>(123)</sup>. En 1997 el metanálisis de weaver, confirma el beneficio inicial del ACPT sobre la trombolisis<sup>(124)</sup>, demostrando una disminución en la mortalidad a los 30 días de 6,5% a 4,4%. En el PCAT (Primary Transluminal Coronary Angioplasty Trialist) se muestra una reducción en los índices de mortalidad y de re-infarto con una disminución de hemorragias intracraneales (HIC), observándose en el análisis de sus resultados una variación en el beneficio de la revascularización mediante angioplastia con balón dependiendo de los estudios, riesgo cardiovascular de los pacientes incluidos y trombolíticos con los que son comparados. El retraso a la realización de procedimiento fue asociado con menor efecto del tratamiento<sup>(125)</sup>.

El mayor beneficio de la angioplastia con balón, comparado con la terapia fibrinolítica, consiste en una recanalización precoz de las arterias epicárdicas con menor índice de reoclusión en los vasos inicialmente reperfundidos y menor riesgo de hemorragias cerebrales<sup>(126)</sup>. Además el acceso a las técnicas angiográficas aportan datos anatómicos y hemodinámicos que permitirían identificar pacientes con bajo riesgo, susceptibles de alta precoz<sup>(127)</sup>.

El acceso a la realización de angioplastia primaria en los pacientes con IAM se facilita con la aplicación de esta técnica en hospitales sin cirugía cardíaca<sup>(128)</sup> o con el traslado desde el hospital comunitario a hospitales que dispongan de atención especializada. El C-PORT (The Atlantic Cardiovascular Patient Outcomes Research Team) diseña un ensayo clínico en el cual compara la realización de angioplastia primaria en centros sin cirugía cardíaca con un grupo al que se le administra rt-PA; a los seis meses el desarrollo de muerte, infarto o accidente cerebrovascular fue de 19,9% en pacientes que recibieron trombolíticos versus 12,4% en los asignados al grupo de la angioplastia ( $p:0,03$ ). La causa principal de la diferencia se debía a la recurrencia intra-hospitalaria del IAM que se produjo en el grupo de trombolíticos en un 8,8%<sup>(129)</sup>. La comparación entre la administración de fibrinolíticos y traslado para la realización de angioplastia primaria se realiza en el estudio europeo, DANAMI-2<sup>(130)</sup> (DANish trial in acute Myocardial Infarction), en él se documenta un tiempo de traslado de 32 a 48 minutos y en el PRAGUE-2<sup>(131)</sup> (Primary Angioplastia in patients transterred from General community hospitals to specialized PTCA Units with or without Emergency thrombolisis) se recoge un tiempo puerta-balón menor a los 30 minutos desde la llegada al centro con ICP. En Estados Unidos se recoge un tiempo de puerta del hospital de referencia a inflado de balón de 185 minutos<sup>(132)</sup>.

La introducción de los stents intracoronario (**Figura 7**) ha producido un profundo impacto en el campo de la cardiología intervencionista. El principio básico común del mecanismo de estos dispositivos se basa en su capacidad de incrementar la luz arterial actuando como armazón de la pared del vaso, impidiendo el retroceso elástico y sellando disecciones.

**Figura 7.** Stent intracoronario

([www.hc.unicamp.br/laboratorios/lab-cateterismo.shtml](http://www.hc.unicamp.br/laboratorios/lab-cateterismo.shtml))



El estudio PAMI (the Primary Angioplasty in Myocardial infarction) realiza implante primario de Stent en 236 paciente con IAM, se observa un pronóstico a largo plazo favorable, encontrándose un menor índice de reestenosis del vaso comparada con angioplastia primaria sin Stent<sup>(133)</sup>. Resultados similares se desprenden del estudio FRESCO (Florence randomized Elective Stending in Acute Coronary Occlusions)<sup>(134)</sup>. Un metanálisis realizado en el 2001, concluye que la implantación primaria de Stent es superior a la angioplastia con balón para reducir la mortalidad, infartos de miocardio recurrentes y en la necesidad de nueva revascularización del vaso<sup>(135)</sup>. La incidencia de oclusión aguda del vaso debido a disección o

trombosis se documenta en 4 al 8% con angioplastia con balón, reduciéndose estas cifras con la introducción de los Stent. La cirugía de emergencia por complicaciones en el procedimiento se estima menor al 1% con la introducción de los Stents intracoronario, comparándose con un 5% para la angioplastia con balón<sup>(136,137)</sup>. En el estudio CADILLAC<sup>(138)</sup> (Controlled Abciximab and Device Investigation to lower Late Angioplasty Complications) no se demuestra incremento de complicaciones con la utilización de Stent, demostrando una disminución en la re-oclusión precoz y la re-estenosis tardía del vaso relacionado con el infarto.

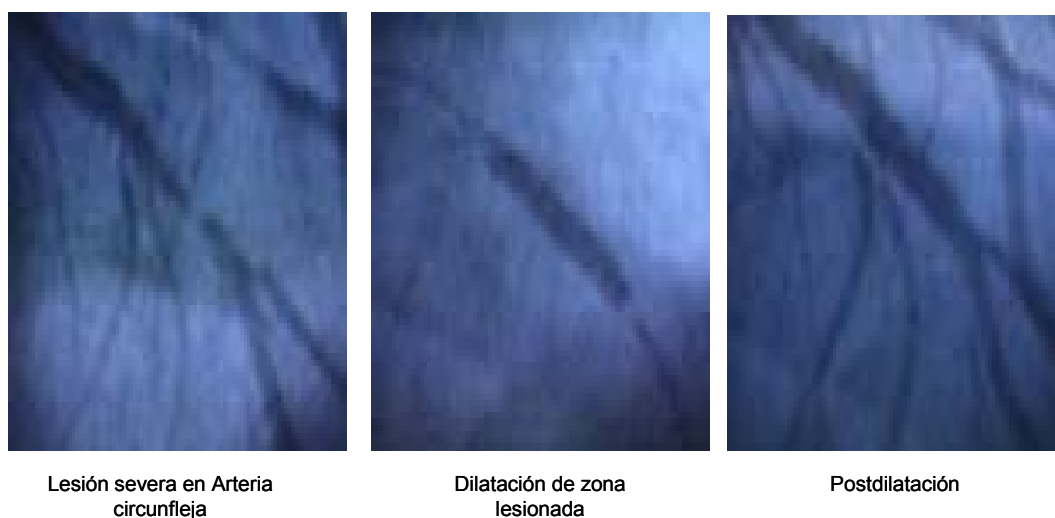
La utilización de Stents recubiertos ha demostrado una reducción de la reestenosis, disminuyendo la necesidad de reintervención al compararlos con Stent no recubiertos<sup>(139)</sup>. Los resultados del registro RESEARCH<sup>(140)</sup> (Rampamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) sugiere que los Stents recubiertos con drogas pueden ser seguros y efectivos en pacientes con IAM. La utilización de altas dosis de heparina administrada previamente a la angioplastia primaria se evaluó en el ensayo clínico HEAP<sup>(141)</sup> (the Heparin in Early Patency). En él se incluyeron 584 pacientes con SCAEST, se aleatorizaron a heparina a dosis altas (300UI/Kg. de peso) o a dosis bajas, antes del ICP. No se observaron diferencias en las incidencias de eventos coronarios adversos. Los pacientes asignados al grupo de altas dosis de heparinas presentaron mayor tendencia a complicaciones hemorrágicas (10% vs 6%).

El beneficio del tratamiento coadyuvante con abciximab frente al placebo en el contexto de la angioplastia directa con implante de Stent, fueron analizados en cuatro ensayos clínicos. Así en el estudio ADMIRAL<sup>(142)</sup>, se administró de forma precoz abciximab a 300 pacientes, observándose asociación a una mayor tasa de flujo TIMI 3 preprocedimiento frente al placebo (16,8% vs 5,4%,  $p = 0,001$ ) y a una menor incidencia de muerte, reinfarto y revascularización urgente, a los 30 días (6 vs 14,6%) y a los 6 meses (7,4% vs 14,9%). En el ISAR 2<sup>(143)</sup> se asignaron a 401 pacientes sometidos a angioplastia primaria a heparina a dosis estándar frente a heparina a dosis bajas y abciximab. Se observó reducción en la incidencia de muerte, reinfarto y revascularización a los 30 días (5% vs 10,5%) en el grupo de abciximab. Resultados similares se obtuvieron del estudio ACE<sup>(144)</sup>, en el cual se incluyeron 400 pacientes con SCAEST sometidos a angioplastia primaria e implante de stent, siendo aleatorizado a tratamiento coadyuvante sin y con abciximab. La incidencia de muerte, reinfarto, revascularización y accidente cerebrovascular fue significativamente menor al mes en la rama asignada a abciximab (4,5% vs 10,5%), a los 6 meses se evidencia menor mortalidad (4,5% vs 8%) y menor incidencia de reinfarto (1% vs 5,5%). En el estudio CADILLAC<sup>(138)</sup> (Controlled AbXcimab and Device Investigation to lower Late Angioplasty Complications) se incluyeron

2082 pacientes con SCAEST, aleatorizándose a 4 grupos: angioplastia con balón, angioplastia con balón y administración de abciximab, angioplastia con implante de stent y angioplastia con implante de stent y administración de abciximab. Todos recibieron antiagregación con clopidogrel o ticlopidina. El uso de angioplastia con implante de stent se asoció a una disminución en la necesidad de nueva revascularización por isquemia. La incidencia del objetivo primario combinado (muerte, reinfarto, revascularización y accidente cerebrovascular) en el grupo tratado con abciximab fue del 4,6% frente al 7,0% del grupo placebo. Esta disminución de la incidencia se debió al incremento de eventos adversos en los pacientes asignados a angioplastia con balón (8,5%), sin que se observasen diferencias en los tratados con Stent que recibieron abciximab o no (5,7% vs. 4,6%). El único beneficio observado con el uso de abciximab fue la reducción en la incidencia de trombosis subaguda (0,4% vs. 1,5%).

La utilización del abciximab se acompaña, de forma global, de una reducción al mes del 46% en el objetivo combinado de muerte, reinfarto, y revascularización, una reducción del 34% para muerte y reinfarto y una reducción no significativa del 26% para muerte exclusivamente<sup>(145)</sup>. Los inhibidores de la GP IIb/IIIa en pacientes con SCAEST, tratados con angioplastia primaria parecen ser especialmente útiles, administrados con anterioridad al procedimiento. Además del abciximab hay experiencias con tirofiban, El beneficio de la administración precoz de estos dos agentes (abciximab y tirofiban) se han evaluado en el metanálisis de Montalescot<sup>(146)</sup>, en el que incluye 6 estudios<sup>(147-152)</sup>, donde se demuestra una mejoría en los parámetros de perfusión miocárdica y epicárdica, con una tendencia a mayor beneficio clínico.

**Figura 8.** Intervencionismo coronario percutáneo en arteria circunfleja ([www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov))



***Reperusión Farmacologica-Invasiva: “Angoplastia facilitada”***

El estudio PACT<sup>(153)</sup> (Plasminogeno-Activator Angioplasty Compatibility Trial) publicado en 1999, examina por primera vez el concepto de la angioplastia facilitada. En él se incluyeron 606 pacientes, se aleatorizaron a recibir 50 mg de alteplasa (mitad de dosis) o a recibir placebo. Posteriormente se realizaba coronariografía inmediata y angioplastia si la arteria no tenía flujo completamente normal (TIMI 3), o se completaba tratamiento trombolítico si presentaba un flujo TIMI 3. Las coronariografías fueron realizadas aproximadamente a las 3 horas del IAM. En el 26% de los casos se implantaron stents y en el 5% se administró abciximab. Los pacientes asignados a recibir alteplasa (rama angioplastia facilitada) mostraron mayor tasa de permeabilidad arterial (TIMI 2 y 3) que la rama asignada a placebo (rama angioplastia primaria) en el momento de la coronariografía (61% vs 34%;  $p>0,001$ ). Los pacientes que presentaron flujo normal en el momento de la coronariografía tuvieron mejor evolución clínica y mejor función ventricular en el seguimiento, siendo la mortalidad y la tasa de reinfartos a los 30 días similares para ambas ramas. Las complicaciones hemorrágicas mayores también se mostraron similares para ambas estrategias (12,6% grupo angioplastia facilitada frente a 13,5% grupo angioplastia primaria).

En el estudio SPEED<sup>(154)</sup> (estudio piloto del GUSTO 4) se reevalúa la aplicación de una intervención precoz (60-90 minutos) a los pacientes tratados con inhibidores de GP IIb/IIIa (abciximab) y trombolíticos (reteplasa). La variable combinada de muerte, reinfarto o necesidad de revascularización urgente a los 30 días fue menor en los que recibieron tratamiento invasivo (16% vs 6%;  $p=0,001$ ), presentando similar incidencias de hemorragias. Los pacientes tratados con abciximab y reteplasa a media dosis, presentaron una tasa más alta de flujo TIMI 3 preintervención en comparación a los que recibieron abciximab o reteplasa de forma aislada (47% frente al 24% y 40% respectivamente). En el estudio PRAGUE I<sup>(155)</sup> se observa una incidencia de muerte, infarto o accidente cerebrovascular a los 30 días del 23% en pacientes tratados con SK y del 15% en los que se realiza una terapia combinada consistente en la aplicación del trombolítico en el hospital de origen y angioplastia realizada en el hospital de referencia. Recientemente se reevalúa en dos estudios el papel de la angioplastia electiva precoz en el manejo del SCAEST tratados con trombolisis. Así el estudio SIAM III<sup>(156)</sup> aleatorizó a 197 pacientes con SCAEST tratados con reteplasa a dos ramas: Angioplastia facilitada dentro de las 6 horas del trombolítico o a angioplastia electiva a las 2 semanas. En todos se implantaron stents, recibiendo abciximab el 9,8% en el grupo de “facilitada” y el 16% en el grupo de “electiva”. Los pacientes que recibieron intervencionismo precoz presentaron reducción en el objetivo combinado (muerte, reinfarto, angina inestable o revascularización) respecto a los que se aplicaron angioplastia electiva (25,6% frente al 50,6%;  $p=0,001$ ).

En el ensayo clínico multicéntrico GRACIA I<sup>(157)</sup> (Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda), se incluyeron 500 pacientes con SCAEST tratados con trombolisis, fueron asignados a coronariografía precoz (primeras 24 hrs) seguida de revascularización con stent o cirugía, o bien a una estrategia conservadora guiada por la detección de isquemia espontánea o provocada en la evaluación postinfarto. El objetivo primario fue la incidencia al año del evento combinado formado por la mortalidad, reinfarto, accidente cerebrovascular y revascularización inducida por isquemia. La incidencia a los 30 días del objetivo primario en el grupo intervencionista y grupo conservador fueron similares (4,8% vs 6%), sin encontrarse diferencias en las complicaciones. La estancia hospitalaria fue significativamente más corta en el grupo invasivo ( $7\pm 6$  frente a  $11\pm 6$  días;  $p<0,001$ ). Al año, la incidencia del objetivo primario en el grupo invasivo fue del 9% comparado con un 21% en el grupo conservador ( $p=0,001$ ). Por tanto se concluye en este estudio que la ICP temprana rutinaria con stent en pacientes con SCAEST tratados con fibrinolisis es factible, segura y mejora la evolución clínica a los 12 meses.

Con el objetivo de comparar la eficacia de la angioplastia primaria, con implante de stent y abciximab, frente a un estrategia de reperfusión facilitada tras un tratamiento fibrinolítico, se diseña el estudio GRACIA 2<sup>(158)</sup>, en el cual se aleatorizaron 212 pacientes, a recibir tratamiento angioplastia con stent de la arteria causante y abciximab en las 3 primeras horas, y a recibir tenecteplasa a dosis completa asociado a 30 mg de enoxaparina intravenosa seguido de revascularización en las 3-12 horas siguientes. Se valoraron la perfusión miocárdica, la función ventricular, incidencias de complicaciones y episodios cardiovasculares adversos a las 6 semanas y a los 6 meses. No se observaron diferencias en los parámetros de función ventricular izquierda, el grado de perfusión miocárdica antes (TIMI myocardial perfusion (TMPG) 3: 56% frente al 16%;  $p<0,001$ ) y después del intervencionismo coronario (TMPG 3: 49% frente al 26%) fue superior en la estrategia facilitada. No hubo diferencias significativas en las complicaciones hemorrágicas ni en la incidencia de episodios cardiovasculares adversos. Estos resultados sugieren que la reperfusión con trombolisis seguida de revascularización inmediata es tan eficaz y segura como la realización de una angioplastia primaria.

En el 2004 se publica el estudio BRAVE<sup>(159)</sup> (Baravian Reperfusion Alternatives Evaluation), donde se aleatorizaron 253 pacientes a recibir abciximab o abciximab más reteplasa a mitad de dosis seguido de angioplastia con stent. No se encuentran diferencias en el tamaño del infarto por gammagrafía, mientras que la incidencia de eventos cardiovasculares adversos (muerte, reinfarto o accidente cerebrovascular agudo) fue del 1,6% en el grupo de abciximab y del 3,2% en el grupo de terapia combinada ( $p=0,66$ ). Estos datos sugieren que la angioplastia

facilitada con fibrinolíticos combinados con inhibidores de GP IIb/IIIa sería al menos tan eficaz como la angioplastia primaria. Recientemente se han publicado los resultados del ensayo ASSENT IV<sup>(160)</sup>, en el cual se incluyen 1667 pacientes con IAM de menos de 6 horas de evolución. Son asignados a recibir ICP primaria o a ICP precedido de 1 a 3 horas de la administración de dosis completa de TNK-Tpa, recibiendo ambos grupos AAS y heparina. Se observa un 19% de la variable combinada formada por muerte, insuficiencia cardiaca congestiva y shock en el grupo de ICP facilitada, mientras en el grupo de ICP primaria presenta en un 13% esta variable. El grupo asignado a facilitada presenta mayor mortalidad intrahospitalaria (6% vs 3%), mayor desarrollo de ACV isquémicos (1,8% vs 0%) y presentaron más complicaciones cardiacas isquémicas, como reinfarto (6% vs 4%) y necesidad de revascularización (7% vs 3%). Estos datos se muestran en concordancia con el metanálisis de Keeley et al. en el cual concluye que la ICP facilitada no aporta beneficios sobre la ICP primaria <sup>(161)</sup>.

#### 1.1. d: Manejo actual del Infarto Agudo de Miocardio ST elevado:

La European Society of Cardiology publica en el año 2003 la guía de practica clínica para el manejo del IAMSTE<sup>(110)</sup> Posteriormente en el año 2004 la ACC (American College of Cardiology) y la AHA (American Heart association) elaboran las directrices para el manejo del IAMSTE<sup>(162)</sup>. A continuación quedan expuestas las pautas para el manejo de IAMSTE según ambas guías.

#### **-Terapias de reperfusión:**

Las indicaciones para la aplicación de las terapias de reperfusión, quedan expuestas en la **Tabla 6.**

**Tabla 6.** Recomendaciones y nivel de evidencia para las terapias de reperfusión.

Recomendación	Evidencia	SEC	AAC/AHA
<b>I</b>	<b>A</b>	La terapia de reperfusión está indicada en todos los pacientes con dolor o molestia precordial de menos de 12 horas de evolución asociado a elevación del segmento ST o presencia de bloqueo de rama izquierdo de instauración aguda.	Todo paciente con IAMSTE, se realizará una valoración precozmente la aplicación de terapia de reperfusión, y se llevara a cabo inmediatamente una estrategia de reperfusión tras el primer contacto con el sistema médico

## 1. Trombolisis:

En la **tabla7**, quedan resumidas el nivel de recomendación y nivel de evidencias para la indicación de trombolisis según la European Society of Cardiology (ESC) y La American Collage of Cardiology (ACC)/la American heart Association(AHA).

Tabla 7. Recomendaciones y nivel de evidencias para la trombolisis según ESC y ACC/AHA.

Recomendación	Evidencia	SEC	AAC/AHA
I	A	-En ausencia de contraindicaciones y si la PCI primaria no es posible antes en los 90 minutos desde el primer contacto con servicio sanitario, la terapia farmacológica de reperfusión debe ser realizada tan pronto como sea posible.	-En ausencia de contraindicaciones, pacientes con elevación del segmento ST (<0,1mV, dos derivaciones contiguas), con un tiempo desde el inicio de los síntomas igual o inferior a 12 horas, en menores de 75 años -Bloqueo de rama izquierda agudo.
I	B	-El inicio del tratamiento trombolítico se realizará pre-hospitalario si está disponible. -Heparinización de forma precoz, dosis ajustada al peso y según cifras de aPTT, si se administra alteplasa reteplasa. -La trombolisis con estreptoquinasa la heparina es opcional .	
IIa	B	-En pacientes con evolución mayor a 4 horas es preferible agentes fibrino-específicos como tenecteplasa o alteplasa. -Si hay evidencia de reoclusión, sin disponibilidad de reperfusión mecánica, readministrar fibrinolítico no inmunogenico.	-Inicio de los síntomas entre 12-24horas, con síntomas de isquemia continuos y elevación de segmento ST>0,1mv en dos derivaciones continuas. En ausencia de contraindicaciones.
	C		-Inicio de los síntomas en las 12 horas previas, con hallazgo en ECG de 12 derivaciones de Infarto miocardio posterior
III	A		- No se aplicará trombolisis en paciente, que muestre solo descensos de "ST" en ECG de 12 derivaciones, salvo sospecha de IAM posterior.
	C		- No se administrará tomblíticos en pacientes asintomático, con síntomas de IAMSTE iniciado en más de 24h.

Las contraindicaciones para la administración de agentes trombolíticos se basan en identificar las causas potenciales de aumento de sangrado. Las contraindicaciones absolutas y relativas publicadas por la ESC y ACC/AHC quedan expuestas en las **tablas 8 y 9**.



**Tabla 8.** Contraindicaciones absolutas para el tratamiento trombolítico según la ESC y ACC/AHA.

ESC	AAC/AHA
<ul style="list-style-type: none"> <li>-ACV hemorrágico.</li> <li>-Ictus isquémico en los últimos 6 meses.</li> <li>-Neoplasia o lesión del sistema nervioso central conocida.</li> <li>-Traumatismo importante, cirugía mayor o trauma craneal en los últimos 3 semanas.</li> <li>-Sangrado gastrointestinal en el último mes.</li> <li>-disección de aorta.</li> <li>-Patología hemorrágica conocida.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Cualquier hemorragia intracraneal previa.</li> <li>-Lesión vascular cerebral conocida.</li> <li>-Neoplasia maligna intracraneal conocida.</li> <li>-Ictus isquémico en los 3 meses previos (se excluyen los menores a 3 horas.)</li> <li>-Sospecha de disección aórtica.</li> <li>-Hemorragia activa (excluye menstruación).</li> <li>-Trauma craneal/facial importante en los últimos 3 meses.</li> </ul>

**Tabla 9.** Contraindicaciones relativas para el tratamiento trombolítico según las pautas de manejo de la ESC y ACC/AHA.

ESC	AAC/AHA
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Accidente isquémico transitorio en los últimos 6 meses.</li> <li>-Terapia con anticoagulantes orales.</li> <li>-Embarazo y tras una semana del parto.</li> <li>-Punción no comprensible.</li> <li>-Resucitación traumática.</li> <li>-Hipertensión refractaria. (Presión arterial sistólica &gt; 180 mmHg)</li> <li>-Patología hepática avanzada.</li> <li>-endocarditis infecciosa.</li> <li>-Úlcera péptica activa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Historia de hipertensión severa, no controlada.</li> <li>-Hipertensión severa a la presentación (Presión arterial sistólica &gt; 180 mmHg o presión arterial diastólica &gt; 110 mmHg).</li> <li>-Ictus isquémico previo más de 3 meses.</li> <li>-Resucitación traumática o prolongada (más 10 minutos) o cirugía mayor en últimos 3 meses.</li> <li>-Hemorragia interna reciente (2-4 semanas)</li> <li>-Punción vascular no comprensible.</li> <li>-Embarazo.</li> <li>-Úlcera péptica activa.</li> <li>-Tratamiento con anticoagulantes.</li> <li>-Para Estreptocinasa/anistreplasa: Exposición previa (5 días) o reacción alérgica previa con estos agentes</li> </ul>

Las pautas y dosificación de los agentes trombolíticos habituales propuestos por ambas guías del manejo de IAMSTE (ESC y ACC/AHA) se resumen en la **Tabla 10**.

**Tabla.10.** Régimen de administración de agentes trombolíticos propuesto por la ESC y la ACC/AHA.

<b>ESTREPTOQUINASA (SK)</b>	1,5 de unidades en 100 ml de suero glucosado al 5% o suero salino, a lo largo de 30-60 minutos.
<b>ALTEPLASA (tPA)</b>	15 mg en bolo intravenoso 0,75mg/Kg de peso, intravenoso en 30 minutos. 0,5mg/Kg de peso, intravenoso en 60 minutos. No exceder 100mg de dosis total.
<b>RETEPLASA (r-PA)</b>	10 unidades en bolo intravenoso, 30 minutos después de la primera dosis, administrar 10 unidades en bolo intravenoso.
<b>TENECTEPLASA (TNK-tPA)</b>	Bolo intravenoso único: -30 mg si peso <60Kg. -35mg si peso entre 60-69Kg. -40mg si peso entre 70-79Kg. -45mg si peso entre 80-89Kg. -50mg si peso ≥90kg.

## 2. Intervención coronaria percutánea:

La intervención coronaria percutánea (ICP) precoz puede dividirse en:

- “ICP Primaria”: Angioplastia y/o implantación de Stent sin trombolisis previa.
- “ICP Facilitada”: Combinación de la terapia farmacológica y la estrategia invasiva.
- “ICP de Rescate”: Angioplastia y/o implantación de stent efectuada en casos de oclusión del flujo coronario pese al tratamiento trombolítico.

Las indicaciones y grado de recomendación y nivel de evidencia para la “ICP de rescate” otorgadas por las guías de manejo europeas y estadounidenses se muestran en la **Tabla.11**

**Tabla.11.** Indicaciones para “ICP de rescate” según las guías de manejo de ESC y ACC/AHA.

Recomendación	Evidencia	ESC	AAC/AHA
I	B	-En casos de infartos extensos en el que fracasa la trombolisis.	-En menores de 75 años con IAMSTE o bloqueo de rama izquierda agudo, que desarrollan shock en las 36 horas del IAM, que es adecuado para revascularización, y pueda realizarse dentro de las 18 horas del desarrollo del shock. Salvo que sea inútil el apoyo posterior debido a los deseos del paciente o a las contraindicaciones y/o inaplicabilidad de otra asistencia invasiva. -En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave y/o edema pulmonar (clase 3 de Killip) con un inicio de los síntomas en las 12 horas previas.
	C		-Paciente de 75 años o mayores, con IAMSTE o bloqueo de rama izquierda agudo que desarrolla shock en las 36 horas siguientes del IAM, que sea adecuado para revascularización y pueda realizarse antes de las 18 horas del inicio de shock. Pacientes con buen estado funcional previo, que sea adecuado para revascularización y consiente cuidados y estrategias invasivas. -Pacientes con inestabilidad hemodinámica o eléctrica. -En síntomas isquémicos persistente.

Las recomendaciones y nivel de evidencia para la indicación de ICP primaria recogidas por las guías de manejo de ESC y ACC/AHA son recogidas en la **Tabla 12**.

**Tabla.12.** Indicaciones para “ICP primaria” según la ESC y ACC/AHA.

Recomendación	Evidencia	ESC	AAC/AHA
<b>I</b>	<b>A</b>	-Tratamiento preferible, si es posible su realización por un equipo experimentado en los primeros 90 minutos del inicio de los síntomas.	-Si está disponible de forma inmediata, la ICP primaria sería realizada en IAMSTE o en pacientes con supuesto bloqueo de rama izquierdo agudo. Si es posible la realización de PIC en las 12 h del inicio de los síntomas con un tiempo de inflado de balón de 90 minutos desde la presentación, por un personal experto. -Pacientes menor de 75 años con IAMSTE o bloqueo de rama izquierda agudo que desarrolla shock en las 36 horas siguientes del IAM, con posibilidad para la revascularización en un plazo de 18 horas del inicio del shock.
	<b>B</b>		-Debe realizarse lo más precoz posible, con el objetivo de tiempo contacto médico-balón o puerta balón inferior a 90 minutos. -Si duración de los síntomas es menor a 3 horas y el tiempo puerta-balón esperado menos el tiempo puerta aguja esperado es inferior a una hora se prefiere ICP primaria, si es mayor a una hora se prefiere trombolisis. -Si la duración de los síntomas es mayor a 90 minutos el tiempo médico-balón o puerta balón debe ser menor a 90 minutos. -Pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave y/o edema pulmonar (Clase 3 de Killip) con inicio de los síntomas de menos de 12 horas. El tiempo contacto médico-balón o puerta-balón debe ser menor a 90 minutos.
	<b>C</b>	-Indicado en pacientes en shock con contraindicación para la trombolisis	
<b>IIa</b>	<b>B</b>		-Paciente de 75 años o mayores, con IAMSTE o bloqueo de rama izquierda agudo que desarrolla shock en las 36 horas siguientes del IAM, con posibilidad para la revascularización en un plazo de 18 horas del inicio del shock.
	<b>C</b>		-Inicio de los síntomas entre las 12-24 horas previas y presenten insuficiencia cardiaca congestiva grave, inestabilidad hemodinámica o eléctrica y/o síntomas isquémicos persistentes.
<b>IIb</b>	<b>C</b>	-No está establecido beneficio, en pacientes elegibles para trombolisis, si el operador realiza menos de 75 ICP/año	
<b>III</b>	<b>C</b>		-No debe realizarse en una arteria que no sea la del infarto en pacientes sin compromiso hemodinámico. -No debe realizarse en pacientes asintomático con más de 12 horas de evolución del cuadro, si están hemodinámica y eléctricamente estable

La “ICP facilitada” según la ACC/AHA, puede ser una estrategia de reperfusión en pacientes de alto riesgo, cuando la ICP primaria no este disponible. Recomendación **IIa** con nivel de evidencia **B**.

#### -Farmacoterapia en fase inicial del IAMSTE:

Las recomendaciones realizadas por las guías europeas y estadounidenses sobre los agentes farmacológicos, en la fase inicial del IAMSTE quedan resumidas en la **Tabla.13**.

Tabla 13. Farmacoterapia en fases iniciales del IAMSTE según la ESC y ACC/AHA.

Recomendación	Evidencia	SEC	AAC/AHA
I	A	- <b>Acido acetilsalicílico</b> en comprimidos no recubiertos a dosis de 150 a 325mg.	- <b>Acido acetilsalicílico</b> a dosis de 162mg en los pacientes que no tomaban previamente. - <b>β-bloqueantes orales</b> serán administrado a todos los pacientes que no presenten contraindicación sin tener en cuenta la estrategia de reperfusión aplicada. - <b>IECA oral</b> serán administrado dentro de las primeras 24 horas en pacientes con IAMSTE anterior, congestión pulmonar o fracción de eyección del ventrículo izquierdo<0,40. En ausencia de hipotensión o contraindicación conocida.
	C		- <b>Acido acetilsalicílico</b> a dosis de 325mg. - <b>Nitroglicerina sublingual</b> en pacientes con molestias isquémicas a dosis de 0,4mg cada 5 minutos hasta un total de 3 dosis. Posteriormente sería manejado con nitroglicerina intravenosas. - <b>Nitroglicerina intravenosa</b> esta indicada para el alivio de los síntomas isquémicos, control de hipertensión arterial y/o manejo de congestión pulmonar. - <b>ARA II</b> en pacientes con intolerancia a IECA, que presenten signos clínicos, radiológicos de fallo cardiaco o fracción de eyección del ventrículo izquierdo<0,40. Valsartan y Candesartan han demostrado eficacia para esta indicación.
IIa	A	<b>IECA</b> en formulación oral desde el primer día en todos los pacientes que no presenten contraindicación	
	B		-Es recomendable administrar inmediatamente <b>β-bloqueantes intravenosos</b> en pacientes con IAMSTE sin contraindicación, especialmente si presentan taquicardia y/o hipertensión arterial. -Los <b>IECA</b> pueden ser administrado en pacientes sin disfunción de ventrículo izquierdo, en ausencia de hipotensión y contraindicación conocida.
	C		- Es razonable corregir déficit de <b>magnesio</b> documentado especialmente en pacientes que tomaban diuréticos previo al IAMSTE. - <b>Magnesio Intravenoso</b> a dosis de 1-2gramos en episodios de Torsade de pointes -Es razonable administrar <b>Verapamilo</b> o <b>diltiazem</b> en casos que el β-bloqueo es inefectivo o esta contraindicado, para el control de los síntomas isquémicos o para el control de respuesta ventricular rápida en fibrilación o flutter auricular, en ausencia de congestión pulmonar, disfunción del ventrículos izquierdo o bloqueos auriculo-ventricular.
IIb	A	- <b>B-bloqueantes</b> en todos los pacientes que no presenten contraindicación. -Nitratos.	
III	A	- <b>Magnesio</b>	-No administrar <b>magnesio intravenoso</b> de forma rutinaria en ausencia de déficit electrolíticos o episodios de Torsade de pointes. -El <b>verapamil</b> y el <b>diltiazem</b> están contraindicados en caos de insuficiencia cardiaca congestiva y disfunción sistólica asociada al IAMSTE.
	B	- <b>Antagonistas del calcio.</b> - <b>Lidocaina.</b>	Los nitratos no serán administrados en pacientes que han recibido inhibidores de la fosfodiesterasa para la disfunción erectil en las últimas 24 horas (48horas para taladafil) -Los <b>IECA intravenosos</b> no serán administrados en las primeras 24 horas del IAMSTE, por riesgo de hipotensión. - <b>Nefedipino</b> está contraindicado en IAMSTE por activación simpática refleja.
	C		-Los <b>nitratos</b> no serán administrado en hipotensión arterial, bradicardia severa, taquicardia o sospecha de infarto de ventrículo derecho.

## 1.2. HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

### 1.2. a: Definición y clasificación:

Se define la hemorragia intracerebral (HIC) como el sangrado en el interior del parénquima cerebral, que puede extenderse a ventrículos y en casos menos habituales al espacio subaracnoideo. Dependiendo de la causa subyacente al sangrado la HIC se clasifica en primaria o secundaria. La HIC primaria representa del 78 al 88% de todos los casos, teniendo su origen en la ruptura espontánea de pequeños vasos lesionados por hipertensión arterial crónica o por angiopatía amiloide. La HIC secundaria ocurre en una minoría de pacientes, encontrándose asociadas a anomalías vasculares, como malformaciones arteriovenosas y aneurismas, tumores o alteración en la coagulación.

### 1.2. b: Incidencia de HIC espontánea:

La incidencia mundial de HIC oscila entre el 10 al 20 casos por 100.000<sup>(163,164)</sup>, incrementando con la edad<sup>(163,165)</sup>. Se produce más frecuentemente en hombres que en mujeres, particularmente en mayores de 55 años<sup>(165,166)</sup>. Se ha documentado cierta predisposición étnicas, al encontrar mayores incidencias en poblaciones de raza afroamericana y japoneses<sup>(163,166)</sup>. Se observa que en raza afroamericana la incidencia fue del 50 por 100.000, lo que duplica la estimada para la raza caucasiana. La incidencia de HIC y el nivel educacional de la población esta altamente correlacionada, encontrándose asociación entre el riesgo de presentar HIC y bajo nivel educacional, esta relación es debida probablemente a la falta de conocimiento de la prevención primaria y a la limitación a acceso al sistema de salud<sup>(167)</sup>. La incidencia en japoneses es similar a la encontrada en la raza afroamericana (55/100.000)<sup>(166)</sup>, esto podría estar justificada por la alta prevalencia de hipertensión arterial y el consumo de alcohol encontrada en esta población<sup>(168)</sup>, además se ha observado bajos niveles de colesterol sérico<sup>(169)</sup> que podría aumentar el riesgo de presentar HIC.

### 1.2. c: Factores de riesgo para la HIC espontánea:

#### ***Hipertensión Arterial:***

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de HIC primaria es la hipertensión

arterial<sup>(170)</sup>, incrementándose particularmente este riesgo en pacientes no cumplidores de medicación antihipertensiva, fumadores y a partir de los 55 años de edad<sup>(171,172)</sup> (**Figura 9**)

.En el programa SHEP (Systolic Hipertensión in de Elderly Program) realizado sobre personas mayores de 65 años con cifras de tensión arterial sistólica de al menos 160 mmHg, se observa una incidencia de accidentes cerebrovascular (ACV), incluidos hemorrágicos, a los 5 años, de 5,2% en los tratados con antihipertensivos en comparación a un 8,2% en los tratados con placebo<sup>(173)</sup>. Arakawa y colaboradores estimaron un riesgo anual para recurrencia de hemorragia cerebral en pacientes con hipertensión arterial no controlada del 2%, un tratamiento correcto de la hipertensión arterial sistémica, podría reducir el riesgo de esta recurrencia<sup>(174)</sup>.

**Figura 9.** Localizaciones de hemorragias hipertensivas  
([www.escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/AnatomiaPatologica](http://www.escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/AnatomiaPatologica))



#### *Alcohol:*

El uso excesivo de alcohol incrementa el riesgo para sufrir una hemorragia intracerebral, por la afectación en el sistema de la coagulación y por una afectación directa sobre los vasos cerebrales<sup>(175,176)</sup>.

#### *Colesterol sérico:*

Menor establecido como factor de riesgo son los niveles séricos de colesterol, sugiriéndose que cifras menores a 160mg/dl (4,1mmol/L), incrementaría el riesgo a sufrir hemorragia intracerebral espontánea<sup>(177)</sup>, particularmente en pacientes hipertensos y con predisposición genética, como es la mutaciones en genes que codifican la subunidad  $\alpha$  del factor XIII de la coagulación<sup>(178,179)</sup>.

***Angiopatía amiloide cerebral:***

El depósito de la proteína  $\beta$ -amiloide en los vasos sanguíneos de la corteza cerebral y leptomeninges es otro factor de riesgo para el desarrollo de hemorragia intracerebral, particularmente en personas añosas. Así O'Donnell et al. encuentran una asociación de la presencia de los alelos,  $\epsilon 2$  y  $\epsilon 3$  del gen de la apolipoproteína E. Así a la presencia de ellos se asocia a un incremento del riesgo de recurrencia, en los supervivientes a una hemorragia intracerebral por angiopata amiloide. Estos alelos se asocian con un incremento del depósito de  $\beta$ -amiloide en la pared de los vasos, aumentando los efectos de la vasculopatía en los vasos cerebrales<sup>(180)</sup>.

***Tabaco:***

El hábito de fumar tabaco es un factor de riesgo establecido para el desarrollo de ACV isquémico<sup>(181-183)</sup> y hemorragia subaracnoidea<sup>(184-187)</sup>. Sin embargo la asociación entre fumar tabaco y HIC se mantiene en controversia<sup>(188-194)</sup>. Encuentran una asociación positiva, Juvela et al con una OR de 1,55 (IC 95%: 1,06-2,2)<sup>(192)</sup> y Kubota et al mostrando una OR de 2,38 (IC 95%: 1,45-3,9)<sup>(195)</sup>. Se obtiene una asociación inversa en el estudio de Bell et al con una OR de 0,45 (IC 95%: 0,26-0,7)<sup>(196)</sup>, pero en la mayoría de la bibliografía se encuentra una asociación no significativa. **(Tabla.14)**. Así en la revisión realizada por Ariesen et al se detecta en 10 estudios caso-control y 3 estudios de cohortes, un riesgo relativo (RR) para fumar de 1,31 (IC 95%: 1,09-1,58)<sup>(204)</sup>, concluyendo que el fumar es un factor de riesgo débil para el desarrollo de HIC.

**Tabla 14.** OR e IC 95% en los distintos estudios caso-control.

Estudios (año)	OR (IC95%)
Juvela et al (1995) <sup>(192)</sup>	<b>1,55 (1,06-2,2)</b>
Kobota et al(1997) <sup>(195)</sup>	<b>2,38 (1,45-3,9)</b>
Bell et al (1982) <sup>(196)</sup>	<b>0,45 (0,26-07)</b>
Monforte et al (1990) <sup>(197)</sup>	1,31 (0,47-2,6)
Gill et al (1989-1991) <sup>(194,198)</sup>	1,50 (0,95-2,3)
Woo et al (1992) <sup>(199)</sup>	1,65 (0,78-3,4)
Fogelholm et al (1993) <sup>(200)</sup>	1,24 (0,70-2,2)
Saloheimo et al (2001) <sup>(201)</sup>	0,80 (0,40-1,6)
thrift et al (1998-2001) <sup>(170,202)</sup>	1,34 (0,93-1,9)
Calandre el al (1986) <sup>(203)</sup>	1,00 (0,37-2,6)

### 1.2. d: Patogénesis de la HIC espontánea:

El sangrado intraparenquimatoso resulta de la ruptura de las pequeñas arterias penetrantes originadas a partir de la arteria basilar, o de las arterias cerebrales anterior, media o posterior, localizándose la hemorragia habitualmente en lóbulos cerebrales, ganglios basales, tálamo, tronco cerebral y cerebelo. La extensión a ventrículos se asocia con hematomas importantes y no superficiales<sup>(205)</sup>. Los cambios degenerativos de la pared de los vasos sanguíneos inducidos por la hipertensión arterial crónica, reduce la compliance de los mismos, predisponiendo a la ruptura espontánea. En 1968 Charcot y Brouhard describen microaneurisma, puntos de dilatación en la pared de las pequeñas arteriolas, atribuyéndose el sangrado a las rupturas de estos. Posteriormente se identifican estos microaneurismas como hemorragias subadventicial y coágulos extravasculares, producidos por el daño endotelial provocado por el propio hematoma. Estudios con microscopia electrónica sugieren que la mayoría de sangrado ocurre en la bifurcación o cercana a ellas de las pequeñas arteriolas afectadas, donde se pueden observar degeneración de la capa media y muscular<sup>(206-208)</sup>. La hemorragia intracerebral fue considerada como un proceso monofásico, que concluía con el coágulo del sangrado. Actualmente con la utilización de la Tomografía Axial Computarizada (TAC), se ha observado como los hematomas progresan en el tiempo. Brott y colaboradores, estudian la progresión del hematoma en 103 pacientes, encontrando que en un 26% se produce un incremento del mismo en la primera hora del TAC inicial, y en un 12% este incremento se demuestra en las 20 horas<sup>(209)</sup>. Kazui y colaboradores, también encontraron una progresión del hematoma en 41 de 204 pacientes (20%), produciéndose en las 3 horas del inicio del sangrado en un 36% y en un 11% más tardío a las 3 horas<sup>(210)</sup>. Esta expansión del hematoma se ha atribuido al sangrado continuo desde el origen y a la alteración mecánica producida sobre los vasos circundantes. La hipertensión arterial aguda y los déficit locales de la coagulación pueden estar asociado a la progresión del hematoma<sup>(211-213)</sup>.

La presencia del hematoma origina edema y daño neuronal en el parénquima circundante. La colección de fluido alrededor del hematoma se inicia inmediatamente y persiste habitualmente en más de cinco días, aunque se ha observado a las 2 semanas después de la hemorragia<sup>(214)</sup>. Este edema precoz alrededor del hematoma se debe al escape y acúmulo de proteínas séricas osmóticamente activas desde el coágulo<sup>(215)</sup>. Debido a la alteración de la barrera hematoencefálica, al fracaso de la bomba de sodio y a la muerte neuronal, aparece el edema vasogénico y citotóxico<sup>(216)</sup>. La isquemia del tejido circundante a la hemorragia ha sido explicada como derivada de la compresión mecánica producido por le hematoma<sup>(217)</sup>, sin embargo en



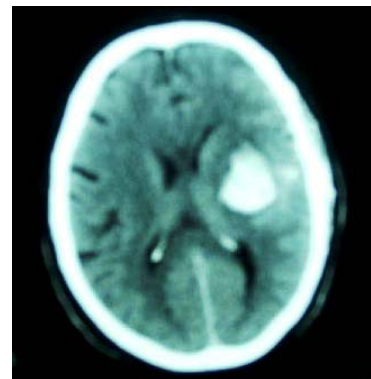
estudios animales no ha sido confirmado<sup>(215,218)</sup>. Se ha formulado la hipótesis de la implicación de segundos mediadores en la lesión neuronal del parénquima circundante<sup>(219-221)</sup>. La muerte neuronal alrededor del hematoma es predominantemente necrótica. Recientemente se ha sugerido la presencia de muerte programada (apoptosis) asociada a la expresión del factor nuclear-KB en el núcleo de las células neuronales<sup>(222)</sup>.

### 1.2. Hemorragia intracraneal como complicación de trombolisis:

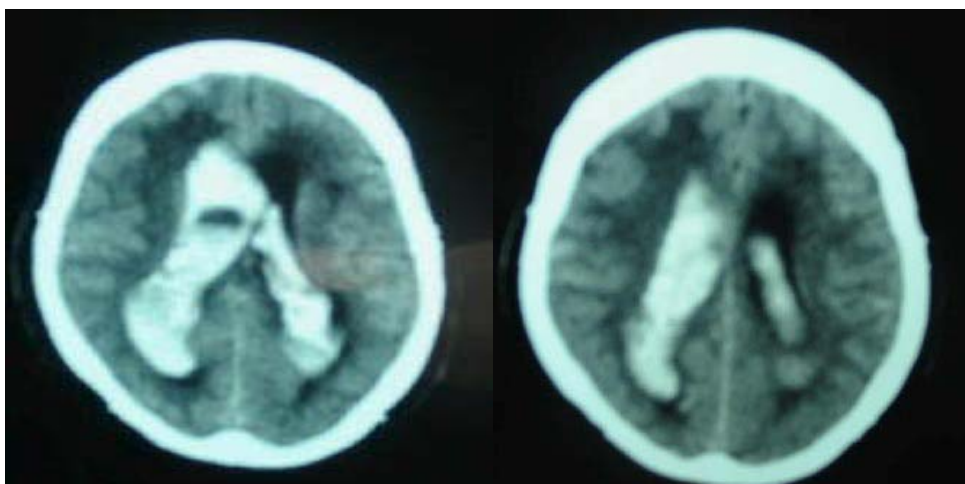
El riesgo de complicaciones hemorrágicas es el efecto adverso más importante de los agentes trombolíticos, entre estos la hemorragia intracerebral (HIC) es la más temida por su pronóstico. En el análisis radiográfico realizado sobre 244 casos de HIC procedentes del GUSTO-I<sup>(223)</sup>, la mayoría de la HIC posttrombolisis son voluminosos, con una media de 72 mL (39-118), el 66% son solitarios, y apareciendo áreas de hemorragias múltiples en el 14,8% de los casos.

Las áreas anatómicas en orden de frecuencias son: lobar (76,8%), cerebelosa (9,1%), putamen/cápsula interna (8,1%), tálamo (3%) y tronco encefálico (3%). La hemorragia subdural aparece aislada en el 14,8% de los casos y asociada a hemorragia intraparenquimatosa en el 15,2%. La hemorragia subaracnoidea aparece en el 11,4% de los casos. La identificación de hemorragia intraventricular aislada se corresponde al 1,2% de los casos<sup>(223)</sup> **Figura 10 y 11**

**Figura 10.** Hemorragia putamen/capsula interna



**Figura 11** Hemorragia intraventricular como complicación de trombolisis con TNK-tPA en IAM anterior. (Cortesía del “Complejo Hospitalario de Jaén”).



Gebel et al encuentran asociación para mayor volumen de hemorragia con inicio de los síntomas entre las 8-13 horas tras la trombolisis ( $p=0.008$ ). Igualmente se identifica como riesgo para desarrollar hemorragia subdural el haber presentado como antecedente traumatismo ( $p=0,026$ ) o síncope ( $p=0,006$ ). La hemorragia parenquimatosa profunda se asoció a hipertensión ( $p=0,016$ ) y la hemorragia multifocal ocurre significativamente más precoz tras el trombolítico ( $p=0,002$ )<sup>(223)</sup>.

#### ***Hemorragia intracraneal en ensayos clínicos:***

El grupo FTT (the Fibrinolytic Therapy Trialist' collaborative Group)<sup>(81)</sup> comunica un exceso de accidente cerebrovascular agudo (ACVa) de 3,9 por 1000 pacientes tratados con fibrinólisis frente a placebo. El exceso de riesgo de ACVa asociado a la terapia fibrinolítica es atribuible a un incremento del riesgo de hemorragia intracerebral, encontrando unas tasas de probable HIC de 0,8% de los 58.600 pacientes incluidos en 9 ensayos clínicos aleatorizados. La incidencia de HIC en el GISSI-2/Internacional Study<sup>(224)</sup> fue de 0,3% en el brazo de la estreptokinasa y de 0,4% en grupo que se administró alteplasa (infusión en 3 horas). **Tabla. 15.**

**Tabla 15.** Hallazgos de HIC en GISSI-2/International Study.

	Estreptokinasa		Alteplasa	
	Con Heparina	Sin Heparina	Con Heparina	Sin Heparina
Número de pacientes	10396	10372	10361	10407
Hemorragia intracraneal	<b>0,3%</b>	<b>0,3%</b>	<b>0,4%</b>	<b>0,4%</b>

Datos similares se recogen del ISIS-3<sup>(80)</sup>, en este estudio se comunicaron una incidencia de HIC de 0,22% en el grupo de la estreptokinasa sin asociación a heparina y del 0,25% en los que se administró heparina concomitante. En el brazo de alteplasa se obtuvo una incidencia del 0,72% y del 0,59% cuando se administró heparina asociada, en el grupo tratado con anistreplasa se obtuvo un 0,4% de HIC y 0,71% en los casos que se administró heparina asociada. **Tabla 16**

**Tabla 16.** Hallazgos de HIC en ISIS-3

	Estreptokinasa		Alteplasa		Anistreplasa	
	Con Heparina	Sin Heparina	Con Heparina	Sin Heparina	Con Heparina	Sin Heparina
Número de pacientes	13780		13746		13773	
Hemorragia intracraneal	<b>0,25%</b>	<b>0,22%</b>	<b>0,72%</b>	<b>0,59%</b>	<b>0,71%</b>	<b>0,40%</b>

Igualmente en el ensayo GUSTO-I<sup>(89)</sup> de los 41021 pacientes incluidos, 268 presentaron HIC de los cuales 160 (59,7%) de ellos murieron en los 30 días siguientes a la presentación de la clínica. Estos casos de HIC se repartieron en 0,5% en cada brazo tratado con Estreptokinasa, 0,7% en los que se realizó fibrinólisis con la pauta acelerada de alteplasa asociada a heparina intravenosa y en 0,9% en los que realizó la pauta de asociación de fibrinolíticos (Estreptokinasa+Alteplasa, a dosis reducidas). **Tabla 17.**

**Tabla 17.** Hallazgos de HIC en GUSTO-I

	Estreptokinasa+Heparina Subcutanea	Estreptokinasa+Heparina intravenosa	Alteplasa(accelerada) +Heparina intravenosa	Estreptokinasa+Alteplasa (dosis reducidas)
Número de pacientes	9796	10377	10344	10328
Hemorragia intracranial	<b>0,5%</b>	<b>0,5%</b>	<b>0,7%</b>	<b>0,9%</b>

La comparación entre las pautas de administración de alteplasa se lleva a cabo mediante el ensayo COBALT (the Continuous Infusión vs Double-bolus administration of alteplasa)<sup>(225)</sup>. En éste se documenta una mayor mortalidad (7,98% vs 7,53%) en el régimen de doble bolo, y las tasas de HIC fue de 1,12% para la pauta de doble bolo frente a un 0,81% para la pauta de infusión acelerada ( $p=0,23$ ). Basados en estos datos la pauta de doble bolo no es recomendada en la práctica clínica habitual. La búsqueda de la dosis de tenecteplasa que demuestre mayor seguridad, fue realizada por el grupo TIMI-10B<sup>(226)</sup>, en una primera fase se asignaron a recibir tenecteplasa a 30 mg, tenecteplasa a 50 mg y alteplasa en pauta acelerada, las dosis de heparinas fueron utilizadas a criterio del investigador, se observaron en el grupo de tenecteplasa a 50mg, un 3,8% de presentación de HIC (0,8%-10,8%). Posteriormente se introduce una corrección en el protocolo por el que se suprime el grupo de tenecteplasa a 50 mg sustituyéndose por la dosis de 40 mg y se pauta la heparina no fraccionada en las siguientes dosis: Pacientes con peso >67Kg reciben un bolo de 5000 UI, seguido de 1000 UI/hora en perfusión continua, en pacientes de peso ≤67Kg se administra un bolo de 4000 UI seguido de 800 UI/hora en perfusión continua, la dosis de la perfusión se corrigió con controles de aPTT cada 6 hrs. Tras esta corrección las tasas de HIC y sangrado grave disminuyó de 2,2% a 0% en el grupo de tenecteplasa a 30mg y de 2,8% a 1,2% ( $p=0,047$ ) en el grupo de alteplase ( $p=0,29$ ). En el ensayo ASSENT-I<sup>(227)</sup> un total de 3235 pacientes fueron asignados a recibir dosis de tenecteplasa de 30 mg, 40 mg ó 50 mg. La HIC se presentó en el 0,77% del total repartidos en 0,94% en el grupo de 30 mg y 0,62% en el brazo asignado a recibir 40 mg. Se observa en los enfermos tratados dentro de las 6 hrs. del inicio de los síntomas una presentación de HIC del 0,56% en el grupo de 30 mg y del 0,58% en grupo que recibió 40 mg. Las tasas de HIC encontradas en el ASSENT-II<sup>(92)</sup> fueron similares entre los dos fibrinolíticos (0,93% para TNK-tpa y 0,94% para alteplasa). Se identifica como grupo de mayor riesgo de desarrollar HIC a pacientes mujeres, añosas y de bajo peso. En este grupo de riesgo se encuentran tasas del 1,1% para los tratados con TNK-tpa y del 3,0% para los tratados con alteplasa (OR: 0,30; IC 95% de 0,09-0,98;  $p<0,05$ ).

