



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"DR. IGNACIO CHÁVEZ"

**"TERAPIA DE REPERFUSIÓN EN INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO
CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST EN EL ADULTO MAYOR.
EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
IGNACIO CHÁVEZ"**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA
PRESENTA:
DR. ARTURO ENRÍQUEZ SILVERIO

ASESOR:
DR. HECTOR GONZÁLEZ PACHECO



MÉXICO, D.F. AGOSTO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. HECTOR GONZÁLEZ PACHECO
ASESOR DE TESIS

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. ARTURO ENRÍQUEZ SILVERIO
TESISTA

AGRADECIMIENTOS

Al Sr. Arturo Enríquez Galicia y la Sra. Ana María Silverio Campos; mis padres, mis ejemplo de vida, mis pilares y mi más grande orgullo.

A mis hermanas; por su paciencia y apoyo incondicional.

A la Dra. Alma Irma Navarro Camacho, por compartir este sueño conmigo.

A mis profesores; por haber contribuido en mi formación.

A mis pacientes; gracias a ellos es que descubrí cada secreto que alberga esta noble profesión.

Al Dr. Héctor González Pacheco; por su confianza y guía en este trabajo.

A dios, por colmarme de bendiciones todos los días y por permitirme seguir disfrutando plenamente de esta mi profesión... mi vida.

INDICE

ABREVIATURAS.....	5
RESUMEN	7
MARCO TEORICO.....	8
• INTRODUCCIÓN.....	8
• EPIDEMIOLOGÍA	8
• CAMBIOS CARDIOVASCULARES RELACIONADOS CON LA EDAD.....	9
• TRATAMIENTO MÉDICO.....	10
• TERAPIA ANTISQUÉMICA.....	10
• TERAPIA ANTIPLAQUETARIA	12
• ANTICOAGULACIÓN	13
• OTROS TRATAMIENTOS.....	14
• TERAPIA DE REPERFUSIÓN. TROMBOLISIS	15
• INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA	17
• ICP VERSUS TROMBOLISIS EN EL ADULTO MAYOR.....	19
JUSTIFICACIÓN	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
OBJETIVOS	21
MATERIALES Y MÉTODOS	22
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES.....	30
BIBLIOGRAFÍA	31

ABREVIATURAS

ACC/AHA= Colegio Americano de Cardiólogos/Asociación Americana de Corazón.

ACTP= Angioplastía coronaria transluminal percutánea.

ADP= Adenosindifosfato.

AI= Angina inestable.

ARA II= Antagonista de los receptores de angiotensina II.

BAV= Bloqueo auriculoventricular.

BCC= Bloqueadores de los canales de calcio.

DM= Diabetes mellitus.

EAC= Enfermedad arterial coronaria.

ECG= Electrocardiograma.

EVC= Enfermedad cerebrovascular.

FEVI= Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

GP IIb/IIIa= Glucoproteína IIb/IIIa.

HBPM= Heparina de bajo peso molecular

HNF= Heparina no fraccionada.

IAM= Infarto agudo del miocardio.

ICC= Insuficiencia cardíaca congestiva.

ICP= Intervencionismo coronario percutáneo.

IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IM= Infarto del miocardio.

IMCEST= Infarto del miocardio con elevación del segmento ST.

IMSEST= Infarto del miocardio sin elevación del segmento ST.

SCA= Síndrome coronario agudo.

SCACEST= Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

SCASEST= Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

TV/FV= Taquicardia ventricular/fibrilación ventricular.

VI= Ventrículo izquierdo.

RESUMEN

En pacientes con IMCEST la edad es un factor predictor independiente de mortalidad. La terapia de reperfusión es la piedra angular en el tratamiento del mismo; numerosos estudios han establecido la superioridad de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) sobre la trombolisis, incluyendo a los adultos mayores. La justificación de este estudio es brindar una perspectiva de tratamiento y pronóstico en este subgrupo de edad, con base en los resultados obtenidos en los últimos 5 años en esta institución.