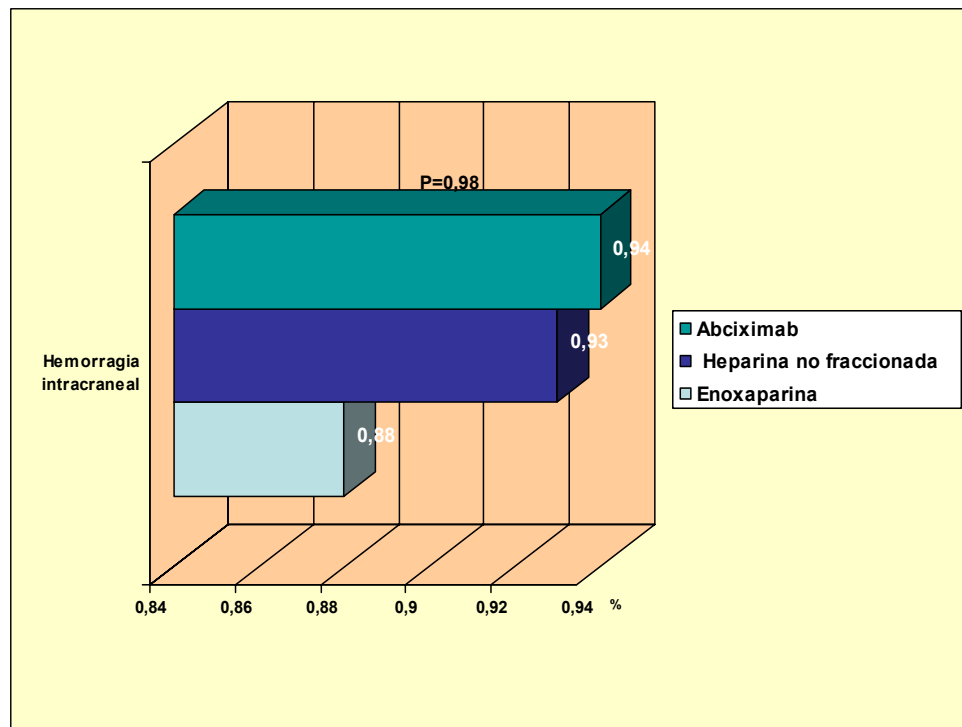
El riesgo de desarrollo de HIC parece estar asociado a las dosis de heparina empleada como tratamiento asociada a los fibrinolíticos, como se desprende de las distintas tasas de aparición de HIC en los estudios que utilizan distintas dosis de heparina. Así en el Internacional Study<sup>(79)</sup> se documenta un 0,4% de HIC utilizando heparina subcutánea y alteplasa. En el GUSTO-I<sup>(89)</sup> se utilizan dosis de heparina intravenosa de 5000 U de bolo inicial seguida de 1000 U/hr en perfusión continua (1200 U/hr si el peso es mayor a 80 Kg) para mantener un control de aPTT entre 60-85 seg asociada a tPA., observándose un tasas de HIC de 0,72%. Un aumento de las dosis de heparina (1300 U/hr si peso mayor de 80 mg) para mantener el aPPT entre 60-90 seg se realiza en el GUSTO IIA<sup>(228)</sup> y TIMI-9A<sup>(229)</sup> encontrándose unas tasas de HIC de 0,9% y 1,9% respectivamente. La reducción de las dosis de heparina, en el TIMI-9B<sup>(230)</sup> y GUSTO-IIB<sup>(231)</sup>, a un bolo 5000 U seguido de 1000 U/hora en perfusión continua, para un control de aPTT de 5-85 segundos (seg) en el primero y de 60-85 seg en el segundo, llevaron a disminuir la aparición de HIC a 0,9% y 0,77% respectivamente. En estudios más recientes como en el ASSENT-2<sup>(92)</sup>, utiliza pautas de dosis reducidas de heparina, consistente en bolo inicial de 5000 U seguida de 1000 U/hr en pacientes de más de 67 Kg. de peso y bolo de 4000 U seguido de 800 U/hr si el peso es menor a 67 Kg. asociada a bolo de fibrinolítico. Con esta pauta se documenta una tasa de HIC del 0,94%. La utilización de heparinas dosificada según peso se aplica en el InTIME<sup>(232)</sup>, en el que se utiliza dosis de heparina en bolo de 70 UI/kg, con un máximo de 4000 U seguido de 12 UI/Kg/hora hasta un máximo de 1000 UI/hora, se realizan controles de aPTT cada 3 horas, con el objetivo de mantener este entre 50-70. Con esta pauta se recogen un 0,62% de HIC, alcanzándose la menor cifra de esta complicación documentada en un ensayo clínico. Sin embargo cuando se repite la misma pauta de heparinización en el ASSENT-3<sup>(107)</sup> las tasas de HIC se elevan a 0,94%. **Tabla 18**

**Tabla.18.** Pautas de heparinas y HIC.

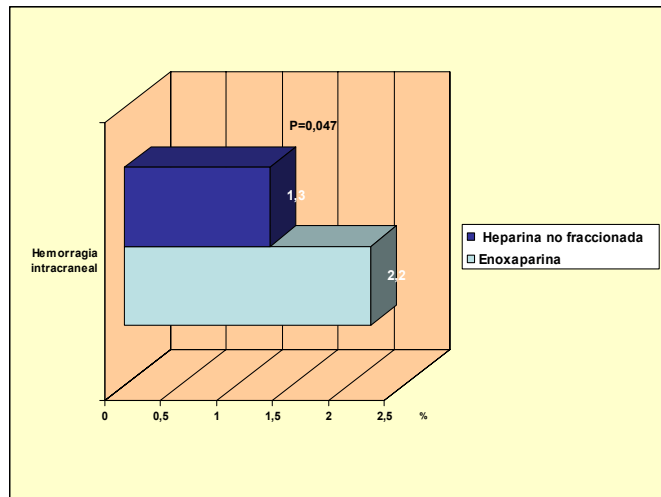
	DOSIS DE HEPARINA	aPTT (seg)	HIC (%)
International Study	12.500U (subcutanea)		0,40
GUSTO I	Bolo: 5000U Perfusión: 1000U/hr si peso <80Kg. 1200U/hr si peso>80Kg	60-85	0,72
GUSTO IIA	Bolo: 5000U Perfusión: 1000U/hr si peso <80Kg. 1300U/hr si peso>80Kg	60-90	0,90
TIMI 9A	Bolo: 5000U Perfusión: 1000U/hr si peso <80Kg. 1300U/hr si peso>80Kg	60-90	1,90
TIMI 9B	Bolo: 5000U Perfusión: 1000U/hr.	5-85	0,90
GUSTO IIB	Bolo: 5000U Perfusión: 1000U/hr	60-85	0,77
ASSENT-II	Bolo: 5000U si peso>67kg 4000U si peso<67Kg Perfusión: 1000U/hr si peso <80Kg. 1300U/hr si peso>80Kg	50-75	0,94
InTIME	Bolo: 70U/kg (máximo:4000U) Perfusión: 15U/kg/hr. (máximo 1000U/hr.	50-70	0,62%

La utilidad de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en el contexto de la trombolisis en el IAM, ha sido estudiada en dos grandes estudios exploratorios aleatorizados<sup>(97,107)</sup> con el objetivo de demostrar su eficacia y seguridad frente a heparina no fraccionada (HNF). Así uno de los ensayos clínicos más amplios realizados que compara eficacia y seguridad entre fibrinólisis asociada a HPBPM o a HNF es el ASSENT-3<sup>(107)</sup>. En él se aleatorizan 6095 pacientes con IAM de menos de 6 hrs. de inicio de los síntomas a uno de los tres regímenes de tratamiento: Dosis completas de TNK-tpa asociada a enoxaparina durante 7 días como máximo (n=2040), mitad de dosis de TNK-tpa asociadas a HNF a bajas dosis y ajustada al peso y a infusión de abciximab durante 12 hrs. (n=2017) o dosis completas de TNK-tpa asociada a HNF ajustada al peso durante 48 hrs. (n=2038). Las tasas de HIC para cada grupo fueron: grupo enoxaparina 0,88% (18/2040), grupo abciximab 0,94% (19/2017) y en el grupo de la HNF 0,93% (19/2038). **Grafico 1.**

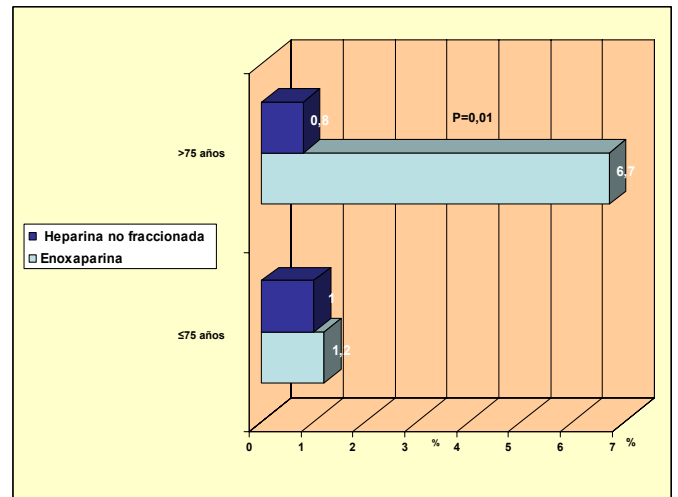
**Grafico.1.** HIC en ASSENT-3.



Con el objeto de evaluar la viabilidad, eficacia y seguridad del tratamiento fibrinolítico prehospitalario se diseña el ASSENT-3 PLUS<sup>(97)</sup>. En este ensayo se aleatorizan a 1639 pacientes a uno de los dos siguientes tratamientos: Dosis completa de TNK asociado a 30 mg de enoxaparina seguido de 1 mg/kg de peso (n=818), o a recibir dosis completa de TMK y HNF ajustada al peso (n=821). Las cifras de HIC para el grupo de enoxaparina fue significativamente mayor (2,2% vs 1,3%; p=0,047). El riesgo para el desarrollo de HIC fue principalmente confinado al grupo de pacientes mayores de 75 años. Este mayor riesgo en pacientes añosos se justificó principalmente a la administración de bolo de enoxaparina no ajustada al peso y al no ajuste de la dosis de enoxaparina a dosis de función renal, dado el riesgo de encontrarse función renal reducida en pacientes mayores. **Grafico 2 y 3.**



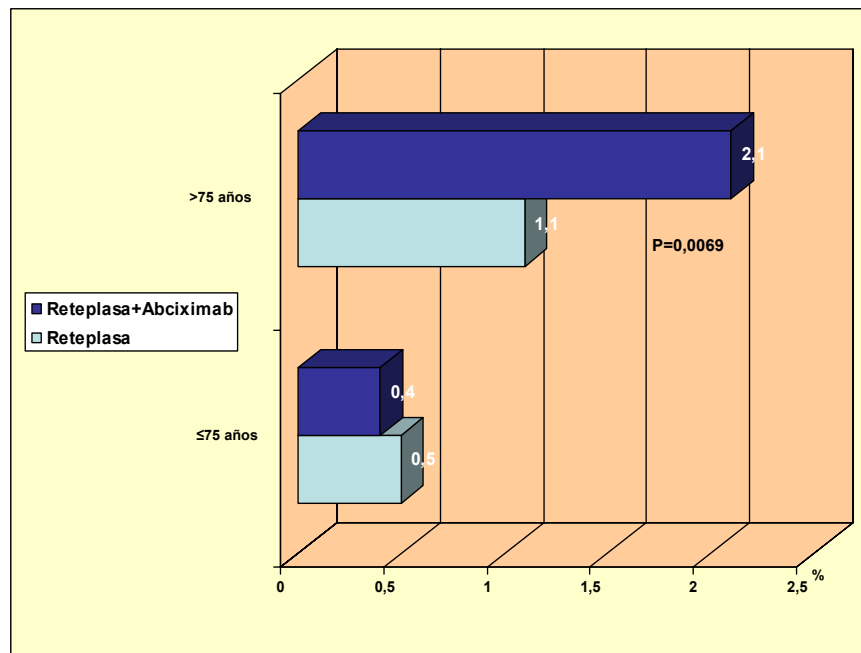
**Gráfico 2** HIC en ASSENT-3 PLUS



**ASSENT-3 PLUS, según edades**

La seguridad del empleo de enoxaparina asociada a fibrinolítico es evaluada en el ensayo ExTRACT-TIMI 25 (Enoxaparin and Trombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment). En él seleccionan pacientes mayores de 75 años, los cuales se asignan a recibir enoxaparina o HNF, en el grupo de la enoxaparina recibirán un 75% de la dosis subcutánea y no se le administrará bolo inicial<sup>(98)</sup> Los inhibidores de la GP IIb/IIIa plaquetarios combinado con fibrinolíticos a dosis completa han sido ensayados en estudios iniciales<sup>(233-236)</sup>. En ellos se encuentran mejoría en la perfusión pero con incremento del riesgo hemorrágico. Por ello se diseñan estudios posteriores<sup>(102-105)</sup> en los cuales se combinan dosis parciales de fibrinolíticos con inhibidores de la GP IIb/IIIa. Así en el TIMI-14<sup>(102)</sup> se estudian 677 pacientes dentro de las 12 horas del inicio de los síntomas de IAMSTE. Fueron asignados a los siguientes tratamientos: Dosis parcial de tPA (20 mg, 35 mg, 50 mg, o 65 mg) asociado a abciximab (0,25 mg/Kg bolo seguido de 0,125 µg/Kg/min durante 12 hrs) o a recibir estreptokinasa (0,5, 0,75, 1,25 o 1,5 millones de U) con abciximab. El brazo tratado con estreptokinasa fue suprimido por riesgo de sangrado inaceptable. El estudio SPEED (the Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department)<sup>(103)</sup> diseña una estrategia similar, aleatorizando 304 pacientes a recibir dosis completa de abciximab, abciximab asociado a reteplasa o reteplasa a dosis estándar. La incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores fueron del 9,2% en la combinación comparado a 3,3% y a un 3,7% con reteplasa y abciximab respectivamente. El mayor ensayo realizado con inhibidores de la GP IIb/IIIa, es el GUSTO V<sup>(106)</sup>, no se encuentran diferencias en las cifras de HIC entre los dos grupos (0,6%, OR 95% IC [0,71-1,56]). No obstante se encuentra una mayor incidencia de HIC en el grupo de tratamiento combinado en pacientes mayores de 75 años. **Gráfico 4.**



**Grafico 4.** Incidencia de HIC en GUSTO-V según grupo de edad.

La evaluación de la asociación de eptifibate a bajas dosis de agentes fibrinolíticos se realiza en el estudio INTRO AMI (The Integrilin and Low-Dose Trombolysis in Acute Myocardial Infarction)<sup>(105)</sup>. En el la incidencia de HIC y complicaciones hemorrágicas mayores fue similar para todos los grupos. En el INTEGRITI (the Integrilin and Tenecteplase in Acute Myocardial Infarction)<sup>(237)</sup>, se incluyen 438 pacientes a las 6 horas de presentar IAMSTE, fueron asignados aleatoriamente a las siguientes pautas: Dos bolos de eptifibate de 180  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ , separado 10 minutos seguido de perfusión de 2  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minutos}$  (minuts) asociado a mitad de dosis de TNK y HNF (60 U/Kg bolo y 7 U/Kg/hr) o a recibir terapia estándar con TNK. Las tasas de HIC observada fue del 0,6% para la terapia combinada y del 1,7% para la terapia estándar. Los Inhibidores Directos de la Trombina (IDT) han sido evaluados en asociación a la terapia trombolítica. En el ensayo HIT-III (Hirudin for the Improvement of Trombolysis)<sup>(238)</sup>, los pacientes incluidos fueron asignados a recibir HNF (Bolo de 70 U/Kg seguido de perfusión de 1,5 U/Kg/hora) o Hirudina (Bolo de 0,4 mg/Kg seguido de perfusión de 0,5 mg/Kg/hora). Todos recibieron AAS y tratamiento fibrinolítico con alteplasa (15 mg en bolo seguido de 50 mg en 30 minutos y 35 mg en 60 minutos). El comité ético suspendió el estudio por exceso de riesgo hemorrágico en el grupo de la hirudina. De los 302 pacientes incluidos se observaron un 2,7% de HIC fatal en el grupo de la hirudina comparado a 0% en el grupo de la heparina. Igualmente se detectó un 0,7% de HIC no fatal en el grupo de hirudina contra un 0,5% en el grupo de la heparina, todos los ACVa hemorrágicos se presentaron dentro de las 24 horas del inicio del tratamiento. Se realiza una nueva evaluación de la asociación de hirudina recombinante (lepirudina) y fibrinólisis en el HIT-IV<sup>(239)</sup>. En este ensayo se incluyen 1.208 pacientes con

IAMSTE dentro de las 6 horas del inicio de los síntomas tratados con ASS y estreptokinasa, se asignan a recibir uno de las siguientes pautas de tratamiento: lepirudina (bolo de 0,2 mg/kg intravenoso, seguido de 0,5 mg/Kg subcutáneo) o heparina (bolo de placebo IV seguido de 12.500 U/subcutánea). No se detectan diferencias en la presentación de ACVa hemorrágicos (0,2% vs 0,3%). Otra asociación evaluada en el tratamiento del IAM ha sido la bivalirudina<sup>(240)</sup> y streptokinasa. Así en el HERO-2 (Hirulog Early Reperfusion/Occlusion)<sup>(241)</sup> se aleatorizaron 17.073 pacientes con IAM y tratados con streptokinasa a recibir heparina o bivalirudina. Se observa una mayor tendencia al desarrollo de HIC en el grupo de la bivalirudina (0,6% vs 0,4%, OR 148; IC 95% [0,94-2,19]; p=0,09).

### ***Factores de riesgo para desarrollo de HIC:***

De los datos del GUSTO-I se identifican como factores de riesgo para el desarrollo de HIC post-trombolisis: edad, peso, ACV previo, presión arterial diastólica, terapia combinada alteplasa-estreptokinasa, hipertensión arterial, pauta acelerada de alteplasa, presión arterial sistólica. Según un modelo multivariante<sup>(242)</sup>. **Tabla 19.**

**Tabla 19.** Predictores de HIC post-fibrinólisis en IAM: Modelo GUSTO-I<sup>(242)</sup>

VARIABLES	$\chi^2$	Valor de p
Edad	64,94	0,0001
Peso	34,63	0,0001
ACV previo	20,50	0,0001
Presión arterial diastólica	14,07	0,0002
Alteplasa-estreptokinasa	14,01	0,0002
Hipertensión arterial	7,44	0,0065
Alteplasa pauta acelerada	3,98	0,0460
Presión arterial sistólica	3,88	0,0488

En estudios como el de Gurwitz<sup>(243)</sup> et al. encuentran como factores asociados al desarrollo de HIC: edad avanzada, sexo femenino, raza negra, presión arterial sistólica mayor a 140 mmHg, presión arterial diastólica mayor a 100 mmHg, historia previa de ACV, administración de rt-PA a dosis mayores a 1,5 mg/Kg, y bajo peso corporal. En concordancia con el trabajo de Lauer<sup>(244)</sup> et al. en el que encuentran un incremento de HIC en la población mayor de 64 años (3,2% vs 0% en <64 años), en pacientes de sexo femenino e hipertensión arterial. Anderson et al<sup>(245)</sup> igualmente, encuentran diferencias significativas en la edad y en las cifras de presión arterial sistólica entre el grupo que desarrollan HIC y los que no presentan dicha complicación, sin embargo no aprecian diferencias significativas para la presión arterial

diastólica, sexo, peso, intervenciones terapéuticas, localización del IAM, tipo de trombolítico utilizado, tiempo de tromboplastina parcial. activada.

Simoons et al. identifican como factores de riesgo para el desarrollo de HIC: la edad mayor a 65 años, peso corporal menor a 70 Kg, presión arterial sistólica al ingreso mayor a 170 mmHg, presión arterial diastólica mayor a 95 mmHg y trombolisis realizada con rtPA<sup>(246)</sup>. El Cooperative cardiovascular Project (CCP) encuentran como factores de riesgo para la HIC: edad mayor a 75 años, peso menor a 80 Kg en hombres y menor a 65 Kg en mujeres, presión arterial sistólica mayor a 160 mmHg al ingreso, sexo femenino, raza negra, ACV previo, coagulación excesiva, empleo de rtPA<sup>(247)</sup>. Los factores de riesgo para el desarrollo de HIC identificados en el estudio InTIME-2 son: edad mayor a 75 años, peso menor a 67 Kg, presión arterial sistólica mayor a 160 mmHg, raza negra, ACV previo, tratamiento de nifedipino previo, empleo de nPA (lanoteplasa) como trombolítico<sup>(69)</sup>. El proyecto Fastrak II identifica mediante un modelo multivariante de regresión logística, como factores de riesgo independiente para el desarrollo de HIC: edad avanzada, sexo femenino, historia de ACV previo, hipertensión arterial sistólica al ingreso<sup>(248)</sup>. **Tabla 20.**

**Tabla 20.** Factores asociados al desarrollo de HIC en diferentes estudios.

	Simoons et al.	CCP	InTIME-2	Gurwitz et al.	FASTRAK-II
Edad	>65 años	≥75 años	≥75 años	≥75 años	≥75 años
Peso	≤70Kg	≤80 Kg hombres ≤65Kg mujeres	≤67Kg	≤70,3Kg	-
Sexo femenino	+	-	+	+	+
Raza negra	-	+	-	+	-
Presión arterial sistólica	≥170mmHg	≥160mmHg	≥160mmHg	≥140mmHg	≥160mmHg
Presión arterial diastólica	≥95mmHg.	-	-	≥100mmHg	-
ACV previo	-	+	+	+	+
Tratamiento con Nifedipino	-	-	+	-	-
Coagulación excesiva	-	+	-	-	-
Tratamiento con rtPA	+	+	-	Dosis>1,5mg/Kg	-
Tratamiento con nPA	-	-	+	-	-

### *Pronóstico de la HIC posttrombolisis:*

La mortalidad desarrollada en los pacientes complicados con HIC se encuentran entre el 44% y el 83% según los diferentes estudios<sup>(35,36,80,82, 89,224)</sup>. **Tabla 21.**

**Tabla 21.** Mortalidad en los pacientes que desarrollan HIC en diferentes ensayos clínicos.

	GISSI-1	ISSI-2	ISAM	ISIS-3	GISSI-2	GUSTO-I
Número de pacientes	5860	8592	859	10396	13780	41021
Mortalidad en HIC	<b>75%</b>	<b>85,7%</b>	<b>75%</b>	<b>68,7%</b>	<b>56,6%</b>	<b>59,7%</b>

Múltiples factores de riesgo han sido asociados a incremento mortalidad en los casos de hemorragia intracraneal. Sloan et al realizan una predicción de mortalidad en los pacientes que desarrollan HIC de la población del GUSTO-I, se identificaron como predictores en el análisis univariante: el tiempo desde la trombolisis al inicio de la clínica neurológica, puntuación en la escala de Glasgow, volumen total de hemorragia, necesidad de evacuación quirúrgica, hidrocefalia, herniación, efecto masa, hemorragia intraventricular, volumen y localización de la HIC y evacuación quirúrgica<sup>(91)</sup>. **Tabla 22.**

**Tabla 22.** Predictores para la mortalidad a los 30 días según GUSTO-I.

VARIABLES	Muertos	Vivos	Valor de p
Escala de Glasgow	7 (4-11)	13 (10,5-14)	<0,0001
tiempo de Trombolisis a inicio ACV	9,8 (5,6-16,0)	29,1 (10,3-68,1)	<0,0001
Volumen total (ml)	97,5 (55-144)	52 (28,5-70,5)	<0,0001
Hidrocefalia	66,3%	27,8%	<0,0001
Herniación	54,1%	20,8%	<0,0001
Efecto masa	94,9%	80,6%	0,0033
Localización de HIC			0,0349
Intracraneal	76,5%	88,9%	
Subdural	23,5%	11,1%	
Evacuación quirúrgica	10,2%	20,8%	0,0546

En el modelo multivariante se muestra como factores predisponentes independientes: la puntuación en la escala de Glasgow, el tiempo de trombolisis al inicio de la clínica neurológica, el volumen de HIC y la edad. (Tabla 23). Basado en estos resultados, estos autores desarrollaron un nomograma para el cálculo de riesgo individual para la mortalidad.

**Tabla 23.** Predictores para la mortalidad a los 30 días según análisis multi variante del GUSTO-I.

VARIABLES	Odds Ratio (IC 95%)	Valor de p
Escala de Glasgow	0,09 (0,02-0,33)	0,0002
tiempo de Trombolisis a inicio ACV	0,28 (0,14-0,53)	0,0001
Volumen total (ml)	11,58 (2,09-64,31)	0,0051
Hidrocefalia	2,36 (0,84-6,63)	0,1022
Herniación	0,64 (0,13-3,03)	0,5706
Efecto masa	3,00 (0,49-18,23)	0,2319
Localización (intracraneal vs. subdural)	0,50 (0,007-3,58)	0,4937
Evacuación quirúrgica	0,26 (0,06-1,14)	0,0731

Los pacientes que sobreviven a esta complicación presentan importantes secuelas neurológicas, que conllevan a una incapacidad para el desarrollo de las actividades cotidianas. Se define como discapacidad severa/moderada cuando ésta produce una incapacidad para vivir de forma independiente, para el trabajo, o una limitación significativa en las actividades. Mientras que se considera discapacidad leve o menor, aquella que produce un déficit que no altera su estado funcional previo. En la **tabla 24** se resumen las frecuencias de discapacidades producidas por HIC, documentadas en distintos estudios<sup>(36,78,89,118, 233,245)</sup>.

**Tabla 24.** Grados de discapacidad producidas por HIC en diferentes estudios.

	ISSI-2	TAMI	TIMI-2	ECSG*	Anderson et al	GUSTO-I
Discapacidad severa/moderada	1/1	2/3	4/11	2/4	2/2	67/108
Discapacidad leve/ no discapacidad	0/1	1/3	7/11	2/4	0/2	35/108

\*European Cooperative Study Group

## 1.4. INVESTIGACIÓN EN CARDIOLOGÍA

### 1.4. a: Ensayos clínicos:

Los estudios experimentales proporcionan una base sólida para el establecimiento de relaciones causales, al ajustarse al método científico. Esto se consigue estableciendo las condiciones necesarias para que el resultado se responda a las hipótesis de relación causa-efecto planteadas. El ensayo clínico consiste en la aplicación de un diseño experimental sobre humanos, y mediante este método debe ser evaluada cualquier actuación diagnóstica o terapéutica novedosa<sup>(249)</sup>. Los ensayos clínicos se diseñan con la potencia estadística suficiente para demostrar de modo fiable el efecto de la intervención en la cohorte que se define mediante unos criterios establecidos. Los resultados obtenidos en subgrupos de la cohorte son casi siempre menos fiable y a menudo se sobreinterpretan. La credibilidad de un análisis de subgrupos depende del tamaño del subgrupo, la plausibilidad biológica del análisis y la uniformidad de los efectos observados en diferentes ensayos<sup>(250)</sup>. Un inconveniente, por tanto, del ensayo clínico es el posible sesgo de selección producido al poder excluir subgrupos de población con peor pronóstico (más graves, pacientes de edad avanzada, mujeres...) a los que es luego arriesgado extrapolar sus resultados, produciendo un impacto tardío sobre la actividad asistencial<sup>(249)</sup>. Es importante tener presente que la incidencia de la enfermedad cardiovascular, incluyendo la enfermedad coronaria y sus manifestaciones aumentan considerablemente con la edad, por ello el hecho de no incluir a estos pacientes podría hacer que se infravaloraran los efectos beneficiosos de una intervención, además escasos ensayos clínicos superan los cinco años de seguimiento, este marco temporal puede ser insuficiente para la detección de algunos efectos adversos<sup>(250)</sup>. Los sesgos de publicación con resultados positivos y no de los que tuvieron resultados negativos deben ser también considerados<sup>(249)</sup>. La finalidad del ensayo clínico, por tanto es valorar la *eficacia* de una intervención médica en condiciones ideales, a menudo muy distintas al ámbito de la asistencia cotidiana y reales. Además necesitan un importante apoyo económico, organizativo y humano, sobre todo cuando se trata de estudios multicéntricos<sup>(249)</sup>.

### 1.4. b: Registros en el Infarto Agudo de Miocardio:

Los estudios experimentales constituyen una herramienta muy útil para lograr establecer las relaciones causa-efecto. Cuando el diseño experimental se realiza en humanos se denomina ensayo clínico. La finalidad es constatar la eficacia de una intervención médica en condiciones ideales. Un inconveniente es que en general, y en el IAM en particular, suelen seleccionar a los pacientes de acuerdo con los objetivos del estudio pudiendo encontrar que han sido excluidos

aquellos pacientes en mala situación clínica, con más edad o con defectos de conducción. Esto hace que los resultados no reflejen la realidad de la práctica clínica habitual, pero sean adecuados para demostrar la eficacia de determinadas intervenciones o la utilidad de estrategias diferentes.

Además del sesgo de selección antes mencionado también hay que tener en cuenta el de publicación, ya que no salen a la luz aquellos estudios que no obtienen los resultados previstos en un principio. Suelen necesitar un importante apoyo económico y organizativo, sobre todo, en el caso de los estudios multicéntricos<sup>(251)</sup>.

Por otro lado los registros hospitalarios de enfermedades son una forma de estudios de cohortes cuyo objetivo es evaluar la efectividad de ciertos procedimientos diagnósticos, preventivos o terapéuticos. La diferencia con el ensayo clínico es que en el registro no existe asignación aleatoria para recibir una actuación u otra. Se caracterizan por utilizar como fuente de detección de casos un hospital o un conjunto de centros hospitalarios que cubren la población de una zona más o menos extensa pero bien delimitada y que debe ser representativa de la población en general para que tenga validez externa. Permiten estudiar la tasa de hospitalización de la zona estudiada y la efectividad de ciertas estrategias de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, la mortalidad a corto, medio y largo plazo, si hay seguimiento de los pacientes, y el papel de algunos factores sobre la mortalidad. Reflejan más fielmente la práctica clínica habitual, aunque también tienen sus sesgos de selección a la hora de incluir sólo pacientes que ingresen en la UCI y no en otras áreas como ocurre en el registro ARIAM (Análisis del Retraso en el IAM), registro multicéntrico que recoge pacientes ingresados en las UCI/UC con el diagnóstico de IAM o angina inestable y cuya finalidad es la mejora en el manejo de cardiopatía isquémica, sobre todo relacionado con la rápida administración de la trombolisis.

Sería útil, además señalar cuántos pacientes se incluyen en cada hospital y la cadencia de inclusión, que habitualmente disminuye a medida que el estudio se prolonga. El criterio diagnóstico debe ser común, uniforme y predefinido. Otro sesgo de selección es el momento en el que se realiza el diagnóstico, al ingreso o al alta, especialmente cuando las situaciones terapéuticas, como la trombolisis, dependen de criterios concretos presentes al ingreso. En resumen, los registros son muy útiles porque ofrecen la información de la situación real, sin el sesgo de la selección de pacientes de los estudios de intervención o ensayos clínicos, ayudan a determinar las necesidades de recursos, señalan la utilización correcta o incorrecta de los mismos y los resultados del tratamiento. Suelen ser más sencillos en la elaboración y recogida de datos y necesitar menor apoyo económico<sup>(252)</sup>.

En EEUU la enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte y fue el primer diagnóstico al alta hospitalaria en 1996. En un esfuerzo por analizar el manejo de pacientes con IAM nace el National Registry of Myocardial Infarction (**NRMI**) que engloba a más de 1 millón de pacientes desde 1990 hasta 1999, donde han participado más de 1.000 hospitales de 49 estados de EEUU diferentes<sup>(12)</sup>.

Los resultados más interesantes han sido el descenso de tratamiento trombolítico desde un 34% al 20,8% debido al aumento de revascularización primaria de un 2,4% al 7,3% y la reducción del tiempo medio de administración de la trombolisis que se acorta de 61,8 a 37,8 minutos. La prevalencia de IAM sin onda Q ha aumentado desde un 45% en 1994 al 63% en 1999, se ha incrementado el uso de betabloqueantes, aspirina e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Ha disminuido el tiempo medio de estancia hospitalaria de 8,3 a 4,3 días y la mortalidad hospitalaria ha disminuido de un 11,2% al 9,4%<sup>(12)</sup>.

Algunas limitaciones de este estudio incluyen la falta de información sobre las contraindicaciones para trombolisis, factores de riesgo cardiovascular, indicadores del tamaño del infarto y situación funcional del paciente previo al IAM. La inclusión consecutiva de los pacientes no fue posible y los datos no se validaron de manera independiente. A pesar de esto se trata de un amplio estudio que refleja la situación real de la cardiopatía isquémica en EEUU.

En Israel el **SPRINT** (Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial) es un registro que recogió 5.839 pacientes consecutivos con el diagnóstico confirmado de IAM, hospitalizados en la UCI/UCC durante los años 1981-1983. Se recogieron las características demográficas, tratamiento al alta y mortalidad a los 30 días y al año. En comparación con una segunda cohorte realizada entre 1992-1994 se vio que la trombolisis, coronariografía y angioplastia y bypas aorto-coronario se utilizó en un 45%, 28%, 11% y 45% en hombres respectivamente y un 39%, 20%, 9% y un 3% en mujeres. La mortalidad a los 30 días disminuyó en hombres del 17% en 1981-83 hasta el 10,8% en 1992-94 y al año desde el 24,6% hasta el 16,9%. En mujeres la mortalidad disminuyó en similar magnitud desde un 24% hasta un 15,1% y desde 33,6% hasta un 21,0% respectivamente. En ambos sexos era más marcada la disminución de la mortalidad en pacientes con trombolisis y o revascularización<sup>(252)</sup>.



Desde el año 1994 se han realizado y publicado en nuestro país diversos registros y estudios que abordan el manejo del IAM:

Estudio **RESCATE** (1993-1995)

Registro retrospectivo de pacientes hasta los 80 años de edad con primer IAM o angina inestable, realizado en cuatro hospitales de Cataluña. El estudio analizó el impacto en la supervivencia y los reingresos a los seis meses así como la utilización de coronariografía y procedimientos de revascularización. Se recogieron variables como la necesidad de reingreso por arritmias graves, insuficiencia cardíaca y síndrome coronario agudo. Se evaluó la indicación urgente de los procedimientos invasivos y el tiempo que se tardaba en realizarlos<sup>(253)</sup>.

Estudio **PRIAMHO**

Registro hospitalario de IAM y seguimiento a un año del manejo en unidades de cuidados intensivos y cuidados coronarios de pacientes ingresados por IAM.

El estudio incluyó a más de 5.200 pacientes ingresados en 24 hospitales de participación voluntaria. Se incluyeron todos los pacientes de manera consecutiva, entre octubre de 1994 y septiembre de 1995 que ingresaban y eran dados de alta en las unidades de cuidados intensivos o coronarias por IAM. La recogida de información incluyó los datos retrospectivos, durante el ingreso en las unidades y datos obtenidos a partir de los listados de altas hospitalarias. Se recogieron datos demográficos, clínicos, complicaciones, procedimientos diagnósticos y terapéuticos utilizados durante la estancia en la UCI/UCC y la presencia de factores de riesgo. Los pacientes fueron seguidos telefónicamente durante un año<sup>(254)</sup>.

Estudio **PREVESE**

Registro hospitalario con recogida de información de manera retrospectiva al alta y a los seis meses donde se analizó la prevención secundaria de pacientes dados de alta de las unidades coronarias con el diagnóstico de IAM. Participaron 39 hospitales, repartidos por toda la geografía española. No se informó a los pacientes ni a los médicos habituales de la auditoría.

En la fase retrospectiva se analizaron las historias clínicas durante los meses de febrero a abril de 1994 y se recogió información sobre edad, sexo, profesión y situación laboral, datos antropométricos, antecedentes personales y familiares de enfermedades cardiovasculares y

cardiopatía isquémica, factores de riesgo previos al IAM como consumo de alcohol y realización de pruebas diagnósticas la clase Killip durante la fase aguda, la clasificación NYHA al alta y el tratamiento.

En el seguimiento se constató la presencia de eventos como hospitalizaciones, angina, procedimientos de revascularización y cambios en el tratamiento y situación de determinados factores de riesgo<sup>(255)</sup>.

### Estudio **IBERICA**

Responde a las siglas de Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda. Es un registro poblacional de pacientes con edades comprendidas entre 25-74 años con IAM, residentes en distintas áreas de ocho comunidades autónomas.

El objetivo era monitorizar y comparar las tasas de incidencia y mortalidad a los 28 días del IAM. Se utilizó una metodología homogénea y estandarizada para recoger las características demográficas, factores de riesgo, utilización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, tiempos claves en trombolisis y la aparición de complicaciones en los primeros 28 días.

Conclusiones: las características de los pacientes varían entre las zonas estudiadas. Las diferencias geográficas en el manejo y pronóstico sugieren que pueden existir desigualdades en la atención al enfermo con IAM en España<sup>(9)</sup>.

### REGISTRO PRIMVAC

Proyecto de Registro de Infarto agudo de Miocardio de Valencia, Alicante y Castellón que se inició para obtener información sobre la asistencia en pacientes de la comunidad Valenciana. Se analizaron las características demográficas, clínicas, la utilización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos y las variables pronósticas en los pacientes ingresados con IAM entre el 1 de diciembre de 1994 y el 30 de noviembre de 1995 en las unidades de cuidados intensivos de 17 hospitales de la comunidad Valenciana. Resultados: la edad media de los 2.377 casos incluidos fue de 65,3 años, el 23,2% eran mujeres. La mortalidad intraunidad coronaria fue del 13,9%. La trombolisis se realizó en el 42,1% con una mediana del tiempo de retraso de 195 minutos, que fue mayor en las mujeres y en los mayores de 64 años. La edad, el sexo femenino, los antecedentes de infarto de miocardio, la diabetes, la presencia de

onda Q y de signos electrocardiográficos de infarto de ventrículo derecho predijeron de manera independiente la mortalidad en la unidad coronaria<sup>(15)</sup>.

### **REGISTRO RISCI**

El Registro de Infartos de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias, se realizó el seguimiento de 1994 a 1999 por la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiología. El ámbito del registro es limitado, ya que incluye sólo el 18,5% de los hospitales que disponen de unidades de cuidados intensivos cardiológicos, siendo además la distribución geográfica muy irregular. Hubo variaciones en la hoja de recogida de datos durante el periodo, y la visión que se da en el registro sobre el uso de trombolíticos es distorsionada, ya que la proporción de pacientes tratados se refiere al total de los registrados. A pesar de estos sesgos, el RISCI contribuyó a un mejor conocimiento del manejo del infarto agudo de miocardio en España. La mortalidad en la unidad coronaria se redujo de 11,4% a 9,3% y la estancia en la UCI también disminuyó durante estos cinco años, con un descenso en la mediana, que ha pasado de 4 a 3 días<sup>(256,257)</sup>.

### **ESTUDIO RICVAL**

El Registro de los Infartos agudos de miocardio de la Ciudad de Valencia, se inició en diciembre de 1993, es un registro de pacientes con diagnóstico de IAM en las unidades de cuidados intensivos coronarios de la ciudad de Valencia<sup>(258)</sup>, en el que participan tres hospitales, con una población de referencia de 1.062.000 habitantes. Incluye a 1.124 pacientes. Este registro ha permitido estudiar la prevalencia, factores de riesgo, evolución, métodos diagnósticos y terapéuticos utilizados y la mortalidad en la fase aguda.

### **ESTUDIO RIGA**

El Registro sobre el Infarto Agudo de Miocardio en Galicia, se realizó entre febrero y julio de 1995 y se trata de un estudio retrospectivo de pacientes con diagnósticos de IAM durante su ingreso, sin límite de edad. Se recogieron antecedentes personales, familiares, personales de cardiopatía isquémica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos, retraso en el inicio de trombolisis y complicaciones hospitalarias. El seguimiento de los supervivientes se hizo mediante cuestionario remitido a los pacientes o entrevista telefónica<sup>(259)</sup>.

### **REGISTRO ARIAM**

El uso generalizado del tratamiento trombolítico es un fenómeno relativamente reciente que ha modificado de forma radical el tratamiento inicial y la morbimortalidad del IAM.

Existe evidencia científica en la que el beneficio de esta terapéutica es mayor cuanto más precozmente se administra, cuanto menor es el retraso entre el inicio de los síntomas del IAM y el del tratamiento trombolítico.

Las publicaciones existentes sobre el retraso no reflejaban la situación actual de nuestro medio, por lo que se mantenía la duda de si la demora asistencial era adecuada o manifiestamente mejorable. Preocupados por dicha incertidumbre 21 hospitales públicos de Andalucía Oriental y de la Comunidad de Murcia decidieron crear en 1994 un grupo de trabajo para analizar el retraso en nuestro medio. Nace así el Grupo ARIAM (Análisis del Retraso en el Infarto Agudo de Miocardio).

El principio básico del diseño de la metodología del trabajo fue medir los retrasos en cada hospital de forma idéntica y comparar estos tiempos con los medidos en los demás centros del grupo, para que de esta forma se pudieran inducir intervenciones de mejora.

El objetivo primario del proyecto es administrar el tratamiento trombolítico lo más rápidamente posible, con la mayor seguridad y al mayor número de pacientes subsidiarios de dicho tratamiento. Como objetivos secundarios se consideran dotar a todas las unidades de una herramienta común de trabajo para conocer el nivel de calidad asistencial prestado.

Se incluyen en el proyecto ARIAM a todos los pacientes que ingresan en las unidades de cuidados intensivos con la sospecha al ingreso de angina inestable o IAM.

Los datos que se registran proceden de los registros hospitalarios de admisión, electrocardiograma (ECG), gráficas clínicas y de la anamnesis, según una hoja de recogida de datos elaborada en común acuerdo por todos los centros, de fácil obtención y que básicamente recoge datos de filiación, procedencia, forma de acceso al centro hospitalario, destino, tratamiento, complicaciones, diagnóstico al alta y horarios. Existe como herramienta fundamental un soporte informático que permite elaborar y mantener una base de datos para poder extraer información útil sobre los indicadores de calidad<sup>(260)</sup>.

Para posibilitar el análisis adecuado del retraso, el grupo ha desarrollado dos herramientas<sup>(260)</sup>:

Un sistema de prioridades para estratificar a los pacientes según sus características clínicas (edad, retraso, situación hemodinámica y alteraciones electrocardiográficas), para permitir comparaciones entre grupos homogéneos de los diferentes hospitales y facilitar la toma de decisiones.

La cuantificación y fraccionamiento del retraso que nos permite definir segmentos temporales que reflejan procesos asistenciales específicos.

## CRONOLOGIA

- *Primera fase* (1994-1995)

En este periodo se realizó un análisis inicial del problema centrado en el retraso intrahospitalario que evidenció una demora desde la llegada al hospital hasta el inicio de la trombolisis superior a 58 minutos.

- *Segunda fase* (1995-1997)

Se aplicaron las diferentes intervenciones en los distintos hospitales del grupo. Trata de ser un registro continuo, donde se evaluaron los resultados de estas intervenciones y se definieron los indicadores de calidad en el manejo intrahospitalario del paciente isquémico agudo.

- *Tercera fase* (1997-1998)

Se aceptan como rutinarios los indicadores de calidad en el manejo del paciente isquémico agudo, considerándose objetivos a alcanzar o a mantener, según los centros, siguiendo pautas de control de calidad. Se crean equipos de mejora en cada distrito formados por representantes del centro participante y de los sistemas de atención prehospitalaria para elaborar protocolos comunes, analizar retrasos y mejorar el flujo de pacientes. Por último se crea un modelo común de información al paciente isquémico (tarjeta del corazón) con la intención de educar a los pacientes sobre factores de riesgo y fundamentalmente sobre la forma de actuar ante nuevas crisis.

Estudios realizados posteriormente con los datos del registro ARIAM han evidenciado la necesidad de mejora en el manejo extrahospitalario. Tan solo un 13,0% de pacientes recibían AAS antes de su llegada al hospital, administrándose de manera rutinaria nitratos<sup>(260,261)</sup>. El análisis de los resultados a nivel intrahospitalario ha planteado actividades de mejora para la reducción del tiempo “puerta-aguja”, que mide el retraso desde que el enfermo llega al hospital y se inicia la trombolisis, consiguiendo una reducción de tiempo de 30 minutos<sup>(262-265)</sup> y ha expuesto los resultados de trabajos con la administración de trombolisis en el área de urgencias de hospitales de nivel I sin UCI, encontrando que se trata de una actuación segura y eficaz<sup>(266)</sup>

*Los ensayos clínicos son una herramienta útil para medir en condiciones ideales y de forma controlada diversas actuaciones médicas, pero tienen el inconveniente de los sesgos de selección. Los registros hospitalarios por el contrario, a pesar de no poder controlar de manera exhaustiva todas las actuaciones, si que nos aportan información valiosa y veraz sobre la realidad clínica diaria.*

## **CAPITULO II: OBJETIVOS**

**Objetivos globales:**

La HIC asociada a la administración de agentes trombolíticos como terapia de reperfusión en pacientes afectados de IAM, continúa asociada a una alta mortalidad. Sin embargo los datos disponibles sobre eficacia y seguridad de los distintos trombolíticos se basan en ensayos clínicos a larga escala, sobre poblaciones seleccionadas. Existiendo escasos estudios basados en registros poblacionales, sobre la frecuencia de esta complicación y las variables asociadas a su desarrollo en poblaciones no seleccionadas. El propósito de nuestro trabajo consiste en estudiar la frecuencia de desarrollo de HIC, así como el perfil clínico de los pacientes que desarrollan esta complicación y la mortalidad asociada a ésta, en una población no seleccionada de pacientes afectados de IAM tratados con trombolisis sistémica.

**Objetivos específicos:**

Evaluar la frecuencia de HIC en los pacientes afectados de IAM tratados con trombolisis sistémica en nuestro medio.

Identificar los factores asociados al desarrollo de HIC en los pacientes afectados de IAM tratados con trombolisis sistémica procedentes de un registro español.

Identificar los factores asociados al desarrollo de mortalidad en los pacientes afectados de IAM y tratados con trombolisis sistémica que desarrollan HIC en nuestra población.



# CAPITULO III: METODOLOGÍA

### 3.1. POBLACIÓN Y TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohortes, observacional, con inclusión de los casos de forma prospectiva y analizados de forma retrospectiva. Es realizado con los pacientes incluidos en el registro ARIAM (Análisis del Retraso en el Infarto Agudo de Miocardio). Proyecto multicéntrico español donde participan 129 hospitales españoles y que incluye a todos los pacientes que ingresaron en la Unidad de cuidados intensivos (UCI), unidades de cuidados coronarios (UCC) o en la Unidad funcional (urgencias y observación) con diagnóstico al ingreso de síndrome coronario agudo (SCA), ya sea IAM o Angina Inestable (aunque el diagnóstico al alta no coincida con el de ingreso), siempre que el retraso entre inicio de síntomas e ingreso en la Unidad fuera menor de 24 horas. Este registro ha superado satisfactoriamente una auditoria, de la agencia de calidad de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, como registro para el IAM con ST elevado.

#### Criterios de inclusión:

Todos los pacientes incluidos en el registro ARIAM que son ingresados en UCI o UCC, con el diagnóstico de Infarto agudo de miocardio, sometidos a trombolisis sistémica, durante su estancia en UCI/UCC. Dichos pacientes son aquellos que acuden a las Unidades Asistenciales que engloban el Proyecto ARIAM.

El IAM viene definido como la presencia de al menos dos de los siguientes hallazgos: 1) dolor coronario de más de 30 minutos de duración, 2) cambios eléctricos y 3) un incremento de los niveles de creatin kinasa (CK) al doble de su valor de referencia.

La trombolisis fue efectuada siguiendo las recomendaciones de las diferentes guías terapéuticas a lo largo del periodo de estudio<sup>(109,162)</sup>

#### Criterios de exclusión:

Serán excluidos aquellos pacientes con IAM tratados con trombolisis, incluidos en el registro ARIAM, en los que se desconozca si existió hemorragia intracraneal.

---

### El periodo de estudio

Abarcará desde junio de 1996 hasta diciembre del 2003.

### El seguimiento

Se limita a la estancia en UCI (unidad de cuidados intensivos) o UCC (unidades coronarias), es decir finaliza cuando el paciente es dado de alta de dichas unidades.

### Fuentes de Información:

Registros intrahospitalarios de Admisión e Historia Clínica.

### Datos Registrados:

Se generó, inicialmente, un formulario elaborado en común y consensuado por todos los Centros participantes en el Proyecto ARIAM que ha sufrido modificaciones evolutivas a lo largo del tiempo y al que finalmente se añade, en fechas recientes, el formulario para el Registro de la Cardiopatía Isquémica Aguda (o registro del proyecto ARIAM que incorpora más variables a estudio). Los datos se agrupan en cinco parcelas:

1. Datos de identificación.
2. Datos al ingreso.
3. Datos al alta.
4. Datos específicos del registro ARIAM, referidos fundamentalmente a tiempos asistenciales.
5. Registro de cardiopatía isquémica, o variables del registro ARIAM.

## **3.2 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES UTILIZADAS EN EL ESTUDIO**

### 3.2. a: Identificación

Recoge datos personales y administrativos: Filiación, domicilio, teléfonos y número de Historia Clínica.

**Edad:** Variable continua, expresada en años completos.

Para nuestro estudio se convirtió dicha variable como variable cualitativa al crear diferentes GRUPOS DE EDAD.

Se Categoriza la variable continua edad en 5 categorías o grupos de edad:

Menor de 55 años.

De 55 a 64 años.

De 65 a 74 años.

De 75 a 84 años.

Igual o mayor a 85 años.

El inconveniente de perder cierta potencia estadística respecto a si se emplea la edad como variable continua es contrarrestado por algunas ventajas:

- Permite de forma más sencilla su comparación con otros estudios en los que existen límites de edad, bien en los criterios de inclusión o bien estableciendo valores definidos como puntos de corte entre los diferentes grupos de análisis. Las categorías seleccionadas en nuestro estudio se corresponden de forma muy similar a las que previamente han sido utilizadas en otros estudios relevantes<sup>(267,268)</sup>: Este modelo se corresponde más a la biomedicina y la clínica que un modelo matemático.

- Evita los errores de interpretación que pudieran ocurrir si no se mantiene una linealidad continua de la variable edad a lo largo de todo su intervalo con respecto al resto de las variables con las que es comparada. Esto es, si para cada incremento de, por ejemplo, 10 años de la edad no se produce la misma variación para los valores de edades inferiores que para los valores de edades superiores, respecto al cambio o modificación que se produce en otras variables con las que se compara, como la mortalidad, el tabaco o los días de estancia. Los cinco grupos de la variable fueron creados atendiendo a las siguientes características: Que el intervalo en años para la edad en cada grupo fuese similar, con la formación de cuatro intervalos con frecuencias homogéneas, conteniendo aproximadamente el 25% de los casos, y que el punto de corte fuese igual o próximo al valor de su respectivo cuartil. Formar un quinto grupo, de menor tamaño, que incluyese la cola de pacientes con una edad avanzada extrema (valores extremos) que se encuentran menos representados en las UCIs y en los que pudieran existir algunas diferencias con el resto (restricción de ingreso en UCI o restricción en tratamiento). Mantener una correspondencia con los grupos de edad empleados en otros estudios relevantes<sup>(269)</sup>.

**Sexo:**

Variable dicotómica con dos categorías: mujer/hombre.

**3.2. b: Datos del ingreso:**

Fecha de ingreso: queda recogida la fecha de ingreso desde urgencias o si el paciente estaba ya ingresado en el hospital, la fecha de ingreso en UCI.

**Asignación hospitalaria.**

**Procedencia:** urgencias, quirófano, otros servicios, otro hospital y otros.

**3.2. c: Datos al alta:**

**Fecha de alta:** fecha de salida del paciente de la UCI/UC.

**Estancia:** variable cuantitativa continua. Se expresa como el número de días, desde el ingreso hasta el alta de UCI/UC.

**Causas del exitus:** variable cualitativa con 7 categorías:

1. shock.
2. disociación electromecánica (DEM).
3. asistolia.
4. fibrilación ventricular.
5. sepsis / fracaso multiorgánico.
6. encefalopatía anóxica.
7. no definida.

**Nivel de gravedad inicial** cuantificada mediante la escala de gravedad: APACHE II (Acute Physiology and Chronich Health Evaluation). Recoge el peor valor de las primeras 24 horas en forma numérica y es, por tanto, una variable cuantitativa discreta<sup>(270)</sup>.

**IAM:** Es evaluada además la localización, la extensión, si éste fue complicado, el valor de los biomarcadores y los tiempos.

*Localización:* variable cualitativa con 4 categorías:

1. Anterior.
2. Infero-posterior.
3. Combinado.
4. Indeterminado.

*Extensión:* variable cualitativa con tres categorías

1. onda Q.
2. no Q con elevación ST al ingreso.
3. no Q con descenso de ST y no precisable.

*Valor máximo de Creatínfosfokinasa (CPK):* Variable cuantitativa continua que recoge el valor más elevado de la CPK.

### **3.2. d: Variables del registro ARIAM**

Recoge variables del Proyecto ARIAM, relacionadas con: el motivo de ingreso, prioridad al ingreso, tiempos específicos de los diferentes retrasos a nivel intrahospitalario y trombolisis.

Asistencia prehospitalaria prestada: Variable cualitativa con 8 categorías:

- 1) nitroglicerina sublingual.
- 2) AAS.
- 3) ECG.
- 4) vía venosa.
- 5) medicación intravenosa.
- 6) monitorización.
- 7) desfibrilación.
- 8) inyección intramuscular y gasometría.

**Medición del retraso en la administración de la trombolisis:** Mediante el uso de marcadores temporales de fácil obtención: hora del inicio de síntomas; hora de contacto con el sistema sanitario, si lo hubiera; hora de llegada al hospital; hora de realización del primer ECG; hora de ingreso en UCI y hora de inicio de la perfusión del trombolítico; dividimos el retraso en segmentos temporales que nos permiten disponer de unos criterios de evaluación del retraso.

Unos evalúan el Retraso Prehospitalario (desde el inicio de síntomas hasta la llegada al hospital): variable cuantitativa que se expresa en horas, minutos y que se subdivide en dos segmentos, uno atribuible al paciente (desde el inicio de síntomas hasta el contacto con el sistema) y otro atribuible al propio sistema (desde el contacto con dicho sistema hasta la llegada al hospital).

Otros analizan el Retraso Intrahospitalario (desde la llegada al hospital al inicio del tratamiento trombolítico o tiempo “puerta - aguja”).

Para poder analizar más detalladamente el Retraso Intrahospitalario se ha dividido este tiempo en diferentes periodos que, al diferenciar distintos aspectos del manejo del paciente, podrían evaluar los sistemas de recepción hospitalarios tanto en Urgencias (T-1), como en UCI (T-2), la circulación intrahospitalaria de los pacientes isquémicos (T-3) y la calidad científico-técnica del personal sanitario que maneja a estos pacientes (T-4).

Todos estos criterios de retraso intrahospitalario, con sus condicionantes incluyentes y excluyentes, se definen a continuación:

*Recepción Hospitalaria:* Tiempo que incluye desde la llegada al hospital hasta la realización del ECG. Incluye tanto a pacientes con Angina ó IAM y excluye a pacientes procedentes de otros centros hospitalarios o los que llegan con un ECG diagnóstico realizado previamente. Evalúa cómo está organizada “la puerta” del hospital para recibir a un paciente cardíaco isquémico agudo. Tiempos cortos indicarían fluidez y/o buen sistema de clasificación y estratificación de los pacientes.

*Recepción en Cuidados Intensivos/Unidad Coronaria:* Tiempo que incluye desde el ingreso en UCI/UCC hasta la trombolisis. Excluye a los que se les ha realizado trombolisis en otro Centro Hospitalario o en el área de Urgencias del mismo hospital. Evalúa la recepción en UCI/UCC.

*Circulación Intrahospitalaria:* Tiempo que incluye desde la llegada al hospital hasta el ingreso en UCI/UCC y no se ha realizado la trombolisis previamente. Evalúa la fluidez de la circulación intrahospitalaria.

*Toma de Decisión:* Tiempo que incluye desde el momento en que se realiza el ECG hasta el inicio de la trombolisis. Se excluye a los pacientes que aportan, al llegar al hospital, un ECG diagnóstico. Evalúa la calidad científica y técnica del personal sanitario.

### **Trombolisis:**

*Trombolítico utilizado:* variable cualitativa que consta de 8 categorías:

1. Ninguno.
2. Estreptoquinasa.
3. Alteplasa (rt-PA) en pauta acelerada: administración en 90 minutos mediante: un primer bolo de 15 mg; segundo bolo de 0,75 mg/Kg, (máximo de 50 mg), durante 30 minutos y tercero 0,5 mg/Kg, (máximo de 35 mg), durante 60 minutos<sup>(89)</sup>.
4. rt-PA en pauta de doble bolo: primero un bolo de 50 mg en 1-3 minutos; seguido a los 30 minutos de un segundo bolo de 50 mg, o de 40 mg si pesa menos de 60 Kg<sup>(271)</sup>.
5. Anistreplasa (APSAC)<sup>(109,162)</sup>.
6. Urokinasa.
7. TNK-tPA (tenecteplasa)<sup>(227)</sup>.
8. Otro trombolítico.

*Complicaciones de la trombolisis:* variable cualitativa que consta de 4 categorías:

1. Ninguna.



2. Accidente cerebrovascular (ACV): hemorrágico, diagnosticado mediante tomografía axial computarizada (TAC).
3. Hematomas o hemorragias: Cuando pongan en riesgo la vida o función de un órgano o requieran transfusión.
4. Suspensión y/o tratamiento adicional. Incluye reacciones adversas atribuibles al trombolítico que requieran terapéutica vasoactiva (inotrópicos o atropina).

*Criterios de eficacia de la trombolisis:* Variable dicotómica (sí/no).

Comprenden las siguientes 5 variables dicotómicas (Sí/No) donde el valor Sí, se corresponde con los siguientes criterios de reperfusión<sup>(272)</sup>:

1. Ningún criterio.
2. Electrocardiográficos. Descenso del ST mayor del 50% de la mayor elevación pretrombolisis.
3. Enzimáticos. Si el pico de CPK se encuentra por debajo de las 12 horas desde el inicio de los síntomas.
4. Clínicos. Desaparición del dolor en menos de 30 minutos.
5. Arritmias de reperfusión. Cuando se constaten arritmias de reperfusión.

Automáticamente se crea un *score de reperfusión* que va de 0 a 4 puntos en función del número de criterios que presenta.

### **3.2. e: Variables del registro ARIAM contempladas como REGISTRO DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA AGUDA:**

Dentro del registro ARIAM, el apartado o registro de cardiopatía isquémica aguda (RCIA) recoge de forma muy simple los factores de riesgo, los antecedentes clínicos coronarios y las posibles técnicas diagnósticas e intervencionistas-quirúrgicas previas, así como los posibles ingresos por causa isquémica.

#### **ANTECEDENTES**

*Factores de riesgo:* Recogidas como variables cualitativas dicotómicas (Sí/No.)

1. Ninguno: no se conocen factores de riesgo coronario.
2. Tabaco: variable cualitativa dicotómica. El valor Sí, cualquiera que sea el número de cigarrillos, puros o pipas, siempre que esté en activo.
3. Exfumador: variable cualitativa dicotómica (Sí/No). El valor Sí con cualquiera de las modalidades antes expresadas, siempre que lleve 3 meses sin fumar.
4. Hipertensión arterial sistémica (HTA): variable cualitativa dicotómica (Sí/No), confirmada en más de una ocasión esté en tratamiento o no.
5. Colesterol: variable cualitativa dicotómica (Sí/No), confirmado con cifras de más de 250 mg en condiciones basales.
6. Diabetes: variable cualitativa dicotómica (Sí/No), si sigue tratamiento con antidiabéticos orales (ADO) o insulina.
7. Accidente Cerebrovascular (ACV), incluido accidente isquémico transitorio (AIT): mediante diagnóstico médico. Variable cualitativa dicotómica (Sí/No),
8. Historia familiar: variable cualitativa dicotómica (Sí/No), si algún familiar directo ha tenido cardiopatía isquémica diagnosticada con menos de 50 años.

*Eventos Coronarios previos:* Son variables cualitativas dicotómicas (Sí/No).

1. Angina: sea estable o inestable.
2. IAM previo: documentación previa escrita de IAM o bien el ECG sea demostrativo de necrosis antigua.

## EVOLUCION Y COMPLICACIONES

*Killip:* variable cuantitativa que toma los valores de 1 a 4 según la clasificación Killip y Kimball (clasificación de insuficiencia cardiaca en el IAM). Se toma el máximo valor que presenta durante la estancia en UCI/UCC<sup>(273)</sup>. **Tabla 25.**

**Tabla 25. Clasificación de Killip y Kimball:**

<b>Killip-Kimball</b>	
<b>I</b>	Sin descompensación cardiaca.
<b>II</b>	Criterios clínicos de insuficiencia cardiaca incluyendo crepitantes, galope S3 e hipertensión venosa.
<b>III</b>	Edema agudo de pulmón
<b>IV</b>	Shock cardiogénico: Definido como hipotensión con PAS < 90 mmHg durante más de 30 minutos que no responde inicialmente, oliguria, vasoconstricción periférica o cianosis

Se consideran las complicaciones ocurridas tanto durante su estancia en la UCI o UCC como las ocurridas en el área de Urgencias o extrahospitalariamente, siempre que se disponga de documentación sobre ellas.

*Complicaciones hemodinámicas:* Incluye 5 variables dicotómicas (Sí/No).

1. Ninguna.
2. Fracaso cardíaco derecho. Siempre que no sea debido a taponamiento, embolismo pulmonar u otro proceso no miocárdico.
3. Taponamiento cardíaco. Siempre que existan criterios clínicos o ecocardiográficos.
4. Hipertensión arterial sistémica severa. Considerando como tal diastólicas por encima de 100 mm Hg, durante más de 3 horas consecutivas, siempre que no coexista dolor torácico.
5. Shock. Siempre que el cuadro sea debido a fallo miocárdico.

*Complicaciones eléctricas:* Con 8 categorías. Variables cualitativas dicotómicas (Sí/No).

1. Fibrilación ventricular primaria: variable cualitativa dicotómica (ausencia = 0/presencia = 1). Definida como aquella que aparece durante o previa a la estancia en UCI/UCC, incluida la Torsade de Pointes, a lo largo de las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas, en pacientes estables con Killip y Kimball 1.
2. Fibrilación ventricular secundaria: variable cualitativa dicotómica (ausencia = 0/presencia = 1). Definida como aquella que aparece tras un primer episodio de FV, en pacientes con Killip y Kimball mayor de 1 o bien más allá de las 48 horas.
3. Fibrilación ventricular (cualquier tipo): variable cualitativa dicotómica (ausencia = 0/presencia = 1). Se genera de la agrupación de los pacientes que presentan algún episodio de cualquier tipo de FV, incluyendo por tanto a pacientes con FV primaria, FV secundaria o la suma de las dos<sup>(274)</sup>.
4. TV sostenida: incluyendo las multifocales.
5. TV en salvas: incluyendo la TV autolimitada.
6. Taquicardia sinusal persistente: cuando se mantiene más de 12 horas incluso debido a drogas vasoactivas.
7. TSV. Definida como cualquier taquicardia QRS estrecho.
8. Bradiarritmia severa: aquella que es sintomática, o que necesita tratamiento<sup>(275)</sup>.

*Complicaciones clínicas:* 11 categorías. Variables cualitativas dicotómicas (Sí/No).

1. Ninguna
2. Angina de difícil control: es necesario más de tres medidas antiisquémicas.

3. Extensión-reinfarto: siempre que ocurra durante el ingreso actual.
4. Pericarditis: siempre que exista algún dato clínico positivo (roce o alteraciones eléctricas).
5. Angina postinfarto: entendiéndola sólo como complicación de un ingreso por IAM.
6. Disociación electromecánica: que puede asociarse a la complicación de taponamiento o no.
7. Proceso infeccioso: entendiendo por tal a cualquier proceso febril, con evidencia de infección, independientemente del origen (sepsis, neumonía, infección urinaria).
8. Tromboembolismo pulmonar: si no se pudiera confirmar angiográficamente, debe cumplir al menos criterios clínicos, analíticos, hemodinámicos y electrocardiográficos de sospecha.
9. Embolismo sistémico: incluyendo el ACV isquémico.
10. Encefalopatía anóxica, aunque exista recuperación neurológica completa.
11. Intolerancia psíquica a la Unidad, siempre que nos obligue a utilizar medidas físicas de inmovilización, utilización de drogas (haloperidol, sedación intensa, distraneurine, u otro fármaco con acción sedante) o necesidad de alta prematura.

*Complicaciones mecánicas:* Tan sólo 4 posibilidades que en general van a necesitar de confirmación angiográfica. Variables dicotómicas (Sí/No):

1. Ninguna.
2. Insuficiencia papilar por disfunción – rotura papilar. Incluye la disfunción mitral isquémica que suponga un deterioro clínico severo.
3. Rotura septal.
4. Rotura de pared libre.

*Complicaciones secundarias a técnicas:* Estas son siempre debidas a alguna técnica realizada durante su estancia en la Unidad. Comprenden 7 variables dicotómicas (Sí/No).

1. Tromboflebitis.
2. Hematoma significativo.
3. Neumotórax – hemotórax.
4. Bacteriemia.
5. Sepsis.
6. Perforación cardiaca – taponamiento.
7. Isquemia – embolismo.

---

*Complicaciones secundarias a drogas:* se excluyen las debidas a trombolíticos. Comprenden las siguientes 4 variables dicotómicas (Sí/No).

1. Ninguna.
2. Bradicardia severa.
3. Taquiarritmia significativa.
4. Hipotensión arterial marcada.

**TÉCNICAS:** incluye técnicas realizadas en la UCI o UCC en los pacientes cardiacos aunque no se realicen por el personal de la UCI. Variables cualitativas dicotómicas (Sí/No).

*Diagnósticas:*

1. Ninguna.
2. Ecocardiografía.
3. Catéter de flotación de arteria pulmonar, tipo Swan-Ganz.
4. Coronariografía.
5. Estudio electrofisiológico (EEF).
6. Estimulación auricular.
7. Tomografía Axial Computarizada (TAC).

*Terapéuticas:* con 12 categorías.

1. Ninguna.
2. Reanimación cardiopulmonar (RCP).
3. Ventilación mecánica.
4. Cardioversión.
5. Pericardiocentesis.
6. Implante de marcapasos provisional.
7. Balón de cotrapulsación.
8. Angioplastia-Stent.
9. Angioplastia primaria.

- 
10. Angioplastia de rescate.
  11. Injerto aortocoronario.
  12. Indicación - implante de marcapasos definitivo.

**TRATAMIENTOS UTILIZADOS:** Variables cualitativas dicotómicas (SÍ/No):

1. Antiagregantes.
2. Fibrinolíticos.
3. Heparina profiláctica.
4. Heparina terapéutica.
5. Betabloqueantes intravenosos.
6. Betabloqueantes orales.
7. Calcioinhibidores.
8. Solinitrina IV.
9. Nitratos.
10. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS).
11. Inotropos parenterales.
12. Digoxina.
13. Diuréticos.
14. Antiarrítmicos.
15. Magnesio.
16. Antivitamina K.
17. Hipolipemiantes.
18. Rehabilitación cardiaca.
19. Otros.

### 3.3 PRINCIPALES VARIABLES DE NUESTRO ESTUDIO

#### ACV HEMORRÁGICO:

Definida como un evento de accidente cerebrovascular agudo, confirmándose mediante tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN) o examen de necropsia. Estas técnicas no fueron realizadas de forma rutinaria a la totalidad de los pacientes.

#### MORTALIDAD:

Definida durante el ingreso en UCI/UCC.

### 3.4. ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico sólo pretende realizar un estudio exploratorio mediante la búsqueda de asociaciones y en ningún caso la de formular un modelo “absoluta o universalmente predictivo”, o explicativo de la realidad, de ahí que se minimicen las consideraciones que tienen que ver con el ajuste de las curvas de función de la distribución de probabilidad de las distintas variables, ni se haga ningún análisis del diagnóstico de los modelos, entendiendo que para nuestros propósitos la regresión logística binaria consigue estimadores suficientemente robustos<sup>(276)</sup>.

El estudio estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 11.5 versión española.

Se realizarán los siguientes análisis:

**a) Análisis descriptivo** para variables cuantitativas, mediante medidas de tendencia central y medidas de dispersión; y para variables cualitativas, mediante distribución de frecuencias absolutas y relativas. Como el análisis estadístico sólo pretende realizar un estudio exploratorio mediante la búsqueda de asociaciones y en ningún caso la de formular un modelo “absoluta o universalmente predictivo”, o explicativo de la realidad, se obviará el estudio para evaluar las distribuciones de probabilidad de las distintas variables.

**b) Análisis univariante:** El análisis univariante se utilizó para detectar asociaciones o diferencias entre los siguientes grupos: 1) Pacientes con HIC, 2) Pacientes sin HIC. Además se realizó otro análisis univariante para evaluar las diferencias existentes entre los pacientes con

HIC supervivientes y fallecidos. Dichos análisis univariantes se realizaron mediante: a) El test de la T de Student, para el estudio de variables cuantitativas, tras evaluar la homogeneidad de las varianzas mediante el test de Levene. b) La  $\chi^2$  de Pearson y el test exacto de Fisher fueron utilizados para comparar las variables cualitativas.

**c) Análisis multivariante:** Se realizaron además dos análisis multivariantes; uno para evaluar los factores relacionados con el desarrollo de una HIC, y otro para evaluar los factores asociados a la mortalidad de los pacientes con HIC.

Se incluyeron en el análisis multivariante todas las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas, o que fueron clínicamente relevantes. Fueron determinadas en el análisis multivariante las odds ratios ajustadas o razones de ventajas (ORs), de cada variable independiente y sus intervalos de confianza al 95%.

El análisis multivariante se realiza mediante regresión logística binaria, incluyéndose en él las distintas variables independientes mediante métodos por pasos: el método de selección por pasos seleccionado será probablemente “hacia delante”, el cual contrasta la entrada basándose en la significación del estadístico de puntuación y contrasta la eliminación basándose en la probabilidad del estadístico de la razón de verosimilitud, que se basa en estimaciones de la máxima verosimilitud parcial. La regresión logística binaria se realizó mediante el estadístico Wad y la puntuación eficiente de Rao. En algunas variables se establecerán un conjunto de variables indicadoras o “variables dummy”. Se establece la Bondad de ajuste mediante el test de Hosmer-Lemeshow. Se evaluará la existencia de variables confundentes o confusoras, y la posible interacción entre las distintas variables independientes. Se considerará como variable confusora la modificación de la “ $\beta$ ” en un 20% en el análisis multivariante, o por el valor del estadístico de Mantel-Haenszel en el modelo bivariado. Será explorada la posible existencia de la paradoja de Simpson. Se evaluarán el grado de influencia mediante el índice de *De Cook* y los residuos mediante el *Método de Student*. Los datos numéricos se expresan con su media  $\pm$  desviación típica. Las variables cualitativas se expresan como números absolutos y porcentajes. El valor de  $P < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo.

### 3.5. ESTRATEGIAS DE BUSQUEDA BIBLIOGRAFICAS

La obtención bibliográfica se ha realizado en las siguientes bases de datos:



**Medline a través de Pubmed** (1966-2006): Medline es una base de datos bibliográfica que recopila 10 millones de referencias bibliográficas de los artículos publicados en unas 4.000 revistas médicas (mayoritariamente anglosajonas).

**Embase** (1980-2006): es la versión automatizada del Excerpta Médica y tiene una mayor cobertura de revistas médicas europeas y asiáticas que Medline.

**Índice Médico Español** (1971-2006): base de datos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, que recoge referencias bibliográficas de unas 321 revistas médicas españolas.

**The Cochrane Library**: la Colaboración Cochrane es una organización internacional, que tiene como objetivo preparar, mantener y divulgar revisiones sistemáticas sobre los efectos de la atención sanitaria. Se inició formalmente en 1992. Elabora un conjunto de bases de datos denominada “The Cochrane Library” que agrupa a las siguientes.

- The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR).
- Database of abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE).
- The Cochrane Controlled Trials Register (CCTR).
- The Cochrane Review Methodology Database (CRMD).

**BEST EVIDENCE**: Medicina basada en la evidencia del ACP Journal Club. Incluye 150 revistas médicas.

### MOTOR DE BUSQUEDA:

Las palabras clave utilizadas han sido: (en inglés y en español): hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular, trombolisis, fibrinólisis síndrome coronario agudo, SCASEST, SCACEST, infarto agudo de miocardio, angina inestable fibrilación ventricular, mortalidad, pronóstico, factores de riesgo, parada cardíaca.

## 3.6. PRESENTACIÓN DE CITAS BIBLIOGRÁFICAS

Las citas han sido referenciadas según las actuales normas de publicación del estilo de “Vancouver”<sup>(277)</sup>.

### **3.7 APOYO INFORMATICO UTILIZADO**

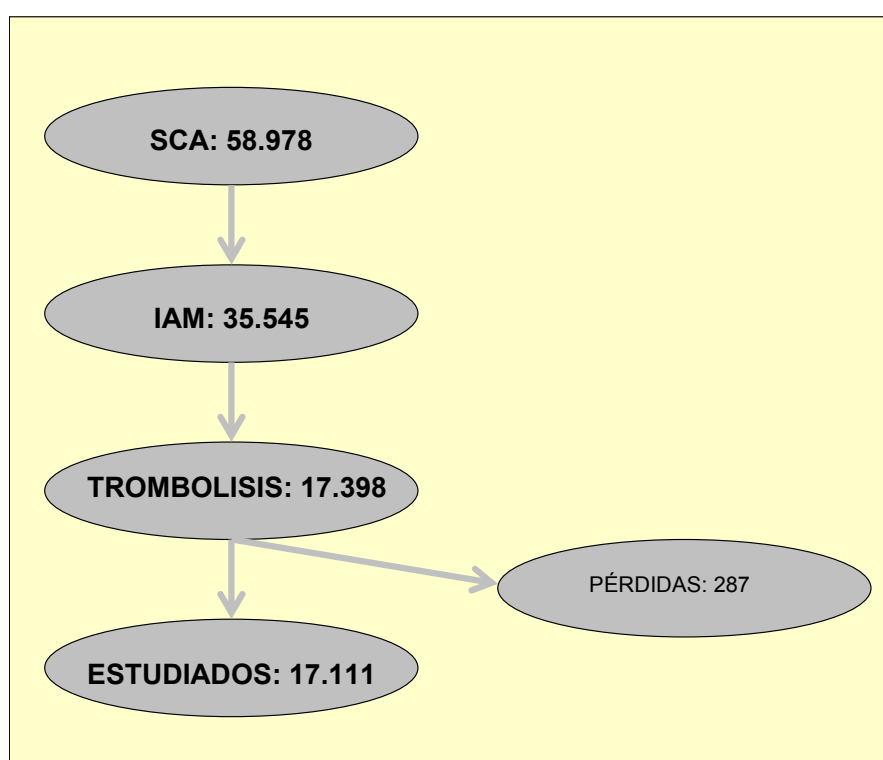
La edición del texto ha sido realizada con el programa Word versión 2003. De igual forma se utilizaran los programas Power Point, Microsoft Excel y el SPSS 11.5.

## CAPITULO IV: RESULTADOS

#### 4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

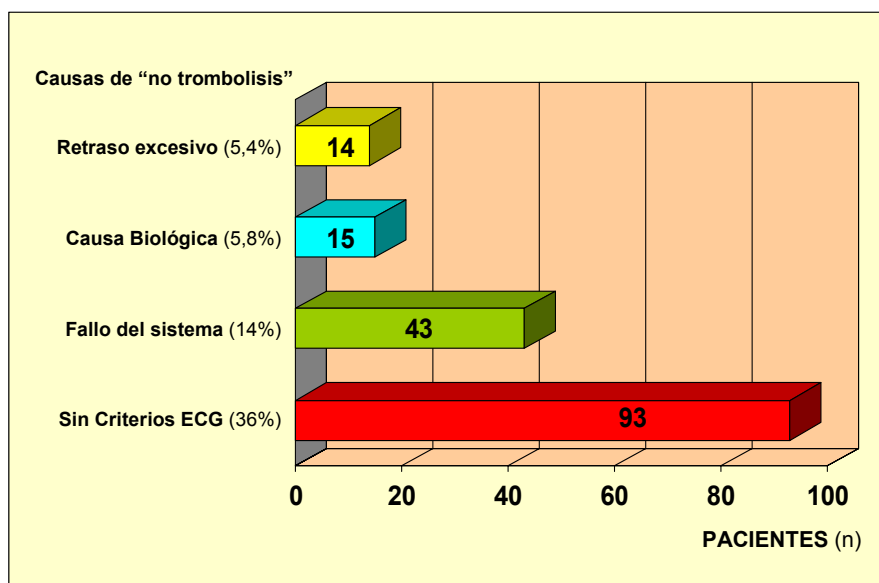
Desde Junio de 1996 a Diciembre del 2003 se incluyeron en el proyecto ARIAM, un total de 58.978 pacientes con diagnóstico de SCA, de ellos, 35.545 fueron IAM. Se instauró terapia con trombolisis sistémica en 17.398 casos, de los cuales en 17.111 pacientes se conoce si desarrollaron HIC o no presentaron esta complicación, constituyendo el total de la muestra estudiada. **Figura. 12.**

**Figura 12.** Organigrama de los pacientes estudiados.



De los pacientes diagnosticados de IAM en el período de estudio, no se realizó fibrinolisis, motivo por el que fueron excluidos de nuestro estudio, en 319 (1,4%), de ellos el 36% (n=93) debido a no presentar criterios electrocardiográficos, por causas biológicas en 5,8% (n=15) por retraso excesivo el 5,4% (n=14), fallo del sistema 19% (n=43), contraindicación en el 3,9% (n=10), debido a otras causas 26,4% (n=26,4). **Grafico 5.**

**Grafico 5.** Causas para no administrar trombolisis, en valor absoluto.

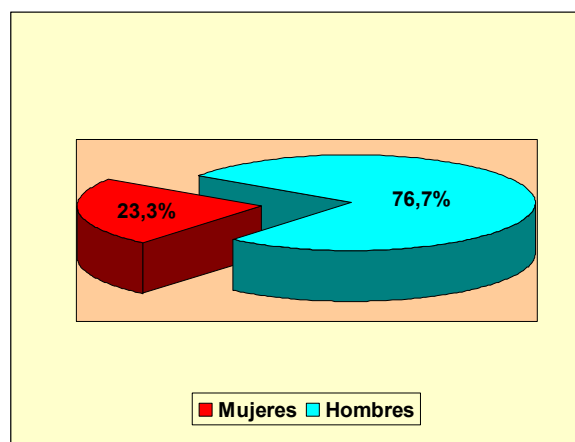


Los 287 pacientes excluidos, por no conocerse la presentación de HIC, presentan una edad media de  $63,58 \pm 13,83$  años, siendo mujeres el 23,3% de ellos. **(Grafico 6)** Se encuentra entre los excluidos un 44,5% de pacientes fumadores y un 44,8% de hipertensos. Presentan al ingreso una puntuación de APACHE II de  $9,44 \pm 11,65$  y se encuentran en la clase I de la clasificación de Killip-Kimball (Puntuación máxima durante su estancia en UCI/UCC) el 76,3% de ellos. La estancia en UCI/UCC de los pacientes excluidos se sitúa en el  $3,72 \pm 8,81$ , encontrándose una mortalidad global del 8,81% durante el ingreso en estas unidades. **Tabla 26.**

**Tabla 26.** Descripción de pacientes excluidos

	Pacientes no incluidos
Número	287
Mujeres	23,3%
Edad (años)	$63,45 \pm 13,83$
Estancia en UCI/UCC (días)	$3,72 \pm 8,81$
APACHE	$9,44 \pm 11,65$
Killip-Kimball clase I	76,3%
Hipertensión arterial	44,88%
Fumadores	44,5%
Mortalidad global en UCI/UCC	8,7%

**Grafico 6.** Distribución por sexo de los excluidos

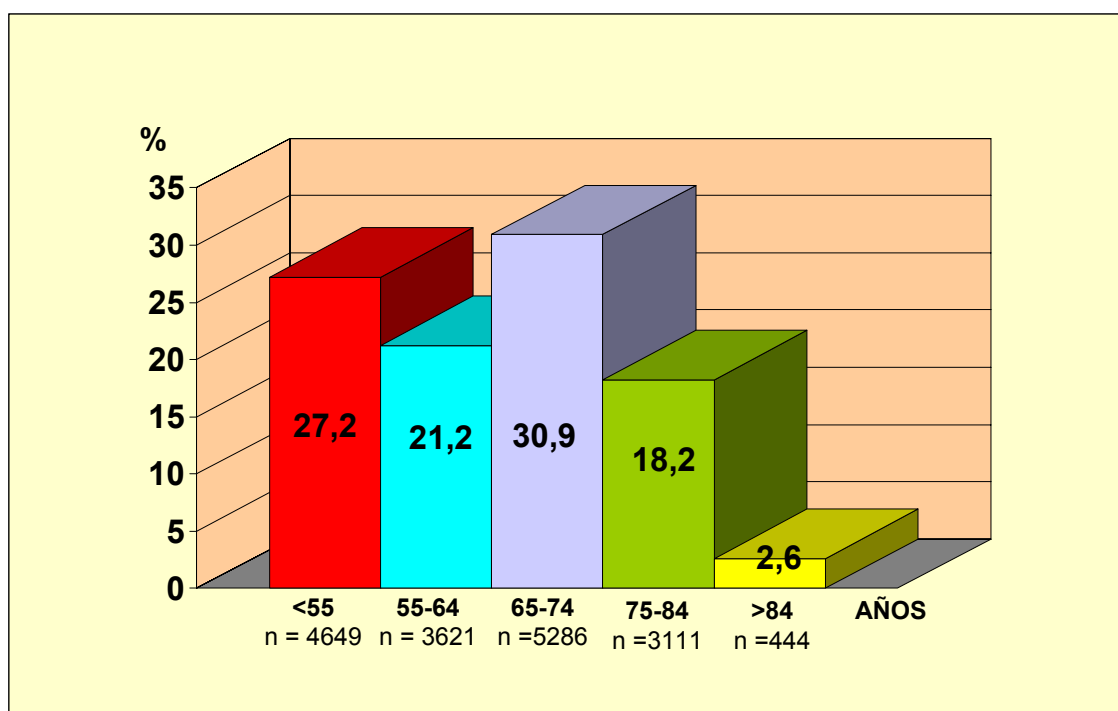


A continuación y de forma global, para toda la población seleccionada para nuestro estudio (en total 17.111 pacientes), se realiza la descripción de las siguientes variables:

### Edad:

La edad media de los pacientes estudiados fue de 63,58 años, con una desviación típica de 12,52. Son menores de 55 años 4649 (27,2%) pacientes, 3621 (21,2%) tienen edades comprendidas entre 55 y 64 años, 5286 (30,9%) sus edades se encuentran entre 65 y 74 años, 3111 (18,2%) sus edades son entre 75 y 84 años, siendo mayores de 84 años 444 (2,6%). **Grafico 7.**

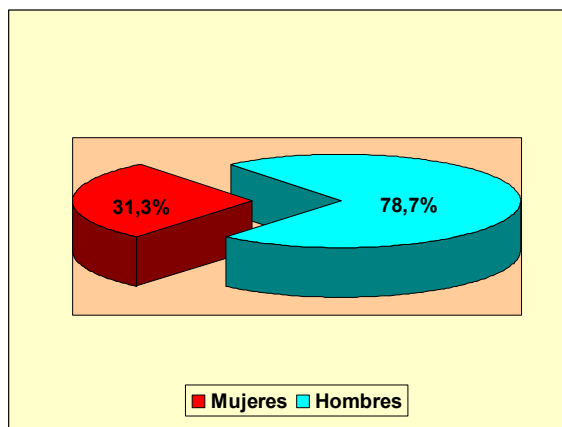
**Grafico 7.** Distribución de la población por edades.



### Sexo:

De los 17.111 pacientes, 13.462 fueron hombres (78,7%) y 3649 mujeres (21,3%). **Tabla 27 y Grafico 8**

**Grafico 8.** Porcentajes de Hombres y mujeres



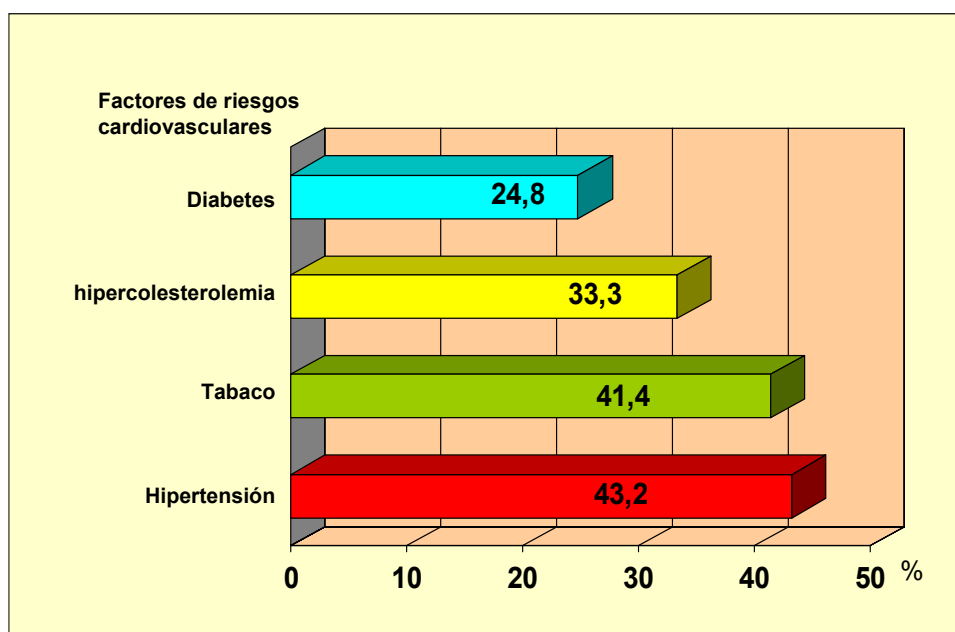
**Tabla 27** Distribución por sexo de la población

SEXO	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJES
HOMBRES	13.462	78,7%
MUJERES	3649	31,3%

**Factores de riesgo cardio-vasculares:**

De los pacientes incluidos eran fumadores en el momento del ingreso el 41,4%, siendo exfumadores el 20,1% del total. Fueron hipertensos el 43,2%, diabéticos el 24,8% e hipercolesterolemicos el 33,3% de los pacientes estudiados **Grafico 9 y Tabla 28.**

**Grafico 9.** Frecuencias de factores de riesgos cardiovasculares.



**Tabla 28.** Factores de riesgos cardiovasculares

SEXO	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJES
Hipertensión	7384	43,2%
Tabaco	7083	41,4%
Hipercolesterolemia	5640	33,3%
Diabetes	4257	24,8%

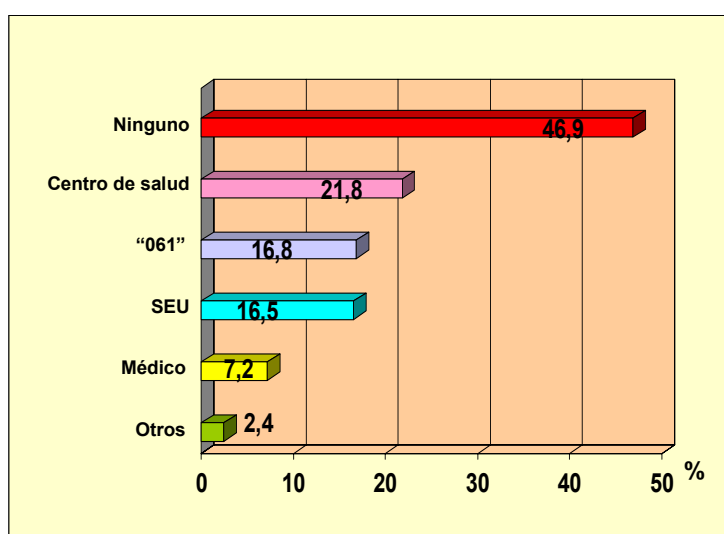
Antecedentes cardiovasculares:

Habían presentado IAM previo un 13%, mientras en un 18% presentaron previamente al ingreso actual angina inestable, un 3,9% del total habían presentado Accidente isquémico transitorio (AIT) o Accidente cerebrovascular agudo (ACVa) con anterioridad al evento actual.

Acceso al sistema sanitario:

No utilizaron ningún sistema prehospitalario 7710 pacientes (46,9%). La primera atención fue realizada en centro de salud en el 21,8% de los casos, por el equipo de emergencias sanitarias “061”, en el 16,8%, por SEU (Servicio Especial de Urgencias) en el 16,5%, acudieron a su médico un 7,2% y utilizaron otros sistemas sanitarios el 2,4%. El traslado al primer hospital fue realizado en un 49,6% por medios propios. **Grafico 10.**

**Grafico 10.** . Frecuencias de utilización del sistema sanitario

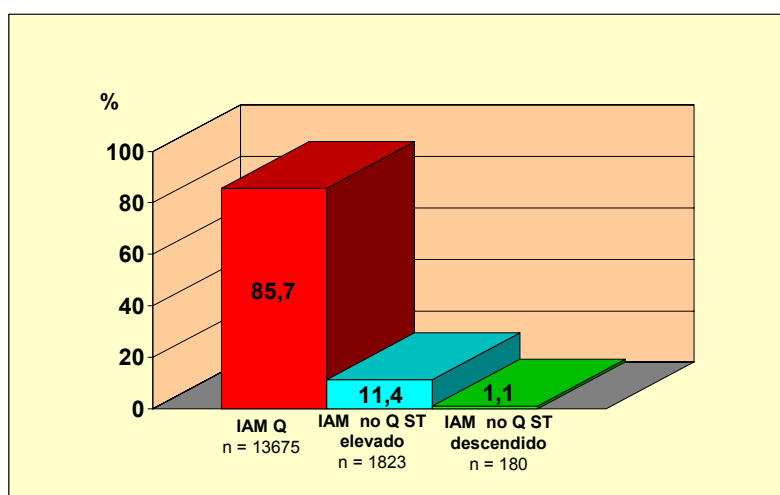




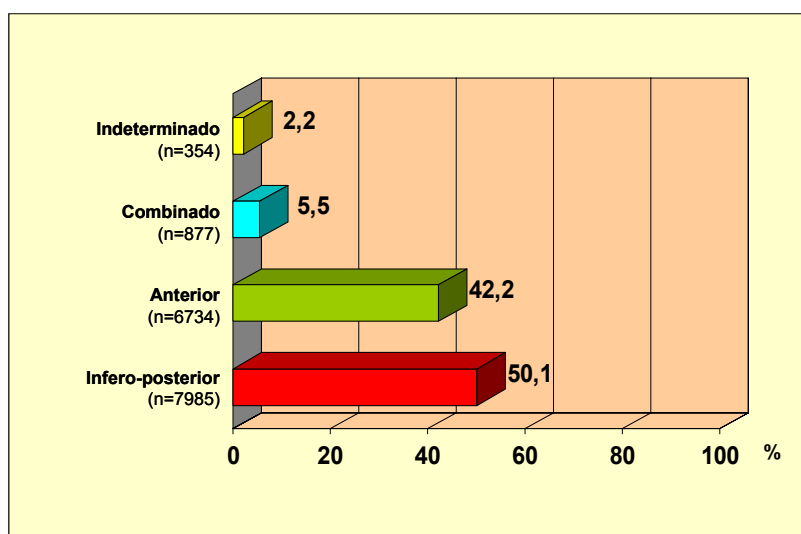
**Características del evento actual:**

Se diagnosticaron IAM con ondas Q en el 85,7% (n = 13675), mientras el 11,4% (n = 1823) fueron IAM no Q con ST elevado, e IAM no Q con ST descendido el 1,1% (n= 180) (**Grafico 11**). La localización del IAM fue anterior en el 42,2% (n = 6734), inferior-posterior en el 50,1% (n = 7985), combinado en el 5,5% (n= 877) e indeterminado en el 2,2% (n = 354) (**Grafico 12**). Presentan al ingreso una fracción de eyección del ventrículo izquierdo de  $54,79 \pm 13,63$ . El máximo índice de killip que presentaron durante de su estancia en UCI/UCC fue de I en el 75,2% (n = 12857), II en el 12,4% (n = 2116), III en el 5,5% (n = 937) y de IV en el 6,4% (n = 1180), con un APACHE calculado en las primeras 24 horas del ingreso de  $9,74 \pm 8,94$  puntos **Grafico 13**

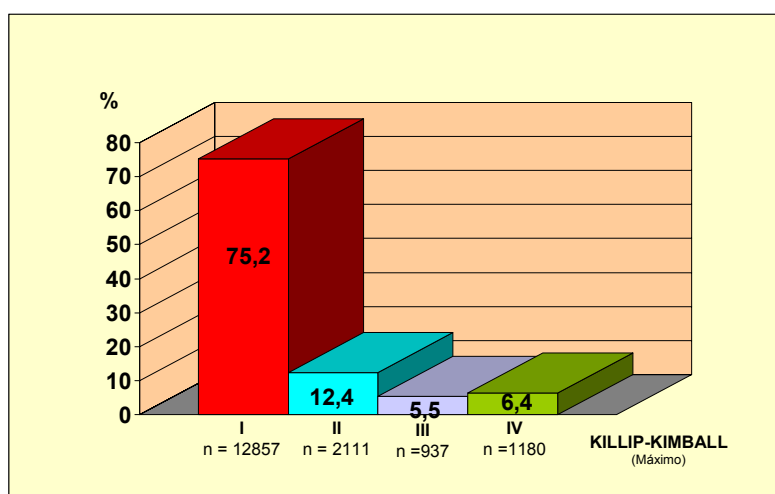
**Grafico 11.** Frecuencias de las distintas clases de IAM diagnosticados



**Grafico 12.** Frecuencias de IAM por localización



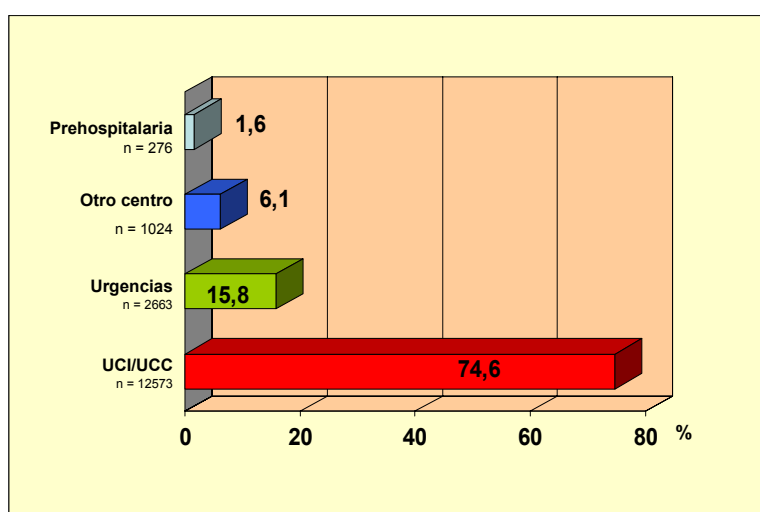
**Grafico 13.** Puntuación Killip-kimball máximo durante el ingreso en UCI/UCC



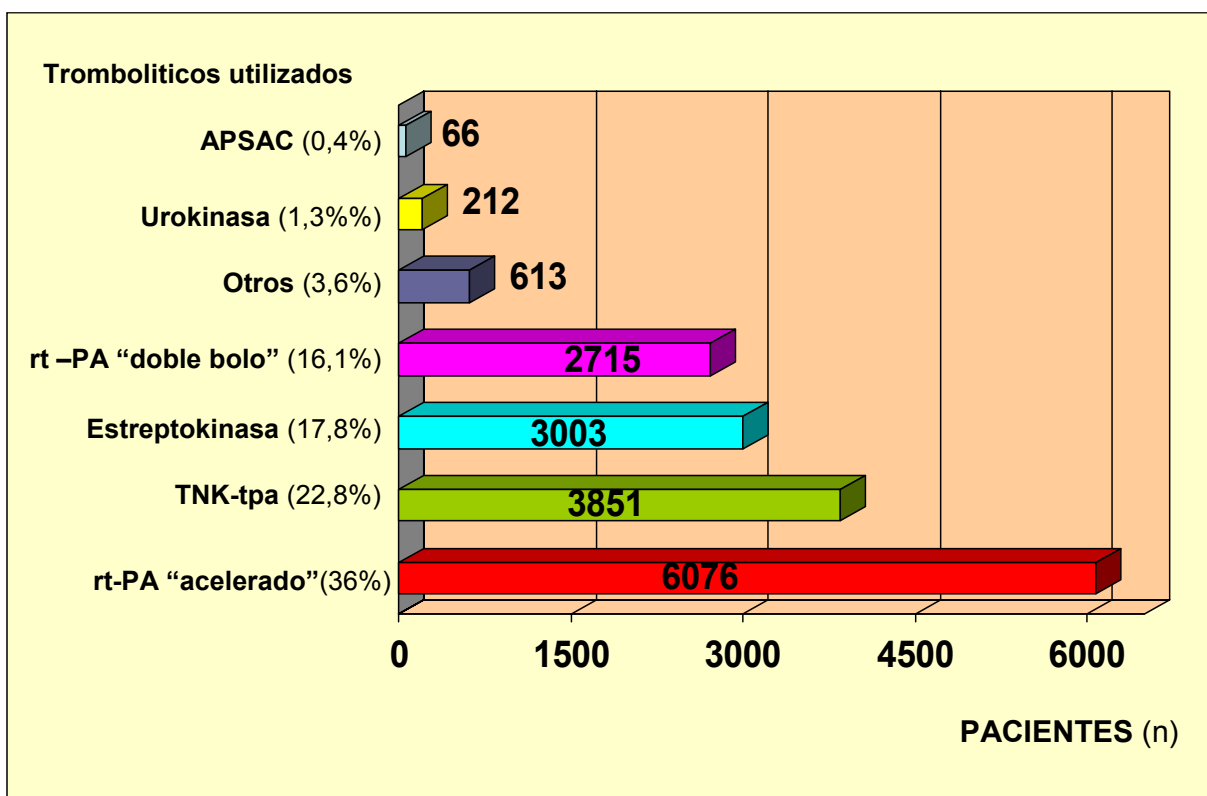
Tratamiento trombolítico:

En 276 (1,6%) pacientes se realiza fibrinólisis prehospitalaria., en la UCI/UCC se realizan 12573 (74,6%) tratamiento trombolítico, mientras que en los servicios urgencias hospitalarios el número alcanza los 2663 (15,8%), a 1024 pacientes (6,1%) se le administraron trombolíticos en otro centro hospitalario (**Grafico 14**). Del total de trombolisis, el 36% (n = 6076) se realizó con rt-PA pauta acelerada, mientras que el 16,1% (n = 2715) se utilizó rt-PA siguiendo la pauta de doble bolo. En el 17,8% (n = 3003) se administró Streptokinasa, en el 1,3% (n = 212).el agente empleado fue la urokinasa En el 0,4% (n = 66) se empleó APSAC, en un 22,8% (n = 3851) con TNK-rt-PA y se realizó la terapia con otro fármaco distinto a los mencionados en el 3,6% (n = 613) **Grafico 15**.