Material y métodos: Es un estudio de tipo descriptivo, transversal, retrospectivo, se incluyó a todos los pacientes consecutivos del periodo comprendido de octubre del 2005 a octubre del 2010 ingresados en la unidad de cuidados coronarios (UCC) con el diagnóstico IMCEST > de 75 años de edad. Se analizó el porcentaje de ellos que recibieron terapia de reperfusión así como el tipo (trombolisis vs ACTP), valorando posteriormente la mortalidad intrahospitalaria en ambos grupos así como el porcentaje de complicaciones asociadas.

Resultados: De los 2068 pacientes ingresados con diagnóstico de IMCEST; 225 fueron > de 75 años. La edad promedio fue de 80 años (75-96 años). De ellos 126 no recibieron terapia de reperfusión (56%), 22 recibieron trombolisis (9.8%) y 77 ACTP (34.2%). La mortalidad intrahospitalaria en cada grupo fue de 29 (23%), 4 (18.2%) y 19 (24.7%) pacientes respectivamente, sin diferencia estadísticamente significativa. Las complicaciones desarrolladas fueron respectivamente: reinfarto 7 (5.6%), 1 (4.5%), 3 (3.9%), angina recurrente 4 (3.2%), 2 (9.1%), 1 (1.3%), ICC 14 (11.1%), 5 (22.7%), 2 (2.6%), TV/FV 15 (11.9%), 4 (18.2%), 14 (18.2%), sangrado mayor 6 (4.8%), 0, 1 (1.3%), sangrado menor 4 (3.2%), 1 (4.5%), 2 (2.6%) y EVC 1 (0.8%); sin eventos en los grupos de trombolisis y ACTP.

Conclusiones: Independientemente del tipo de terapia de reperfusión empleada, este estudio no demostró diferencia estadísticamente significativa en mortalidad intrahospitalaria, en los pacientes > de 75 años que acuden a la unidad de cuidados coronarios con diagnóstico de SCACEST.

MARCO TEORICO

INTRODUCCIÓN.

El espectro de síndromes coronarios agudos (SCA) incluye a la angina inestable (AI), infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST) e infarto del miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST). Estos síndromes representan una importante causa de discapacidad y muerte en pacientes con enfermedad cardiovascular. La incidencia, morbilidad y mortalidad asociadas con esta patología aumentan significativamente con la edad. Cambios fisiológicos asociados con la edad como la disfunción diastólica ventricular izquierda, aumento de la rigidez vascular y disfunción endotelial, así como la prevalencia de comorbilidades, puede contribuir al mal pronóstico en pacientes ancianos. Existen estrategias efectivas de tratamiento para los síndromes coronarios agudos en esta población; como son la terapia de reperfusión con trombólisis y angioplastia coronaria percutánea primaria (ACTP), además de los medicamentos estándar adyuvantes como aspirina, bloqueadores beta-adrenérgicos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Desafortunadamente, estas modalidades terapéuticas a pesar de ser recomendadas son infrautilizadas en los ancianos.

EPIDEMIOLOGÍA.

La edad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de enfermedad coronaria. La prevalencia e incidencia de esta enfermedad aumentan con la edad, el tratamiento eficaz de la hipertensión o dislipidemia en los ancianos ha demostrado disminuir el número de eventos cardíacos. El 63% de las muertes por enfermedad arterial coronaria (EAC) relacionadas con el tabaquismo se presentan en personas mayores de 65 años (57% para los hombres y 73% para las mujeres) [1]. La gravedad de la aterosclerosis coronaria así como la distribución difusa de la enfermedad también aumentan con la edad, probablemente como resultado de una exposición prolongada a los factores de riesgo conocidos. La edad avanzada también se ha asociado con un aumento en la incidencia de infarto del miocardio

(IM) [2]. Por otra parte, casi el 85% de las muertes por enfermedad coronaria ocurren en personas mayores de 65 años de edad [3]. Un estudio poblacional mostró que los pacientes de 55 a 64 años tuvieron 2,2 veces más probabilidades de morir durante la hospitalización por IM (es decir, un aumento de la tasa de letalidad) que los menores de 55 años. Los pacientes de 65 a 74 años, de 75 a 84 años y más de 85 años tenían un riesgo de 4.2, 7.8, y 10.2 veces mayor de mortalidad respectivamente [4]. El estudio GUSTO -1 fue un ensayo clínico que incluyó a 41.021 pacientes con IMCEST, la edad fue un predictor importante de mortalidad a 30 días. Los pacientes menores de 65 años tuvieron una mortalidad del 3% en comparación con 9,5% en personas de 65 a 74 años, el 19,6% de las personas de 75 a 84 años, y el 30,3% para pacientes mayores de 85 años [5]. En el registro TIMI-III, los pacientes mayores de 75 años tuvieron casi cuatro veces mayor riesgo de muerte a las 7 semanas en comparación con pacientes más jóvenes con SCA [6].