**Grafico 14.** Localización de la administración del trombolítico



**Grafico 15.** Tromboliticos administrados.

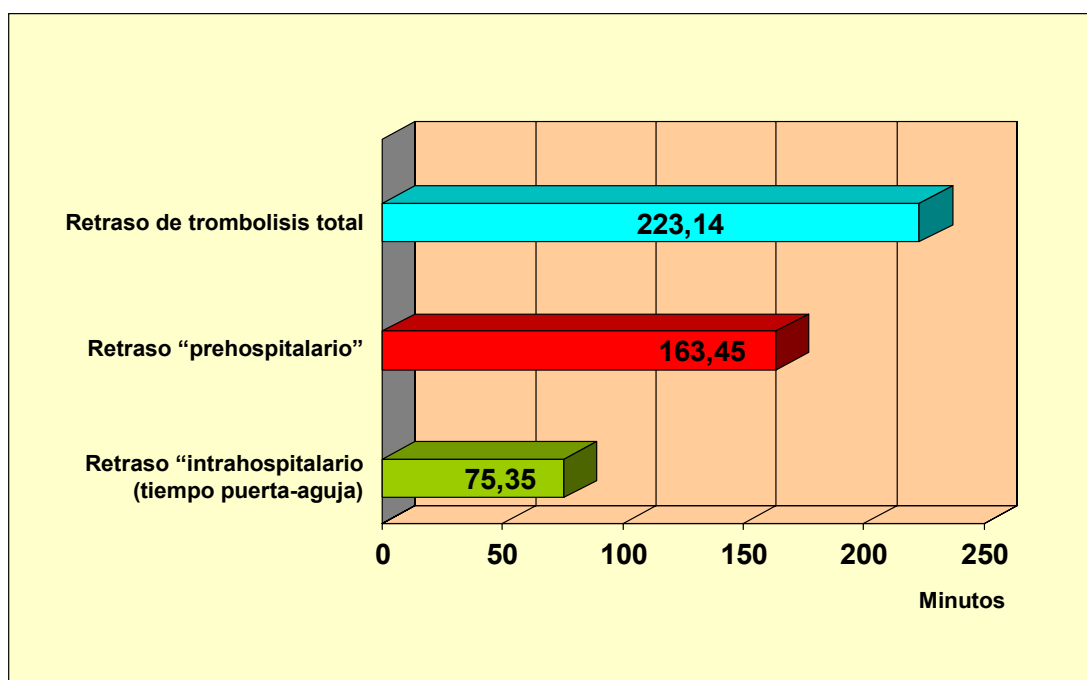


El tiempo consumido desde el inicio de los síntomas a la administración de tromboliticos es de  $223,14 \pm 229,71$ . Este tiempo se divide en dos segmentos temporales: El "Retraso Prehospitalario" (Desde el inicio de síntomas a llegada al hospital) que abarca  $163,45 \pm 214,65$  minutos y el "Retraso Intrahospitalario" medido como el tiempo "puerta aguja", que alcanza los  $75,35 \pm 136,66$  minutos. **Tabla 29 y Grafico 16.**

**Tabla 29.** Retrasos en la aplicación del trombolitico.

RETRASOS	MEDIA (Minutos)	DESVIACIÓN TIP. (Minutos)
<b>Retraso de la trombolisis</b> (Del inicio de los síntomas a Trombolisis)	<b>223,14</b>	<b>229,71</b>
<b>Retraso prehospitalario</b> (Del inicio de los síntomas a llegada a Hospital)	<b>163,45</b>	<b>214,65</b>
<b>Retraso intrahospitalario "Tiempo Puerta-aguja"</b> (De llegada a Hospital a Trombolisis)	<b>75,35</b>	<b>136,66</b>

**Grafico 16.** Medias del retraso en la administración de Trombolíticos.

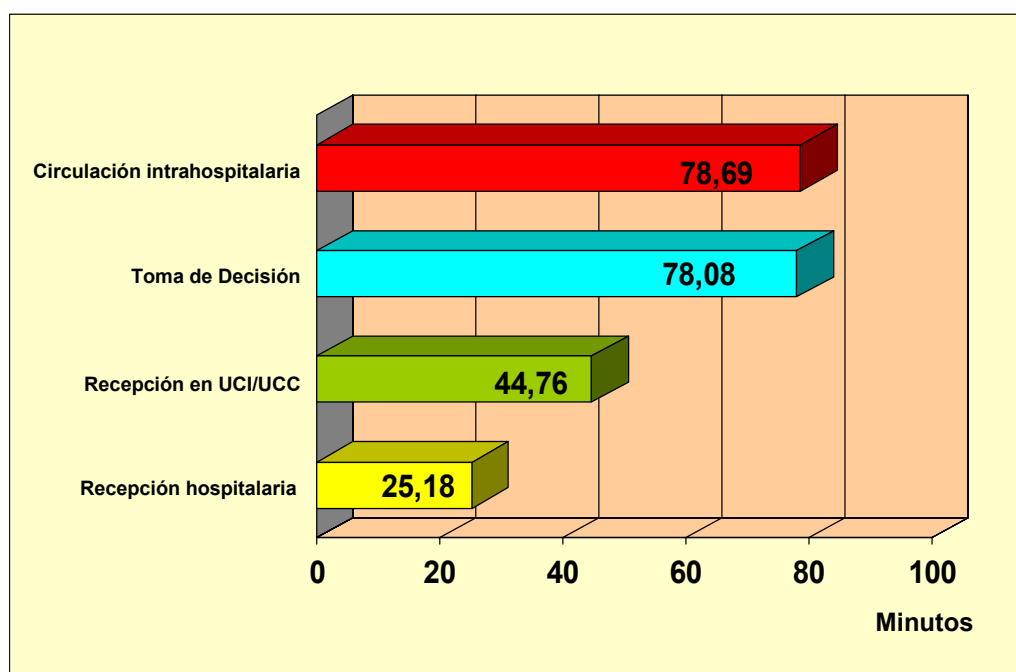


El retraso intrahospitalario engloba el tiempo de "Recepción hospitalaria" que representa  $25,18 \pm 84,50$  minutos, el tiempo "Recepción UCI/UCC" que abarca  $44,76 \pm 141,95$  minutos, el tiempo de "Circulación Intrahospitalaria" en el cual se consumen  $78,69 \pm 170,96$  minutos y el tiempo de "Toma de decisión" en el cual se invierte  $78,8 \pm 147,78$  minutos. **Tabla. 30 y Grafico 17.**

**Tablas 30.** "Retrasos Intrahospitalarios" en la administración de trombolíticos.

RETRASOS	MEDIA (Minutos)	DESVIACIÓN TIP. (Minutos)
<b>Retraso intrahospitalario "Tiempo Puerta-aguja"</b> (De llegada a Hospital a fibrinólisis)	<b>75,35</b>	<b>136,66</b>
<b>Tiempo de "recepción hospitalaria"</b> (De llegada a Hospital a ECG)	<b>25,18</b>	<b>84,50</b>
<b>Tiempo de "toma de dedición"</b> (De ECG a Fibrinólisis)	<b>78,08</b>	<b>147,78</b>
<b>Tiempo de "circulación intrahospitalaria"</b> (De llegada a Hospital a Ingreso en UCI/UC)	<b>78,69</b>	<b>170,96</b>
<b>Tiempo de "recepción UCI/UC"</b> De ingreso en UCI/UC a fibrinólisis	<b>44,76</b>	<b>141,95</b>

**Grafico 17.** Medias de los segmentos temporales del retraso intrahospitalario.



*Criterios de eficacia de la trombolisis:*

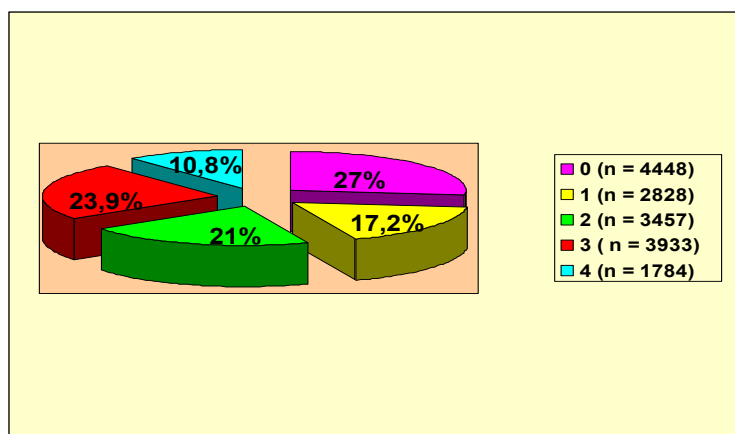
Presentaron criterios clínicos de reperfusión 8672, criterios electrocardiográficos 8515, criterios bioquímicas 7206, apareciendo arritmias de reperfusión en 4337 **Tabla 31**

**Tabla.31.** Criterios de reperfusión.

CRITERIOS DE REPERFUSIÓN	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJES
ELECTROCARDIOGRÁFICOS	8515	51,6%
BIOQUÍMICOS	7206	43,7%
CLÍNICOS	8672	52,6%
ARRITMIAS DE REPERFUSIÓN	4337	26,3%

Se obtiene un “Score de reperfusión” de 0 en el 27%, de 1 en el 17,2%, de 2 en el 21%, de 3 en el 23,9% y de 4 en el 10,8% **Grafico.18**

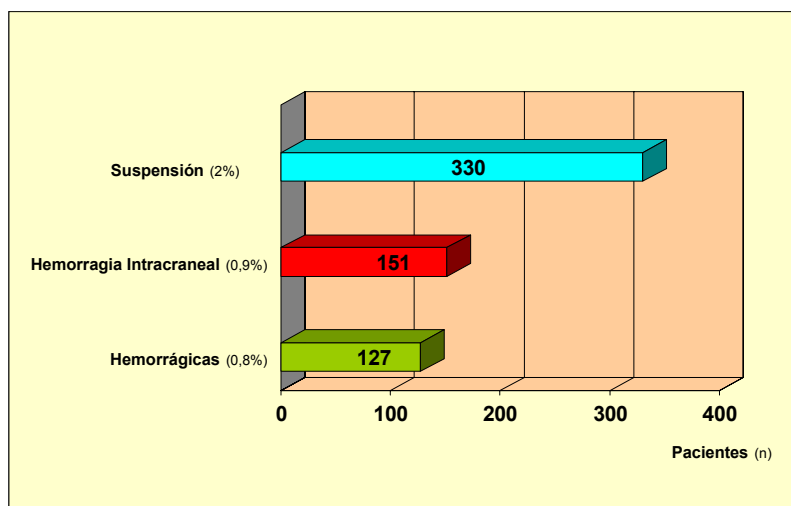
**Grafico.18.** Score de reperfusión.



**Complicaciones de la trombolisis:**

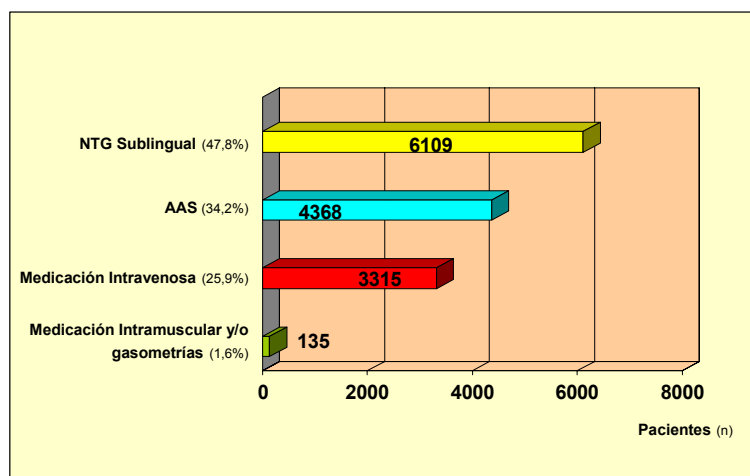
Del total de pacientes que recibieron trombolíticos, no presentaron complicación ante este tratamiento el 96,2% (n=15574). Las complicaciones presentadas en el resto de los tratados fueron: Suspensión de la terapéutica en el 2% (n= 330). Hemorragia intracraneal en el 0,9% (n =151) y presentaron hematomas con necesidad de transfundir en el 0,8% (n =127) **Grafico 19**

**Grafico.19.** Complicaciones del tratamiento trombolítico.

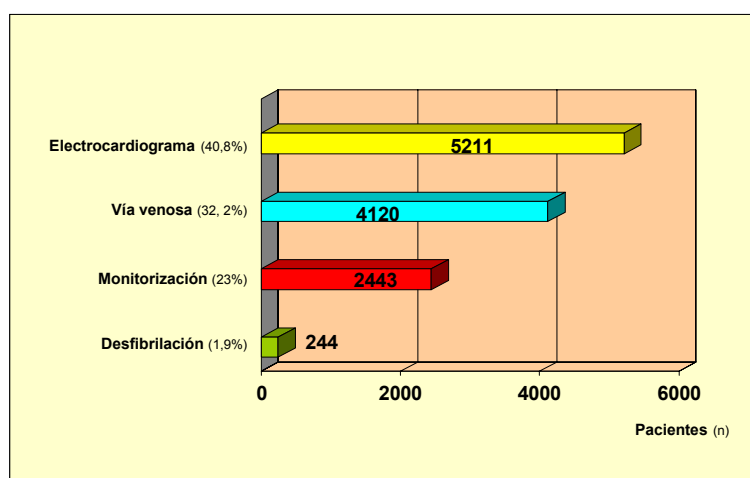


**Asistencia prehospitalaria prestada:**

El manejo terapéutico realizado en el primer contacto con el medio sanitario incluye: Nitritos sublinguales en 6109 pacientes (47,8%), ácido acetilsalicílico en 4368 pacientes (34,2%), se instauro tratamiento endovenoso en 3315 pacientes (25,9%), y se administra medicación intramuscular y/o gasometría en 135 pacientes(1,6%) **Grafico 20**

**Grafico 20.** Terapéutica y vía de administración en el primer contacto sanitario.

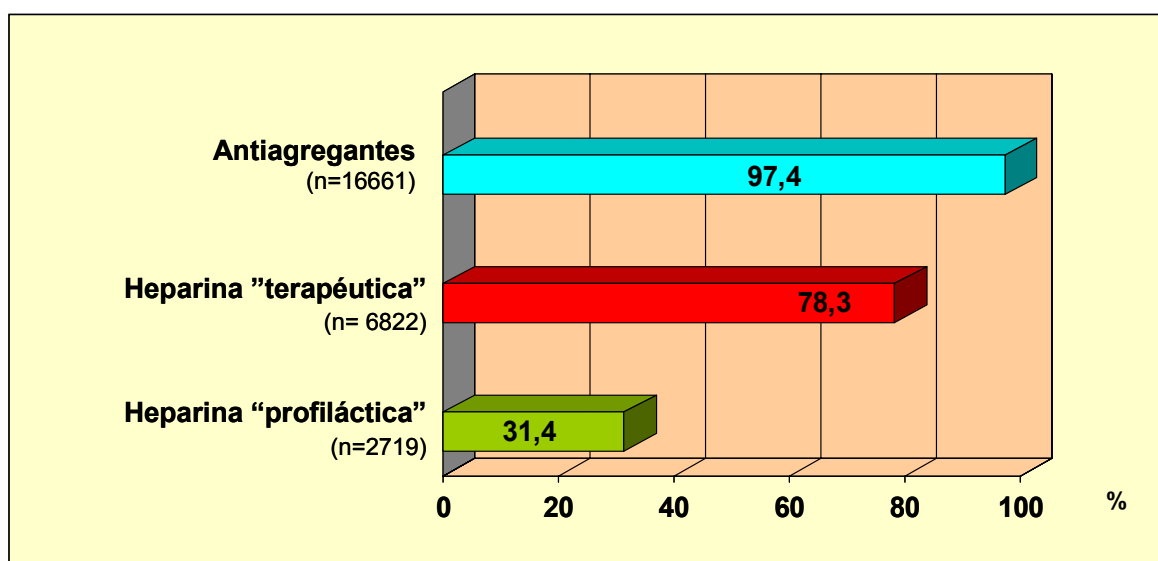
Se realizaron ECG en 5211 casos (40,8%) se canaliza vía venosa en 4120 pacientes (32,2%) se procede a monitorización electrocardiográfica en 2443 casos (23%) y requieren desfibrilación 244 pacientes (1,4%) **Grafico 21.**

**Grafico 21.** Cuidados realizados por el primer contacto sanitario.

### Terapéutica farmacológica

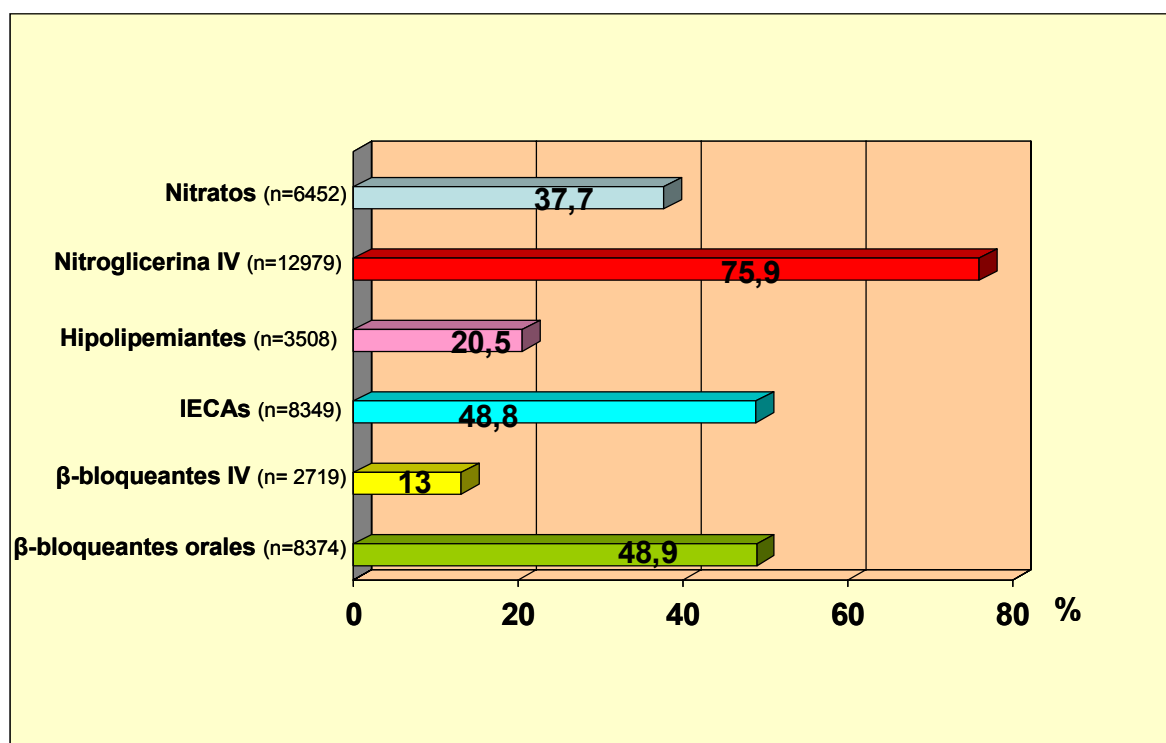
Durante el ingreso se utiliza antiagregantes en 16661 (97,4%), la utilización de heparina a dosis terapéutica se aplicó a 6822 pacientes (78,8%), y a dosis profiláctica en 2719 (31,4%), los anticoagulantes orales en 77 casos (0,5%). **Grafico 22.**

**Grafico. 22.** Frecuencias de antiagregación y heparinización.



Los  $\beta$ -bloqueantes son utilizados de forma intravenosos en 2219 (13%), mientras que por vía oral se administran en 8374 (48,9%), se administran IECAs en 8349 (48,8%) e hipolipemiantes en 3508 (20,5%) La nitroglicerina intravenosa se emplea en 12979 (75,9%) y los nitratos en 6452 (37,7%) **Grafico 23**

**Grafico 23.** Terapia estándar empleada.

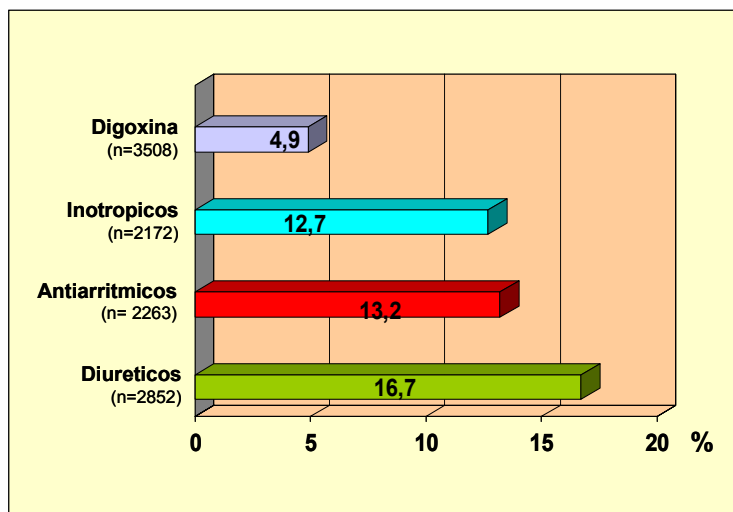




**Grafico 24 .Otros fármacos administrados**

Requirieron manejo con antiarrítmicos 2263 (13,2%), con inotrópicos parenterales 2172 (12,7%), con diuréticos 2852 (16,7%). La digoxina fue administrada en 378 casos (4,9%), se emplearon vasodilatadores intravenosos en 258 (1,5%), magnesio en 158 (1,8%)

**Grafico 24.**

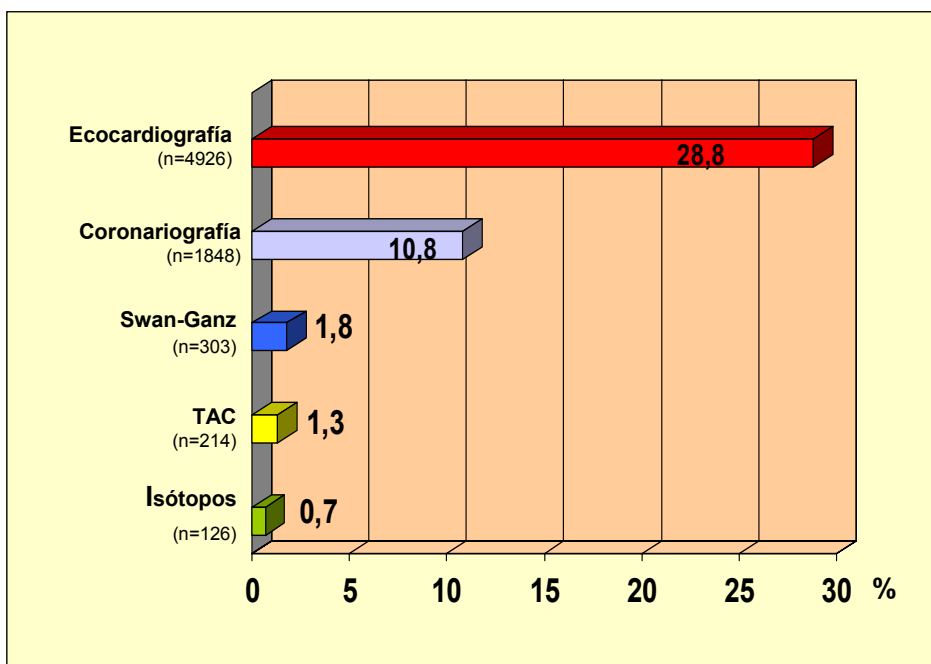


**Técnicas diagnosticas:**

Se realizan 4926 ecocardiografías (28,8%), 1848 coronariografías (10,8%), 214 (1,3%) Tomografía axial computadorizada (TAC), en 126 casos (0,7%) se realizan estudios con isótopos radiactivos y en 2 casos se practica estudio electrofisiológico. Se realiza monitorización hemodinámica mediante catéter en arteria pulmonar (Swan-Ganz) en 303 pacientes. (1,8%).

**Grafico. 25.**

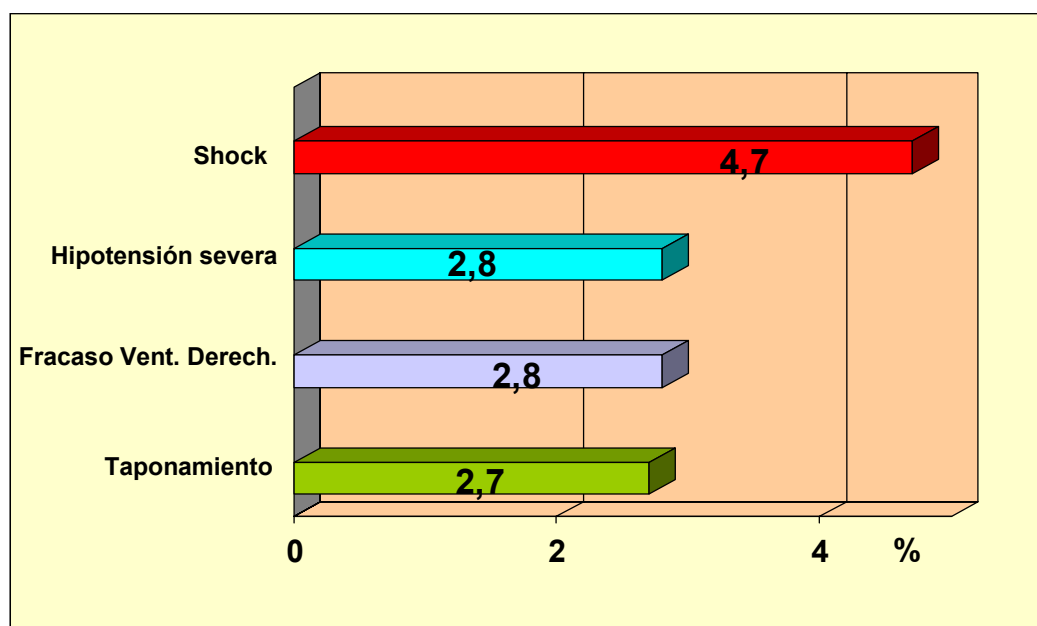
**Grafico 25. Técnicas terapéuticas empleadas.**



**Complicaciones hemodinámicas:**

Presentan situación de shock cardiogénico 1656 (4,7%) pacientes, se describe hipertensión severa en 487 casos (2,8%), mientras que presentan del taponamiento pericardico en 105 casos (2,7%). Se demostró fracaso ventrículo derecho en 471 casos (2,8%). **Grafico 26.**

**Grafico 26.** Frecuencias de las complicaciones hemodinámicas.

**Complicaciones clínicas:**

Se recogen 953 casos (5,6%) de anginas post-infarto, anginas de difícil control en 843 pacientes (4,4%), extensión/reinfarto se demuestran en 581 casos (3,4%), diagnosticamos pericarditis 504 pacientes (2,9%). Presentan disociación electromecánica 427 pacientes (2,5%) **Figura 27.**

Presentan durante su ingreso algún tipo de proceso infeccioso 392 pacientes (2,3%), Presentan encefalopatía anóxica 162 casos (0,9%), se identifica embolismo sistémico en 19 pacientes (0,1%). Son diagnosticados de tromboembolismo pulmonar 13 casos (0,1%). Se recogieron 367 pacientes (2,1%) con intolerancia psíquica **Figura 28.**

Grafico 27. Complicaciones cardiacas

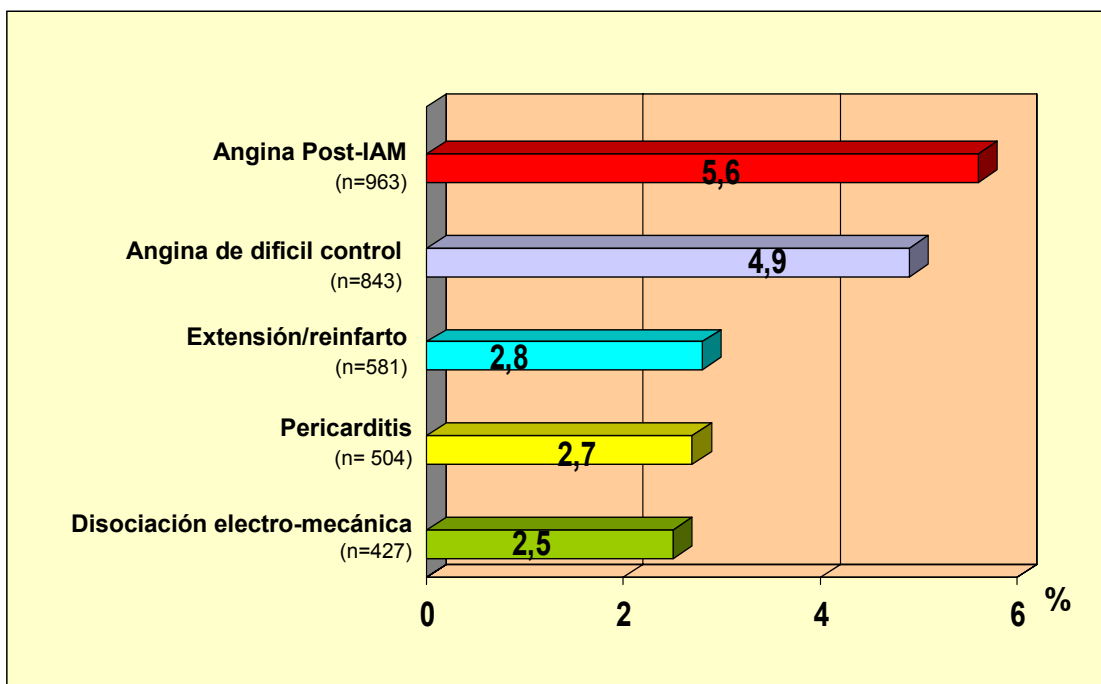
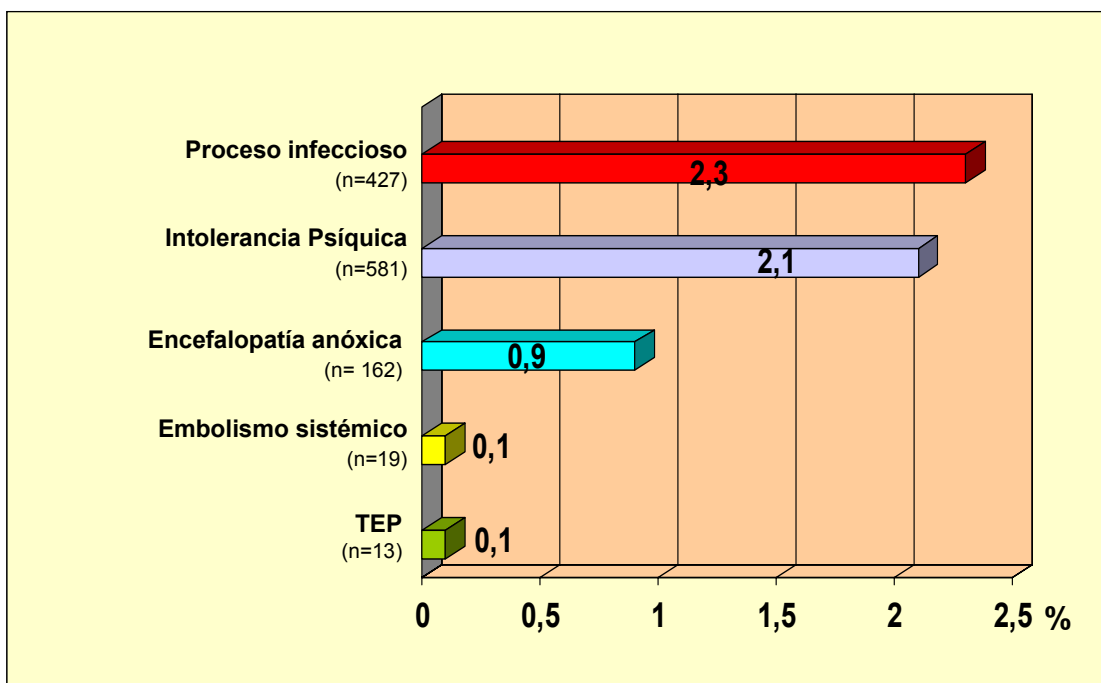


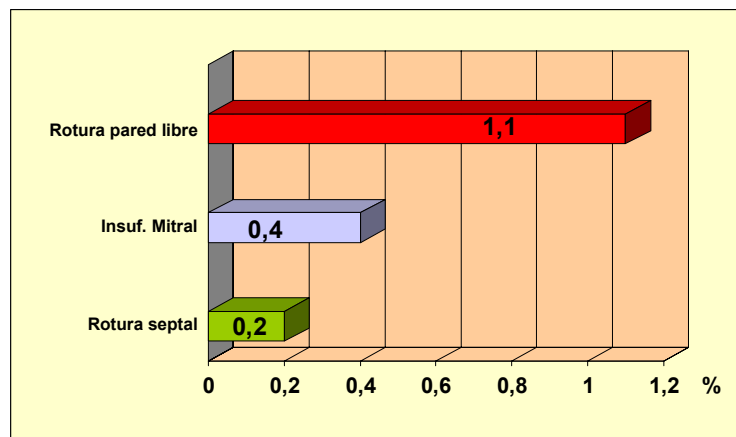
Grafico 28. Otras complicaciones clínicas.



Complicaciones Mecánicas:

Se comprueba rotura de pared libre en 186 casos (1,1%), rotura septal en 35(0,2%). Se observa insuficiencia mitral por disfunción del músculo papilar en 62 casos (0,4%) (Grafico 29).

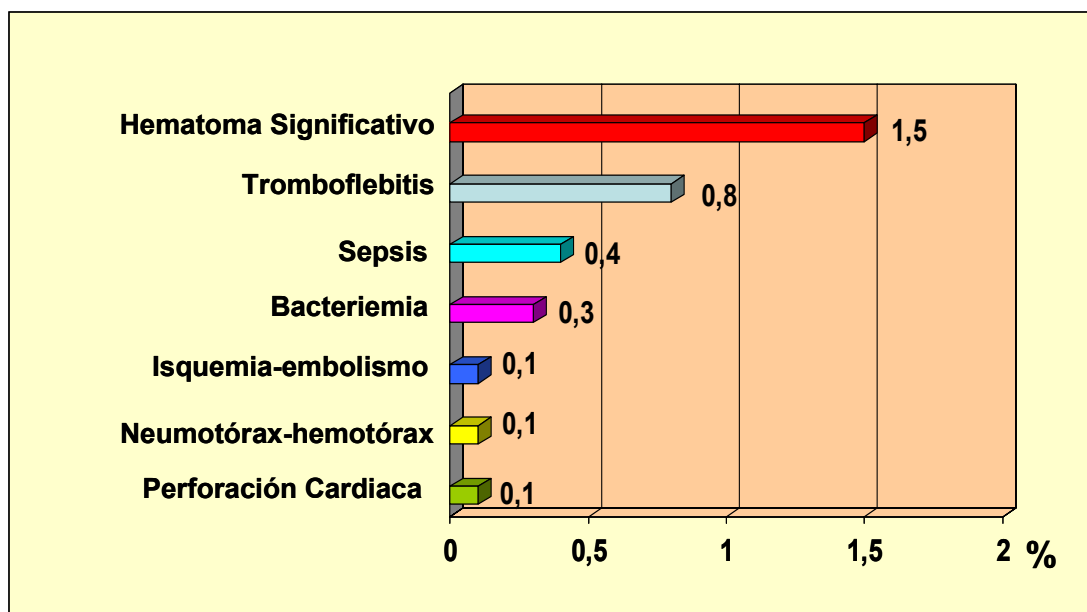
**Grafico 29.** Complicaciones mecánicas



Complicaciones secundarias a técnicas y drogas.

Se recogen como complicaciones a las técnicas realizadas: Tromboflebitis en el 0,8% (n=73), hematomas significativos 1,5% (n=120), Neumotórax-hemotórax 0,1% (n=6), bacteriemia en el 0,3% (n=23), Sepsis en el 0,4% (n=35), Perforación cardiaca en el 0,1% (n=5) e isquemia-embolismo en el 0,1% (n=8) **Grafico 30.**

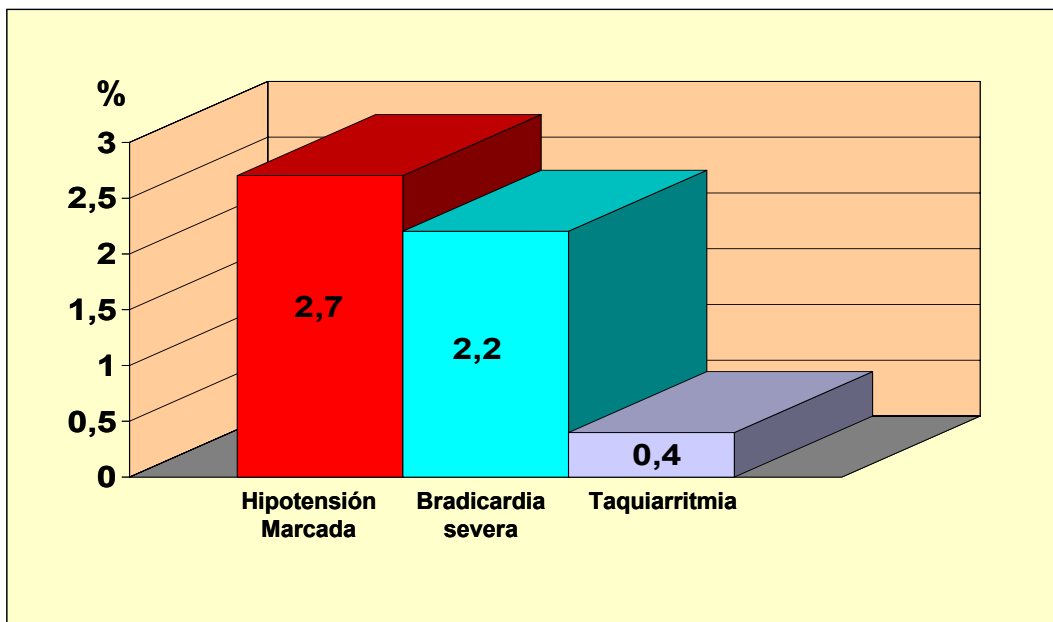
**Grafico 30.** Complicaciones secundarias a técnicas.



Se presentan como otras complicaciones: bradicardia severa en un 2,2% (n=193), taquiarritmias significativas en el 0,4% (n=31) e hipotensión arterial marcada en el 2,7% (n=236)

**Grafico 31**

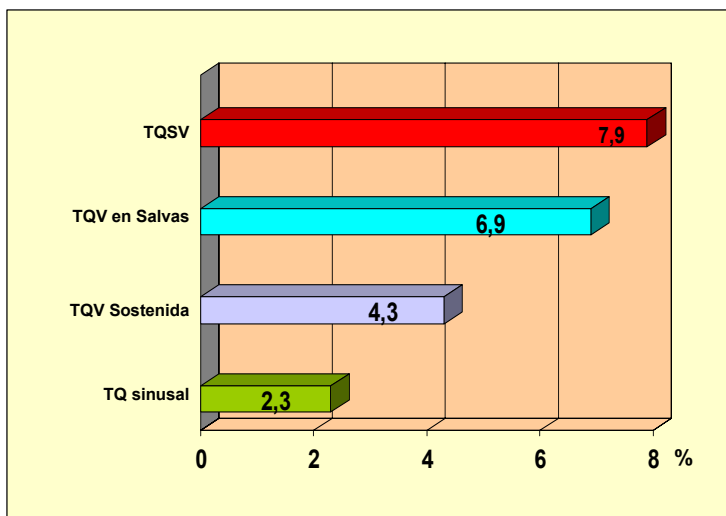
**Grafico 31.** Complicaciones secundarias a drogas



Complicaciones eléctricas:

Presentan taquicardia sinusal persistente 389 casos (2,3%), taquicardia supraventricular en 1350 (7,9%), taquicardia ventricular en salvas en 596 casos (6,9%), taquicardia ventricular sostenida en 730 (4,3%) **Grafico.32**

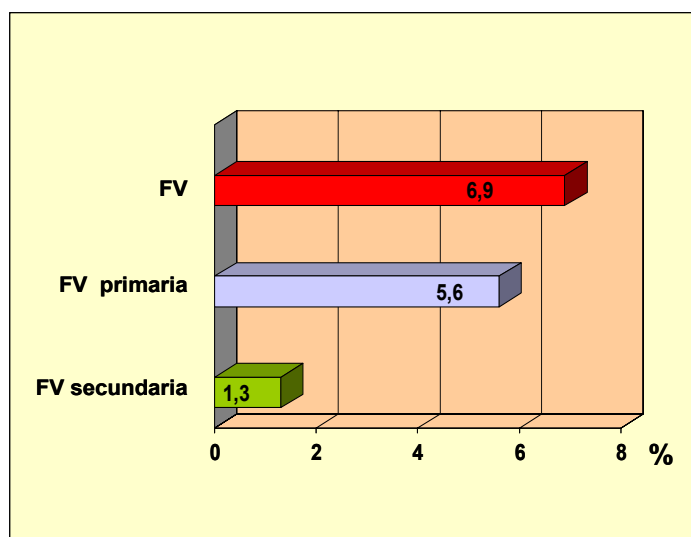
**Grafico 32** Taquicardias presentadas.



Se observa fibrilación ventricular (FV) primaria en 484 (5,6%) y fibrilación ventricular secundaria en 110 casos (1,3%). **Grafico. 33**

Presentan bradicardia severa 1216 pacientes (7,1%), siendo diagnosticados de bloqueo auriculo-ventricular de alto grado 1145 casos (6,7). Presentan TCIV AG (Trastorno de conducción intraventricular agudo) 374 (2,2%).

**Grafico 33. . Frecuencias de FV.**



**Técnicas terapéuticas:**

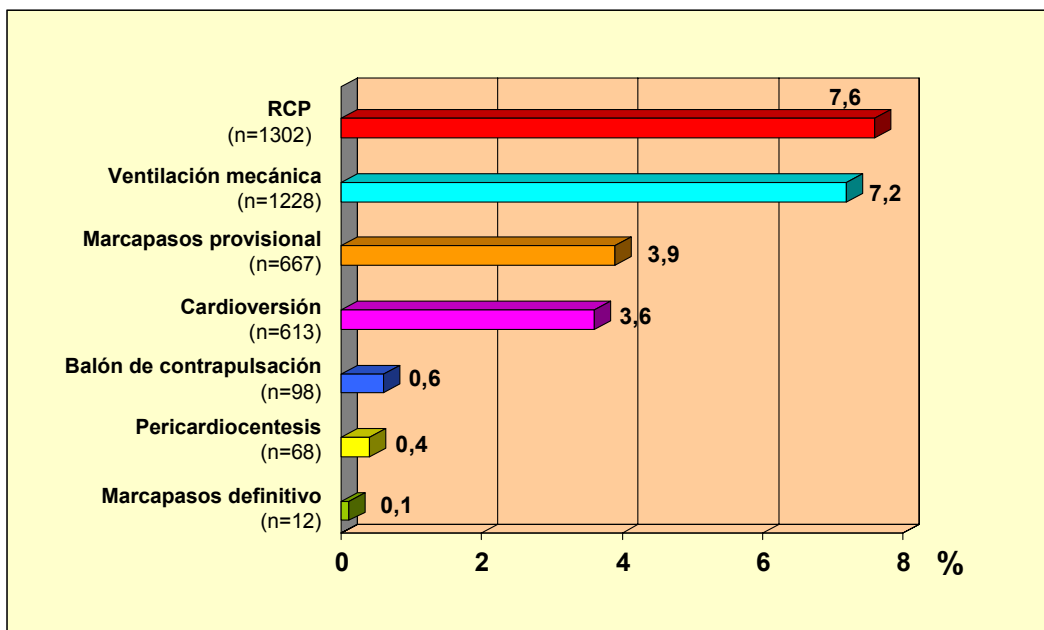
Se realizan Angioplastias con implante de Stent en 1271 casos, el número de, angioplastia de rescate alcanza 120. Requieren injerto aorto-coronario 13 pacientes **Tabla 32.**

**Tabla 32. Técnicas de reperfusión.**

Angioplastia totales	1391
Angioplastia+Stent	1271
Angioplastias de rescate	120
Injerto Aorto-coronarias	13

En 1302 casos (7,6%) se practica maniobras de resucitación cardio-pulmonar (RCP), requieren ventilación mecánica 1228 (7,2%), se implantan 667 (3,9%) marcapasos transitorios y 12 (0,1%) marcapasos definitivos. Se realiza cardioversión eléctrica a 613 (3,6%) pacientes. Requieren manejo con balón de contrapulsación aórtico 98 casos (0,6%). Se practican 68 pericardiocentesis (0,4%) **Grafico 34**

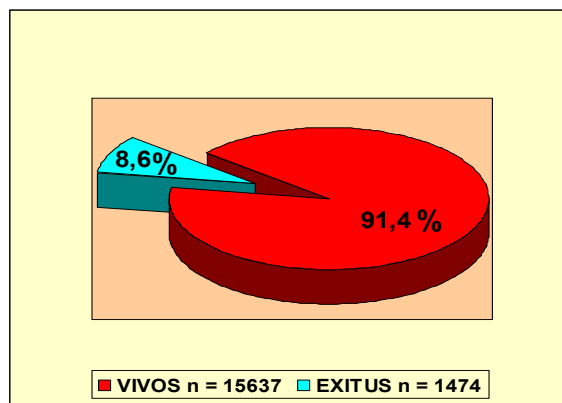
**Grafico 34.** Otras técnicas terapéuticas realizadas.



Estado al alta:

De los 17111 pacientes incluidos, causan exitus 1474 de ellos (8,6%), los 15637 restantes son altas de la UCI/UCC **Grafico 35.**

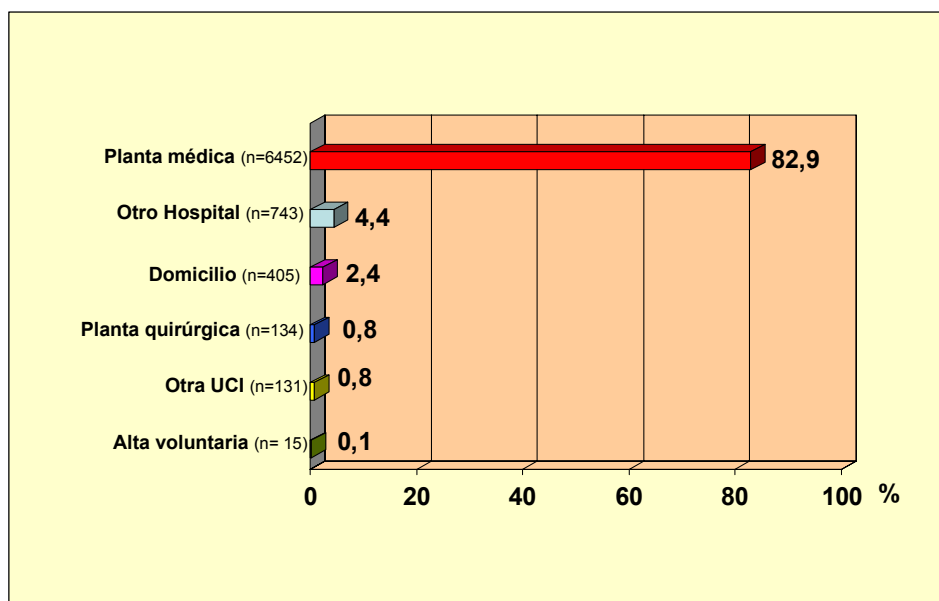
**Grafico 35** Porcentajes de Exitus



Destino al alta:

Tras la estancia en la UCI/UCC, 14152 pacientes son transferidos a planta de hospitalización médica (82,9%), 134 (0,8%) son trasladado a planta quirúrgica, se derivan a otro hospital 743 (4,4%), se trasladan a otra UCI 131 (0,8%), Fueron alta a domicilio 405 pacientes (2,4%), mientras que solicitaron alta voluntaria 15 pacientes (0,1%) **Grafico 36.**

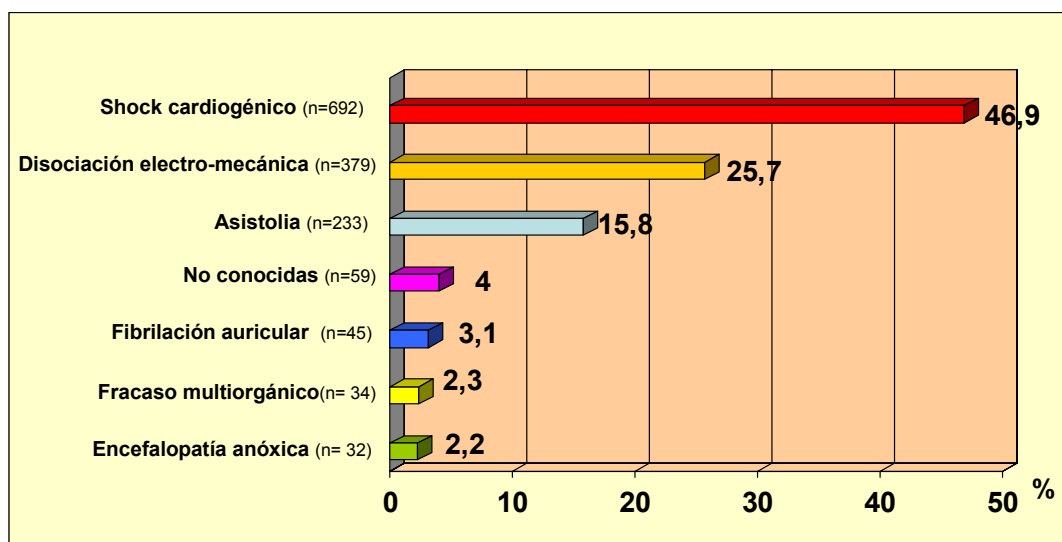
**Grafico 36.** Destinos al alta de UCI/UCC.



Causas de exitus:

Se producen 692 (46,9%) muertes por shock cardiogénico, 379 (25,7%) debidas a disociación electro-mecánica, 233 (15,8%) son debidas a asistolia, 45 (3,1%) son causadas por fibrilación ventricular, 34 (2,3%) por fallo multiorgánico y/o sepsis, 32 (2,2%) son debidas a encefalopatía anóxica y en 59 (4%) muertes no son identificadas sus causas **Grafico 37.**

**Grafico 37.** Causas de muertes.

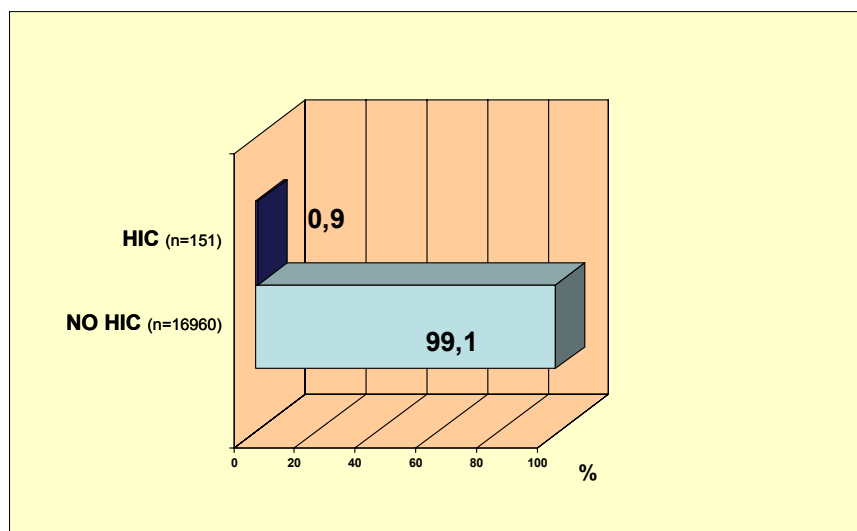




### 4.3. DESARROLLO DE HEMORRAGIA INTRACRANEAL

De los 17111 pacientes estudiados, desarrollaron HIC 151 de ellos, lo que representa el 0,9% del total. **Grafico 38.**

**Grafico 38.** Frecuencias de Hemorragia intracraneal en nuestra población.



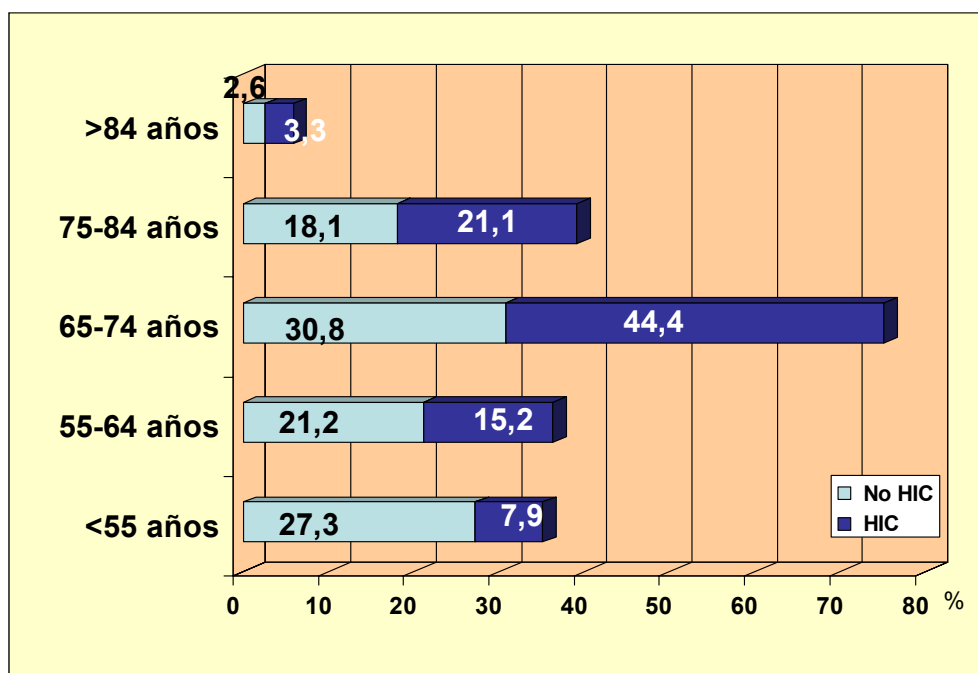
#### 4. 3. Análisis univariante:

La edad media de los pacientes que desarrollaron HIC fue de  $69,62 \pm 9,76$ , (OR cruda: 1,044 (1,029-1,060). **Tabla 33** y **grafico 39.**

**Tabla 33.** Diferencias en la presencia de HIC en los distintos grupos de edades.

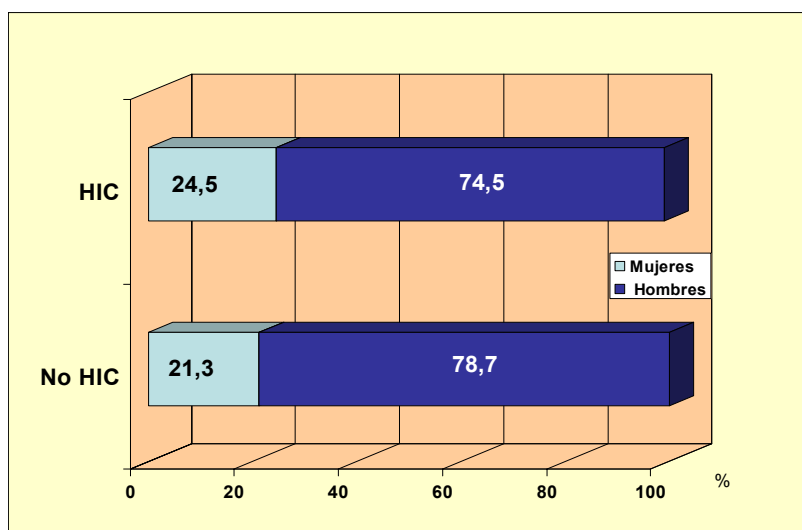
GRUPO DE EDADES	NO HIC	HIC	OR cruda	P<0,0001
	N=16960 (99,1%)	N=151 (0,9%)		
<55años	4628 (27,3%)	12 (7,9%)	1	
55-64 años	3598 (21,2%)	23 (15,2%)	2,466 (1,226-4,960)	
65-74 años	5219 (30,8%)	67 (44,4%)	4,052 (2,277-9,160)	
75-84 años	3067 (18,1%)	44 (21,1%)	5,533 (2,99-10,488)	
>84 años	448 (2,6%)	5 (3,3%)	4,393 (1,541-12,523)	

**Grafico 39.** Diferencias encontradas en los distintos grupos de edades, para el desarrollo de hemorragia intracraneal.



Fueron mujeres el 24,5% (n=37) de los 151 pacientes que desarrollaron HIC, en el grupo de pacientes que no presentan esta complicación son mujeres el 21,3% (n=3612), p=0,196. **Grafico 40.**

**Grafico 40.** Distribución de sexos entre el grupo de HIC y grupo de no HIC.



La aparición de HIC se relacionó con mayor edad, mayor APACHE II en las primaras 24 horas de ingreso y con mayor retraso al aplicar la fibrinólisis desde el inicio de los síntomas.

**Tabla 34.**

**TABLA 34.** Análisis univariante que evalúa las diferencias entre las variables cuantitativas de los pacientes que desarrollan HIC frente aquellos que no desarrollan esta complicación.

VARIABLES	NO HIC	HIC	OR crudas	P
	N=16960 (99,1%)	N=151 (0,9%)		
Días de estancia	3,82±7,12	4,01±6,16		P<0,748
APACHE II 1 <sup>ra</sup> 24 horass	9,67±8,83	16,79±15,38	1,038 (1,022-1,054)	<b>P&lt;0,0001</b>
Pico de CPK	2295,39±1875,77	2159,75±1812,26		P=0,556
Retraso de trombolisis (minutos)	222,76±228,38	264,66±342,98	1,00 (1,0-1,01)	<b>P&lt;0,0001</b>
Score eficacia trombolisis	1,75±1,36	1,53±1,36		P=0,053

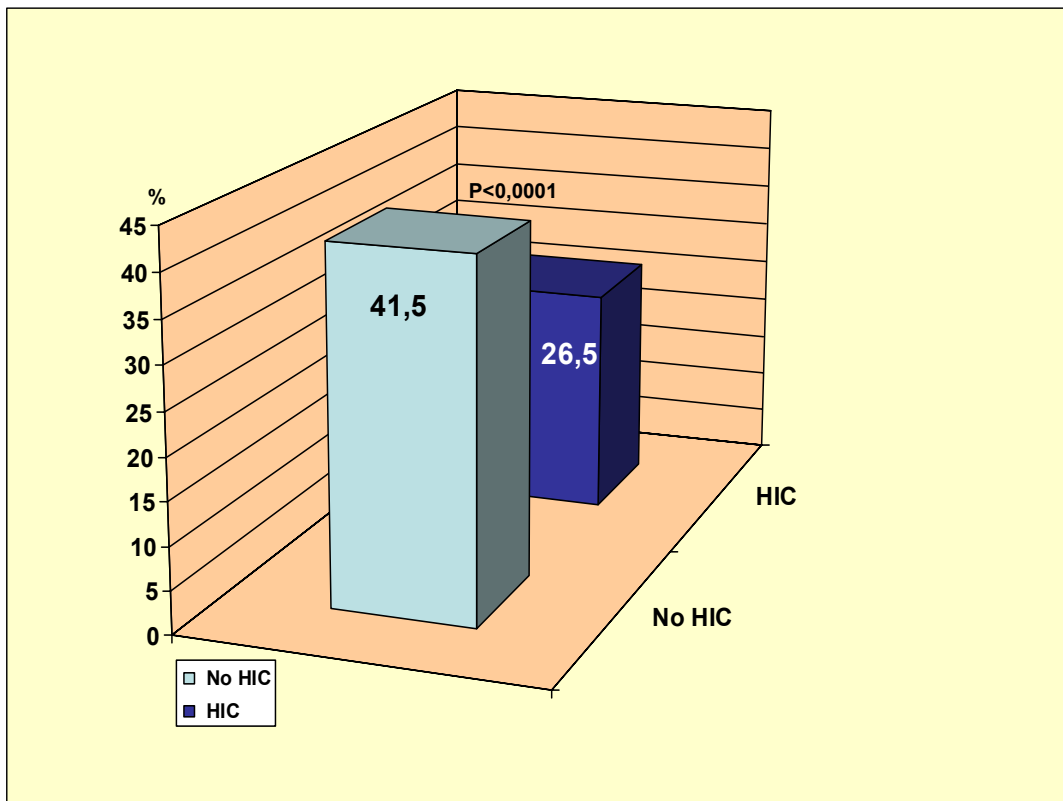
**Factores de riesgos cardiovasculares:**

Observamos un menor número de fumadores en el grupo de pacientes que presentan HIC, mostrando diferencia estadísticamente significativa para esta variable y para la hiperlipemia e historia familiar de cardiovascular, mientras que no encontramos diferencias con respecto al resto de factores de riesgos cardiovasculares entre ambos grupos. **Tabla 35. Grafico 41 y 42.**

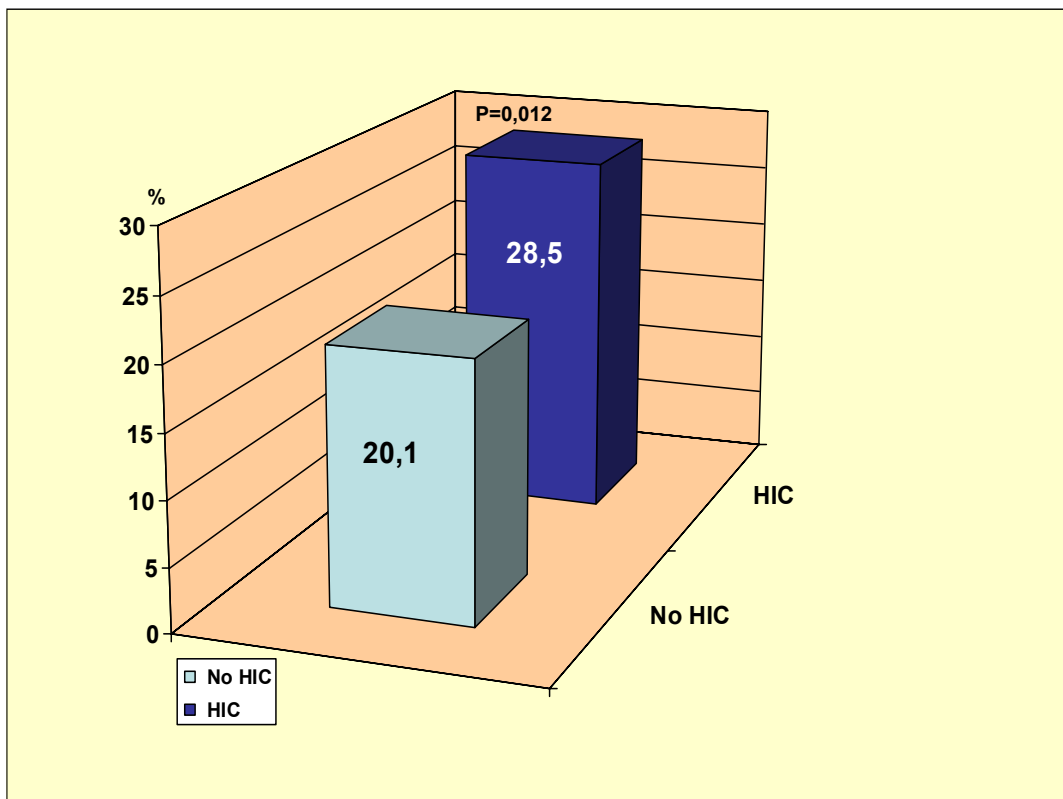
**Tabla 35.** Diferencias de los factores de riesgos cardiovasculares entre el grupo que desarrolla HIC y el grupo que no presenta dichas complicación, expresado en porcentajes y frecuencias relativas.

VARIABLES	NO HIC	HIC	OR crudas	P
	N=16960 (99,1%)	N=151 (0,9%)		
	<i>Hª familiar cardiovascular</i>			
Hipertensión arterial	7309 (43,1%)	75 (49,7%)	0,417 (0,184-0,945)	<b>P=0,031</b>
Hiperlipemia	5653 (33,3%)	37 (24,5%)		<b>P=0,025</b>
Diabetes	4211 (24,8%)	36 (23,8%)		P=0,844
Tabaco	7043 (41,5%)	40 (26,5%)	0,507 (0,353-0,729)	<b>P&lt;0,0001</b>

**Grafico 41.** Distribución de fumadores en ambos grupos



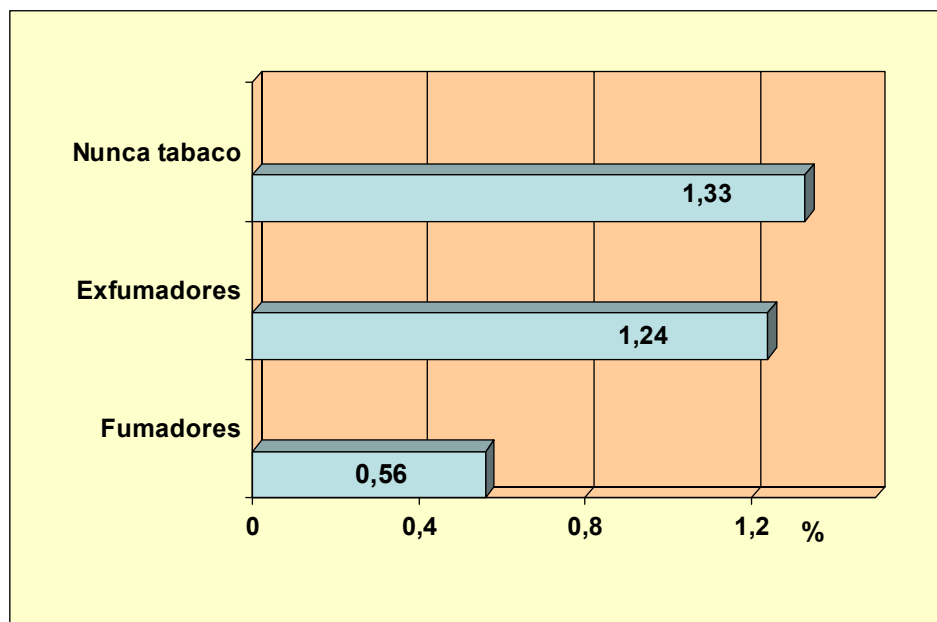
**Grafico 42.** Distribución de ex-fumadores en ambos grupos.



La frecuencia de HIC en los pacientes fumadores fue del 0,56%, en los exfumadores se presentó HIC en el 1,24%, y en los que nunca han fumado se desarrolla HIC en el 1,33%.

**Grafico. 43.**

**Grafico 43.** Frecuencias de HIC según el hábito de fumar tabaco, expresado en porcentajes.



**ANTECEDENTES CARDIOVACULARES.**

De los antecedentes cardiovasculares estudiados, solamente el ACV previo se asocia al incremento de HIC. **Tabla 36.**

**Tabla.36.** Antecedentes cardio-vasculares recogidos en ambos grupos.

VARIABLES	NO HIC N=16960 (99,1%)	HIC N=151 (0,9%)	OR crudas	P
<i>Accidente cerebro-vascular previo</i>	660 (3,9%)	12 (7,9%)	2,132 (1,176-3,865)	<b>P=0,018</b>
Angina previa	3194 (18,8%)	27 (17,9%)		P=0,827
<b>IAM previo</b>	2199 (13%)	21 (13,9%)		P=0,726

**Características del evento actual.**

No se evidencian diferencias en la localización del IAM, ni en la puntuación en la clasificación de Killip-kimball. **Tabla 37.**

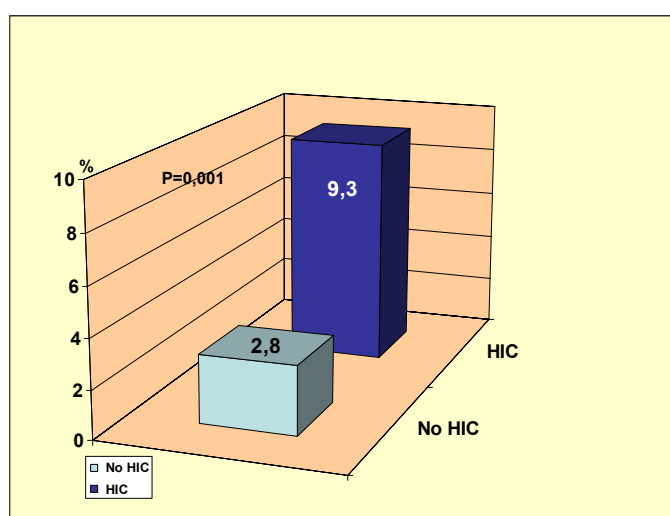
**Tabla 37.** Características del evento actual para ambos grupos.

VARIABLES	AUSENCIA DE HIC N=16960 (99,1%)	HIC N=151 (0,9%)	P
<b>Clasificación Killip-Kimball</b>			P=0,077
1	12751 (75,3%)	106 (70,7%)	
2	2100 (12,4%)	16 (10,7%)	
3	927 (5,5%)	10 (6,7%)	
4	1162 (6,9%)	18 (12,0%)	
<b>Localización del IAM</b>			P=0,7009
Anterior	6667 (42,2%)	67 (45,3%)	
Infero-posterior	7915 (50,1%)	70 (47,3%)	
combinado	869 (5,5%)	8 (5,45)	
<b>Indeterminado</b>	351 (2,2%)	3 (2,0%)	

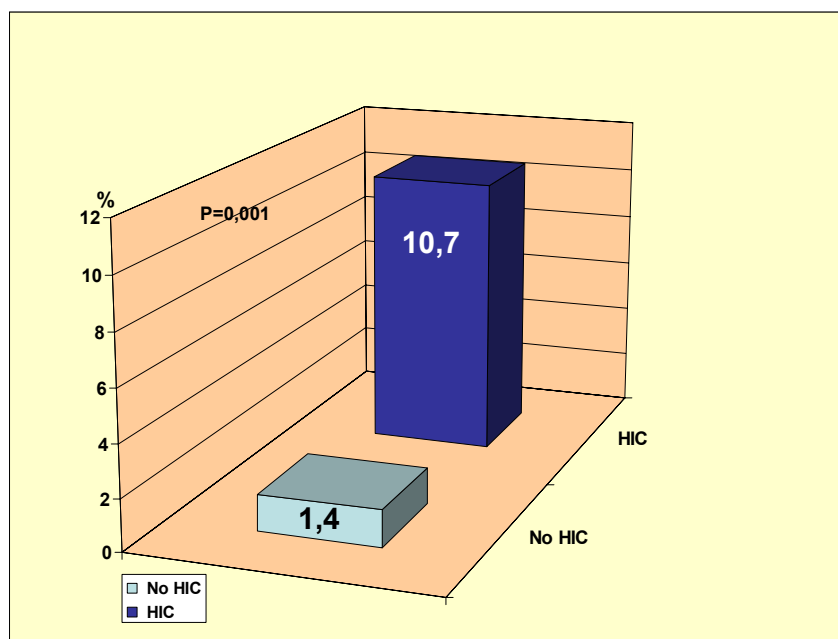
### COMPLICACIONES

El desarrollo de HIC se relacionó con la presencia de hipertensión arterial y aparición de hematoma significativo, sin encontrar diferencias en el resto de complicaciones entre ambos grupos. **Grafico 44 y 45. Tabla 37.**

**Grafico 44.** Frecuencias de hipertensión arterial sistémica en ambos grupos.



**Grafico 45.** Distribución de la aparición de hematoma significativo, en ambos grupos.



**Tabla 38.** Diferencias de aparición de complicaciones entre los pacientes que desarrollan HTA y aquellos que no presentan dicha complicación.

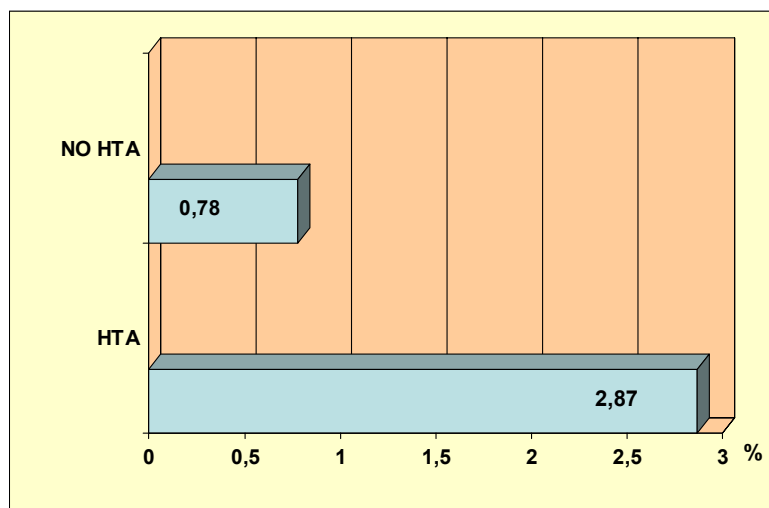
VARIABLES	NO HIC N=16960 (99,1%)	HIC N=151 (0,9%)	OR crudas	P
<i>Hipertensión arterial sistémica</i>	473 (2,8%)	14 (9,3%)	<b>3,562 (2,040-6,220)</b>	<b>P&lt;0,0001</b>
<i>Shock cardiogenico</i>	1635 (9,6%)	21 (13,9%)		<b>P=0,0095</b>
Fibrilación ventricular primaria	477 (5,6%)	7 (8,3%)		P=0,236
Taquicardia ventricular sostenida	724 (4,3%)	6 (4,0%)		P=0,857
Embolismo sistémico	17 (0,1%)	2 (1,3%)		P=0,012
<i>Hematoma significativo</i>	117 (1,4%)	9 (10,7%)		<b>P&lt;0,0001</b>
Sepsis	34 (0,4%)	1 (1,2%)		P=0,290
<i>Bradicardia severa</i>	188 (2,2%)	5 (6,0%)		<b>P=0,039</b>

La frecuencia de presentación de HIC es de 2,87% en los pacientes que presentan HTA, mientras que la HIC se presenta en el 0,78% entre los pacientes que no desarrollan HTA.

**Grafico 46.**

**Grafico 46.** Frecuencias de HIC en los grupos con HTA sistémica y no HTA sistémica.

Expresados en porcentajes.



### MANEJO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO

En el grupo que desarrolla HIC se realizan 2,0% de coronariografía, mientras en el grupo que no presenta dicha complicación se realizan un 10,9% de coronariografías. **Tabla 39.**

**Tabla 39.** Frecuencias relativas y absolutas de las técnicas de imagen realizadas, en ambos grupos.

VARIABLES	AUSENCIA DE HIC	HIC	P
	N=16960 (99,1%)	N=151 (0,9%)	
Ecocardiografía	4891 (28,8%)	35 (23,2%)	P=0,150
<b>Coronariografía</b>	1845 (10,9%)	3 (2,0%)	<b>P&lt;0,0001</b>

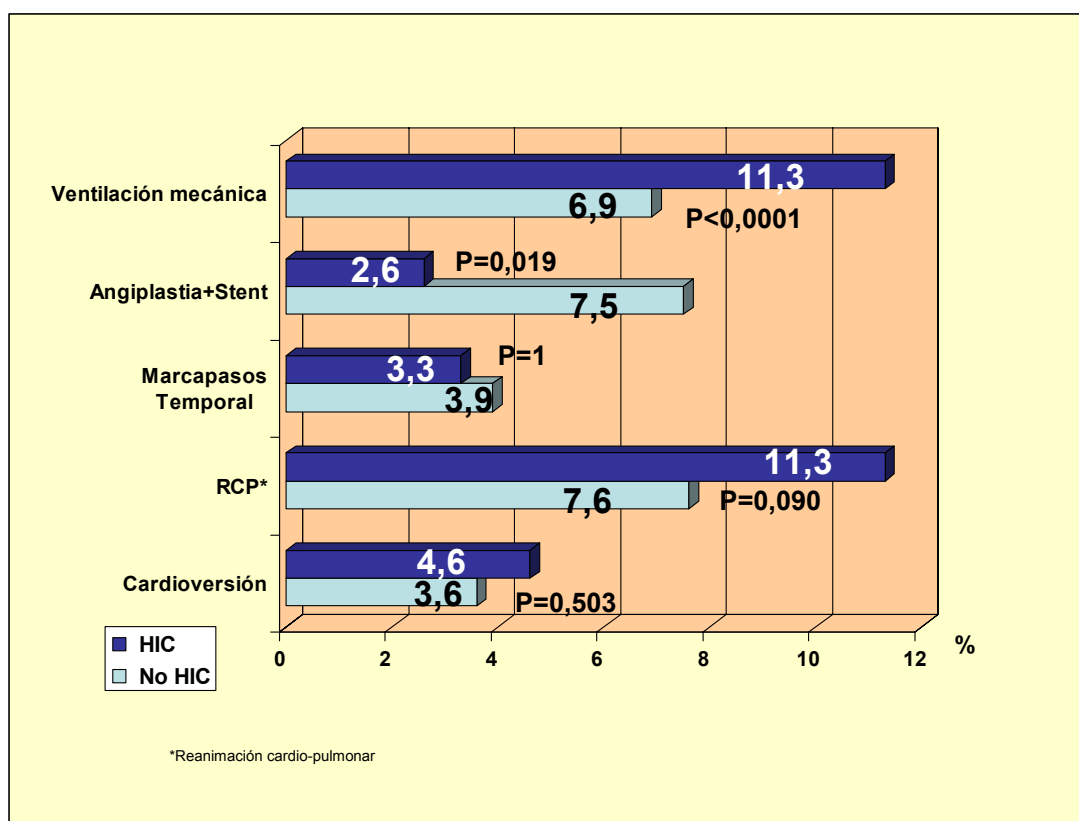
Entre las técnicas terapéuticas aplicadas en ambos grupos se observa diferencia significativa para la instauración de ventilación mecánica (VM), aplicación de maniobras de reanimación cardio-pulmonar (RCP) y la realización de angioplastia-Stent. Sin encontrarse diferencias para el resto de técnicas aplicadas. **Tabla 40 y grafico 47.**



**Tabla 40.** Diferencias las tecnicas terapeuticas empleadas entre ambos grupos.

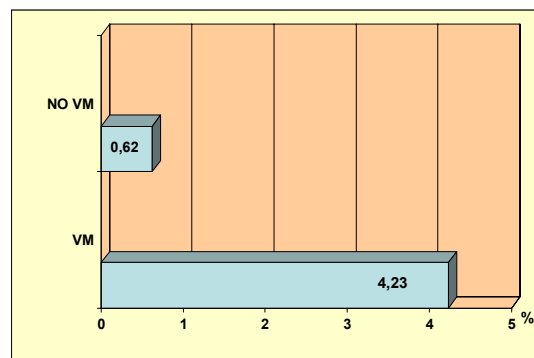
VARIABLES	NO HIC	HIC	OR crudas	P
	N=16960 (99,1%)	N=151 (0,9%)		
<i>Reanimación cardio-pulmonar</i>	1285 (7,6%)	17 (11,3%)		P=0,090
<i>Ventilación mecánica</i>	1117 (6,9%)	52 (34,4%)	7,050 (5,014-9,913)	<b>P&lt;0,0001</b>
Cardioversión	606 (3,6%)	7 (4,6%)		P=0,503
Marcapasos temporal	662 (3,9%)	5 (3,3%)		P=1
<i>Angioplastia-Stent</i>	1267 (7,5%)	4 (2,6%)		<b>P=0,019</b>

**Grafico 47.** Técnicas terapéuticas aplicadas sobre cada grupo.



La frecuencia de aparición de HIC en los pacientes que han requerido ventilación mecánica es del 4,23%, mientras en los no tratados con ventilación mecánica las cifras de HIC son del 0,62%. **Grafico 48.**

**Grafico 48.** Frecuencias relativas de presentación de HIC, según instauración de ventilación mecánica.



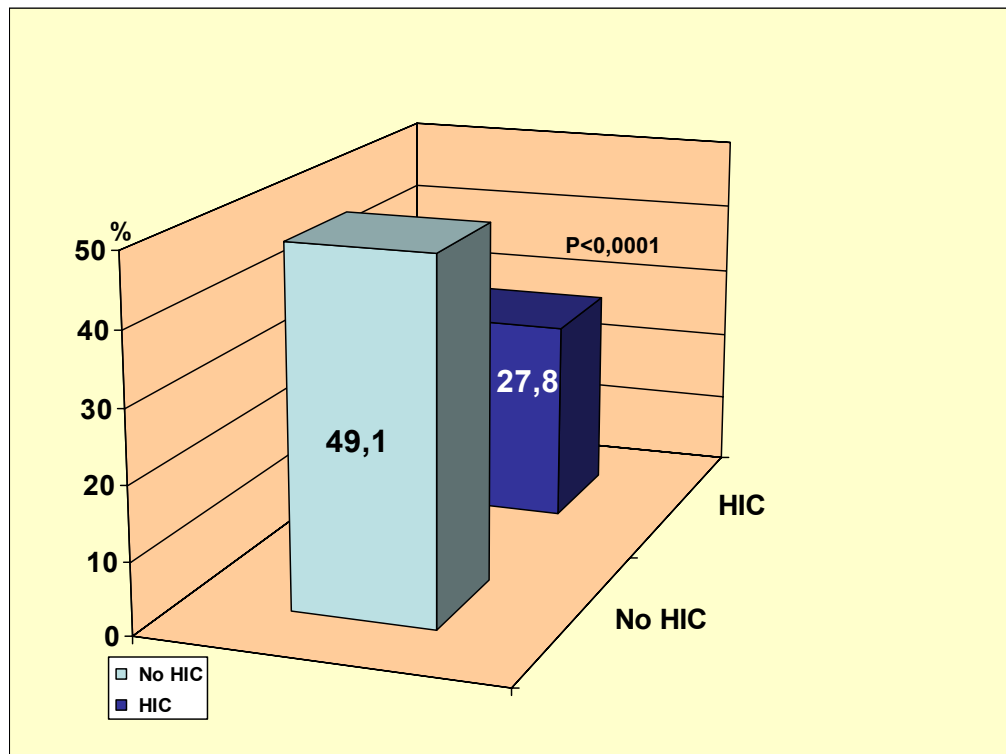
Con respecto al manejo terapéutico farmacológico, la aparición de HIC se relacionó con la menor utilización de  $\beta$ -bloqueantes orales e IECAs con significación estadística. Igualmente se observa diferencia estadísticamente significativas para la administración de antiagregantes, nitratos e hipolipemiantes. **Tabla 41, grafico 49 y 50.**

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes agentes trombolíticos empleados y el desarrollo de HIC.

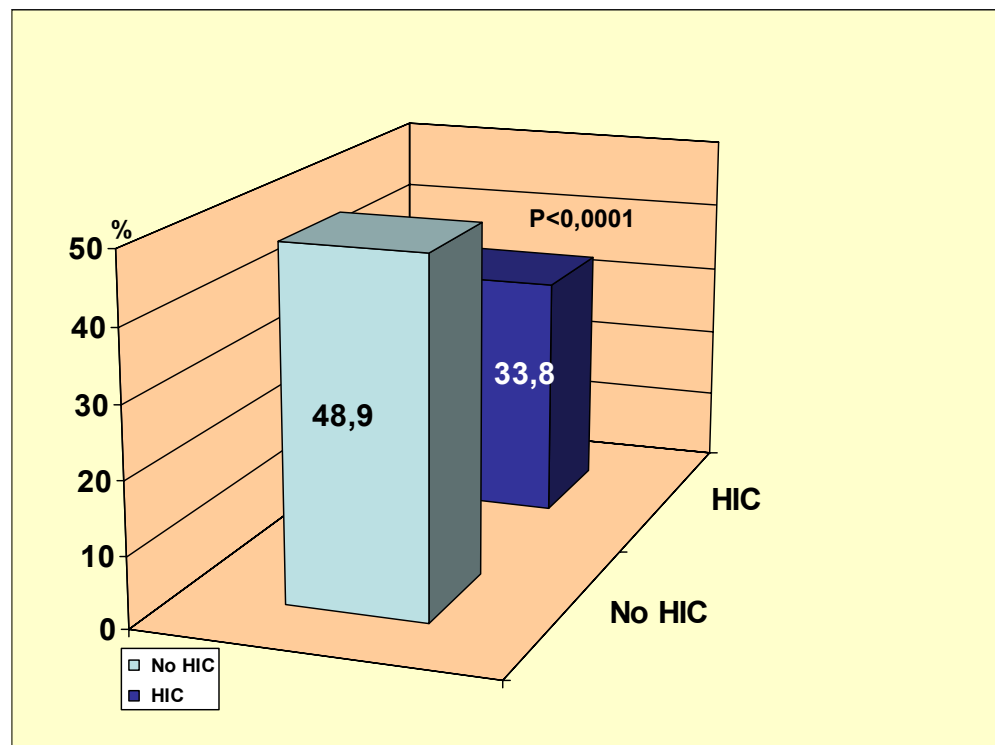
**Tabla 41.** Manejo terapéutico farmacológico para ambos grupos.

VARIABLES	NO HIC N=16960 (99,1%)	HIC N=151 (0,9%)	OR crudas	P
<i>Antiagregantes</i>	16517 (97,4%)	144 (95,5%)		<b>P=0,022</b>
Heparina profiláctica	2698 (31,5%)	21 (25%)		P=0,238
Heparina terapéutica	6755 (78,8%)	67 (79,8%)		P=1
Inhibidores GP IIb/IIIa	35 (0,6%)	0 (0,0%)		P=0,616
Nitroglicerina intravenosa	12866 (75,9%)	113 (74,8%)		P=0,781
<i>Nitratos</i>	6424 (37,9%)	28 (18,5%)		<b>P&lt;0,0001</b>
Calcio-antagonistas	915 (5,4%)	11 (7,3%)		P=0,279
<i><math>\beta</math>-bloqueantes orales</i>	8332 (49,1%)	42 (27,8%)	0,399 (0,79-0,570)	<b>P=0,0001</b>
<i>IECAs</i>	8298 (48,9%)	51 (33,8%)	0,532 (0,39-0,747)	<b>P&lt;0,0001</b>
Inotropicos parenterales	2145 (12,6%)	27 (17,9%)		P=0,060
Digoxina	374 (4,4%)	4 (4,8%)		P=0,786
Vasodilatadores IV	250 (1,5%)	7 (4,6%)		<b>P=0,008</b>
<b>Hipolipemiantes</b>	3494 (20,6%)	14 (9,3%)	0,394 (0,227-0,684)	<b>P=0,001</b>

**Grafico 49.** Frecuencias de utilización de  $\beta$ -bloqueo en los grupos de “HIC” y “No HIC”

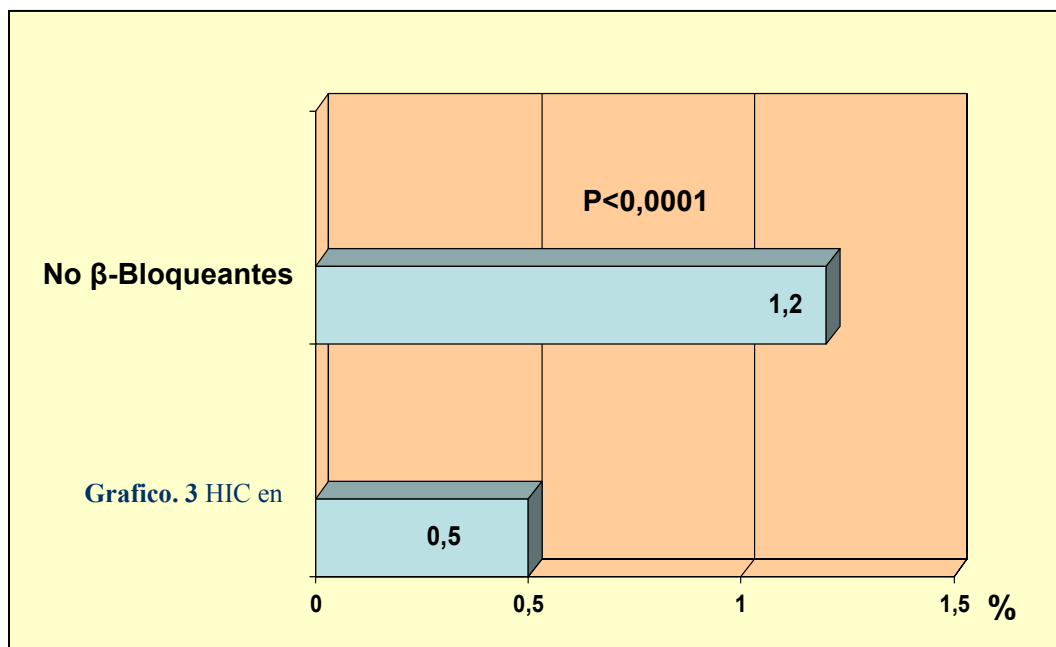


**Grafico 50.** Frecuencias de utilización de IECAs en el grupo de “HIC” y en el “No HIC”.



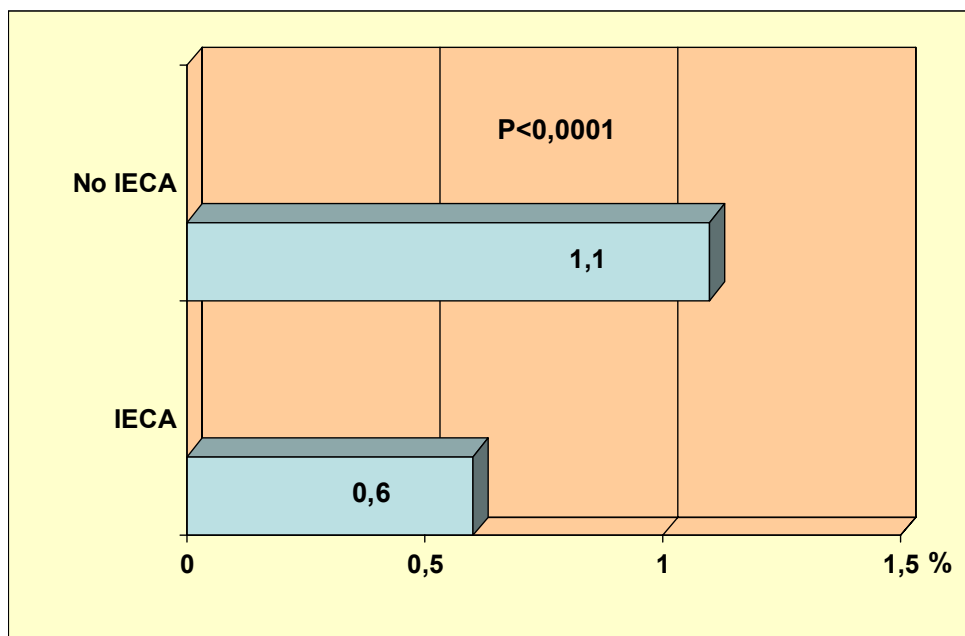
La frecuencia de desarrollo de HIC en pacientes tratados con  $\beta$ -bloqueantes es del 0,5%, en el resto de pacientes no tratados con  $\beta$ -bloqueo presentan una frecuencia de HIC del 1,2% ( $p < 0,0001$ ) **Grafico 51.**

**Grafico 51.** Frecuencias de HIC según la administración de  $\beta$ -bloqueantes.



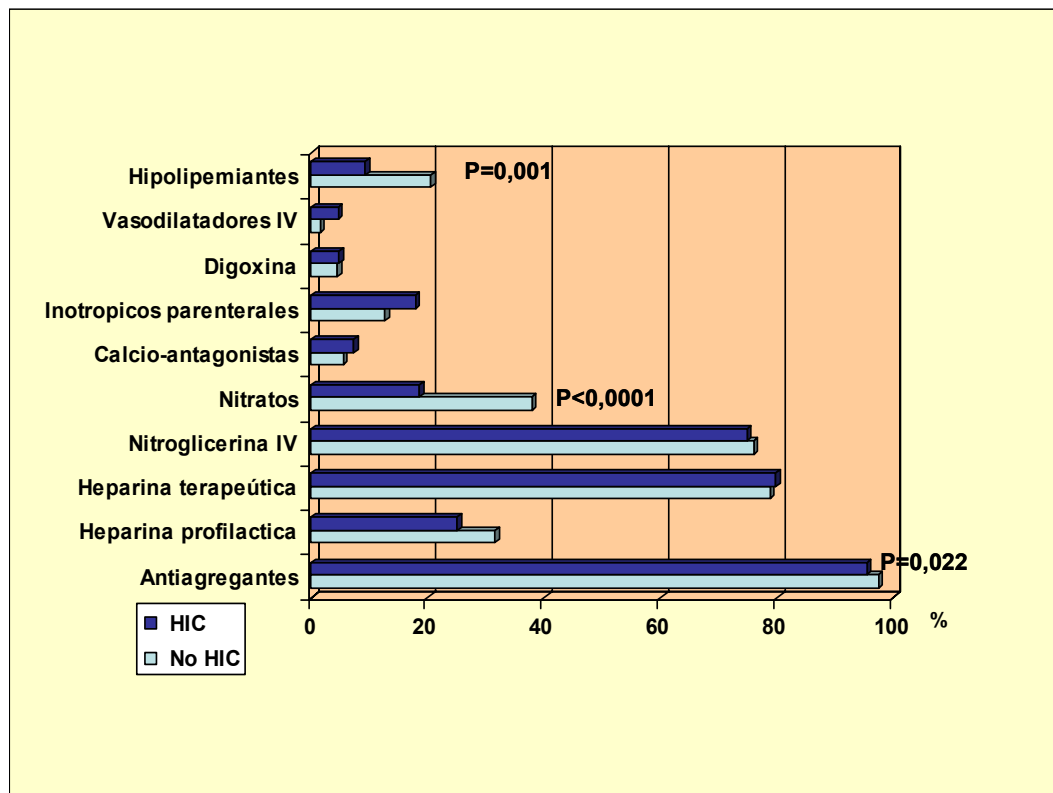
La presentación de HIC en los pacientes tratados con IECAS es del 0,6%, mientras que en los no tratados con estos fármacos la HIC alcanza el 1,1% ( $p < 0,0001$ ). **Grafico 52.**

**Grafico 52.** Presentación de HIC según el tratamiento con IECAs.



Las diferencias encontradas en el resto de fármacos no la consideramos con relevancia clínica. **Grafico 53.**

**Grafico 53. Fármacos empleados, sin diferencias estadísticas y/o sin interés clínico.**



### ESTADO AL ALTA

Los pacientes que desarrollaron HIC presentaron mayor mortalidad que los que no presentaron dicha complicación. **Tabla 42.**

**Tabla 42.** Diferencias de las causas de muertes en cada grupo.

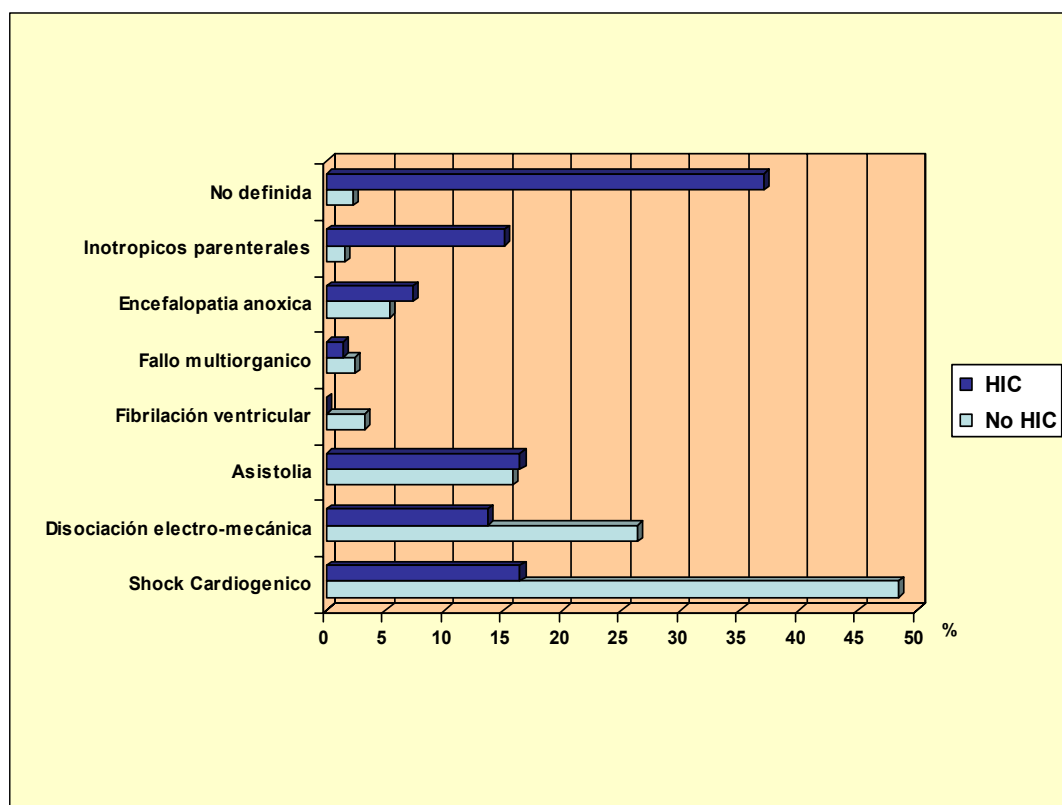
VARIABLES	NO HIC	HIC	OR crudas	P
	N=16960 (99,1%)	N=151 (0,9%)		
<i>Mortalidad</i>	1401 (8,3%)	73 (48,3%)	<b>10,368 (7,500-14,333)</b>	<b>P&lt;0,0001</b>

No encontramos diferencias en las causas de mortalidad entre el grupo que desarrolla HIC y el grupo que no presenta dicha complicación. **Tabla. 43 y grafico 54**

**Tabla 43.** Causas de mortalidad para cada grupo

VARIABLES	AUSENCIA DE HIC	HIC	P
	N=16960 (99,1%)	N=151 (0,9%)	
CAUSAS			
Shock cardiogénico	680 (48,5%)	12 (16,4%)	NS
Disociación electro-mecánica	369 (26,3%)	10 (13,7%)	NS
Asistolia	221 (15,8%)	112 (16,4%)	NS
Fibrilación ventricular	45 (3,2%)	0 (0,0%)	NS
Fallo multiorgánico	33 (2,4%)	1 (1,4%)	NS
Encefalopatía anóxica	21 (1,5%)	11 (15,1%)	NS
No definida	32 (2,3%)	27 (37,0%)	NS

**Grafico 54.** Causas de muertes para cada grupo, No existen diferencias significativas.



### 4.3.análisis multivariante

Al realizar el estudio multivariante, mediante regresión logística binaria, las variables que se mantienen asociadas al desarrollo de HIC en tratados con trombolíticos sistémicos .pacientes diagnosticados de IAM y, tras ser ajustada por las distintas variables independientes, son: la *edad* y la *hipertensión arterial* **Tabla 44.**

El *fumar tabaco* y la administración de  *$\beta$ -bloqueantes orales* e *IECA*, se asocia a una disminución del desarrollo de HIC, al realizar el estudio multivariante por regresión logística binaria, ajustadas por las distintas variables independientes **Tabla 44.**

**Tabla 44.** OR ajustadas para el desarrollo de HIC.

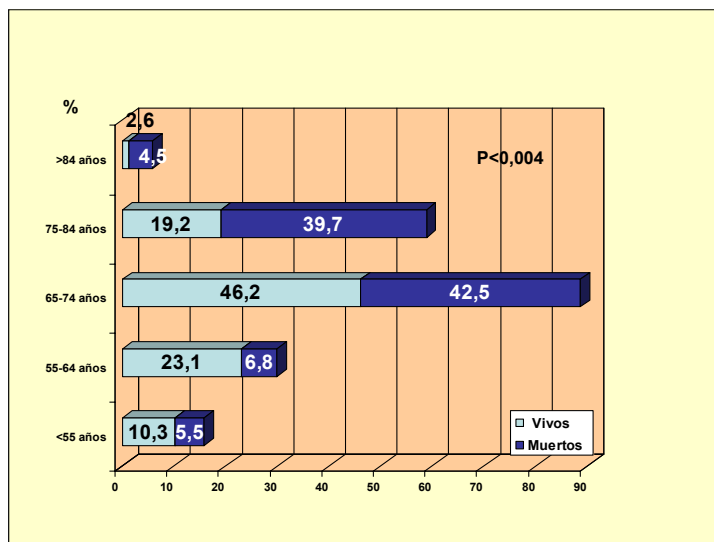
VARIABLES	p	OR Ajustadas	IC 95% para OR
<b><i>Hipertensión arterial</i></b>	0,000	4,900	2,758.....8,705
<b><i>EDAD</i></b>			
<55 años (referencia)	0,000	1	
55-64 años	0,023	2,253	1,117.....4,546
65-74 años	0,000	4,240	2,276.....7,901
74-84 años	0,000	4,450	2,319.....8,539
>84 años	0,042	2,997	1,039.....8,647
<b>Fumar tabaco</b>	0,038	0,684	0,478.....0,979
<b><math>\beta</math>-Bloqueantes orales</b>	0,000	0,488	0,337.....0,706
IECAs	0,000	0,480	0,340.....0,678

### 4.3. MORTALIDAD DEL GRUPO QUE DESARROLLA HEMORRAGIA INTRACRANEAL

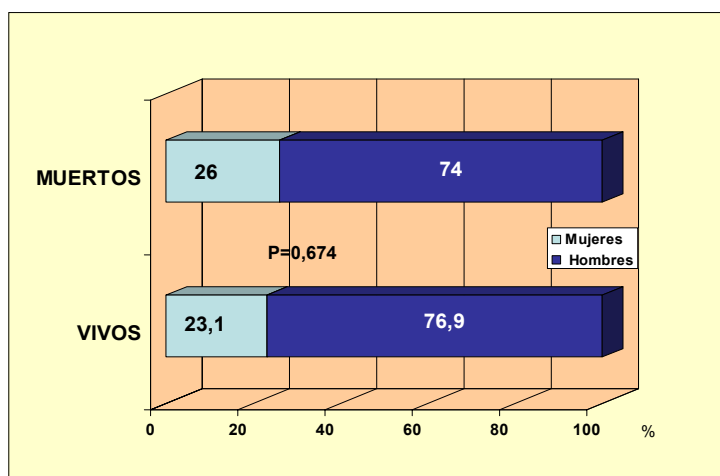
#### 4.3.a. Análisis univariante

De los pacientes tratados con trombolisis sistémica que desarrollan HIC, causan exitus 73 de ellos (48,3%). Los pacientes que causan exitus, presentan una edad media de  $72,56 \pm 9,32$ , son mujeres el 26,0% (**Grafico 55 y 56**) presentaron un APACHE II medio en las primeras 24 horas de  $21,28 \pm 18,14$  puntos. La mortalidad se relacionó con una mayor edad, menor estancia en UCI/UCC y menor score de eficacia de la trombolisis. **Tabla 45.**

**Grafico 55.** Distribución de edades en el grupo de “Vivos” y “muertos”.



**Grafico 56.** Distribución de sexo en anos grupos.





**Tabla 45.** Diferencias encontradas con respecto a las variables cuantitativas, entre los pacientes tratados con fibrinólisis sistémica, que mueren y los que son altas vivos.

VARIABLES	VIVOS	MUERTOS	OR	P
	N=78 (51,7%)	N=73 (48,3%)	CRUDA	
<i>Edad (años)</i>	66,86±9,39	72,56±9,32	1,072 (1,030-1,115)	<b>P&lt;0,0001</b>
APACHE II 1 <sup>as</sup> 24 horas	10,56±6,99	21,28±18,14	1,150 (1,035-1,279)	P=0,022
Killip-kimball máximo	1,35±0,75	1,88±1,25	1,679 (1,192-2,365)	P=0,002
<i>Días de estancia</i>	5,60±7,58	2,30 ±3,47		<b>P&lt;0,0001</b>
<i>Score eficacia de trombolisis</i>	1,91±1,33	1,12±1,28	0,635 (0,491-0,821)	<b>P&lt;0,0001</b>

#### FACTORES DE RIESGOS Y ANTECEDENTES CARDIOVASCULARES

Encontramos diferencias significativas para la hipertensión arterial entre el grupo de “Vivos” y “Muertos” (38,5% Vs.61,6%; P=0,006). Sin existir diferencias significativas para el resto de variables de factores de riesgos cardiovasculares y/o antecedentes cardiovasculares.