CAMBIOS CARDIOVASCULARES FISIOLÓGICOS RELACIONADOS CON LA EDAD.

Los cambios cardiovasculares asociados con el envejecimiento pueden proporcionar una explicación para el aumento de la morbilidad y mortalidad en pacientes ancianos con SCA. El envejecimiento se asocia con retraso y con impedimentos al llenado diastólico del ventrículo izquierdo lo que provoca un aumento de las presiones de llenado y mayor estiramiento auricular (riesgo de fibrilación auricular) [7].

El envejecimiento también afecta la función del receptor beta-adrenérgico y la respuesta a la terapia con bloqueadores beta [8]. Disminución en la distensibilidad y mayor rigidez de la aorta dan lugar a aumento de la presión arterial sistólica y la poscarga [9]. La disfunción endotelial también se ha asociado con el envejecimiento y puede contribuir a la disminución de la respuesta a vasodilatadores coronarios, así como una disminución de la angiogénesis y la formación de vasos colaterales [10]. Los pacientes que tienen angina de pecho antes de sufrir un infarto del miocardio culminan en infartos de menor tamaño a causa de un fenómeno

conocido como precondicionamiento isquémico. El envejecimiento se ha asociado con la pérdida del precondicionamiento isquémico [11], que puede ser parcialmente responsable de la mayor incidencia de choque e insuficiencia cardíaca observada en pacientes ancianos con infarto agudo del miocardio (IAM). Por último, la función renal y pulmonar normal disminuye con la edad; asociadas a la presencia de otras comorbilidades como diabetes (DM) o enfermedades cerebrovasculares (EVC), pulmonares, renales o hepáticas pueden aumentar la tasa de complicaciones de los SCA.

TRATAMIENTO MÉDICO.

Las directrices de la ACC/AHA para el manejo de los pacientes con AI e IMSEST [12] así como el tratamiento de los pacientes con IMCEST proporcionan un marco para el diagnóstico, tratamiento y toma de decisiones clínicas. Los tratamientos tales como la aspirina, betabloqueantes, nitratos, IECA, bloqueadores de los canales de calcio (BCC), anticoagulantes y agentes antiplaquetarios han demostrado ser tan eficaces en los ancianos como en la población más joven, sin embargo, los ancianos son más propensos a experimentar efectos adversos relacionados con dichos medicamentos. Se debe prestar especial atención en el seguimiento de pacientes de edad avanzada de los efectos secundarios como sangrado o hipotensión postural. Por otra parte, comorbilidades como insuficiencia renal y hepática en los ancianos también pueden aumentar dichos efectos adversos.

TERAPIA ANTISQUÉMICA.

Los beta bloqueadores reducen la demanda de oxígeno del miocardio y la sobrecarga cardíaca. Se mejora la supervivencia, reducen el tamaño del infarto, disminuyen los eventos de arritmias ventriculares y reducen la isquemia recurrente [13]. Los beta bloqueadores deben iniciarse sin demora en pacientes con SCA a menos que estén contraindicados. Las contraindicaciones para el uso de bloqueadores beta incluyen disfunción sistólica ventricular izquierda con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), antecedentes de asma y bloqueo

atrioventricular (BAV) de segundo o tercer grado [14]. Los beta bloqueadores son los fármacos antiisquémicos de elección en los ancianos [13]. La pauta inicial recomendada de uso de estos fármacos para pacientes con SCA es metoprolol por vía intravenosa de 5 mg dado cada 5 minutos para una dosis total de 15 mg seguido de 25 a 50 mg administrada 15 minutos después de la última dosis intravenosa y dado cada 6 horas durante las primeras 48 horas.