**Tabla 46.**

**Tabla 46.** Factores de riesgos y antecedentes cardiovasculares en ambos grupos.

VARIABLES	VIVOS	MUERTOS	OR	P
	N=78 (51,7%)	N=73 (48,3%)	crudas	
Fumadores	24 (30,8%)	16 (21,9%)		P=0,269
Exfumadores	22 (28,2%)	21(28,8%)		P=0,541
<b>Hipertensión arterial</b>	<b>30 (38,5%)</b>	<b>45 (61,6%)</b>	<b>2,571 (1,334-4,956)</b>	<b>P=0,006</b>
Hiperlipemia	20 (25,6%)	17 (23,3%)		P<0,850
Diabetes	14 (17,9%)	22 (30,1%)		P<0,088
Accidente cerebrovascular previo	5 (6,4%)	12 (7,9)		P=0,555
<i>Historia cardiovascular familiar</i>	5 (6,4%)	1 (1,4%)		P=0,211

**GRAVEDAD**

Se observó diferencias entre el máximo alcanzado en la clasificación de Killip-Kimball y mortalidad. **Tabla 47.**

**Tabla 47.** Diferencias observadas en la puntuación de Killip-Kimball, entre ambos grupos.

VARIABLES	VIVOS N=78 (51,7%)	MUERTOS N=73 (48,3%)	P
<b>Clasificación Killip-Kimball</b>			<b>P=0,003</b>
1	61 (78,2%)	45 (62,5%)	
2	9 (11,5%)	7 (9,7%)	
3	6 (7,7%)	4 (5,6%)	
4	2 (2,6%)	16 (22,2%)	

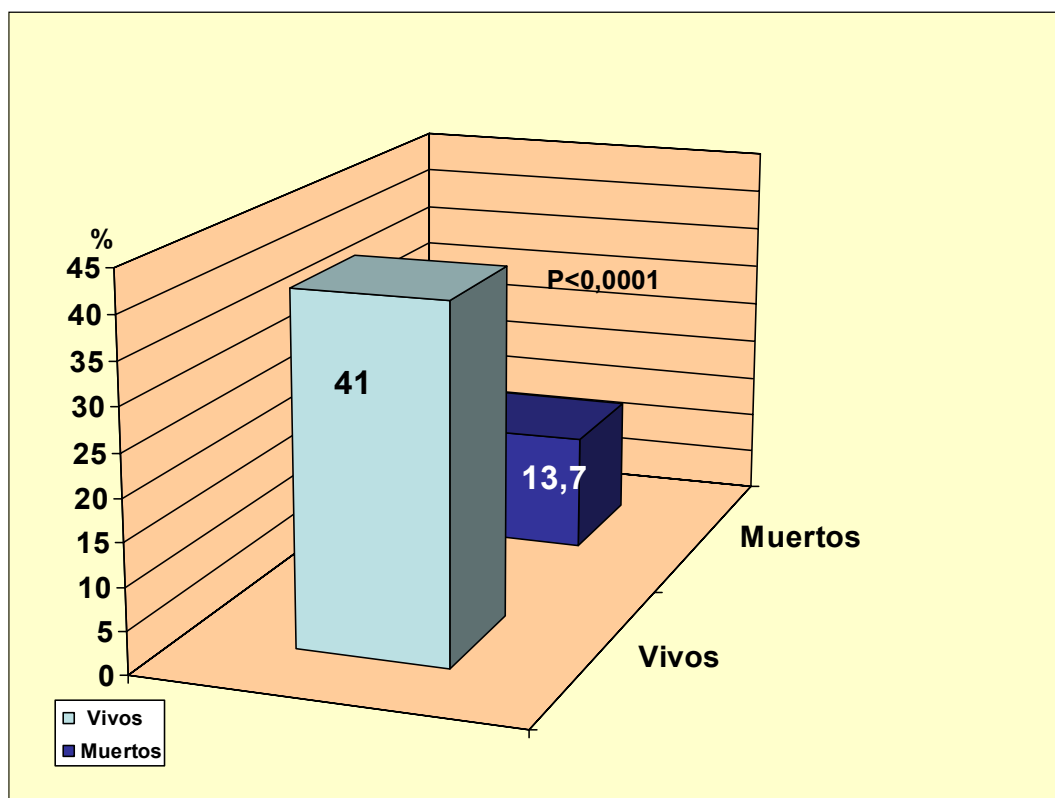
**MANEJO TERAPEUTICO**

Se Observó una relación entre, la mayor utilización de ventilación mecánica y menor terapia con  $\beta$ -bloqueantes orales e IECAs, y el desarrollo de muerte. **Tabla 48, Grafico 57-59.**

**Tabla 48.** Diferencias encontradas en el manejo terapéutico entre vivos y muertos.

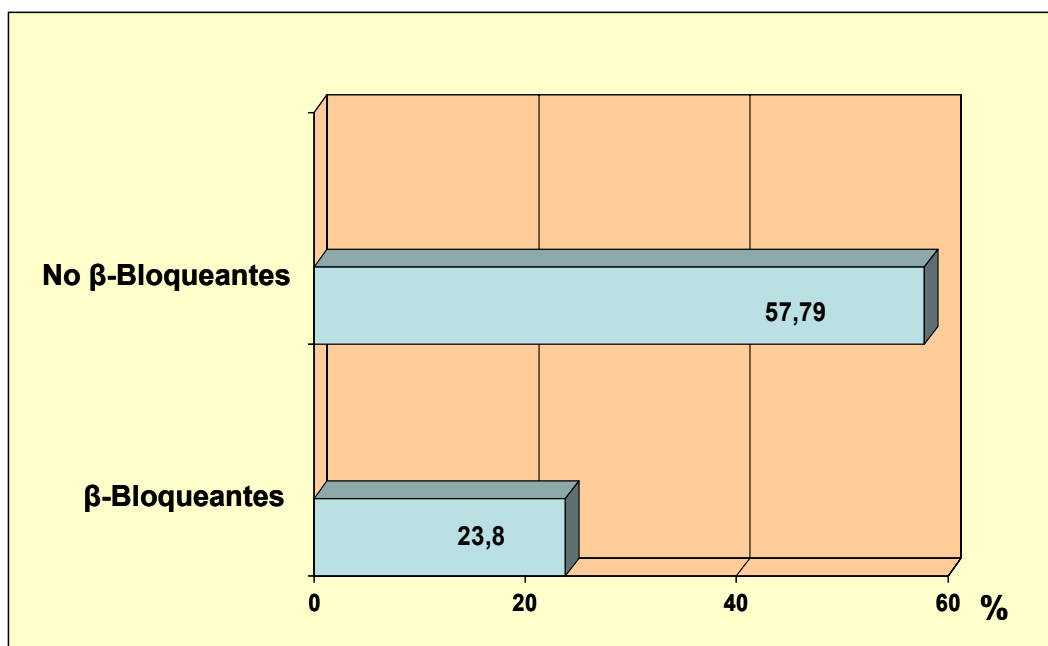
VARIABLES	VIVOS N=78 (51,7%)	MUERTOS N=73 (48,3%)	OR CRUDA	P
Antiagregantes	77 (98,7%)	67 (91,8%)		P=0,057
Heparina profiláctica	13 (28,3%)	8 (21,1%)		P=0,613
Heparina terapéutica	40 (87,0%)	27 (71,1%)		P=102
<i><math>\beta</math>-bloqueantes orales</i>	32 (41,0%)	10 (13,7%)	0,228 (0,102-0,511)	<b>P&lt;0,0001</b>
IECAs	34 (43,6%)	17 (23,3%)	0,393 (0,194-0,794)	<b>P&lt;0,010</b>
Hipolipemiantes	12 (15,4%)	2 (2,7%)	0,155 (0,33-0,719)	<b>P=0,010</b>
Ventilación mecánica	17 (21,8%)	35 (47,9%)	3,304 (1,630-6,701)	<b>P&lt;0,001</b>
Resucitación cardio-pulmonar	4 (5,1%)	13 (17,8%)		P=0,090

**Grafico 57.** Distribución de terapia con  $\beta$ -bloqueantes en vivos y muertos.

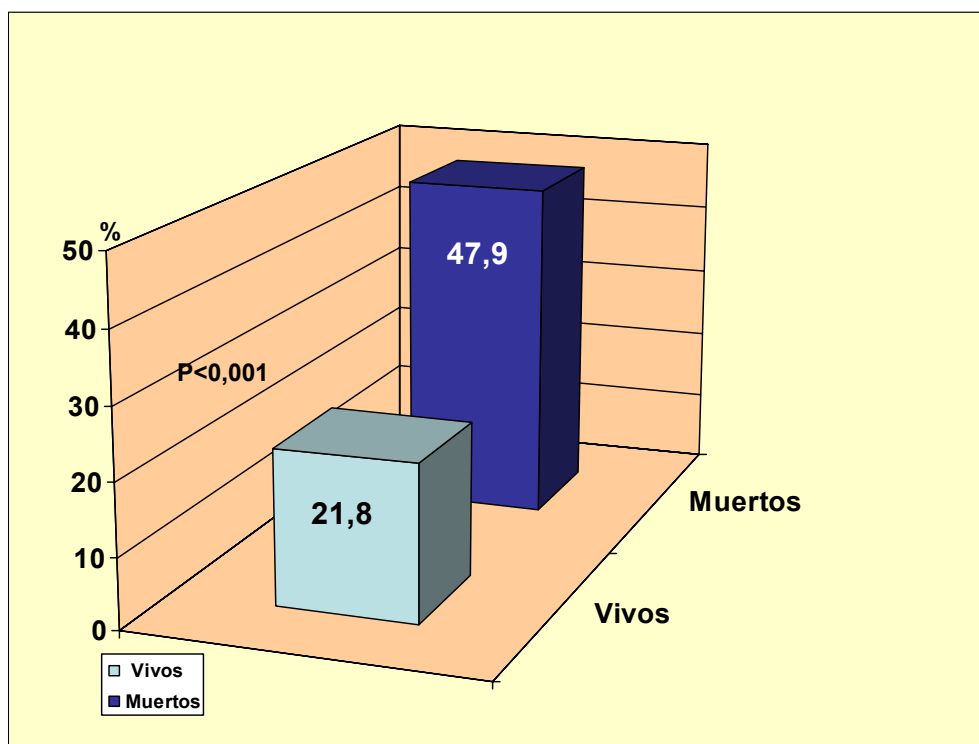


La mortalidad de los pacientes tratados con  $\beta$ -bloqueantes alcanzan el 23,80%, mientras los no tratados la mortalidad asciende a 57,79%. **Grafico 58**

**Grafico 58.** Frecuencias de mortalidad según el empleo de  $\beta$ -bloqueantes.

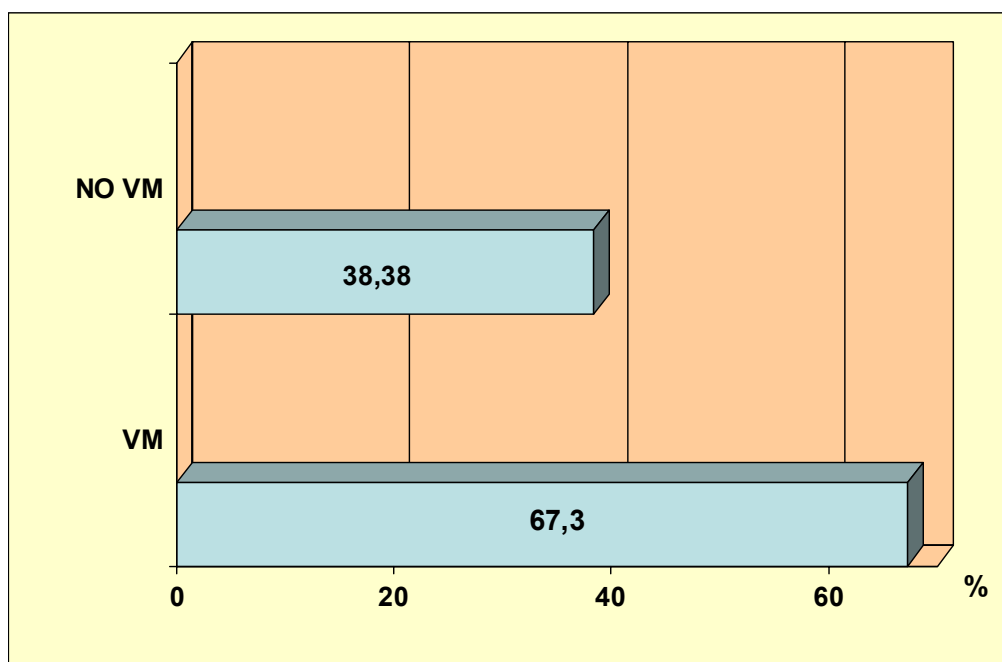


**Grafico 59.** Manejo con ventilación mecánica en el grupo de “vivos” y “muertos”.



La frecuencia de mortalidad en los tratados con ventilación mecánica es del 67,30%, sin embargo los pacientes manejados sin ventilación mecánica presentan una mortalidad del 38,38%. **Grafico 60.**

**Grafico 60.** Mortalidad según la necesidad de ventilación mecánica.

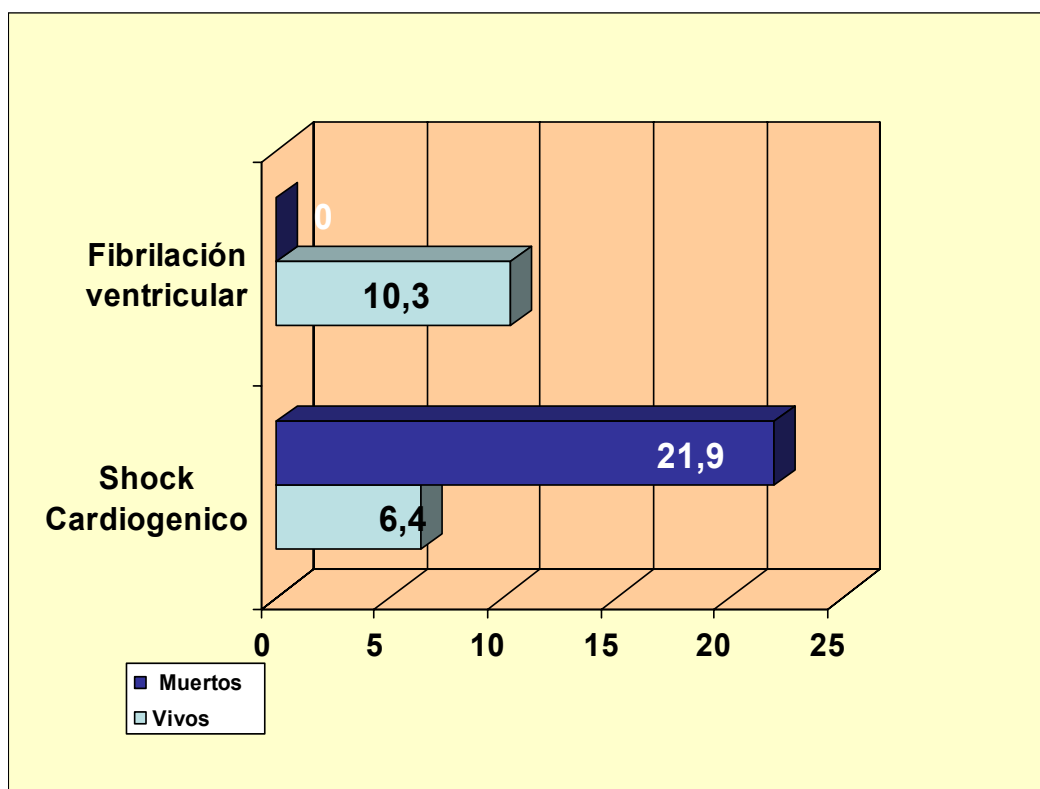


La presentación de shock cardiogénico y fibrilación ventricular, tanto primaria como secundaria, es más frecuente en el grupo que desarrolla mortalidad. **Tabla 49** y **Grafico 61**

**Tabla 49.** Complicaciones presentadas en ambos grupos.

VARIABLES	VIVOS	MUERTOS	P
	N=78 (51,7%)	N=73 (48,3%)	
Shock cardiogenico	5 (6,4%)	16 (21,9%)	P=0,009
<b>Fibrilación ventricular</b>	8 (10,3%)	0 (0,0%)	P=0,007

**Grafico 61.** Distribución de Shock cardiogenico y fibrilación ventricular entre vivos y muertos.



**4.3.b. Análisis multivariante**

Las variables que se mantienen asociadas al desarrollo de mortalidad, en pacientes diagnosticados de IAM tratados con fibrinolíticos que presentan HIC, tras la realización del estudio multivariante por regresión logística binaria, ajustando por las distintas variables independientes, son: La *edad*, *hipertensión* como factor de riesgo cardiovascular, necesidad de *ventilación mecánica* y presentación de *parada cardio-respiratoria*. **Tabla 50.**

La administración de *β-bloqueantes orales* y el empleo de *IECAs* se asoció a una reducción en la mortalidad en los pacientes que desarrollaron HIC tras el tratamiento trombolítico por IAM. **Tabla 50.**

**Tabla 50.** OR ajustadas de las variables asociadas al desarrollo de mortalidad.

VARIABLES	p	OR Ajustadas	IC 95% para OR
<i>Edad</i>	0,001	1,086	1,033.....1,143
<i>Hipertensión arterial</i>	0,015	2,773	1,216.....6,324
<i>Parada cardio-respiratoria</i>	0,030	12,258	1,268.....118,523
<i>Ventilación mecánica</i>	0,003	4,324	1,665.....11,230
<i>β-Bloqueantes orales</i>	0,049	0,369	0,136.....0,997
<i>IECAs</i>	0,029	0,367	0,149.....0,902

# CAPITULO V: DISCUSIÓN

### 5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

El Registro ARIAM desde su creación en Marzo de 1994, recoge un importante número de pacientes de todas las edades afectos de IAM, procedentes de hospitales de la red pública y privada de la mayoría de Comunidades Autónomas españolas. Mantiene en la actualidad como objetivos primarios:

- Administrar tratamiento trombolítico al mayor número de pacientes posibles, como mínimo al 60% de los pacientes con IAM.
- Reducir el retraso intrahospitalario de la aplicación del tratamiento trombolítico.
- Conseguir un índice de trombolisis en la primera hora del 10% y en las dos primeras horas del 50%.

La disposición de un registro básico de cardiopatía isquémica aguda común para todos los centros participantes, que constituyen una base de datos potente para la realización de estudios posteriores y diseñar un sistema común de evaluación del nivel de la calidad asistencial que se ofrece en nuestros centros al paciente isquémico agudo, son considerados como objetivos secundarios del proyecto.

La viabilidad del proyecto se muestra por la continuidad de la mayoría de centros que lo iniciaron, y la adhesión de otros muchos. El ARIAM es un registro prolongado en el tiempo, que se apoya en una base de datos compartida, siendo al mismo tiempo un registro dinámico, lo que ha permitido modificar la base de datos enriqueciéndola a lo largo del tiempo y adaptarse a los cambios y necesidades. Este registro ha superado satisfactoriamente una auditoría (de la agencia de calidad de la consejería de salud) de la Junta de Andalucía, mostrando un reconocimiento gubernamental de la calidad del mismo.

El proyecto ARIAM además de contribuir a la mejora de la calidad, permitiendo el estudio de los distintos tiempos de retrasos que existen en nuestros pacientes hasta que reciben tratamiento trombolítico o su asistencia y el porcentaje de paciente que reciben dicho tratamiento<sup>(262-275)</sup>, ha contribuido de forma activa, mostrándose como una herramienta útil en la elaboración del “Proceso asistencial del dolor torácico” por la consejería de salud de la Junta de Andalucía. Este registro permite analizar otros factores o cuestiones que han surgido a posteriori o surgirán en un futuro, no limitándose a los objetivos que justificaron su creación. Así han sido publicados resultados sobre la mortalidad en las UCIs de pacientes con IAM<sup>(265)</sup>, se



han realizados análisis sobre los trombolíticos utilizados, sus motivos de exclusión y sus complicaciones<sup>(278)</sup>, se han analizados las actuaciones en áreas como Urgencias, UCI y Extrahospitalarias<sup>(267,268,273)</sup>. Ha permitido la evaluación de los factores pronósticos, curso clínico del IAM y sus complicaciones<sup>(261,262,272)</sup>.

Durante el tiempo del estudio se registraron 58.978 pacientes, de ellos se diagnostican de IAM 35.545 se trataron con trombolíticos 17.398 de ellos fueron excluidos, por desconocerse la presencia o no de HIC, 287 pacientes. 17.111 pacientes constituye la población seleccionada para nuestro estudio. Población de tal cuantía es solo comparable con registros internacionales como el FASTRAK<sup>(248)</sup> realizado en 111 hospitales canadienses recogiendo entre 1998 y 2000, 12.734 casos de IAM tratados con fibrinolíticos. El registro Israelí “SPRINT”<sup>(252)</sup> que comprende dos periodos de estudio, uno de 1981-1983 y otro de 1991-1994, cuenta con de 7.717 pacientes registrados (5839 en la primera cohorte y 1940 en la segunda). El registro estadounidense NRMI, desde su inicio en 1990 hasta mayo del 2004 cuenta con 1,97 millones de casos de IAM, procedente de 16.000 hospitales participantes<sup>(279)</sup> A nivel europeo el proyecto alemán, “los 60 minutos del IAM”, realizado entre 1992-1994, incluye 14.980 casos de IAM<sup>(280)</sup>. El registro poblacional internacional MONICA registró 79.669 casos de SCA entre 1985-1990<sup>(6)</sup>. **Tabla 51.**

**Tabla 51.** Población en ARIAM y registros internacionales.

	ARIAM	NRMI	SPRINT	MONICA	"The 60 minutes myocardial infarction project"	FASTRAK
PERIODO	1996-2003	1990-2004	1981-1983 1990-1994	1985-1990	1992-1994	1998-2000
POBLACIÓN	<b>58.978</b>	<b>1,9 MILLONES</b>	<b>6.000</b>	<b>79.669</b>	<b>14.980</b>	<b>12.734</b>

En España actualmente no existe ningún registro de cardiopatía isquémica recoge un número tan elevado de pacientes, así en el PRIMVAC<sup>(15)</sup> cuenta con 2.377 casos de SCA entre 1994-1995 y en el IBERICA<sup>(9)</sup> se recogen 4041 casos de cardiopatía isquémica durante el año 1997. **Tabla 52.**

**Tabla 52.** Población de registro ARIAM y registros nacionales.

	ARIAM	IBERICA	PRIMVAC
PERIODO	1996-2003	1997	1994-1995
POBLACIÓN	<b>58.978</b>	<b>4.041</b>	<b>2.377</b>

Los ensayos clínicos constituyen la mejor forma de evaluar la eficacia de nuevas estrategias terapéuticas. Estos suelen realizarse en “condiciones ideales”, para ello realiza una selección de la población según los objetivos planteados. Los resultados obtenidos son extrapolados a la población global, sin tenerse en cuenta las subpoblaciones que han sido excluidas del ensayo clínico. Por tanto los ensayos clínicos no reflejan la realidad de la práctica clínica habitual, sino que relatan una situación ideal. Estos ensayos clínicos diseñados para la valoración del impacto del tratamiento trombolítico presentan un tamaño poblacional (seleccionada) similar al tamaño de la población incluida en nuestro estudio, 17.111 Pacientes no seleccionados con IAM tratados con trombolisis, que se conoce si desarrolla o no HIC. Así el GISSI-I<sup>(35)</sup> recogió 11.806 pacientes afectados de IAM con menos de 12 horas de evolución. En el ISSI-2<sup>(36)</sup> se incluyeron a 17.187 pacientes con IAM en las 24 horas de evolución. En el ensayo GISSI-2<sup>(224)</sup> se seleccionaron 12.490 pacientes con IAM de menos de 6 horas de evolución. 41.021 pacientes afectados de IAM de menos de 6 horas de evolución fueron incluidos en el ensayo GUSTO<sup>(89)</sup>. Más recientemente en el ASSENT<sup>(227)</sup> se incluyeron 3.235 pacientes. En el GUSTO V<sup>(106)</sup> la población asciende a 16.588 casos de IAM en las primeras 6 horas de evolución, mientras que la población del ASSENT-3<sup>(107)</sup> alcanzó los 6.095 pacientes afectados de IAM de menos de 6 horas de evolución.

La práctica clínica habitual y real queda mejor reflejada en los registros clínicos, que pese a sus limitaciones y debilidades, nos dan una visión más veraz de la práctica clínica y en especial sobre patrones epidemiológicos, manejo clínico y evolución temporal<sup>(7,249,281)</sup>. En nuestro estudio se incluyen a todos los pacientes, de cualquier edad, que han sido sometidos a tratamiento trombolítico, sin realizar ningún tipo de selección, ejemplo de ello es la similitud encontrada en características epidemiológicas entre los pacientes incluidos y los 287 pacientes que se excluyeron por no tener constancia del desarrollo o no de HIC. **Tabla 53.**

**Tabla 53.** Características epidemiológicas de los pacientes incluidos y excluidos del estudio.

	Pacientes incluidos	Pacientes no incluidos
Número	17111	287
Mujeres	21,3%	23,3%
Edad (años)	63,58±12,52	63,45±13,83
Estancia en UCI/UCC (días)	3,82±7,11	3,72±8,81
APACHE	9,74±8,95	9,44±11,65
Killip-Kimball clase I	75,1%	76,3%
Hipertensión arterial	43,2%	44,88%
Fumadores	41,4%	44,5%
Mortalidad global en UCI/UCC	8,6%	8,7%

#### Características demográficas de la población:

La edad media de nuestra población fue de 63,58±12,52, similar a las medias de edades que se recogen otros registros tanto nacionales como internacionales. **Tabla 54.**

Los pacientes mayores de 75 años en el FASTRAK-II<sup>(248)</sup> representan el 20,3% del total, similar a nuestra población que alcanza el 20,8%. Un dato a tener en cuenta es la existencia de registros en los que se limitan la edad, como es el caso del MONICA<sup>(6)</sup> cuyo límite para la inclusión está en los 64 años o el IBERICA<sup>(9)</sup> que incluye de 25 a 74 años. La representación de mayores de 75 años en los ensayos clínicos GUSTO-III<sup>(91)</sup> y GUSTO-V<sup>(106)</sup> es del 13,5%, parecido en el ASSENT-3<sup>(107)</sup> con una frecuencia de 12,6%. **Tabla 54.** Hecho a destacar por ser este grupo de edad susceptible de presentar mayor morbi-mortalidad. Además la edad se muestra predictor independiente para la mortalidad y para la administración de agentes trombolíticos<sup>(268,269)</sup> en la patología isquémica así como mayor número de complicaciones secundarias al tratamiento trombolítico, presentado mayor riesgo de desarrollo de HIC. Lo que supondría un aumento de la mortalidad, morbilidad y complicaciones terapéuticas en la población global. En la distribución por sexo se observa un evidente predominio masculino con 13.462 (78,7%) hombres frente a 3.649 (21,3%) mujeres. Este predominio masculino se encuentra igualmente en ensayos clínicos y registros. **(Tabla.54)** Dato de interés debido al peor pronóstico que se ha documentado en pacientes de

sexo femenino, debido a presentar una mayor comorbilidad incrementándose si se asocia a mayor edad<sup>(282-283)</sup>.

**Tabla 53** Frecuencias de edades y sexo en registros internacionales y ensayos clínicos.

	"Nuestro Estudio"	NRMI-1,2,3	SPRINT	FASTRAK-II	ASSENT-2	ASSENT-3	GUSTO III	GUSTO-V
Edad media	<b>63,58</b>	65,3-68 años	68,4%	63 años	61 años	61 años	63 años	61 años
>75 años	<b>20,8%</b>			20,3%	25%	12,6%	13,5%	13,5%
Mujeres	<b>31,3%</b>	35,3%-39,3%	26%	28,9%	23,1%	23,5%	27,4%	24,6%

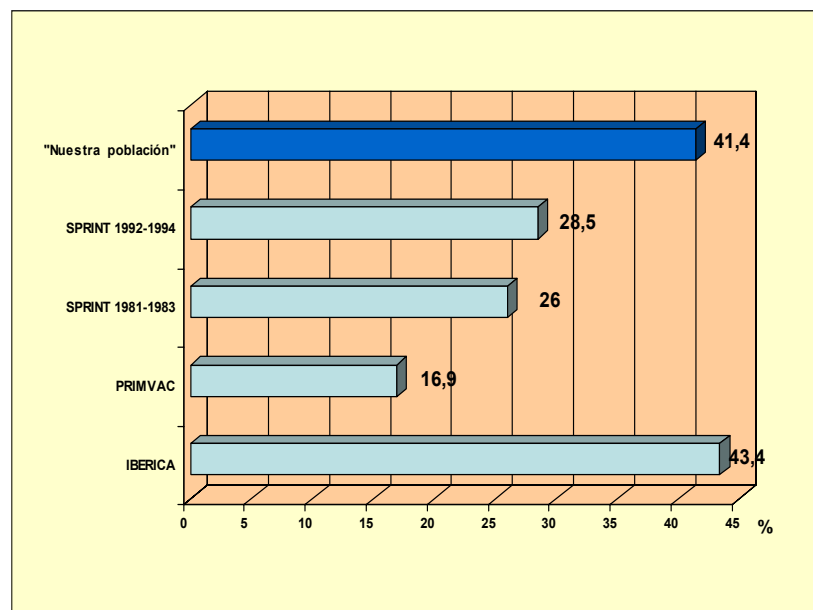
Factores de riesgos cardiovasculares:

La **Diabetes Mellitus (DM)** está presente en el 24,8% de nuestra población, similar a los datos aportados por otros registros como el NRMI 2-3<sup>(12)</sup> en el que se objetiva un 25,1% en el año 1994 y un 28,9% en el año 1999(p<0,0001), en el SPRINT<sup>(252)</sup> se observa un 23% en mujeres entre 19981-1983 y un 18% en hombres, mientras que en los años 1992-1994 estas cifras ascienden a 35% en mujeres y 24% en hombre. Igualmente los registros nacionales se encuentran cifras de 39,9%-27,3% en el IBERICA<sup>(9)</sup>, 27,9% en el PRIMVAC<sup>(15)</sup> y 24,2% en el PRIAMHO<sup>(13)</sup>. Mientras que se observa una diferencia en la prevalencia de DM encontrada en los ensayos clínicos clásicos como el ISSI-2<sup>(36)</sup>, GISSI<sup>(35)</sup> y el GUSTO<sup>(89)</sup>, en los cuales la DM está presente en el 15% de los incluidos. Esta diferencia en la prevalencia podría ser debida a la selección realizada a la población de estudio, mediante la cual se excluyen grupos de edades avanzadas, donde la DM presenta una mayor prevalencia. No obstante el envejecimiento de la población y el estilo de vida actual conllevan un incremento de la DM en la población general. Aproximadamente un 70% de la población diabética fallecerá por cardiopatía isquémica, pese al efecto beneficioso de los tratamientos trombolíticos e invasivos (angioplastias) se encuentra peor pronóstico en estos pacientes que en la población general<sup>(284)</sup>.

El hábito de fumar **tabaco** es un conocido factor de riesgo para el desarrollo de las enfermedades coronarias, siendo un factor de riesgo independiente para la aterosclerosis coronaria el IAM y la muerte súbita.<sup>(285-287)</sup> En nuestra población el 41,4% de los pacientes

son fumadores en el momento del evento, mientras que fueron “exfumadores” un 20,1% de ellos. Es una cifra similar a la encontrada en el estudio nacional IBERICA<sup>(9)</sup> donde se registra un 43,4%, mientras que en estudio PRIMVAC<sup>(15)</sup> diseñado para definir diferencias demográficas, clínicas y pronósticas de las distintas áreas geográficas del territorio nacional se encuentra un porcentaje de fumadores del 16,9%, menores incluso a la frecuencia de fumadores encontrados en los registros internacionales, como el registro Israelí SPRINT<sup>(252)</sup>, en el que se recogen entre un 26% y 28,5% (dos fases). Es asimismo admitido un mejor pronóstico en los pacientes fumadores que padecen de IAM, conociéndose este fenómeno como “efecto paradójico del tabaco”<sup>(288-290)</sup>, si bien se ha interpretado que es debido a la menor edad encontrada en estos pacientes lo que produciría la mejoría pronóstica. Debemos considerar las últimas hipótesis que presupone un efecto “beneficioso” propio del tabaco, debido a una enfermedad coronaria y vascular de etiopatogenia y fisiopatología distinta a la enfermedad coronaria no relacionada con el tabaco. Es decir la “placa es diferente”<sup>(290-292)</sup> a los pacientes “no fumadores”. **Grafico 62.**

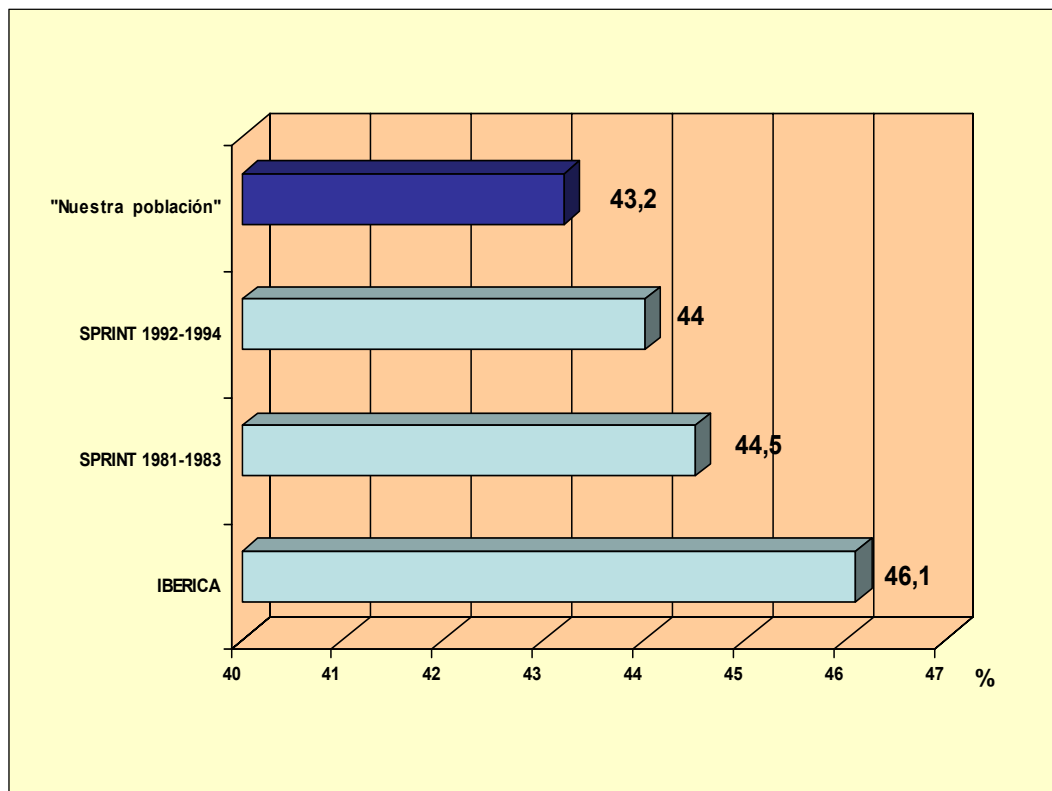
**Grafico 62.** Diferencias de fumadores entre los registros clínicos y “nuestra población.”.



Los niveles elevados de presión arterial se correlacionan con un elevado riesgo de infarto de miocardio por hipertrofia ventricular y aumento de la ateromatosis<sup>(293)</sup> Se registran como pacientes **hipertensos** un 43,2%, constituyéndose en el factor de riesgo más prevalente de nuestra población, seguido por la hipercolesterolemia. La cifra de HTA es similar a los registros internacionales, en el SPRINT<sup>(252)</sup> se recogieron un 44,5% y un 44% de

pacientes hipertensos, encontrando también similitud con registros nacionales como el IBERICA<sup>(9)</sup> en el cual los hipertensos representan un 46,1% del total. **Grafico 63.**

**Grafico 63.** Presentación de HTA en los registros clínicos y “nuestra población”



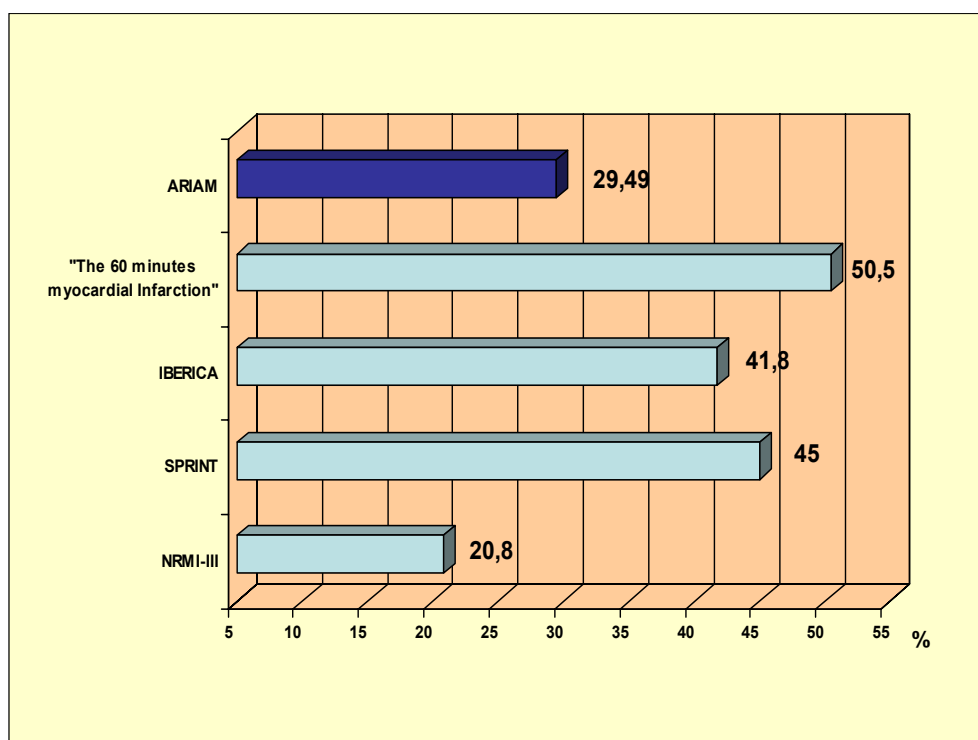
Las cifras séricas de colesterol total ha sido considerado desde el estudio Framingham<sup>(294)</sup> un factor de riesgo clásico para el desarrollo de cardiopatía isquémica, demostrándose en estudio observacionales, como una reducción en las cifras de colesterol disminuye la mortalidad y el riesgo de desarrollar patología coronaria<sup>(295)</sup> En el presente estudio la **hipercolesterolemia** se encuentra en un 41,4% de los casos, representando el segundo factor de riesgo cardiovascular más frecuente. Este dato es muy superior a los recogidos en otros registros como el RISCO<sup>(257)</sup> 28,7%(en el año 1995), el PRIMVAC<sup>(15)</sup> presenta un 27,3% y el PRIAMHO<sup>(254)</sup> con un 28,6%. En estudios como el SPRINT<sup>(252)</sup> o el IBERICA<sup>(9)</sup> no se recoge la hipercolesterolemia. Se observa un incremento importante del porcentaje de pacientes hipercolesterolémicos, así en el NRMI 2-3<sup>(12)</sup> se evidencia una diferencia del 28,7% en el año 1994 a un 31,3% en 1999 ( $p < 0,0001$ ). Igualmente en el registro RISCO<sup>(257)</sup> se pasa de un porcentaje de 28,7% en el año 1995 a un 36,3% en el 1999 ( $p < 0,001$ ). Este incremento puede ser debido a una tendencia a elevarse la prevalencia de la hipercolesterolemia en la población general debido a los hábitos dietéticos y estilo de vida.

Este efecto de incremento puede justificar la diferencia encontrada en “nuestra población”, ya que son datos más actuales a los otros registros.

Manejo del grupo de pacientes:

Los 17111 pacientes que forman nuestro grupo estudio han sido tratados con **trombolíticos sistémico**. En el total de pacientes recogidos en el ARIAM en el periodo de estudio (58.978), 35.545 de ellos fueron diagnosticado de IAM y de ellos se realizó trombolisis sistémica a 17.398, lo que representa un 29,49% del total de pacientes recogidos en el registro ARIAM y un 48,94% de los pacientes de este registro diagnosticados de IAM. La situación en la instauración de tratamiento trombolítico es similar a los registros clínicos de nuestro medio, tanto nacionales como europeos. Así en el registro alemán se realiza en el 50,5% en el SPRINT<sup>(252)</sup> un 45% y en el IBERICA<sup>(9)</sup> fueron trombolizados por vía sistémica el 41,8% de los pacientes. Se encuentran mayores diferencias con el registro Estadounidense NRMI en el que se observa una disminución de trombolisis del 34,3% a un 20,8%(NRMI-III)<sup>(12)</sup>, debido a una aumento progresivo de angioplastia primaria de un 2,4% a un 7,3%, mientras que las cifras de angioplastias primarias en el registro ARIAM alcanza los 1392 casos, representando en 2,36% del total. **Grafico 64.**

**Grafico 64.** Porcentajes de tratamiento trombolítico en los registros clínicos.



La antiagregación con **ácido acetilsalicílico (AAS)** se realizó en el 97,4% (16.661) de los pacientes. Estas cifras son más elevadas que las encontradas en otros registros nacionales como en el IBERICA<sup>(9)</sup> o el PRIMVAC<sup>(15)</sup> Que se utilizaron en el 91,5% y en el 87%, y a registros europeos como el alemán en el que se utilizaron AAS en un 80,5% o el SPRINT<sup>(252)</sup> que se utilizaron en el 76%. Es Conocido ampliamente el beneficio de la utilización de este fármaco. Demostrando, la “Antiplatelet Trialist Collaboration” disminución de la mortalidad en un 12%, reducción de incidencias de reinfartos en un 31% y una reducción de Accidente cerebrovascular en un 42%<sup>(296)</sup> Por tanto las diferencias encontradas en la utilización de este fármaco en los distintos registros podrían crear diferencias pronosticas entre ellos.

Se realizó terapia anticoagulante con **heparinas** asociada a fármacos trombolíticos en el 78,8% (6.822) de los casos. La frecuencia de utilización de heparinas en el registro PRIMVAC<sup>(15)</sup> fue una cifra inferior, aproximadamente el 52,8% de los casos. En los ensayos clínicos clásicos la heparinización asociada a trombolíticos es muy heterogénea. Así en el GISSI<sup>(35)</sup>, ISIS-2<sup>(36)</sup>, y el EMERAS<sup>(86)</sup> no se asocian heparina de forma rutinaria, mientras que en el ISAM<sup>(82)</sup>, ASSET<sup>(84)</sup>, USIM<sup>(85)</sup> se diseñan con la utilización de heparinas a distintas dosis y duración entre ellas, en el ensayo LATE<sup>(87)</sup> se utiliza en el 64% de los incluidos y en el ISIS-3<sup>(80)</sup> se aplica heparina subcutánea a dosis de 12.500U durante 7 días al 50% de los incluidos. Las diferencias en la utilización, dosis, duración y controles realizadas podrían crear diferencias en las frecuencias de aparición de complicaciones hemorrágicas, además de influenciar el beneficio terapéutico de la trombolisis.

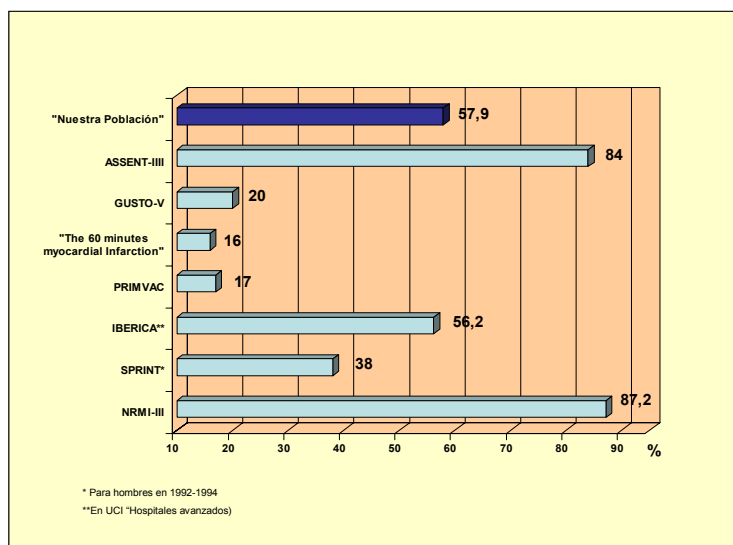
La administración de  **$\beta$ -bloqueantes** en la fase aguda del IAM, ha demostrado una disminución de la mortalidad del 20%, siendo el beneficio mayor en pacientes con infartos extensos, de localización anterior, y los que presentan arritmias ventriculares. Estos fármacos actúan disminuyendo el consumo de oxígeno miocárdico al disminuir la frecuencia cardiaca la presión arterial y la contractibilidad. Su utilización precoz podría reducir la extensión del infarto. El beneficio de su administración precoz en el IAMSTE ha sido demostrado desde la “era prefibrinolítica”, mediante el metanálisis diseñado por Yusuf et al<sup>(297)</sup> el cual engloba un total de 24.000 pacientes a los que se administraban  $\beta$ -bloqueantes en fase aguda del IAMST, revela una disminución de la mortalidad a los 7 días del 4,3% a 3,7%, resultando 6 vidas salvadas por cada 1000 tratados. Además su utilidad en la prevención secundaria está establecido, confirmándose su beneficio en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo postinfarto.<sup>(298,299)</sup> La administración de  $\beta$ -bloqueantes se incluye en la guía del manejo de IAMSET europea del 2003 con una recomendación IIb y nivel de evidencia A. Igualmente en las pautas del manejo del IAMSTE elaborados por ACC/AHA en 2004 la administración



de  $\beta$ -bloqueantes en las primeras 24 horas del evento isquémico, se recomienda como clase I con nivel de evidencia A<sup>(162)</sup>. En el presente estudio se instauró tratamiento intravenoso con  $\beta$ -bloqueantes a 13% y vía oral a un 48,9%. Se observa cierta resistencia en su utilización, a pesar del claro efecto beneficioso como se objetiva en los diferentes registros: En el IBERICA<sup>(9)</sup> se recogen en un 24% en las UCI de hospitales “básicos” a un 56,2% en UCI de Hospitales “avanzados”, PRIMVAC<sup>(15)</sup>: 17% NRMI<sup>(12)</sup>: 36,6 (vía oral) Y 49,6% (vía intravenosa) de los 298.486 pacientes que recibieron trombolíticos. En el SPRINT<sup>(252)</sup> entre los años 1992-1994 se emplearon  $\beta$ -bloqueantes en el 38% de los hombres y en el 33% de las mujeres, presentando un ascenso significativo su utilización con respecto a los años 1981-1983, cuyas cifras se situaban en el 17% en hombres y en el 19% de las mujeres ( $p > 0,0001$ ). En el registro alemán “The 60 minutes Myocardial infarction project”<sup>(280)</sup> el  $\beta$ -bloqueo se realizó en el 16%.

En los ensayos clínicos más contemporáneos se ha aumentado la utilización de estos fármacos. Encontramos, en el GUSTO-V<sup>(106)</sup> cifras de empleo de  $\beta$ -bloqueantes en aproximadamente un 20% en cada uno de los grupos de estudio, mientras que en el ASSENT-III<sup>(107)</sup> alcanzan los 84% en cada uno de los grupos. **Grafico 65.**

**Grafico 65.** Empleo de  $\beta$ -bloqueantes en registros, ensayos clínicos y “nuestra población” de estudio

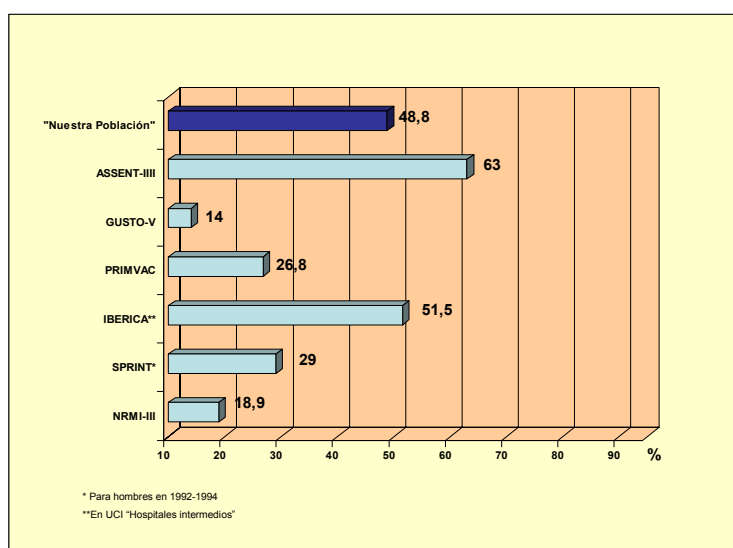


Los **inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)** se utilizaron en el 48,8% de nuestros pacientes, estas cifras son similares a las encontradas en los registros más contemporáneos como el IBERICA<sup>(9)</sup> con una utilización de IECA del 51,5% en “hospitales intermedios”. Mientras que otros registros las cifras de utilización de IECAS fueron inferiores como en el NRMI<sup>(12)</sup> con una utilización del 18,9% de los casos en

las primeras 24 horas de ingreso, el PRIMVAC<sup>(15)</sup> y el SPRINT<sup>(252)</sup> con un 26,8% y un 29% respectivamente. En los ensayos clínicos más actuales se observa una utilización del 13%-14% en el GUSTO-V<sup>(106)</sup> y del 60%-63% en el ASSENT-III<sup>(107)</sup>.

Mediante distintos ensayos clínicos se demuestra un aumento de supervivencia al utilizar IECAS de forma precoz en pacientes no seleccionado. Este beneficio tendría como mecanismo la prevención de la extensión de la isquemia, reducción de la activación neurohormonal, un incremento del flujo coronario y su implicación en los fenómenos de remodelación miocárdica<sup>(300)</sup>. La administración oral de estos fármacos en pacientes con IAMSTE que no presenten contraindicaciones es recomendación tipo I con nivel de evidencia A por la ACC/AHA. Mientras que la ESC realiza recomendación tipo IIa la administración de IECA los pacientes que no presenten contraindicación desde el primer día y otorga recomendación tipo I en los alto riesgo, con nivel de evidencia A Sin embargo la utilización de IECA pese al aumento que ha presentado en los últimos años no es aplicado a la mayoría de los pacientes hospitalizados con IAM, como se concluye en un estudio realizado sobre 202.438 casos de IAM recogidos del NRMI-2 entre 1994-1996, en el solo se utiliza estos fármacos, dentro de las primeras 24 horas del ingreso, en el 17,3%. Se identifica como predictor independiente para el uso de IECA la localización anterior del IAM, Killip-Kimball 2 ó 3, IAM previo, historia previa de insuficiencia cardiaca congestiva y diabetes mellitas. Mostrándose una tendencia a prescribir estos agentes en pacientes más añosos (70,9 VS 67,2 años)<sup>(301)</sup>. **Gráfico 66.**

**Gráfico 66.** Utilización de IECA en registros, ensayos clínicos y “nuestra población”.



El efecto beneficiosos de los **hipolipemiantes** es demostrado mediante el Scandinavian Simvastatina survival study, el cual randomizó a 4.444 pacientes con angina o IAM y elevación de LDL colesterol, administrando simvastatina o placebo. Durante de 5,4 años de seguimiento se produjo una reducción en la mortalidad de un 30% y una disminución en la incidencia de eventos isquémicos en un 42%<sup>(302)</sup>. Igualmente la pravastatina aportó una reducción de mortalidad coronaria en un 24%<sup>(303)</sup> durante los 5 años que se realizó el seguimiento. Los resultados del estudio LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatina in Ischemic Disease) realizado sobre más de 9000 pacientes entre 21 a 75 años de edad con historia previa de IAM o angina inestable, los cuales fueron aleatorizado a recibir 40mg de pravastatina diario frente al placebo. Este ensayo fue interrumpido prematuramente al demostrarse la eficacia de la pravastatina sobre la reducción de eventos cardiovasculares mayores, con una disminución significativa de muerte por cardiopatía coronaria (reducción del riesgo relativo del 24%), de la mortalidad global (reducción del riesgo relativo del 22%) y de la incidencia de ACV (reducción del riesgo relativo del 19%)<sup>(304)</sup>. Los beneficios de la fluvastatina fue puesta de manifiesto mediante el estudio LiSA (Lescol in severe atherosclerosis), donde se observa un 71% menos de eventos coronarios en los pacientes con cardiopatía isquémica sintomática, tratados con fluvastatina que los tratados con placebo<sup>(305)</sup>. La administración precoz de estatinas ha sido evaluada, durante la fase de hospitalización por IAMSTE. Así en el ensayo “The lipid-Coronary Artery Disease fueron aleatorizados 126 pacientes con SCA a tratamiento precoz con pravastatina asociado o no a niacina o colestiramina, demuestra una reducción significativa de eventos clínicos durante los dos años de seguimiento<sup>(306)</sup>. Igualmente el ensayo MIRACL (the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) en el cual se aleatoriza a 3086 pacientes a recibir 80mg diarios de atorvastatina o placebo en las primeras 98 horas del ingreso. Se objetiva una reducción en muerte, IAM, parada cardíaca, o recurrencia de isquemia miocárdica de un 17,4% a un 14,8% en los tratados con la estatina ( $p=0,048$ )<sup>(307)</sup>. Los datos aportados por el estudio PROVEIT-IT-TIMI 22, apoya el inicio precoz de una terapia intensiva con estatina en los pacientes con SCA, marcando como objetivo un LDH-C menor a 100mg/dL<sup>(308)</sup>. Las guías de practica clínica del año 2004 de la ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association), recomendaron que tras el IAM los pacientes con LDL colesterol > 100 mg/dl deberían ser tratados con medicación, siendo preferente las estatinas (Recomendación clase 1, nivel de evidencia A). Del estudio realizado por Fonarow y colaboradores con datos obtenidos de 300.823 pacientes con IAM del NRMI-4 se evidencia un disminución de la mortalidad intrahospitalaria con la inicio precoz o la continuación de estatinas comparada con no estatinas en las primeras 24horas (4% y 5,3% vs. 15,4%) La instauración precoz de estatina se asocia con menor incidencia de shock cardiogénico, arritmias, ruptura y parada cardíaca<sup>(309)</sup>. La prescripción de hipolipemiente en

nuestro estudio alcanza el 20,5%, mientras que en el total de registro ARIAM en enero del 2001 la utilización de estos fármacos era del 10,4% notándose en los últimos años un incremento de su utilización.

### Escalas pronósticas:

En nuestra población de estudio el **APACHE II** calculado en las primeras 24 horas de ingreso fue de  $9,74 \pm 8,94$ . La utilidad como predictor de gravedad de la escala APACHE ha sido puesta en duda en pacientes coronarios. En un estudio prospectivo realizado por Ludwig et al. para la validación del APACHE en pacientes coronarios, se observa una mayor mortalidad que la esperada en subgrupo de coronarios que presentan al ingreso APACHE entre 20-24. Sin embargo esta diferencia no se aprecia cuando alcanza valores entre 15 y 19<sup>(310)</sup>.

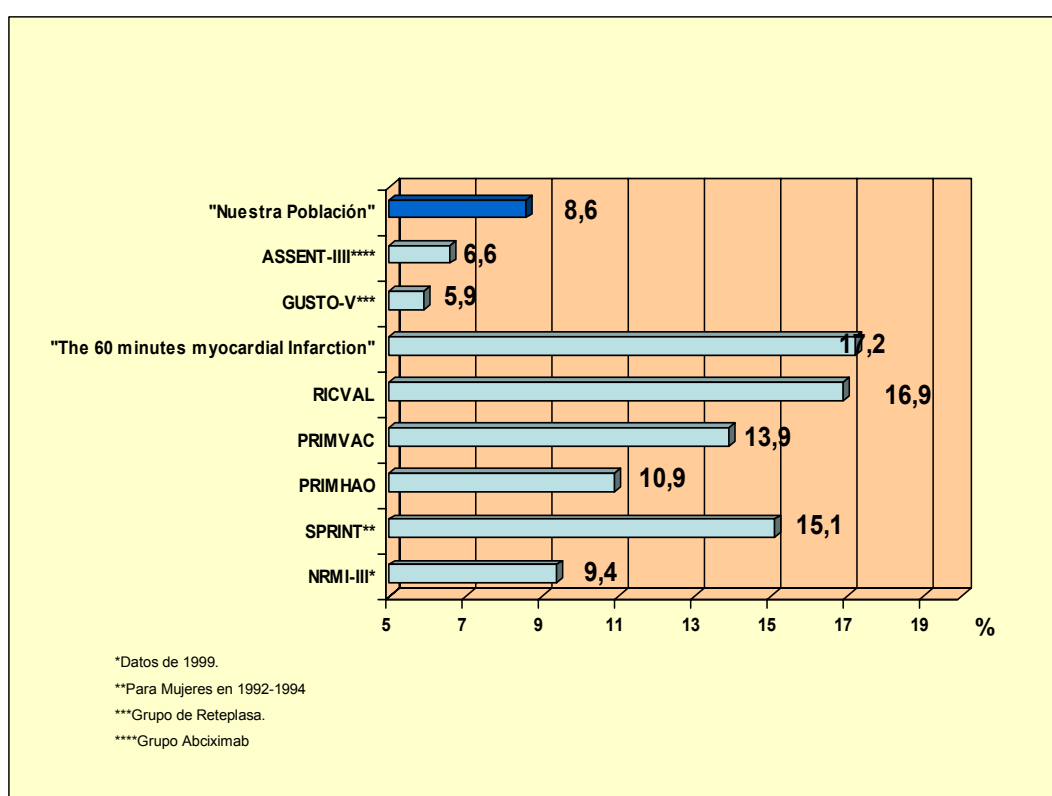
La clasificación de **Killip-kimball**, basada en la presencia de disfunción cardíaca, es un importante predictor de gravedad en pacientes coronarios. En la estratificación por riesgo realizada en el ensayo GUSTO, esta variable se comporta como variable independiente de mortalidad<sup>(311)</sup>. En nuestros pacientes presentaron como Killip-kimball máximo durante el ingreso un índice de III el 5,5% y de IV en el 6,4% (Killip>II=11,9%). En los registros nacionales se recogen índices de Killip mayor a II en un 20,8% en el PRIMVAC<sup>(15)</sup>, 16,6% en el PRIAMHO<sup>(254)</sup>, 23,9% en el RICVAL<sup>(257)</sup>, un 17,3% en el RISCO<sup>(258)</sup> durante el año 1999. cifras similares a las encontradas en NRIM 2<sup>(12)</sup> en el que alcanza el 20%.

### Mortalidad global:

La mortalidad de nuestros pacientes en las UCI/UCC, representa un 8,6% (1474) del total. Presentando mortalidad algo más elevadas otros registros, como el PRIMVAC<sup>(15)</sup> con un 13,9%, el RICVAL<sup>(257)</sup> 16,9%, y el 10,9% en el PRIAMHO<sup>(254)</sup>. Se observa en los registros internacionales una disminución de las tasas de mortalidad global, así en el NRMI se observa una mortalidad en el año 1999 del 9,4%, habiendo alcanzado en 11,2% en 1990<sup>(12)</sup>. Igualmente se observa un descenso en mortalidad global intrahospitalaria en el registro SPRINT<sup>(252)</sup> donde los hombres pasan de unas cifras del 17% entre 1981-1983, a el 10,8% en 1992-1994 igualmente hay una tendencia a disminución de la mortalidad global intrahospitalaria en mujeres de 24% en 1981-1984 al 15,1% en 1992-1994. Estos registros previos engloban infartos sin elevación de ST y con elevación de ST. El registro alemán "The

60 minutes myocardial infarction Project”<sup>(280)</sup> en el que sólo se incluyen paciente con IAM con ondas Q se observa una mortalidad intrahospitalaria del 17,2%. El registro MONICA<sup>(6)</sup> presenta unas cifras más elevadas (32%) al incluir las muertes extrahospitalarias. En los ensayos clínicos el pronóstico es más favorable, como en el ASSENT-III <sup>(107)</sup>del 6,6% a los 30 días o en el GUSTO V<sup>(106)</sup> con un 5,9% a los 30 días ya que en ellos se excluyen población de alto riesgo (edad, shock...). **Grafico 67.**

**Grafico 67.** Mortalidad global en registros, ensayos clínicos y “nuestra población”

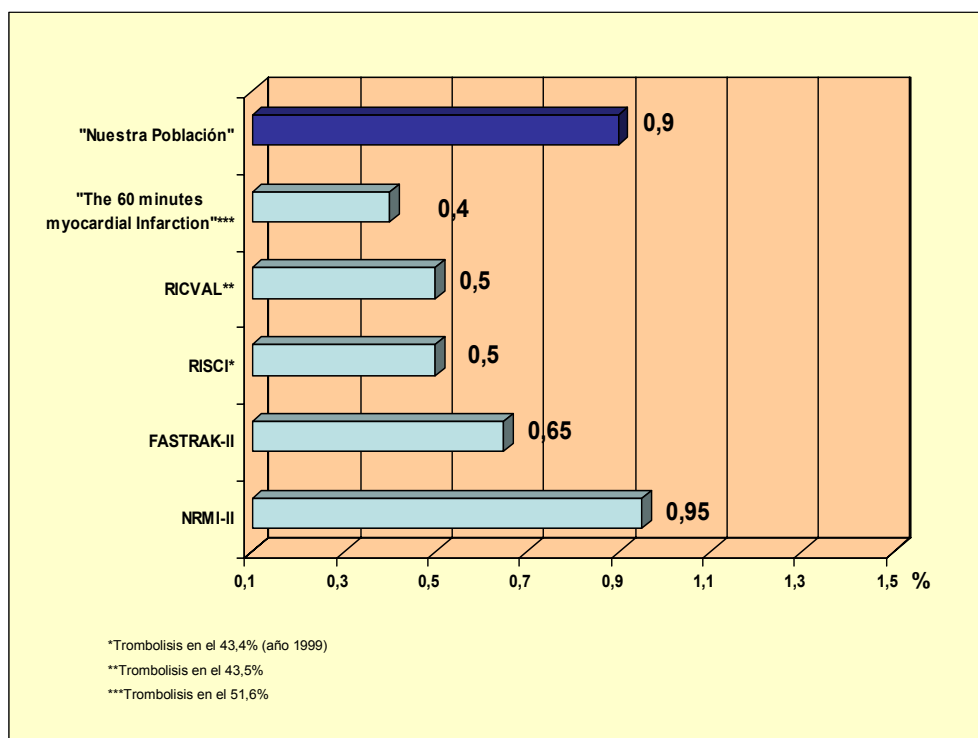


*En síntesis, el registro ARIAM recoge un importante número de casos de IAM, que la convierten en uno de los mayores registros de cardiopatía isquémica a nivel internacional. Los 287 pacientes con IAM y tratados con trombolíticos sistémicos, no incluidos en nuestro estudio, son epidemiológicamente similares a los 17.111 pacientes incluidos. Nuestra población es similar en datos epidemiológicos, manejo terapéutico, a los registros clínicos nacionales e internacionales. Igualmente encontramos similitud en la frecuencia de factores de riesgo cardiovasculares, complicaciones detectadas y mortalidad global con la población de los distintos registros clínicos.*

## 5.2. DESARROLLO DE HEMORRAGIA INTRACRANEAL

La hemorragia intracraneal (HIC) es una complicación importante del tratamiento trombolítico sistémico en pacientes con IAM. Su incidencia es variable en los distintos ensayos clínicos, oscilando su cifra entre los 0,22% de HIC obtenidas en el estudio GISSI<sup>(35)</sup> al 1,4% registradas por Van de Werf.<sup>(312)</sup> En el presente estudio encontramos una tasa de presentación de HIC del 0,9% (n=151) datos similares a los que muestra otros registros clínicos. Así en el Fastrak-II<sup>(248)</sup> se encuentra un 0,65%, en el NRMI-2<sup>(313)</sup> se declaran 0,95% de HIC, en el registro alemán “The 60 minutes myocardial infarction Project”<sup>(280)</sup> el desarrollo que presenta esta complicación se sitúa en el 0,4% de los casos, en él la aplicación de agentes trombolíticos se realiza en un 51,6%. En los registros nacionales como el RISCO<sup>(258)</sup> y el RISVAL<sup>(257)</sup> presentan porcentaje de HIC del 0,5%. En estos registros los porcentajes de aplicación de fibrinolíticos son del 43,9% en el RISCO<sup>(258)</sup> en el año 1999 y del 43,5% en el RISVAL<sup>(257)</sup>, mientras que en “muestra población” es tratado con trombolíticos el 100% de los pacientes estudiados, este dato puede justificar el menor número de casos de HIC. **Grafico 68.**

**Grafico 68.** Porcentajes de HIC en los registros clínicos.



La incidencias de HIC en ensayos clínicos es habitualmente menor a los registros, este dato podría estar justificado por la selección realizada en los pacientes incluidos en los ensayos.

### 5.1. FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE HIC:

En el presente estudio la **edad** se comporta como un factor asociado al desarrollo de HIC ( $63,52 \pm 12,52$  vs  $69,62 \pm 9,76$ ;  $p=0,0001$ ), describiéndose como una variable fuertemente asociada al desarrollo de HIC. Desde el ensayo GUSTO<sup>(314)</sup> se encuentra un aumento de incidencia de esta complicación en pacientes añosos y viene manteniendo este comportamiento en distintos estudio con población seleccionada y no seleccionada como en el FASTRAK-II<sup>(248)</sup> donde la edad se comporta como el factor predictivo más importante para el desarrollo de HIC en pacientes que reciben tratamiento trombolítico.

En nuestra población el grupo de edad con mayor índice de HIC (44,4%) es el que se situó entre 65 a 74 años. Datos similares se recoge del trabajo de Lauer J E et col<sup>(244)</sup> .donde todos los casos de HIC son mayores de 65 años, igualmente Anderson et col<sup>(247)</sup> encuentran todos los casos de HIC en mayores de 70 años, en el trabajo de Gurwitz et col.<sup>(243)</sup> para la búsqueda de factores de riesgo de desarrollo de HIC tras tratamiento con rt-PA, se obtiene una incidencia de HIC del 2,13% en mayores a 75 años, mientras que en menores de 65 años esta incidencia es solamente del 0,40%. Los datos del registro FRASTRAK-II<sup>(248)</sup> aportan una incidencia de HIC del 1,4% (OR:6,9; 95% IC: 3,2-14,7;  $p<0,001$ ) en los pacientes mayores de 75 años, con un exceso de riesgo entre los 64-75 años con un índice de HIC del 0,7% (OR: 3,4; 95% IC: 1,6-7,2;  $p<0,001$ ). En los ensayos clínicos la mayor cifra de HIC se recoge del ASSENT-3 PLUS, con una incidencia del 2,2% en la rama de enoxaparina. La mayoría del incremento de riesgo de HIC se produce en el grupo de pacientes mayores a 75 años, donde se desarrolla un 6,7% de HIC comparado con el 1,2% de presentación en los menores de 75 años<sup>(97)</sup>. Igualmente en el GUSTO-V se encuentra en los pacientes mayores de 75 años una incidencia de HIC de 1,1% en la rama reteplasa y de un 2,1% en la rama reteplasa y abciximab, mientras que en menores de 75 años estas cifras fueron del 0,5% y del 0,4% respectivamente ( $p=0,033$ )<sup>(106)</sup>.

En el presente estudio la relación encontrada entre la edad y riesgo de HIC no se muestra lineal, así en el grupo de edad que incluye pacientes de mayores a 85 años con un 3,3% de HIC, presenta menor incidencia que los grupos de menor edad. Este efecto podría deberse

una menor selección de pacientes, en este grupo de edad, para la aplicación de la terapia trombolítica. De los datos del NRMI-2 se identifica como factor predictor independiente para la no aplicación de terapia de reperfusión la edad mayor a 75 años con una OR de 0,40% (IC 95%=0,36-0,43)<sup>(315)</sup>. Igualmente del registro ARIAM entre los años 1995 a 2001 se observa en los grupos de mayor edad una menor utilización de trombolisis o de cualquier otra técnica de revascularización coronaria<sup>(269)</sup>.

La **hipertensión arterial sistémica** ha sido clásicamente asociada al desarrollo de HIC. En nuestra población de los enfermos que desarrollaron HIC presentaban HTA el 49,7%, mientras que en el grupo que no desarrollaron HIC eran hipertensos el 43,1% ( $p=0,116$ ). En el estudio TIMI-II<sup>(316)</sup>, ya se observó una marcada tendencia (No significativa) a la HIC en paciente con hipertensión arterial crónica (0,9% vs. 0,4%) y en el trabajo de Gurwitz et al<sup>(243)</sup>, se encuentra un incremento en la incidencia de HIC en pacientes con presión arterial sistólica mayor a 140 mmHg o presión arterial diastólica mayor a 100 mmHg en el momento del ingreso. La hipertensión sistólica (Presión arterial Sistólica >160 mmHg) se identificó mediante un modelo multivariante de regresión logística como un factor de riesgo independiente, para el desarrollo de HIC tras el tratamiento trombolítico (OR: 2,2; IC 95%: 1,3-3,6;  $p=0,003$ ) en el estudio FASTRAK-II<sup>(248)</sup>. Igualmente en el registro CCP se identificó, la variable “presión arterial sistólica mayor a 160 mmHg” como factor predisponente independiente para el desarrollo de HIC (OR 1,82; IC 95%: 1,51-2,21;  $p=0,0001$ )<sup>(247)</sup>. En el modelo multivariante desarrollado por los autores del GUSTO-I, obtienen la hipertensión arterial diastólica (OR: 0,0307; IC 95%: 0,00817-14,0683;  $p=0,0002$ ) como factor predisponente independiente, con una asociación más significativa que la hipertensión arterial sistólica (OR: 0,000684; IC 95%: 0,00343-3,8830;  $p=0,0488$ )<sup>(242)</sup>. El Thrombolytic Predictive Instrument Project, concluye que el exceso de presión de pulso es mejor predictor de HIC que la presión arterial sistólica, diastólica o media<sup>(317)</sup>, sin embargo este dato esta realizado sobre una población pequeña y no ha sido reproducida en estudios posteriores a mayor escala poblacional<sup>(242)</sup>.

En nuestra población la administración de  **$\beta$ -bloqueantes orales** se comporta como una variable asociada al menor desarrollo de HIC. Igualmente Barron et al. realizan un estudio multivariante sobre la población del registro NRMI<sup>(313)</sup>, donde encuentran una asociación entre la administración precoz de  $\beta$ -bloqueantes con la disminución del 31% en la presentación de la HIC (OR: 0,69; IC 95%: 0,57-0,84). Encontrándose una tasa de HIC del 0,67% en los que se pautaban  $\beta$ -bloqueantes orales, 1,32% en que se pautaban estos



fármacos de forma intravenosa y 1% en los que no se administraban. Estos resultados fueron similares a los obtenidos por el Grupo TIMI-II.

La causa de la reducción de riesgo para el desarrollo de HIC producida por la administración de  $\beta$ -bloqueantes no es conocida, si bien estos fármacos son hipotensores y podría suponerse que el control de la HTA, podría en sí mismo disminuir el desarrollo de esta complicación. Sin embargo no encontramos interacción en nuestro análisis multivariante entre el manejo con  $\beta$ -bloqueantes e HTA. Lo cual sugiere la posibilidad de otros efectos producidos por el bloqueo de los receptores  $\beta$  adrenérgicos. Así se sugiere como hipótesis que estos fármacos podrían actuar sobre la disminución de la placa de aterosclerosis, y modular el efecto de la trombolisis a nivel cerebral y participar en la regulación del flujo cerebral.

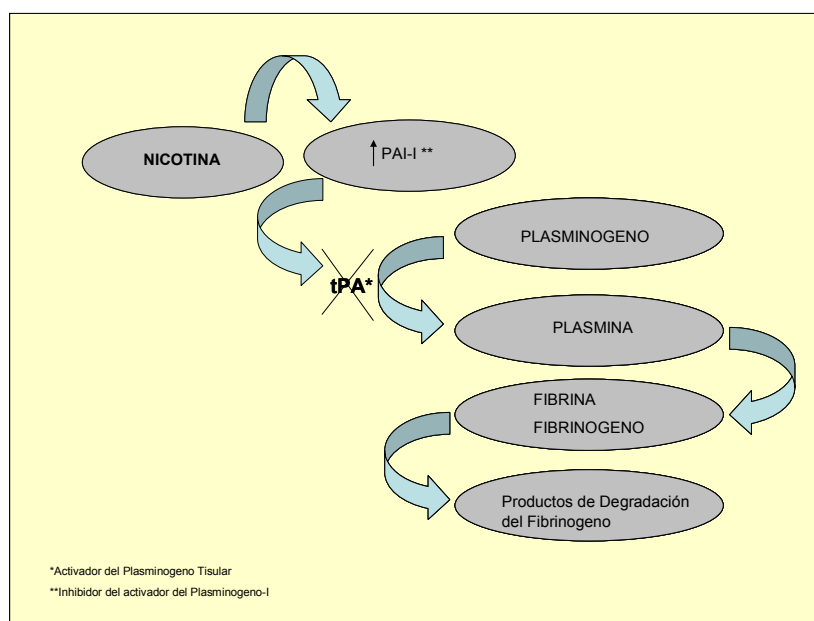
Las diferencias encontradas en referencia a las distintas frecuencias de HCI entre los pacientes que reciben  $\beta$ -bloqueantes vía oral o vía intravenosa podría estar justificada con el hecho de una tendencia en la clínica habitual de utilizar la vía intravenosa en pacientes más inestables, con mayores cifras de HTA, que tendrían un mayor riesgo de desarrollar HIC. Sin embargo este dato no está estudiado en la actualidad.

En el presente estudio la variable **“fumar tabaco”** se asocia con un menor desarrollo de HIC, de forma independiente, sin detectarse interacción con las distintas variables analizadas. Este comportamiento no ha sido descrito en estudios previos. La causa de esta disminución de las frecuencias de HIC en pacientes fumadores es actualmente desconocida. Sin embargo esta descrito el llamado “efecto paradójico del tabaco”, como una disminución en la mortalidad de los pacientes fumadores afectados de IAM. Este efecto podría ser explicado por el la diferencia etiopatogénea del SCA en los pacientes fumadores, lo cual conllevaría a una patología aterosclerótica en estadios menos avanzados<sup>(318)</sup>. El hábito de fumar puede tener “efectos beneficiosos” sobre el pronóstico de la HIC producida como complicación del tratamiento trombolítico para el IAM, debido a la implicación de la nicotina en la regulación de los cambios de flujos cerebrales<sup>(319)</sup>, disminuyendo la apoptosis celular<sup>(320)</sup> y produciendo una mejoría de la función cerebral<sup>(321)</sup>. Sin embargo esto no es apoyado por el estudio realizado por el grupo ACROSS (Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study)<sup>(322)</sup>, en el cual se encuentra asociación entre el hábito de fumar y la presentación de hemorragia subaracnoidea (HSA) con una OR para los fumadores de 5.0 (IC 95%: 3,1-8,1) para la OR para los exfumadores del 1,2 (IC 95%: 0,8-2,1) y una

OR para los fumadores pasivos de 0,9 (IC 95%: 0,6-1,5). Presentado mayor riesgo el fumar para el desarrollo de HSA aneurismática en mujeres.

EL grupo NINDS Tissue Plasminogen Activator Stroke Study estudiando los factores que se asocian al desarrollo de HIC tras la trombolisis sistémica realizada en pacientes afectos de ACV isquémico, encuentran una disminución de frecuencia de HIC en los pacientes fumadores<sup>(323)</sup>. Esto podría ser explicado basándonos en las conclusiones de estudios experimentales, tales como el realizado por Zlokovic et al<sup>(324)</sup> en el cual encuentran, sobre un modelo animal de isquemia cerebral, una disminución del activador del plasminógeno tisular endógeno inducido por la nicotina. Igualmente el realizado sobre células del sistema endotelial cerebral por Zidovetzki, et al<sup>(325)</sup> en él se observa un incremento de la producción de la PAI-1, y del ARNm por las células del sistema endotelial cerebral cultivadas en un medio con 100 nmol/L de Nicotina. A las 72 horas de exposición a la nicotina se incrementó  $1,90 \pm 0,2$  veces y en ARNm se duplicó en comparación con las células no tratadas con nicotina. Sin embargo no se observó ningún efecto sobre las concentraciones del activador del plasminógeno tisular. Este incremento de la producción de PAI-1 y de la expresión del ARNm podría explicar la predisposición de los fumadores a fenómenos trombóticos y la asociación inversa al desarrollo de HIC. **Figura 13.**

**Figura 13.** Efecto “Trombotico” de la nicotina en el sistema nervioso central



Otra variable que se asocia con la disminución del desarrollo de HIC de forma independiente, en el presente estudio es la administración de **IECA**. Este dato no ha sido

previamente descrito. Es conocida la influencia en el control de hipertensión arterial sistémica y se le presupone un efecto modulador de la aterosclerosis. Estos efectos podrían en si mismo justificar la disminución de riesgo para eventos cardio-vasculares, incluido la disminución de la incidencia de HIC al prescribir estos fármacos. Así mismo se les supone a los IECA a nivel celular, un efecto de mejoría de la regulación de la disfunción endotelial vascular<sup>(326,327)</sup>. Además el bloqueo de la angiotensina II cerebral<sup>(328)</sup> podría contribuir al descenso de incidencias de HIC, en los tratados con IECA.

En nuestro estudio encontramos un menor retraso en la aplicación de la terapia trombolítica en los pacientes que no presentan HIC. Este dato puede ser justificado por tener una menor prioridad para la instauración de este tratamiento debido a ser enfermos más añosos, no presentar signos electrocardiograficos diagnósticos, o incluso una presencia de hipertensión arterial sistémica que requiere control de esta previo a la aplicación del los trombolíticos.

Los pacientes que desarrollaron HIC se realizaron coronariografía en menor frecuencia en comparación a los que no presentan dicha complicación. Debido probablemente a un aumento en la mortalidad y a una menor signos de isquemia miocárdica.

La administración de nitroglicerina oral y agentes hipolipemiente fue prescrito en menor proporción en los pacientes complicados con HIC. Los pacientes que se diagnostican de esta complicación son tratados prioritariamente la clínica neurológica sobre el diagnostico previo de IAM por ello estos fármacos no son aplicados.

Un hallazgo de interés es el hecho de encontrar en el grupo de pacientes que desarrollaron HIC una mayor proporción de “hematomas significativos”, sin existir diferencias en la administración de agentes antitromboticos administrados. Este dato podría interpretarse como la existencia de una predisposición a la fibrinólisis sistémica excesiva en estos pacientes.

*En resumen el desarrollo de HIC tras la administración de trombolisis para el tratamiento del IAM, es de causa multifactorial. En el presente estudio la edad y la presencia de hipertensión arterial se comportaron como factores independientes asociados a su desarrollo, mientras que la administración de  $\beta$ -bloqueantes orales,*

*IECA y el hábito de “fumar tabaco” se mostró como variables independientes “protectoras” contra el desarrollo de esta complicación. Así mismo se encuentra un mayor retraso de la aplicación de la terapia trombolítica, menor realización de coronariografía, menor prescripción de nitroglicerina oral e hipolipemiantes en el manejo de los pacientes que desarrollan HIC. A su vez observamos un incremento de “hematomas significativos” en los que presentan la citada complicación.*

### 5.3. MORTALIDAD EN PACIENTES CON HIC

La tasa de mortalidad asociada a la presencia de HIC, oscila entre el 48% y 78% de los casos, estas cifras son considerablemente elevadas en comparación a la mortalidad presentada por los enfermos que desarrollan ACV no hemorrágico con una tasa de mortalidad del 17%. A ello se le suma la afectación en la calidad de vida que produce sobre los pacientes que sobreviven a esta complicación, al producir distintos grados de secuelas, produciendo un alto coste económico al sistema sanitario al incrementar la estancia media hospitalaria en fase aguda, y crear una demanda de rehabilitación de las secuelas y de necesidad de cuidados crónicos.

En el presente estudio encontramos una cifra de mortalidad del 48,3%, la causa fundamental de estas fueron de origen cardiaco. Es importante tener presente que no disponemos de datos clínicos o radiológicos indicativos de la severidad de la lesión cerebral, ni datos evolutivos de la misma, lo cual nos impide admitir que la HIC sea la causa principal de desarrollo de mortalidad entre los individuos que presentan dicha complicación.

#### *Factores asociados al desarrollo de mortalidad:*

Los pacientes complicados con HIC que causan muerte en nuestro estudio presentan mayor **edad** que los que sobreviven ( $72,56 \pm 9,32$  vs  $66,86 \pm 9,39$  años;  $p < 0,0001$ ). La edad avanzada ha sido asociada al desarrollo de mortalidad a los 30 días en el trabajo de Sloan et al<sup>(329)</sup> sobre la población del ensayo GUSTO-I, donde se observa mayor mortalidad en los pacientes más añosos (72 vs 67 años), mostrándose como factor predictivo significativo independiente, al ser la variable predictiva de mortalidad global más importante entre las variables predictoras clínicas del GUSTO-I, descrita por Gore et al<sup>(330)</sup>. Por ello la edad, queda

incluida en el modelo reducido (IC: 0,931) y simplificado (IC: 0,923) para predecir la mortalidad individual a los 30 días, diseñado por estos autores.

Los pacientes que causan muerte en nuestro estudio, presentan un mayor grado de **Killip-Kimball** máximo, encontrándose una diferencia significativa con respecto a los sobrevivientes. En el estudio de Sloan et al<sup>(329)</sup>, no encuentran diferencias para esta variable. Sin embargo el trabajo realizado por Lee et al<sup>(331)</sup> sobre la predicción para la mortalidad a los 30 días en los pacientes que desarrollaron HIC de la población del GUSTO-I, se encuentra una alta mortalidad en los grados mayores de la escala de Killip-Kimball, así en el grado II se encuentra una mortalidad del 13,6 (OR: 2,95; IC: 2,70-3,23), en el grado III la mortalidad representa el 32,2% (OR: 8,91; IC:7,63-10,40) y en el grado IV la mortalidad asciende al 57,8% (OR: 21,96; IC: 21,96-30,03). No obstante se encuentra una interacción de esta variable con la edad, encontrándose menores diferencias a edades mayores.

Es importante recordar que en nuestro estudio obtenemos datos de mortalidad global intra-UCI/UC, solo registramos las causas de muerte cardiológicas. Lo anterior podría justificar un aumento de la mortalidad debido a causas cardiológicas en los pacientes que presenten una mayor afectación de la función cardiaca durante el ingreso, es decir los que registran grados de Killip-Kimball más elevados.

La **hipertensión arterial** como factor de riesgo cardiovascular se asocia de forma independiente al desarrollo de mortalidad global en nuestra población de estudio. Este resultado está en concordancia con estudios previos, Así en el análisis de mortalidad de Kerry Lee et al. el 47% de los pacientes que mueren son hipertensos en comparación con el 38% de hipertensos en el grupo de sobrevivientes, además esta variable se asocia independientemente a la mortalidad con un OR de 1,49 (IC 95%:1;38-1,61)<sup>(331)</sup>. Gebel et al<sup>(97)</sup>. realizan una correlación de datos radiológicos de la HIC y datos clínicos sobre 244 casos de HIC recogidas del ensayo clínico GUSTO-I. En él se observa mayores cifras de presión arterial sistólica en el momento del inicio de los síntomas neurológicos, en el grupo de HIC intraparenquimatosas profundas y única, mostrando una diferencia significativa ( $p=0,016$ ) con respecto los otros grupos (Hemorragia intraparenquimatosas cortical única, hemorragia subdural solitaria, hemorragia parenquimatosas múltiple y hemorragia parenquimatosas asociadas a hemorragia subdural). El grupo de hemorragia intraparenquimatosas profunda única presenta una mortalidad del 65%. Sin embargo Gebel et al<sup>(223)</sup> no encuentran diferencias en la variable HTA con factor de riesgo cardiovascular

posiblemente motivado por seguir un criterio estricto en las cifras de presión arterial en el protocolo del GUSTO-I. Este criterio de inclusión en el ensayo GUSTO-I podría justificar, en el trabajo de Sloan et al<sup>(329)</sup>, la ausencia de diferencias detectadas en la variable “HTA como factor de riesgo cardiovascular” entre los pacientes sobrevivientes y los que mueren a los 30 días de desarrollar HIC, con un 46% de HTA y un 54% respectivamente.

En nuestro trabajo encontramos mayor mortalidad en los pacientes con una mayor puntuación de la escala APACHE-II en las primeras 24 horas. Además encontramos diferencias significativas en las variables relacionadas con la gravedad de estos enfermos, como es el caso, de la necesidad de ventilación mecánica o la aplicación de “reanimación cardio-pulmonar” (RCP). Estas dos variables se asocian de forma independiente con el desarrollo de mortalidad. Es evidente que los enfermos con mayor APACHE y necesidad de ventilación mecánica o medidas de RCP son enfermos clínicamente más grave y por ello tienen mayor riesgo para desarrollar mortalidad.

En el presente estudio, el manejo con  **$\beta$ -bloqueantes por vía oral**, se asocia de forma independiente con menor mortalidad. Barron et al.<sup>(320)</sup> observan en 23749 pacientes el NRMI 2 tratados con  $\beta$ -bloqueantes orales de forma precoz, una disminución de de la mortalidad del 31%, sin embargo los pacientes que se trataron con estos fármacos son más jóvenes y tienen menor presentación de ACVa y son más hipertensos.

La disminución de la mortalidad global podría ser expresión a una disminución de la muerte de origen cardiológico<sup>(332)</sup>. Igualmente estos fármacos podrían regular las cifras de presión arterial o incluso tendría una implicación en la modulación del flujo sanguíneo cerebral<sup>(333)</sup>, así a nivel de experimentación animal se observa una disminución del flujo sanguíneo cerebral al realizar tratamiento antihipertensivo con 80mg/Kg./día de propranolol con respecto al no tratamiento ( $p < 0,01$ ). Encontrando menor flujo sanguíneo en regiones cerebrales de materia blanca<sup>(332)</sup>.

Igualmente en nuestro estudio el manejo con **IECAs** se asocia de forma independiente a menor mortalidad. Este dato no ha sido objetivado en estudios previos. La mortalidad global puede reducirse debido a una disminución a de las muertes por insuficiencia cardíaca, debido al efecto beneficioso de los IECAs sobre los fenómenos de remodelación miocárdica<sup>(300)</sup>. Estos fármacos como hipotensores podría controlar las cifra de presión arterial disminuyendo el riesgo de muerte, sin afectar la función cognitiva ni producir

disminución del flujo sanguíneo cerebral<sup>(334)</sup>, en modelos experimentales animales. Otro supuesto efecto beneficioso de los IECA consiste en la prevención del vasoespasmo cerebral. Apoyándose en los trabajos experimentales en modelo animal de HSA realizado por Honda et al, se observa un menor vasoespasmo de la arteria basilar en las ratas que se administran enalapril y lacedril, debido a un supuesto efecto de protección sobre el sistema de relajación endotelial<sup>(335)</sup>.

Encontramos una asociación significativa entre el tratamiento con hipolipemiantes y menor mortalidad, sin embargo el escaso número de pacientes totales tratados con estos fármacos (14 pacientes) y aún más, la escasa utilización en el grupo que causan mortalidad (2 pacientes), nos hace interpretar tal diferencia con cautela, y considerándola para estudios futuros.

Igualmente los enfermos que causan muerte presentan una estancia en UCI/UC menor a los sobrevivientes de forma significativa ( $p > 0,0001$ ), ya que la mayoría de los pacientes que desarrollan HIC causan muerte en las primeras 24hrs de ingreso<sup>(87, 336)</sup>, lo cual justificaría su menor estancia en UCI/UC.

*En síntesis, la mortalidad global (de todas las causas) de los enfermos con LAM tratados con agentes trombolíticos sistémicos, que desarrollan como complicación HIC, se asocia independientemente a la edad, hipertensión arterial, uso de ventilación mecánica y RCP. Mientras que la administración de  $\beta$ -bloqueantes orales e IECA se asocia de forma independiente con una disminución de la mortalidad en estos enfermos.*

#### 5.4 LIMITACIONES Y VENTAJAS DEL ESTUDIO

La principal limitación de nuestro estudio radica en que está realizado sobre un registro clínico y por tanto se trata de realiza un análisis observacional de una forma retrospectiva, por ello no es posible establecer una relación causal.

El registro ARIAM es uno de los más amplios en población a nivel mundial. La inclusión al registro es de forma consecutiva al ingreso en UCI/UC. En el presente estudio se seleccionan del registro ARIAM a los que son tratados con trombolíticos sistémicos. Por

ello es posible una pérdida de datos en los casos que sean tratados con trombolíticos y no ingresado en estas unidades, ya que estos no se incluyen en el ARIAM.

El registro ARIAM pretende mantener la continuidad, sin embargo a los largo del periodo de estudio, la participación de centros ha variado tanto con la incorporación de nuevos hospitales o la salida del proyecto de centros previamente participantes. Esta discontinuidad nos obliga a realizar un estudio estadístico exploratorio para identificar variables asociadas entre las distintas variables independientes.

Es importante tener presente que el registro ARIAM, se diseñó para el análisis del retraso de la trombolisis, es por ello que no recoge variables de interés en el desarrollo de la HIC, con una perdida importante de datos, como localización de la hemorragia, peso del paciente, tiempo de inicio de la clínica neurológica, cifras de presión arterial en el momento del inicio de la clínica neurológica, cifras de glucemias sérica.

El seguimiento realizado es exclusivamente durante la estancia en UCI/UC, sin realizar un seguimiento posterior, ni recoger el grado de secuelas ni calidad de vida de los pacientes que sobreviven a esta complicación.

Otra posible limitación de este estudio es la ausencia de realización de TAC de rutina en todos los pacientes incluidos en el él y la no realización de necropsia en todos los pacientes que mueren. Ello podría infravalorar la frecuencia del diagnostico de HIC.

La población de estudio se recoge de centros distintos durante un periodo de estudio de 8 años, lo que podría importancia en los cambios acontecidos sobre el manejo del IAM a lo largo del tiempo, con diferencias claras en la administración de  $\beta$ -bloqueantes, IECAs, hipolipemiantes, agentes trombolíticos, etc, en la evolución temporal del registro.

Es destacable el hecho de encontrar asociación entre la administración de  $\beta$ -bloqueantes e IECA con la reducción de la frecuencia del desarrollo de HIC y con una disminución de la mortalidad de los que desarrollan dicha complicación. Las características propias del estudio retrospectivo, hace que no se controle el momento de la administración de estos fármacos, además de no aportar datos sobre la gravedad que presentan en el



momento de su administración. Por ello estos resultados deben valorarse con precaución sin poder establecerse ninguna relación de causalidad.

La ventaja principal que aporta nuestro estudio se debe a ser un reflejo de la situación real de los eventos estudiados y su manejo clínico diario sobre la población española. Incluyéndose un gran número de pacientes, de distintos hospitales, sin presentar los estrictos criterios de inclusión que exigen los protocolos de los ensayos clínicos.

#### 4.5 APLICABILIDAD CLÍNICA

La HIC se presenta como una de las complicaciones más temidas del tratamiento trombolítico sistémico para la reperusión del IAM. Debido a desarrollar una alta mortalidad una importante discapacidad entre los sobrevivientes.

En el manejo clínico habitual la valoración de la relación riesgo-beneficio al introducir una maniobra terapéutica es esencial. Por ello sería de gran interés identificar las variables que permitan estratificar el riesgo de desarrollar HIC e igualmente establecer grupos de riesgos donde el desarrollo de la citada complicación produzca mayor mortalidad. Así mismo la existencia de factores que se asocian con un menor desarrollo de HIC debe de ser identificado y utilizado en el manejo clínico habitual.

El riesgo individual para el desarrollo de HIC sería identificado por la presencia de las variables predisponentes como la edad y la hipertensión arterial. La presencia de riesgo alta para el desarrollo de esta complicación permitiría decidir un tratamiento de reperusión distinto a la trombolisis sistémica, con menores incidencias de complicaciones hemorrágicas (angioplastia primaria) sobre todo en los casos que además reúnan factores de riesgo para desarrollo de la mortalidad.

Una de las contribuciones más novedosas de nuestro estudio es la identificación de la asociación del manejo con  $\beta$ -bloqueantes orales con un menor desarrollo de HIC, igualmente encontramos una asociación entre los IECAs y el menor desarrollo de HIC y menor mortalidad para los pacientes que la desarrollan. Esto tiene trascendencia clínica,

debido a que es una variable modificable. En el manejo de los enfermos con IAM debería prescribirse estos fármacos de manera prioritaria salvo complicaciones.

El hábito de fumar tabaco, se asocia a un menor desarrollo de HIC, lo cual debe de considerarse en el momento de estratificar el riesgo personal para el desarrollo de HIC en los pacientes fumadores.

## CAPITULO VI: CONCLUSIONES

La frecuencia de HIC asociada al tratamiento trombolítico en pacientes con IAM, en nuestro medio, fue del 0,9%.

En nuestra población los factores asociados al desarrollo de HIC como complicación del tratamiento trombolítico del IAM, fueron la edad y la hipertensión arterial; mientras que el consumo de tabaco, y la administración de  $\beta$ -bloqueantes e IECAs fueron asociados a una menor frecuencia de esta complicación.

La mortalidad de los pacientes complicados con HIC, en nuestra población, se asoció a la edad, la hipertensión arterial, RCP y necesidad de ventilación mecánica. Mientras que la administración de  $\beta$ -bloqueantes orales e IECAs se asoció a una reducción en la mortalidad.

## CAPITULO VII: BIBLIOGRAFÍA

1. Pasternak RC, Braunwald E, Sobel BE. Acute myocardial infarction. En Braunwald E, editor. Heart Disease. A textbood of Cardiovascular Medicine. Philadelfia:WB SandersCo.1992;11:1200-1291
2. Centro Nacional de epidemiología. Mortalidad capítulo causa y sexo. España 2000. ([http://www.msc.es/planificación sanitaria/estadística sanitaria/indicadores/cuarta evalu 1.htm](http://www.msc.es/planificación_sanitaria/estadística_sanitaria/indicadores/cuarta_evalu_1.htm))
3. Martínez de Aragon, Lacer A. Mortalidad de España 1997. Boletín epidemiológico semanal 2000;8: 253-264
4. Mata I, López Bescós L, Heras M, Banegas JR, Marrugat J, Villar F, et al Cardiopatía isquémica en España. Análisis de la situación 2001. Centro de publicaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2001
5. Pérez G, Pena A, Sala J, Roset PN, Masiá R, Marrugat J, and the REGITOR investigators. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990-1992. Int J Epidemiol 1998;27:599-604
6. Tunstall-Pedoe H, Kuulasma K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P, for the WHO Project. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. Lancet 1999;353:1547-1557
7. Marrugat J, Elosua R, Mati H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. Rev Esp cardiol 2002;55:337-346
8. Sala J, marrugat J, Masiá R, Porta-Serra M, and the REGICOR investigators. Improvement in survival after myocardial infarction between 1978-85 and 1986-88 in the REGICOR study. Eur Heart J 1995;16:779-84
9. Fiol M, Cadabés A, Sala J, Marrugat J, Elosua R, Vega G, et al, en nombre de los investigadores del Estudio IBERICA. Variabilidad en el manejo hospitalario del infarto agudo de miocardio en España. Estudio IBERICA (Investigación. Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda). Rev Esp Cardiol 2001;54:443-52.
10. Ruiz Bailén M, Aguayo de Hoyos E, Ramos Cuadra JA, Díaz Castellanos MA, Issa Khozouz Z, Reina Toral A et al. Influence of age on clinical course, management and mortality of acute myocardial infarction in the Spanish population. International Journal of Cardiology 2002;85:285-296
11. Reina Toral A, Aguayo de Hoyos E, Colmenero Ruiz M, Camacho Víctor A, Medina García P, Fernández Sacristán M.A. y grupo ARIAM. Mortalidad en el infarto agudo de miocardio. Med Intensiva 1999;23:288-293
12. Rogers W J, Canto JG, Lambrew CT, Tiefenbrunn AJ, Kikaid B, Shoultz DA, Frederick PD, Every N and for the investigators in the National Registry of Myocardial Infarction 1 2 and 3. J Am Coll. Cardiol. 2000;36:2056-263

13. Cadabés A, López-Bescos L, Arós F, Loma-Ororio A, Bosch X, Pabón P, et al, y los investigadores del estudio PRIAMHO. Variabilidad en el manejo y pronóstico del infarto de miocardio en España: el estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:767-775
14. RICVAL. Cabadés A, Valls F, Echanove I, Francés M, Sanjuán R, Calabuig J, y los investigadores del RICVAL. Estudio RICVAL. El infarto agudo de miocardio en la ciudad de Valencia. Datos de 1194 pacientes en los primeros 12 meses del registro (Diciembre 1993-Noviembre 1994). *Rev esp Cardiol* 1997;50:383-396
15. Cabadés A, Echanove I, Cebrián J, Cardona J, Valls F, Parra V, investigadores del registro PRIMVAC. Características manejo y pronóstico del paciente con infarto agudo de miocardio en la Comunidad Valenciana en 1995: resultados del registro PRIMVAC (Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio en Valencia, Alicante y Castellón). *Rev. Esp. Cardiol* 1999;52:123-133
16. Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined. A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-1113
17. López-Sendón J, López de Sa E. Nuevos criterios de diagnóstico de infarto agudo de miocardio:orden en el caos. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:669-74
18. López-Bescos L, Cosín J, Elosua R, Cabadés A, De los Reyes M, Arós F et al. Prevalencia de angina y factores de riesgo cardiovascular en las diferentes comunidades autónomas de España: estudio PANES. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:1045-56
19. Lupon J, Valle V, Marrugat J, Elosua R, Seres L, Pavesi M, et al. Six-month outcome in unstable angina patients without previous myocardial infarction according to the use of tertiary cardiologic resources. RESCATE Investigators. Recursos Empleados en el Síndrome Coronario Agudo y Tiempos de Espera. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1947-53
20. Boch X, López de Sá E, López Sendón J, Aboal J, Miranda-Guardiola F, Bethencourt A et al. Perfil clínico, pronóstico y variabilidad en el tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento SR. Datos del registro PEPA. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:346-353
21. Theroux P, Fuster V, Acute coronary syndromes: Unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1195-1206
22. Van der Wal AC, Becker AE, Van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombotic coronary atherosclerotic plaques is characterized by inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*.1994;89:36-44
23. DeWood MA, Stiffer WF, Simpson CS, Spores J, Eugster GS, Judge TP, et al Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986;315:417-423
24. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. *Circulation* 1985;71:699-708

25. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897-902
26. H. Guillermo Heberde (<http://www.hsc.virginia.edu/hslibrary/historical/classics/Heberden.htm>)
27. Heberden W. Some accounts of a disorders of the breast. *Med Trans Coll Physicians (London)* 1772;2:59-62. (<http://www.replondon.ac.uk/library>)
28. Parry. Collections from the unpublished writings. 2 vol. London Underwoods 1825. En *A Medical Bibliography: Garrison and Morton* 1970.
29. Khan IA, Mehta NJ. Inicial historical descriptions of the angina pectoris. *J Emer Med* 2002;22:295-298
30. Sternbach G. Willian Heberden and Myron Prinzmetal: angina petoris. *J Emer Med* 1991;9:81-83
31. National Library of Medicine. (Citado 14 febrero 2003). (<http://www.nlm.nih.gov>)
32. Braunwald E, Evolution of the management of acute myocardial infarction: a 20<sup>th</sup> century saga. *Lancet*. 1998;352:1771-1774
33. ISSI-1 (first International Study of infarct survival) Collaborative Group Randomized trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute Myocardial infarction: ISSI-1. *Lancet*. 1986;2:57-66
34. Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, Wiegand V, Kosterling H, Oster H, et al. Acute myocardial infarction intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin cardiol*. 1979;2:354-363
35. Gruppo Italiano Per lo Studio Della Streptochinase Nell' Infarto Miocardio (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:397-401
36. ISIS-2 Collaborative Group Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISSI-2. *Lancet*. 1988;2:349-360
37. Mehta SR, Elkelboom JW, Yusuf S. Risk of intracranial haemorrhage with bolus versus infusion thrombolytic therapy: a meta-analysis. *Lancet* 2000;356:449-454
38. ISIS-4 (Fourth International Study on Infarct Survival). Colaborative group. ISSI-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium in 58.000 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-685
39. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, 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. *N Eng J Med*. 1992;327:69-77
40. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. The pre-hospital management of acute heart attacks. Recommendations of Task Force of the



- European Society of Cardiology and the European Resuscitation Council. *EUR Heart J* 1998;19:1140-1164
41. Rawles JM. Quantification of the benefit of early thrombolytic therapy: five year results of the Grampian Region Early Anistreplase Trial (GREAT). *JACC* 1997;30:1181-1186
  42. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Gracia E, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997;278:2093-2098
  43. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Morice MC, Costantini C, St Goar FG, et al. Prospective, multicentre study of the safety and feasibility of primary tenting in acute myocardial infarction in-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Stent Pilot Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:23-30
  44. Myocardial infarction redefined: a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-969
  45. López-Sendón J, López de Sá E. Nuevos criterios de diagnóstico de infarto de miocardio: orden en el caos. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54:669-674
  46. Tunstall-Pedoe H. Redefinition of myocardial infarction by a consensus dissenter. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1472-1474
  47. Domínguez de Rozas J, Obrador Mayol D, Tomas Abadal L. La nueva definición del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1345-1347
  48. The RISK Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990;336:827-30
  49. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas A-M, Pajak A, for WHO MONICA Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates and case fatality in 38 populations from 21 countries in 4 continents. *Circulation* 1994;90:583-612
  50. Cabadés A, Marrugat J, Arós F, López Bescós L, Pereferrer D, de los Reyes M et al, en nombre de los investigadores del estudio PRIAMHO. Bases para un registro hospitalario de infartos agudos de miocardio en España. El estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol* 1996;49:393-404
  51. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339
  52. The CAPTURE investigators. Randomised placebo controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina. The CAPTURE study. *Lancet* 1997;349:1429-35
  53. RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina. The second randomised intervention treatment of angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997;350:461-8

54. Boden W, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deewania PC, Zoble RG et al, for the VANQUISH trial investigators. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998;338:1785-1792
55. The PURSUIT trial investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;339:436-43
56. Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, Cohen E, Burton J, Kleiman N et al, for the EPISTENT Investigators. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. *Lancet* 1999;354:2019-2024
57. GISSI-Prevenzione Investigators. (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-455
58. The GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001;141:190-199
59. Antman EM for the TIMI 9B Investigators. Hirudin in Acute Myocardial Infarction. Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B Trial. *Circulation* 1996;94:911-921
60. Anand SS, Yusuf SY, Pogue J, Weitz JI, Flather M, for the OASIS Pilot Study Investigators. Long-term oral anticoagulant therapy in patients with unstable angina or suspected non-Q-wave myocardial infarction organization to assess strategies for ischemic syndromes (OASIS) pilot study results. *Circulation* 1998;98:1064-1070
61. The global use of strategies to open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes (GUSTO IIb) substudy investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:1621-1628
62. World Health Organization. Ischemic heart disease registers. Report of the Fifth Working Group, including a second revision of the operating protocol. Copenhagen, Dinamarca: Regional Office for Europe, World Health Organization, 1971
63. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on standarization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979;59:607-609
64. Arós F, Loma-Osorio A, Alonso A, Alonso JJ, Cabadés A, Coma-Canella I et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 919-56

65. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction.(<http://www.americanheart.org>)
66. Heesch C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD, for the PRISM Study Investigators. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *Lancet* 1999;54:1757-1762
67. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe C, Cannon CP. Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndroms. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9
68. Goodman S, Johnson J, Sullivan C, Steg G, Eagle K, Fox K et al for the GRACE investigators. What is an MI. Prospective analysis of the diagnosis and prognostic impact of adding troponins to the definition of myocardial infarction. *Circulation* 2001;37:358
69. Bardaji A, Bueno H, Fernández-Ortiz A, Heras M. Aplicabilidad de la nueva definición del infarto de miocardio y opinión de los cardiólogos españoles. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:23-28
70. López-Palop R, Antolinos MJ, Pinar E, Saura D, Ruipérez JA, Valdés M. Utilización de los nuevos criterios diagnósticos del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:923-927
71. Koukkunen H, Penttila K, Kemppainen A, Penttila I, Halinen MO, Rantanen T, et al. Differences in the diagnosis of myocardial infarction by troponin T compared with clinical and epidemiologic criteria. *Am J Cardiol* 2001;88:727-731
72. Ferguson JL, Beckett GJ, Stoddart M, Walker SW, Fox KA. Myocardial infarction redefined: the new ACC/ESC definition, based on cardiac troponin, increases the apparent incidence of infarction. *Heart* 2002;88:343-347
73. Salomaa V, Koukkunen H, Ketonen M, Immonen-Räihä P, Kärjä-Koskenkari P, Mustonen J, et al. The FINAMI Study Group. A new definition for myocardial infarction: what difference does it make? *Eur Heart J* 2005;24:311-319
74. Yusuf S, Collins R, Peto R, Furberg C, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 1985;6:556-585
75. Chazov EI, Matveeva LS, Mazaev AV, Sargin KE, Sadovskaia GV, Ruda MI et al. Intracoronary asministration of fibrinolysin in acute myocardial infarct. *Ter Arkh*. 1976;48:8-19
76. Rentrop KP, Blanke H, Wiegand V, Karsch KR Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol*. 1979;2:354-363
77. DeWood MA, Spores J, Notske RN, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS. et al. Prevalence of total coronary artery occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl Med*. 1980;303:897-902
78. Verstraete M, Bernard R, Bory M, Brower RW, Collen D, de Bono DP,et al. Randomised trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous

- streptokinase in acute myocardial infarction: report from the European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator. *Lancet*. 1985;1:842-847
79. International Study Group. In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplasa and streptokinase with or without heparin. *Lancet*. 1990;336:71-75
80. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: a randomized trial of streptokinase vs plasminogen activator vs anistreplase and aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1992;339:753-770
81. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:311-322
82. ISAM (Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction) Study Group. A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM): mortality, morbidity and infarct size at 21 days. *N Engl J Med*. 1986;314:1465-1471
83. AIMS (APSAC Intervention Mortality Study) Trial Study Group. Effects of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 1988;1:545-549
84. Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR, for the ASSET (Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis) Study Group. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction (ASSET). *Lancet* 1988;2:525-530
85. Rossi P, Bolognese L on behalf Urochinasi per via Sistemica nell' Infarto Miocardio (USIM) Collaborative Group. Comparison of intravenous urokinase plus heparin versus heparin alone in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;68:585-592
86. EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas del América del Sur) Collaborative Group. Randomised trial of late Thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:767-772
87. LATE Study Group. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) Study with alteplasa 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet*;342:759-766
88. Neuhaus KL, Feuerer W, Jeep-Tebbe S, Niederer W, Vogt A, Tebbe U, et al. Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:1566-1569
89. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:673-682
90. GUSTO angiographic Investigators. The comparative effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:1615-1622

91. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase withalteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997;337:1118-1123
92. Assessment of Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT 2) Investigators. Single-bolus tenecteplasa compared with front-loaded alteplasa in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet.*1999;354:716-722
93. Antman EM, Louwerenburg H W, Baars HF, Wesdorp JC, Hamer B, Bassand JP, et al. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation.* 2002;105:1642-1649
94. Simoons M, Krzeminska-Pakula M, Alonso A, Goodman S, Kali A, Loos U ,et al. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction: the AMI-SK study. *Eur Heart J.* 2002;23:1282-1290
95. Wallentin L, Bergstrand L, Dellborg M, Fellenius C, Granger CB, Lindahl B ,et al. Low molecular weight heparin (dalteparin) compared to unfractionated heparin as an adjunct to rt-PA (alteplasa) for improvement of coronary artery patency in acute myocardial infarction-the ASSENT Plus study. *Eur Heart J.* 2003;24:897-908
96. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, Knudtson M, Draoui Y, Regalado L, et al. Randomized comparison of enoxaparina, a low-molecular-weigh heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation.* 2001;104:648-652
97. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation.*2003;108:135-142.
98. . Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Jiang F, White HD, Fox, KA. Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction: Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25 (ExTRACT-TIMI 25). *Am Heart J.*2005;149:217-226
99. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA*2002;288:2411-2420
100. The clopidogrel in Unstable Angina to prevent recurrent events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without STsegmentelevation. *N Eng J Med* 2001;345:492-502

101. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, for the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2005;352:1179-89
102. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial: the TIMI 14 Investigators. *Circulation.* 1999;99:2720-2732
103. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101:2788-2794.
104. Brener SJ, Zeymer U, Adgey AA, et al. Eptifibatid and low-dose tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: the integrilin and low-dose thrombolysis in acute myocardial infarction (INTRO AMI) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;39:377-386
105. Giugliano RP, Roe MT, Harrington RA, Gibson CM, Zeymer U, Van de Werf F, et al. Combination reperfusion therapy with eptifibatid and reduced-dose tenecteplase for ST-elevation myocardial infarction: results of integrilin and tenecteplase in acute myocardial infarction (INTEGRITI) Phase II Angiographic Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1251-1260
106. GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial *Lancet.* 2001;357:1905-1914
107. Assessment of the Safety and Efficacy of New Thrombolytic (ASSENT-3) Investigator. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial acute myocardial infarction. *Lancet.* 2001;358:605-613
108. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA.* 2000;283:2686-2692
109. Morrow DA, Antman EM, Sayah A, Schuhwerk KC, Giugliano RP, deLemos JA, et al. Evaluation of the time saved by prehospital initiation of reteplase for ST-elevation myocardial infarction: results of The Early Reteplase-Thrombolysis in Myocardial infarction (ER-TIMI) 19 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:71-77
110. Management of acute myocardial infarction in patients presenting ST-segment elevation: the Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003;24:28-66
111. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation.* 2003;108:2851-2856
112. Dotter CT, Judkins MP: Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: description of new technique and preliminary report of its application. 1964. *Radiology* 1989;172:904-920

113. Gruentzig AR, Myler RK, Hanna EH. Coronary transluminal angioplasty. *Circulation* 1977;55:84-91
114. Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR. Initial experience with transluminal recanalization of the recently occluded infarct-related coronary artery in acute myocardial infarction: comparison with conventionally treated patients. *Clin Cardiol.* 1979;2:92-105
115. Topol EJ, Califf RM, George BS, Kereiakes DJ, Abbottsmith CW, Candela RJ, et al. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1987;317:581-588
116. The TIMI Research Group. Immediate Vs delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. TIMI II A results. *JAMA* 1988;260:2849-2858
117. Williams DO, Braunwald E, Kantterud G, Babb J, Bresnahan J, Greenberg MA, et al. One-year results of thrombolysis in Myocardial Infarction Investigation (TIMI) Phase II Trial. *Circulation* 1992;85:533-542
118. SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis?) Trial Study Group. SWIFT trial of delayed elective intervention vs conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. *BMJ* 1991;302:555-560
119. Feit F, Mueller HS, Braunwald, Ross R, Hodges M, Herman MV, et al. Thombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II Trial: outcome comparison or a “conservative strategy“ in a community versus tertiary hospitals. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1529-1534
120. Ellis SG, Mooney MR, George BS, da Silva EE, Talley JD, Flanagan WH, et al. Randomized trial of late elective angioplasty versus conservative management for patients with residual stenoses after thrombolytic treatment of myocardial infarction. *Circulation* 1992;86:1400-1406
121. Gibson RJ, Holmes DR, Reeder SG, Bailey KR, Hopfenspirger MR, Gersh BJ. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;328:685-691
122. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O’Keefe J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;328:673-679
123. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JCA, Reiffers S, Reiber JHC, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J med.* 1993;328:680-684
124. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, et al. Comparison of primary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *JAMA* 1997;278: 2093-2098
125. Grines C, Patel A, Zilstra F Weaver WD, Granger C, Simes RJ; PCAT Collaborators. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. Primary coronary angioplasty compared

- with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003;145:47-57
126. Water RE II, Mahaffey KW, Granger CB, Roe MT. Current perspectives on reperfusion therapy for acute ST-segment elevation myocardial infarction: integrating pharmacologic and mechanical reperfusion strategies. *Am Heart J*.2003;146:958-968
127. Grines CI, Marsalese DL, Brodie B, Griffin J, Donohue B, Costantini CR, 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. *J Am Coll Cardiol*.1998;31:967-972
128. Singh M, Ting HH, Berger PB, Garratt KN, Holmes DR Jr, Gersh BJ. Rationale for on-site cardiac surgery for primary angioplasty: a time for reappraisal. *J Am Coll Cardiol*.2002;39:1881-1889
129. Aversano T, Aversano LT, Passamani E, Knatterud GL, Terrin ML, Williams DO, et al. Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction in patients presenting to hospital without on-site cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*.2002;287:1943-1951
130. Andersen HR, Nielsen TT, Vesterlund T, Vesterlund T, Grande P, Abildgaard U, DANAMI-2 Investigators. Danish multicenter randomized study on fibrinolytic therapy versus acute coronary angioplasty in acute myocardial infarction: rationale and design of DANish trial in acute Myocardial Infarction-2 (DANAMI-2). *Am Heart J*.2003;146:234-241
131. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M; 'PRAGUE' Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: final results of randomized national multicenter trial: PRAGUE-2. *Eur Heart J*.2003;24:94-104
132. Curtis JP, Portnay EL, Wang Y, McNamara RL, Herrin J, Bradley EH, et al; National Registry of Myocardial Infarction-4. The pre-hospital electrocardiogram and time to reperfusion in patients with acute myocardial infarction, 2000-2002: findings from the National Registry of Myocardial Infarction-4. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):1544-52.2006
133. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Costantini C, Morice MC, St Goar FG, et al. Clinical and angiographic follow-up after primary stenting in acute myocardial infarction: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) stent pilot trial. *Circulation* 1999;99:1548-1554
134. Antoniucci D, Santoro Gm, Bolognese, Valenti R, Trapani M, Fazzini PF. A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions (FRESCO) trial. *J Am Coll Cardiol*.1998;31:1234-1239
135. Zhu MM, Feit A, Chadow H, Alam M, Kwan T, Clark LT, et al. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol*.2001;88:297-301



136. Lindsay J, Hong MK, Pinnow EE, Pichard AD. Effects of endoluminal coronary stents on the frequency of coronary artery bypass graftin after unsuccessful percutaneous transluminal coronary vascularization. *Am J Cardiol.* 1996;77:647-649
137. Altmann DB, Racz M, Battleman DS, Bergman G, Spokojny A, Hannan EL, et al. Reduction in angioplasty complications aftr the introduction of coronary stents: results from consecutive series of 2242 patients. *Am Heart J.* 1996;132:503-507
138. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;346:957-966
139. Marks AR, Sirolimus for the prevention of in-stent restenosis in coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349:1307-1309
140. Lemos PA, Saia F, Hofma SH, Daemen J, Ong AT, Arampatzis CA, et al. Short-and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J am Coll Cardiol.* 2004;43:704-708
141. Liem A, Zillstra F, Ottervanger JP, Hoorntje JC, Surayapranata H, De Boer MJ, et al. High dose heparin as pretreatment for primary angioplasty in acute myocardial infarction: thr heparin in early patency (HEAP) randomized trial. *J Am Coll Cardio.* 2000;35:600-604
142. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al. Platelet glycoprotein Iib/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;334:1895-1903
143. Neumann FJ, Kastrati A, Achmitt C, Blasini R, Hadamitzky M, Mehilli J, et al. Effet of glycoprotein Iib/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J. am Coll Cardiol.* 2000;35:915-921
144. Antonucci D, Rodriguez A, hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo, F, et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1879-1885
145. Topol EJ, Neumann FJ, Montalescot G. A preferred reperfusion strategy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1886-1889
146. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. Early vs late administration of glycoprotein Iib/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;292:362:366
147. Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, Fearon WF, Rezaee M, Carter AJ, et al. Adjuntive platelet glycoprotein Iib/IIIa receptor inhibition with tirofibán before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results or the Tirofiban Given in EmergencY Room before Primary Angioplasty (TIGER-PA) pilot trial. *Circulation.* 2003;107:1497-1501
148. Van't Hoft AWJ, Ernst N, Deboer MJ, De winter R, Boersma E, Bunt T, et al. Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the

- ngoing Tirofiban in myocardial infarction evaluation (on-TIME) trial. *Eur Heart J.* 2004;25:387-846
149. Cutlip DE, Ricciardi MJ, Frederick SL, Fearon WF, Rezaee M, Carter AJ, et al. Effect of tirofiban before primary angioplasty on initial coronary flow and early ST-segment resolution in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;92:977-980
150. Zorman S, Zorman D, Noc M. Effects of abciximab pretreatment in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Am J Cardiol.* 2002;90:533-536
151. Artz HR, Schorder JF, Pels K, Schwimbeck P, Witzenbichler B, Schultheiss HP, et al. Prehospital versus periprocedural administration of abciximab in STEMI: early and late results from the randomized REOMOBILE-study [abstract]. *Eur Heart J.* 2003;24:268
152. Mesquita Gabriel H, Oliveira J, Canas da Silva P, Marques da Costa J, Correia da Cunha JA, França C, et al. Early administration of abciximab in the emergency room improves microperfusion after primary percutaneous coronary intervention, as assessed by TIMI frame count: results of the ERAMI trial [Abstract]. *Eur Heart J.* 2003:543
153. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, Grenhouse SW, Fick C, Frey a, et al. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1954-1962
154. Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, Stebbins AL, Bode C, Betriu A, et al. Facilitation or early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction. Results from the SPEED (GUSTO 4 Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1489-1496
155. Widimsky P, Groch L, Zelezko M, Aschermann M, Bednar F, Surypranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute infarction presenting to community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J.* 2000;21:823-831
156. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:634-641
157. Fernandez-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al; GRACIA (Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda) Group. 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;364:1045-1053
158. Fernandez-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Goicochea J, Blanco J, Alonso J, et al. Primary optimal PCI versus facilitated intervention (Tenecteplase plus stenting) in patients with ST elevated acute myocardial infarction: the GRACIA 2 randomized trial. *Circulation.* 2003; 108 suppl:2149

159. Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K, Dotzer F, Dirschinger J, Schmit el al. Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation (BRAVE) Study Investigators. Early administration or reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*.2004;291:947-954
160. Assessment of Safety and Efficacy of New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4-PCI): randomised trial. *Lancet*.2006;367:569-578
161. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet*. 2006; 367:579-588
162. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation*.2004;110:588-636
163. Broderiche JP, Brott T, Tomisick T, Huster G, Miller R. T. The risk of the subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl Med*.1992;326:733-736
164. Furlan AJ, Wishnant JP, Elveback LR. The decreasing incidence of primary intracerebral hemorrhage: a population study. *Ann Neurol* 1979;5:367-373
165. Giroud M, Gras P, Chadan N, Beuriat P, Milan C, Arveux P, et al. Cerebral hemorrhage in a French prospective population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1991;54:595-598
166. Suzuki K, Kutsuzawa T, Takia K, Ito M, Sakamoto T, Hirayama A et al. Clinico-epidemiologic studies of stroke in Akita, Japan. *Stroke*.1987;18:402-406
167. Qureshi AI, Giles WH, Croft JB. Racial difference in the incidences of intracerebral hemorrhage: effects of blood pressure and education. *Neurology*.1999;52:1617-1621
168. Kagan A, Harris BR, Winkelstein W, Johnson KG, Kato H, Syme SL et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. *J Chronic Dis*.1974;27:345-364
169. Tanaka H, Ueada Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke*.1982;13:62-73
170. Brott T, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. Melbourne Risk Factor Study Group. *Stroke*.1986;17:1078-1083
171. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Three important subgroups of hypertensive persons at greater risk of intracerebral hemorrhage. *Hypertension*.1998;31:1223-1229

172. Qureshi AI, Suri MAK, Safdar K, Ottenlips JR, Janssen RS, Frankel MR. Intracerebral hemorrhage in blacks: risk factors, subtypes, and outcome. *Stroke*.1997;28:961-964
173. SHEP Cooperative Research group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of systolic Hypertension in the Elderly program (SHEP). *JAMA*.1991;265:3255-3264
174. Arakawa S, Saku Y, Ibayashi S, Nagao T, Fujishima M. Blood pressure control and recurrence of hypertensive brain hemorrhage. *Stroke*.1998;29:1806-1809
175. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol use and subsequent cerebrovascular disease hospitalizations. *Stroke*.1987;20:741-746
176. Gorelick PB. Alcohol and stroke. *Stroke* 1987;18:268-271
177. Iso H, Jacobs DR jr, Wentworth D, Neaton JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J med*.1989;320:904-910
178. Alberts MJ, David JP, Graffagnino C, et al. Endoglin gene polymorphism as a risk factor sporadic intracerebral hemorrhage. *Am Neurol*.1997;41:683-686
179. Catto AJ, Kohler HP, Bannan S, Stickland M, Carter A, Grant PJ. Factor XIII Val 34 Leu: a novel association with primary intracerebral hemorrhage stroke.1998;29:813-816
180. O'Donnel HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*.2000;342:240-245.
181. Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K. Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med*.1986;315:717-720.
182. Colditz MJ, Stampfer GA, Bonita R, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in middle aged women. *N Engl J Med*.1988;318:937-941
183. Robbins AS, Manson JE, Lee IM, Satterfield S, Hennekens CH. Cigarette smoking and stroke in cohort U.S. male physicians. *Ann Intern Med*.1994;120:458-462
184. Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*.1996;27:544-549
185. Knecht P, Reunanen A, Aho K, Heliovaara M, Rissanen A, Aromaa A et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage in a longitudinal population study. *J Clin Epidemiol*.1991;44:933-939
186. Longstreth WT Jr, Koepsell TD, Yerby MS, van Belle G. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Stroke*.1985;16:377-385
187. Bonita R. Cigarette smoking, hypertension and the risk of hemorrhage: a population-based case-control study. *Stroke*.1986;17:831-835
188. Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different risk factors for different stroke subtypes: Association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke*.1999;30:2535-2540

189. Juvela S. Prevalence of risk factors in spontaneous intracerebral hemorrhagic stroke and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol.* 1996;53:734-740
190. Zodpey SP, Tiwari RR, Kukami HR. Risk factors for hemorrhagic stroke: a case-control study. *Public Health.* 2000;114:177-182
191. Thrift AG, Mcneil JJ, Donnan GA. The risk of intracerebral haemorrhage with smoking: the Melbourne Risk Factor Study Group. *Cerebrovasc Dis.* 1999;9:34-39
192. Juvela S, Hillbom M, Palomaki H. Risk factors for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 1995;26:1558-1564
193. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Intracerebral hemorrhage versus infarction: stroke severity, risk factors, and prognosis. *Ann neurol.* 1995;38:45-50
194. Gill JS, Shipley MJ, Tsementzis SA, Homby R, Gill SK, Hitchcock ER, et al. Cigarette smoking: a risk factor for hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke. *Arch Intern Med* 1989;149:2053-2057
195. Kubota M, Yamaura A, Ono J, Itani T, Tachi N, Ueda K, et al. Is family history an independent risk factors for stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62:66-70
196. Bell BA, Ambrose J. Smoking and the risk of stroke. *Acta Neurochir.* 1982;64:1-7
197. Monforte R, Estruch R, Graus F, Nicolas JM, Urbano-Marquez A. High ethanol consumption as risk factor for intracerebral hemorrhage in young and middle-aged people. *Stroke.* 1990;21:1529-1532
198. Gill JS, Shipley MJ, Tsementzis SA, Hornby RS, Gill SK, Hitchcock ER, et al. Alcohol consumption: a risk factor for hemorrhagic and non-hemorrhagic stroke. *Am J Med.* 1991;90:489-497
199. Woo J, Lau E, Kay R. Elderly Subjects aged 70 years and above have different risk factors for ischemic and hemorrhagic strokes compared to younger subjects. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40:124-129
200. Fogelholm R, Murros K. Cigarette smoking and risk of primary intracerebral haemorrhage: a population-based case-control study. *Acta Neurol Scand.* 1993;87:367-370
201. Saloheimo P, Juvela S, Hillbom M. Use of aspirin, epistaxis, and untreated hypertension as risk factors for primary intracerebral hemorrhage in middle-aged and elderly people. *Stroke.* 2001;32:399-404
202. Thrift AG, Dewey HM, Macdonell RA, Mcneil JJ, Donnan GA. Incidence of the major stroke subtypes: initial findings from the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke.* 2001;32:1732-1738
203. Calandre M, Rodriguez T, Corrales C, Cuello R, Lasheras C. Alcohol and stroke. A community case-control study in Asturias, Spain. *J Clin Epidemiol.* 1999;52:677-684
204. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJE, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the General Population. A systematic review. *Stroke.* 2003;34:2060-2066
205. Mutlu N, Berry RG, Alpers BJ. Massive cerebral hemorrhage: clinical and pathological correlations. *Arch Neurol.* 1963;8:644-661

206. Cole FM, Yates PO. Pseudo-aneurysms in relationship to massive cerebral haemorrhage. *J Neurosurg Psychiatry*. 1967;30:61-66
207. Takebayashi S, Kaneko M. Electron microscopic studies of ruptured arteries in hypertensive intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1984;14:28-36
208. Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1971;30:536-550
209. Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997;28:1-5
210. Kazui S, Naritonmi H, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence and time course. *Stroke*. 1996;27:1783-1787
211. Olson JD. Mechanisms of homeostasis: effect on intracerebral hemorrhage *Stroke*. 1993;24:1109-1114
212. Broderick JP, Brott TG, Tomsick T, Barsan W, Spilker J. Ultra-early evaluation of intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 1990;72:195-199
213. Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke*. 1997;28:2370-2375
214. Zazulia AR, Diniger MN, Derdeyn CP, Powers WJ. Progression of mass affect after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1999;30:1167-1173
215. Wagner KR, Xi G, Hau Y, et al. Lobar intracerebral hemorrhage model in pigs: rapid edema development in perihematomal white matter. *Stroke*. 1996;27:490-497
216. Wagner KR, Xi G, Hau Y, Kleinholz M, de Courten-Myers GM, Myers RE. Early metabolic alterations in edematous perihematomal brain regions following experimental intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 1998;88:1058-1065
217. Bullock R, Brock-Utne J, van Dellen J, Blake G. Intracerebral hemorrhage in primate model: effect regional cerebral blood flow. *Surg Neurol*. 1998;29:101-107
218. Qureshi AI, Wilson DA, Hanley DF, Traystman RJ. Pharmacological reduction of mean arterial pressure does not adversely effect regional cerebral blood flow and intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 1999;27:965-971
219. Lee KR, Colon GP, Betz AI, Keep RF, Kim S, Hoff JT. Edema from intracerebral hemorrhage: the role of thrombin. *J Neurosurg*. 1996;84:91-96
220. Lee KR, Colon GP, Kim S, Keep RF, Sagher O, Hoff JT. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of thrombin on cerebral blood flow, blood-brain barrier permeability, and cell survival in a rat mode *J Neurosurg*. 1997;86:272-278
221. Xi G, Wagner KR, Keep FR, Hua Y, de Courten-Myers GM, Broderick JP, et al. Role of blood clot formation on early edema development after experimental intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1998;29:2580-2586
222. Hickenbottom SL, Grotta JC, Strong R, Denner LA, Aronowsky J. Nuclear factor-KappaB and cell death after experimental intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke*. 1999;30:2472-2477.

223. Gebel JM, Cathy A, Silva CA, Sloan MA, Granger CB, Mahaffey KW, et al, for the GUSTO-1 Investigators. Thrombolysis-Related Intracranial Hemorrhage: A Radiographic Analysis of 244 Cases From the GUSTO-1 Trial With Clinical Correlation. *Stroke*. 1998;29:563-569
224. Six-month survival in 20891 patients with acute myocardial infarction randomized between alteplase and streptokinase with or without heparin. GISSI-2 and International Study Group. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto. *Eur Heart J* 1992;13:1692-1697
225. A comparison of continuous infusion of alteplase with double-bolus administrations for acute myocardial infarction. The Continuous Infusion versus Double-Bolus Administration of alteplase (COBALT) Investigators. *N Engl J Med*. 1997;337:1124-1130
226. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, Adgey AA, Schweiger MJ, Sequeira RF, et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators. *Circulation* 1998;98:2805-2814
227. Van de Werf F, Cannon CP, Luyten A, Houbracken K, McCabe CH, et al. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. The ASSENT-1 Investigators. *Am Heart J* 1999;137:786-791
228. GUSTO IIa Investigators. Randomized trial of intravenous heparin versus recombinant hirudin for acute coronary syndromes. *Circulation* 1994;90:1631-1637
229. Antman EM. Hirudin in acute myocardial infarction. Safety report from the thrombolysis and thrombin inhibition in myocardial infarction (TIMI) 9A Trial. *Circulation* 1994;90:1624-1630
230. Antman EM. Hirudin in acute myocardial infarction. Thrombolysis and thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9 B Trial. *Circulation* 1996;94:911-921
231. Metz BK, Wite HD, Granger CB, Simes RJ, Armstrong PW, Hirsh J, et al. Randomized comparison of direct thrombin inhibition versus heparin in conjunction with fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. Results from the GUSTO-IIb Trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1493-1498
232. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early: InTIME-II, a double-blind comparison of single-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1005-2013
233. Kleiman NS, Ohman EM, Califf RM, George BS, Kereiakes D, Aguirre FV, et al. Profound inhibition of platelet aggregation with monoclonal antibody 7E3 Fab after thrombolytic therapy: results of the thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) 8 pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:381-389
234. Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G, Worley SJ, Navetta FI, Talley JD, et al. Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with integrilin in acute myocardial infarction: results of randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. IMPACT-AMI Investigators. *Circulation* 1997;95:846-854

235. Combining thrombolysis with the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor lamifiban: Results of the Platelet Aggregation Receptor Antagonist Dose Investigation and Reperfusion Gain in Myocardial Infarction (PARADIGM) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:2003-2010
236. Topol EJ. Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy: emerging platelet pre-eminence. *Circulation* 1998;97:211-218
237. Giugliano RP, Roe MT, Harrington RA, Gibson CM, Zeymer U, Van de Werf F, et al. Combination reperfusion therapy with eptifibatid and reduced-dose tenecteplase for ST elevation myocardial infarction: results of the Integrilin and Tenecteplase in Acute Myocardial Infarction (INTEGRITI) phase II angiographic trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1251-1260
238. Neuhaus KL, von Essen R, Tebbe U, Jessel A, Heinrichs H, Maurer W, et al. Safety observations from the pilot phase of the randomized r-hirudina for Improvement of Thrombolysis (HIT-III) study: a study of the Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK). *Circulation* 1994;90:1638-1642
239. Neuhaus KL, Molhoek GP, Zeymer U, Tebbe U, Wegscheider K, Schroder R, et al. Recombinant hirudin (lepirudin) for the improvement of thrombolysis with streptokinase in patients with acute myocardial infarction: results of the HIT-4 trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:966-973
240. Maraganore JM, Bourdon P, Jablonski J, Ramachandran KL, Fenton JW 2nd. Design and characterization of hirulog: a novel class of bivalent peptide inhibitor of thrombin. *Biochemistry* 1990;29:7095-7110
241. White H. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855-1863
242. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, Sloan MA, Weaver WD, White HD, et al. Stroke after thrombolysis: mortality and functional outcomes in the Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1995;92:2811-2818
243. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, Barron HV, Breen T, Rundle AC, et al. Risk for intracranial hemorrhage after tissue plasminogen activator treatment for acute myocardial infarction. *Ann Int med.* 1998;129:597-604
244. Lauer JE, Heger JJ and Mirro MJ. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy. *Chest* 1995;108:1520-1523
245. Anderson JL, Karagounis L, Allen A, Bradford JM, Menlove RL, Pryor TA, et al: Older age and elevated blood pressure are risk factors for intracerebral hemorrhage after thrombolysis. *Am J Cardiol* 1991;68:166-170
246. Simoons ML, Maggioni AP, Knatterud G, Leimberguer JD, de Jaegere P, van Domburg R, et al. Individual risk assessment for intracranial haemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet.* 1993;342:1523-1528



247. Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, Gurwitz JH, Radford MJ, Krumholz HM, et al. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for Ederly pacientes with acute myocardial infarction: results of the Cooperative Cardiovascular Project. *Stroke* 2000; 31:1802-1811
248. Huynh T, Cox JL, Massel D, Davies C, Hilbe J, Warnica W, et al; FASTERAKII Network. Predictors of intracranial hemorrhage with fibrinolytic therapy in unselected community patients: a report from the FASTERAK II project. *Am Heart J* 2004;148(1):86-89
249. Marrugat J, Sala J. Registros de morbimortalidad en cardiología: metodología. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:48-57
250. Tonkin AM. Evaluación de ensayos clínicos a gran escala y su aplicación en la práctica habitual. En *Lecturas selectas en cardiología. Education in Heart. BMJ* 2003;16:211-222
251. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, Tiefenbrunn AJ, Kinkaid I, Shoultz DA, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2, and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2056-63
252. Gottlieb S, Goldbourt, Boyko V, Harpaz D, Mandelweig L, Khoury Z, et al. Mortality trends in men and women with acute myocardial infarction in coronary care units in Israel. A comparison between 1981-1983 and 1992-1994. *Eur Heart J* 2000;21:284-295
253. Marrugat J, Sala J, Masia R, Pavesi M, Sanz G, Valle V, et al. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. RESCATE Investigators. Recursos Empleados en el Síndrome Coronario Agudo y Tiempo de Espera. *JAMA*. 1998.28;280:1405-1409
254. Pabón P, Arós F, San Jose JM, Bermejo J, Lopez I y Montón A. Trombolisis en el anciano con infarto agudo de miocardio. El estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1443-1452
255. Velasco JA, Cosín J, López-Sendón JL, de Teresa E, de Oya M y Sellers G. En representación del grupo de Investigadores del Estudio PREVESE II). Nuevos datos sobre la prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Resultados del estudio PREVESE II. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:801-809
256. Betriu Amadeo, Miranda F. El registro RICSÍ (Registro de infartos de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias) y el manejo del infarto de miocardio en España. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1029-1030
257. Arós F, Loma Osorio A, Bosch X, González Aracil J, López Bescos L, Marrugat J et al. Manejo del infarto de miocardio en España (1995-1999). Datos del registro de infartos de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias (RICSÍ) de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1033-1040
258. Cabadés A, Valls F, Echanove I, Francés M, Sanjuán R, Calabuig J et al. Estudio RICVAL. El infarto agudo de miocardio en la ciudad de Valencia. Datos de 1.124 pacientes en los primeros 12 meses de registro (diciembre de 1993-noviembre de 1994). *Rev Esp Cardiol* 1997;50:383-396

259. Freire E, Muñiz J, Castro A. Grupo de trabajo del estudio RIGA. Análisis del uso adecuado de los bloqueadores beta en el postinfarto. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1277-1282
260. Álvarez Bueno M, Vera Almazán A, Rodríguez García JJ, Ferríz Martín JA, García Paredes T, García Alcántara y Grupo del Proyecto ARIAM. Concepto, desarrollo y objetivos. Monográfico Proyecto ARIAM. *Med Intensiva* 1999;23:271-2
261. Aguayo de Hoyos E, Reina Toral A, Ruiz Bailén M, Colmenero Ruiz M, García Delgado M, Grupo ARIAM et al. La asistencia prehospitalaria en los síndromes coronarios agudos. Experiencia del grupo ARIAM. *Aten Primaria* 2001;27:478-83
262. Arboleda Sánchez JA, Siendones Castillo R, Prieto de Paula JF, Zayas Ganfornina JB, Fernández Jurado Y, Molina Ruano R y Grupo ARIAM. Atención médica al síndrome coronario agudo en el ámbito prehospitalario. *Med Intensiva* 1999;23:306-312
263. Saturno PJ, Felices F, Segura JU, Espinosa JL, Gomez MJ Renedo A, et al. Actividades para la mejora de la atención clínica: ciclo de mejor, monitorización y diseño de calidad. Monográfico Proyecto ARIAM. *Med. Intensiva*. 1999;23:319-328
264. Saturno PJ, Felices F, Segura J, Vera A, Rodríguez JJ for the ARIAM Project Group. Reducing time delay in the thrombolysis of myocardial infarction: an internal quality improvement project. *Am Med Qual*. 2000;15:85-93
265. Vera Almazán A, Álvarez Bueno JM, Rodríguez García JJ, secretaria Proyecto ARIAM, soporte informático y bases de datos. *Med Intensiva* 1999;23:329-336
266. Reina Toral A, Aguayo de Hoyo E, Colmenero Ruiz M, Camacho Víctor A, Medina García P, Fernández Sacristán MA et al. Mortalidad en el infarto de miocardio. *Med Intensiva*. 1999;23:288-293
267. Varela López A, Román Castillo MD, Palomo López JA, Frapolli Rodríguez F, Ríos Méndez JC, Quesada García G et al. Fibrinólisis en el área de urgencias de un hospital comarcal. Evaluación de su eficiencia y seguridad. *Med Intensiva*. 1999;23:301-305
268. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, Rubison RM, Chandra N, Rogers WJ for the participants in the Nacional Registry of Myocardial Infarction. Recent age-related trends in the use of thrombolytic therapy in patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1996;124:283-91
269. Boucher JM, Racine N, Thanh TH, Rahme E, Brophy J, LeLorier J, et al, on behalf of the Quebec Acute Coronary Care Working Group. Age-related differences in in-hospital mortality and the use of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *CMAJ*. 2001;164:1285-90
270. Ruiz Bailén M, Aguayo de Hoyos E, Ramos-Cuadra JA, Diaz-Castellanos MA, Issa-Khozouz Z, Reina-Toral A, et al. Influence of age of management and clinical evolution of patients with acute myocardial infarction of Spanish population. *Int J Cardiol* 2002;85:285-296
271. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care* 1985;13:818-29

272. Ruiz-Bailen M, Aguayo de Hoyos E, Hurtado-Ruiz B, Reina-Toral A, Diaz-Castellanos MA, Issa-Khozouz; ARIAM Group. Alteplase: double bolus versus accelerated regimen. *Med Sci Monit.* 2002;8:185-192
273. Ruiz-Bailen M, de Hoyos EA, Issa-Khozouz Z, Diaz-Castellanos MA, Lopez Martinez A, Calatrava-Lopez J, et al. ARIAM Group. Clinical implications of acute myocardial infarction complicated by high grade atrioventricular block. *Med Sci Monit.* 2002;8:138-147
274. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-464
275. Ruiz-Bailen M, Aguayo de Hoyos E, Ruiz-Navarro S, ISSA-Khozouz Z, Reina-Toral A, Diaz-Castellanos MA, et al ARIAM Group. Ventricular fibrillation in acute myocardial infarction in Spanish patients: Results or ARIAM database *Crit Care Med.* 2003;31:2144-2151
276. Cabades O'Callaghan A, Ferrando Jorda C, Rucabado Aguilar L, Monsalve Vila F, Clemente Garcia R, Ruano Marco M. Auriculo-ventricular intra-His block in acute myocardial infarct. *Rev. Esp. Cardiol.* 1979;32:199-202.
277. Sánchez Cantalejo, Ramírez E. Repercusión logística en Salud Pública. Escuela Andaluza de Salud Pública (Serie monografías nº 26), Granada 2000
278. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requeriments for Manuscripts submitted to Biomedical Journals. *Ann Intern Med* 1997;126:36-47
279. González Díaz F, Guerrero Gómez FJ, Martínez Coronel JF, Vicente Rull J, Martín Rubí JC, Ortiz del Pino AM et al. Fibrinolíticos en el proyecto ARIAM. Motivos de exclusión y complicaciones. *Med Intensiva.* 1999;23:294-300
280. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, Every N, Sichrovsky T, Hochman JS, et al. Trends in Management and Outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA.* 2005;294:448-454
281. Rustige J, Shiele R, Burczyk U, Koch A, Gottwiket M, Neuhaus U et al: The 60 Minutes Myocardial Infarction Proyect. Treatment and clinical outcome of patients with acute myocardial infarction in Germany. *Eur Heart J* 1997; 18: 1438-1446.
282. Barranco F, Mercado J, Grupo ARIAM. Registros de enfermos cardiacos ingresados en unidades de cuidados intensivos. *Med intensiva.* 1999;23:313-318
283. Hanratty B, Lawlor DA, Robinson MB, Sapsford RJ, Greenwood D, Hall A. Sex differences in risk factors, treatment and mortality after acute myocardial infarction: an observational study. *J Epidemiol Community Health.* 2000;54:912-6
284. Gottlieb S, Harpaz D, Shotan A, Boyko V, Leor J, Cohen M, Mandelzweig L, Mazouz B, Stern S, Behar S. Sex differences in management and outcome after acute myocardial infarction in the 1990s: A prospective observational community-based study. Israeli Thrombolytic Survey Group. *Circulation.* 2000;102:2484-90

285. García F, Perez J, Molina G, Sánchez JI, Frías J y Pérez M. El infarto de miocardio en el diabético: implicaciones clínicas, pronósticas y terapéuticas en la era trombolítico-intervencionista. *Med Intensiva* 2001;25: 311-18
286. Sauer WH, Berlin JA, Strom BL, Miles C, Carson JL, Kimmel SE, et al. Cigarette yield and the risk of myocardial infarction in smokers. *Arch Intern Med* 2002;11:162:300-306
287. LaCroix AZ, Lang J, Scherr P, Wallace RB, Cornoni-Huntley J, Berkman L, et al. Smoking and mortality among older men and women in tree communities. *N Engl J Med* 1991;324:1619-1625
288. Wilhelsen L. Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 1988;115:242-249
289. Ruiz-Bailén M, Aguayo E, Reina A, Torres JM, Alvarez M, Gomez FJ et ARIAM Group. Paradoxical effect of the smoking in the Spanish population with acute myocardial infarction or unstable angina. Results of ARIAM register. *Chest* 2004;125:831-840
290. Ferreira R. The paradox of tobacco: smokers have a better post-infarct prognosis. *Rev port Cardiol* 1998;17:855-856
291. Barbash GI, Reiner J, White HD, Wilcox RG, Armstrong PW, Sadowski Z, et al. Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanism of the "smoker's paradox" from the GUSTO-I trial, with angiographic insights; Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1222-1229
292. Purcell IF, Newall N, Farrel M. Lower cardiac mortality in smokers following thrombolysis for acute myocardial infarction may be related to more effective fibrinolysis. *QJM*.1999;92:327-333
293. Zahger D, Cercek B, Cannon CP, Jordan M, Davis V, Braunwald E, et al. How do smokers differ from nonsmokers in their response to thrombolysis? The TIMI-4 trial. *Am J Cardiol*.1995;75:232-236
294. Collins R, Peto R, McMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838
295. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: .356-362
296. Law MR, Wald NJ, Thompson SJ. By How much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk in ischemic heart disease. *Br Med J* 1993; 308: 367-372.
297. Antiplatelet Trialist Collaboration: Collaborative overview of randomised trial of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308:81
298. Yusuf S, Lessem J, Jha P, Lonn E. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated controlled trials. *J Hypertens* 1993;11(suppl 4):561-565

299. Beta-Blocker Heart Attack Study Group. The beta-blocker heart attack trial. *JAMA* 1981;246:2073-2074
300. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-1390
301. Indications for ACE inhibitors in the Early Treatment of Acute Myocardial Infarction: Systematic Overview of Individual Data From 100.000 patients in Randomized Trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation* 1998;97:2202-2212
302. Michaels AD, Maynard C, Every NR, Barron HV. Early use of ACE inhibitors in the treatment of acute myocardial infarction in the United States: experience from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *National Registry of Myocardial Infarction 2 participants. Am J Cardiol* 1999;84:1176-1181
303. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Roueau JL, Ritherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: The Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Trial. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009
304. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Roueau JL, Ritherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: The Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Trial. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009
305. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357
306. Riegger G, Abletshauer C, Ludwig M, Schwandt P, Widimsky J, Weidinger G, et al. The effect of fluvastatin on cardiac events in patients with symptomatic coronary artery disease during one year of treatment. *Atherosclerosis* 1999;144:263-270
307. Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fischer F, et al. Beneficial effects of pravastatin (+/-cholestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] Study). *Am J Cardiol* 2000;86:1293-1298
308. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al, for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-1718
309. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1562-1564
310. Estatin. Fanarrow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, Every N, et al National Registry of Myocardial Infarction 4 Investigator. Effect of statin use within the first

- 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol* 2005;96:611-626
311. Ludwigs U and Hulting J. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring system in acute myocardial infarction: A prospective validation study. *Crit Care Med* 1995;23: 854-859
312. Kerry L, Lynn H, Topol EJ, Douglas W, Betriu A, Col J et al. for the GUSTO –I investigators. Predictors of 30-day Mortality in the Era of Reperfusion for Acute Myocardial Infarction. Results from an International trial of 41.021 patients. *Circulation* 1995;91:1659-1668
313. Van de Werf F, Arnold AE: Intravenous tissue plasminogen activator and size of infarct, left ventricular function, and survival in acute myocardial infarction. *B M J* 1988;297:1374-1379
314. Barron HV, Rundle AC, Gore JM, Gurwitz JH, Penney J. Intracranial hemorrhage rates and effect of immediate beta-blocker use in patients with acute myocardial infarction treated with tissue plasminogen activator: Participants in the National Registry of Myocardial Infarction-2. *Am J Cardiol* 2000;85:294-298
315. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, Sloan NA, Weaver WD, White HD et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Artery. Circulation.* 1995;92:2811-2818
316. Barron HV, Bowlby LJ, Breen T, Roger W J, Canto JG, Zhang Y, et al for the National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. Use of reperfusion therapy for acute myocardial infarction in the United States. Data from the National Registry Myocardial Infarction 2. *Circulation* 1998;97:1150-1156
317. TIMI-II Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. The TIMI Study Group. *N Engl J Med* 1989;320:618-627
318. Caplan LR, Massey EW, D'Agostino RB, Laks RB, Selker HP, Beshansky JR, Schmid CH, et al. Thrombolytic Predictive Instrument (TPI) Project results. Presenting pulse pressure predicts thrombolytic therapy-related hemorrhage intracranial. *Circulation* 1994;90:1657-1661
319. Ruiz-Bailén M, Aguayo E, Reina A, Torres JM, Alvarez M, Gomez FJ et al. ARIAM Group. Paradoxical effect of the smoking in the Spanish population with acute myocardial infarction or unstable angina. Results of ARIAM register. *Chest* 2004;125:831-840
320. Dominio EF, Ni L, Xu Y, Koeppe RA, Guthrie S, Zubieta JK, et al. Regional cerebral blood flow and plasma nicotine after smoking tobacco cigarettes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:319-327
321. Wielgus JJ, Corbin Downey L, Ewald KW, Hatley ME, Wilson KC, Yeilding RH, et al. Exposure to low concentrations of nicotine during cranial nerve development inhibits

- apoptosis and causes cellular hypertrophy in the ventral oculomotor nuclei of chick embryo. *Brain res* 2004;1000:123-133
322. Jacobsen LK, D'Souza DC, Mencl WE, Pugh KR, Skudlarski P, Krystal JH. Nicotine effects on brain functional connectivity in schizophrenia. *Biol psychiatry* 2004;55:850-858
323. Anderson CS, Feigin V, Bennett D, Lin RB, Hankey G, Jamrozik K, et al. Australasian Cooperative Study (ACROSS) Group: Active and passive smoking and the risk of subarachnoid hemorrhage: An international population-based case-control study. *Stroke* 2004;35:633-637
324. The NINDS t-PA Stroke Study Group: Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:109-2118
325. Zlokovic BV, Wang L, Kittaka M. Nicotine enhances focal ischemic stroke in rats. *Stroke* 1996;27:166
326. Zidovetzki R, Chen P, Fisher M, Hofman FM, Faraci FM, et al. Nicotine increases plasminogen activator inhibitor-1 production by human brain endothelial cells via protein kinase C-associated pathway. *Stroke* 1999;30:651-655
327. Hrnčia J, Okapcova J, Gabor D. Functions and dysfunctions of the vascular endothelium. *Bratisl Lek Listy* 1998;99:194-201
328. Zimmermann M, Jung C, Raabe A, Spanehl O, Fach K, Seifert V. Inhibition of endothelin-converting enzyme activity in the rabbit basilar artery. *Neurosurgery* 2001;48:902-908
329. Lee WJ, Yang EK, Ahn DK, et al. Central ANG and vasopressin response to hemorrhage in rats. *Am J Physiol* 1995;268:R1500-1506
330. Sloan MA, Silva CA, Mahaffey KW, Granger CB, Gore JM, et al, for the GUSTO-I investigators. Prediction of 30-day mortality among patients with thrombolysis related intracranial hemorrhage. *Circulation*. 1998;98:1376-1382
331. Gore JM, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, White HD, Barbash GI, et al, for the GUSTO-I investigators. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41021 patients. *Circulation*. 1995;91:1659-1668
332. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, et al.; for the GUSTO-I Investigators. Predictors of 30-Day Mortality in the Era of Reperfusion for Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 1995;91:1659-1668
333. MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. *E Heart J* 1985; 6: 199-226
334. Uglietta JP, O'connor CM, Boyko CB, Aldrich H, Massey EW, Heinz ER., et al. CT patterns of intracranial hemorrhage complicating thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Radiology* 1991;181:555-559
335. Skinner MH, Tan DX, Grossmann M, Pyne MT, Mahurin RK. Effects of captopril and propranolol on cognitive function and cerebral blood flow in aged hypertensive rats. *J. Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1996;51:454-460

336. Honda Y, Minato H, Fujitani B, et al. Alacepril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, prevents cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage model in rats. *Methods Find Exp Clin pharmacol* 1997;19:699-706
337. Gore JM, Sloan M, Price TR, Randall AM, Bovill E, Collen D, et al. Intracerebral hemorrhage, cerebral infarction, and subdural hematoma after acute myocardial infarction and Thrombolysis In Myocardial Infarction Study: TIMI phase II, pilot and clinical trial. *Circulation* 1991;83:448-459



## CAPITULO VIII: ANEXO

**ANEXO: INVESTIGADORES Y HOSPITALES DEL PROYECTO ARIAM**

HOSPITAL	INVESTIGADORES
<b>Andalucía.</b>	
Hospital Torrecárdenas, Almería.	JF. Martínez Coronel, F. Barredo, S. Martínez Escobar
Empresa Publica Hospital de Poniente, El Ejido, Almería.	M. Ruiz Bailén, JA. Ramos Cuadra, A. Cárdenas Cruz, J. Fierro Rosón.
Hospital de la Inmaculada, Huercal-Overa, Almería.	FJ. Rodríguez Pérez, FJ. Delgado Vilchez, J. Córdoba Escames, A. Ruiz Valverde
Hospital Punta Europa, Algeciras, Cádiz.	P. Cobos Castellanos, J. Rodríguez Medina
Hospital Puerta del Mar, Cádiz.	A. Sánchez Rodríguez, A. Gordillo
Hospital Naval San Carlos, Cádiz.	JL. García Moreno, F. Herrera Morillas
Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz.	J. Arias Garrido, A. Rodríguez Zarallo, L. Vallejo Sánchez
Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real, Cádiz.	JC. Rodríguez Yáñez, J. Gil Cebrian
Hospital de la Cruz Roja, Ceuta.	ML. Centeno
Hospital Infanta Margarita, Cabra, Córdoba.	C. de la Fuente Martos, R. Toro Sánchez, P. Lara Aguayo
Hospital de la Cruz Roja, Córdoba.	A. Guerrero Arjona
Hospital Reina Sofía, Córdoba.	F. Dios Torronteras, N. Martin Montes
Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco, Córdoba.	E. Lopera Lopera, F. Contreras Molina, JM. Molina Cantero
Hospital Comarcal de Baza, Baza, Granada.	JL. Bellot Iglesias, MI. Rodríguez Higuera, P. Ramos Fernández
Hospital Clínico, Granada.	F. Barranco Ruiz, S. Shiaffino Cano, JM. Torres Ruiz
Hospital Virgen de las Nieves, Granada.	E. Aguayo de Hoyos, A. Reina Toral, M. Colmenero Ruiz, MM. Jiménez Quintana
Hospital Santa Ana, Motril, Granada.	JM. Mercado Martínez, I. Macias Guarasa
Hospital Alto Guadalquivir, Andujar, Jaén.	MA. Fernández Sacristán, E. del Campo Molina, A. Bayona Gómez
Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén, Jaén.	LI. Rucabado Aguilar, JL. Muñoz Muñoz, E. Castillo Lorente
Hospital Princesa de España, Jaén.	A. Carrillo
Hospital de San Agustín, Linares, Jaén.	A. de Molina Ortega, JA. Camacho Pulido, A. Montijano Vizcaíno, B. Jurado Lara, JM. Jimenez Sánchez
Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda, Jaén.	A. Bartolomé Sanz, MM. Sánchez Zorrilla
Hospital Comarcal, Antequera, Málaga.	A. Varela López, G. Quesada García, M. Zaheri Beryanaki, A. Vázquez Vicente
Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.	JA. Férriz Martín, T. García Paredes, JC. Escudero Valera, M. Álvarez Bueno, JJ. Rodríguez García
Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.	MV. de la Torre Prados, A. Soler García, J. Merino Vega, C. Reina Artacho, I. Fernández García, A. García Alcántara, L. Ruiz del Fresno.
Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga.	JA. Arboleda, R. Siendones, J. Prieto de Paula, Y. Fernández Jurado
Hospital de la Serranía, Ronda, Málaga.	Jl. Mateo Sánchez, JM. García Álvarez, A. Poulet Brea
Hospital de La Axarquía, Vélez-Málaga, Málaga.	A. García García, F. Castillo Guerrero

Hospital Comarcal, Melilla.	F. Ríos
Hospital Nuestra Señora de la Meced, Osuna, Sevilla.	B. Maza, R. Enamorado
Hospital Vigil de Quiñones, Sevilla.	J. Fajardo López-Cuervo
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.	J. Maraví Petri, A. García Lombardo, J. Jiménez Jiménez
Clínica Santa Isabel, Sevilla	J. Fajardo López-Cuervo, FJ. Saldaña González
<b>Aragón.</b>	
Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza.	E. Civeira, I. Gutiérrez Cia, J. González Cortijo
Hospital Royo Vilanova, Zaragoza.	G. Olivar Duplá
<b>Asturias.</b>	
Hospital de San Agustín, Avilés, Asturias.	JM. Vega
Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias.	JA. Lapuerta, M. González
Hospital Valle del Nalón, Sama de Langreo, Asturias.	J. Megido
<b>Baleares.</b>	
Hospital Verge del Toro, Mahó, Illes Balears.	R. Fernández-Cid Bouza, MA. González López
Hospital de Ibiza, Ibiza, Illes Balears.	E. Bartual Lobato, E. Escudero Cuadrillero, P. Medina
<b>Canarias.</b>	
Hospital General de Fuerteventura, Las Palmas, Canarias.	C. de la Rubia de Gracia, F. Cabeza Cabeza, P. Ventura Ventura, L. Fajardo Feo
<b>Castilla-León.</b>	
Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero, Burgos.	P. Cancelo Suarez
Hospital General Yagüe, Burgos.	A. Montón Rodríguez, M. Arroyo García, A. Zabalegui Pérez
Hospital Santiago Apóstol, Miranda de Ebro, Burgos.	J. Armentia Fructuoso
Hospital del Bierzo, Ponferrada, León.	Z. Ferreras Paez, C. Ruiz Pardo, F. Cañizares Castellanos, Ch. Martínez Jiménez, B. Álvarez Martínez, JJ. Sandoval Garzón
Hospital Río Carrión, Palencia.	JB. López Messa, C. Berrocal de la Fuente, LC. de San Luis González
Hospital General de Segovia, Segovia.	JJ. Cortina Gómez, P. Ancillo García, MA. Taberna Izquierdo
Hospital General de Soria, Soria.	P. Medina Santaolalla
Hospital Río Hortega, Valladolid.	JJ. Sanz Hernán, A. Muriel Bombín
Hospital Virgen de la Concha, Zamora.	A. Caballero Zirena
<b>Cataluña.</b>	
Hospital Parc Tauli, Sabadell, Barcelona.	F. Baigorri González, A. Ochagavia Calvo
Hospital de Barcelona, Barcelona.	J. Costa Terradas, S. Pons Massanes
Hospital Calella y Blanes, Calella, Barcelona.	C. Sala
Hospital de Granollers, Granollers, Barcelona.	P. Velasco, S. Armengol
Hospital Creu Roja, L'Hospitalet, Barcelona.	A. López Pérez, L. Oussedick Mas, J. Berrade Zubiri, A. Rovira i Plarromani
Centre Hospitalari-U. Coronaria Manresa, Manresa, Barcelona.	JM. Alcoberro Pedrola, P. Laguardia Serrano
Hospital de Mataró, Mataró, Barcelona.	X. Balanzo Fernández, J. Gil Valera
Hospital de Terrassa, Terrassa,	J. Amador Amerigo, M. Valdés Puig

Barcelona.	J. Nava
Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona.	RM. Díez Boladeras, A. León Regidor
Hospital General de Catalunya, Sant Cugat, Barcelona.	M. Piqué Gilart, B. Balsera Garrido, S. Rodríguez Ruiz
Hospital Arnau de Vilanova, Lleida.	J. Falip Cuñat
Hospital Santa María, Lleida.	C. Barberá Realp
Hospital La Aliança, Lleida.	I. Vallverdú
Hospital Sant Joan, Reus, Tarragona	S. Alonso, J. Mariné, J. Rello
Hospital Joan XXIII, Tarragona.	R. Claramonte Porcar, I. Forcadell Ferré, G. Masdeu Eixarch
Hospital Verge de la Cinta, Tortosa, Tarragona.	Y. del Castillo Durán, P. Espinosa Valencia, P. Jubert Montaperto
Hospital de Sant Pau i Santa Tecla de Tarragona, Tarragona.	
<b>Galicia.</b>	
Hospital Juan Canalejo, A Coruña.	S. Calvo Barros, P. Jiménez Gómez, JM. Gulias López
Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, A Coruña.	J. González Tutor, CJ. Fernández González (hasta 2000)
Hospital Xeral-Calde, Lugo.	AM. Ferreiro González, ML. Martínez Rodríguez
Hospital Cristal Piñor, Ourense.	A. Díaz Lamas, R. Rodríguez Álvarez-Granados
Hospital Nosa Señora Nai, Ourense	E. Rodríguez García, MJ. de la Torre Fernández
Hospital de Montecelo, Pontevedra.	C. Miguez Baños, A. País Almozara
Hospital do Meixoeiro, Vigo, Pontevedra.	D. Vila Fernández
Hospital Xeral-Cies, Vigo, Pontevedra.	J. Fandiño Pena (hasta 2000), S. López Astray (desde 2002)
<b>Madrid Centro</b>	
Hospital General La Mancha-Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real.	A. Canabal
Hospital General de Cuenca, Cuenca.	L. Navarro, JC. Pérez
Hospital General de Guadalajara, Guadalajara.	C. Armendariz
Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid.	E. de la Fuente
Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón, Madrid.	S. Temprano Vázquez
Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid.	F. del Nogal Saez, J.Rebollo Ternero, J. López Martín
Clínica ICE, Madrid.	T. Grau
Clínica Moncloa, Madrid.	JJ. Oñoro Cañavera, V. Gómez Tello, JL. Moreno Hurtrez
Hospital de la Princesa, Madrid.	E. Cereijo
Hospital del Aire, Madrid.	JD. García
Hospital La Paz, Madrid.	P. López Lorente
Hospital Militar Gómez Ulla, Madrid.	JL. Soria
Hospital Universitario San Carlos, Madrid.	J. Miquel
Sanatorio Nuestra Señora del Rosario, Madrid.	A. García de la Gandara, S. García Plaza, V. Barrio Nebreda
Hospital de Móstoles, Mostoles, Madrid.	FJ. Goizueta
Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo.	M. Quintana, A. Simón Martín, J. González Rodríguez, P. López
Hospital Nuestra Señora del Rosario, Toledo.	S. García Plaza, V. Barrio Nebreda

Hospital Virgen de la Salud, Toledo.	M. Rodríguez, L. Marina Martínez
<b>Murcia.</b>	
Hospital Virgen del Rosell, Cartagena, Murcia.	J.A. Melgarejo, F.J. Gil
Hospital Fundación, Cieza, Murcia.	P. Piñera
Hospital Rafael Méndez, Lorca, Murcia.	S. Nicolás Franco, J. Rodríguez
Hospital La Arrixaca, Murcia.	A. Sánchez, G. Torres, FA. Jaime
Hospital General Universitario, Murcia.	F. Felices Abad, C. Palazón Sánchez, EL. Palazón Sánchez, JC. Pardo Talavera, E. Mira Sánchez, C. Sánchez Álvarez, J. Segura Cuenca
Hospital Morales Meseguer, Murcia.	A. Carrillo Alcaraz, P. Jara
<b>Navarra.</b>	
Hospital García Orcoyen, Estella, Navarra.	F. Sos
Hospital Virgen del Camino, Pamplona, Navarra.	A. Manrique
<b>País Vasco.</b>	
Hospital Santiago Apostol, Vitoria-Gasteiz.	JA. Urturi Matos
Hospital de Galdakao, Vizcaya.	G. Hernando
<b>Rioja.</b>	
Hospital San Millán, Logroño, La Rioja.	F.J. Ochoa
<b>Valencia.</b>	
Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy, Alicante.	F. Guardiola Navarro, A. Roche (hasta 1998)
Clínica Benidorm, Benidorm, Alicante.	L. Gómez, A. Pérez
Clínica Vistahermosa, Alicante.	M. Pérez Avilés, F. Ballenilla Antón, R. Nogueira Collado
Hospital General Universitario, Alicante.	J. Cánovas Robles, C. García-Romeu García (hasta 06.2001), M. Díaz Barranco (desde 03.2002), C. Ruiperez Cebrian (desde 03.2002)
Sanatorio Perpetuo Socorro, Alicante	F. Coves Orts, T. Arce Arias
Hospital Marina Alta, Denia, Alicante.	C. Ortega Andrés (desde 2001), J. Cardona Peretó, P. Marzal Sorolla
Hospital Universitario de Elche, Elche, Alicante.	J. Latour Pérez (desde 01.2001), F.J. Coves Orts (desde 01.2001), A. Mota López, JA. Martín (1996-1997)
Hospital Comarcal de Elda, Elda, Alicante.	JA. Rodríguez, JA. Martín, E. de Miguel Balsa
Hospital Comarcal Vega Baja, Orihuela, Alicante.	MD. Martínez, D. Olivares Toledo
Hospital Universitario de San Juan, San Juan, Alicante.	G. Pérez Planelles
Hoapital San Jaime, Torrevieja, Alicante.	A. Alcalá López, JL. Espinosa Berenguer, E. Herrero Gutiérrez
Hospital Comarcal de Villajoyosa-Benidorm, Villajoyosa, Alicante.	F. Criado Rodríguez (hasta 2000), JM. Carrasco Barea (hasta 2000)
Hospital General de Castellón, Castellón.	J. Madero, A. Ferrandiz, A. Belenguer Muncharaz
Hospital de la Rivera, Alcira, Valencia.	C. Antón Tomás
Hospital Francesc Borja, Gandia, Valencia.	J. Miñana Lorente
Hospital Comarcal de Sagunto, Valencia.	R. Calvo Embuena
Hospital 9 de Octubre, Valencia.	M. Simó
Hospital Clínico Universitario, Valencia.	R. Oltra Chorda (Hasta 2000)

Hospital General Arnau de Vilanova, Valencia.	M. García Sanz, M. Francés Sempere
Hospital General Dr. Peset, Valencia.	Ll. Miralles Serrano
Hospital Militar, Valencia.	M. Rico Sola, M. Roig Dasi
Hospital Universitario La Fe, Valencia.	R. Clemente García, J. Cuñat de la Hoz, MP. Fuset Cabanes
Hospital Lluís Alcanyis, Xátiva, Valencia.	JL. Martín Ruiz, V. Borillo Moles, S. Ferrandis Borrás

#### SECRETARÍA DEL PROYECTO ARIAM

Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.	JM. Álvarez Bueno, JJ. Rodríguez García, E. Torrado González, J. Benítez Parejo
Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.	A. García Alcántara

Modificado de la fuente: Investigadores ARIAM. Disponible en: <http://www.ariam.net/inves/investigadores.xls>. (Citado 25 mayo 2003).