Los nitratos aumentan el flujo sanguíneo miocárdico mediante vasodilatación arterial; incluyendo las arterias coronarias, reduciendo al mismo tiempo la precarga. El tratamiento con nitratos se utiliza para el alivio del dolor torácico y el control de la presión arterial. Sin embargo, una serie de ensayos han demostrado que los nitratos no reducen la mortalidad en el SCA [15,16]. Los nitratos deben ser inicialmente administrados por vía sublingual o por aerosol bucal (0,3 a 0,6 mg) si el paciente está experimentando angina. Si el dolor persiste después de 3 dosis administradas cada 5 minutos, la nitroglicerina por vía intravenosa se recomienda. Contraindicaciones para el uso de nitratos incluyen la hipotensión y el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafil, o vardenafil) dentro de las 24 horas previas.

Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) disminuyen la demanda de oxígeno del miocardio, disminuyen la presión arterial y causan vasodilatación coronaria y periférica. Estos agentes se recomiendan para pacientes que persisten con angina o ésta es recurrente a pesar del tratamiento con nitratos a dosis plena y con bloqueadores beta o para pacientes con contraindicación a los beta bloqueantes, pero no reducen la mortalidad ni el riesgo de nuevos episodios de infarto del miocardio en estos pacientes [17,18]. Los BCC de acción corta pueden causar vasodilatación excesiva, una caída en la presión arterial y aumento del tono simpático, por lo que se deben evitar. Los BCC de liberación prolongada son preferibles. Estos fármacos son perjudiciales en pacientes con reducción de la función ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva o bradiarritmias [19].

TERAPIA ANTIPLAQUETARIA.

La aspirina inhibe de forma irreversible la ciclooxigenasa plaquetaria, bloquea la síntesis plaquetaria de tromboxano A₂ y por lo tanto inhibe su agregación y activación. En los pacientes con AI e IMSEST, la aspirina reduce el riesgo de muerte e infarto del miocardio recurrente en un 51% [20-22]. Además, en pacientes con SCACEST, el uso de aspirina da como resultado una reducción significativa en la mortalidad, reinfarto no fatal y EVC [23]. Las directrices actuales recomiendan una dosis inicial de 162 a 325 mg seguida de una dosis diaria de 75 a 160 mg. Contraindicaciones absolutas para el uso de aspirina incluyen alergia a la aspirina, sangrado activo, o trastorno conocido de las plaquetas. En pacientes intolerantes a la aspirina se recomienda el uso de clopidogrel como una alternativa. A pesar de que el riesgo de sangrado es más común en la ancianos en comparación con pacientes más jóvenes, el beneficio de la aspirina sobrepasa significativamente el riesgo en este grupo de pacientes con SCA.

Clopidogrel y ticlopidina son tienopiridinas que inhiben el adenosindifosfato (ADP) en las plaquetas, lo que disminuye la activación plaquetaria y su agregación. En el ensayo clínico CURE, en el que participaron 12.562 pacientes que habían padecido un SCASEST, se demostró que el tratamiento con clopidogrel y aspirina, en comparación con la aspirina sola dio como resultado un 20% de reducción del riesgo relativo en los puntos de valoración combinado de muerte cardiovascular, infarto del miocardio no fatal o accidente cerebrovascular. El beneficio fue debido principalmente por la reducción de IM posteriores [24]. A pesar de que este beneficio se observó en todos los pacientes tratados, incluyendo los mayores de 65 años, el beneficio fue menos importante en la población de edad avanzada. Clopidogrel también ha demostrado ser beneficioso en pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas (ICP). El ensayo PCI-CURE mostró que el pretratamiento con clopidogrel más aspirina versus aspirina sola llevó a una reducción del riesgo relativo del 30% en el punto final combinado de muerte cardiovascular, IM no fatal, revascularización urgente del vaso tratado a los 30 días y el 31% de reducción del riesgo relativo de muerte cardiovascular o IM no

fatal a los 8 meses de seguimiento en el grupo de clopidogrel [25]. El principal efecto adverso de clopidogrel y ticlopidina es el sangrado y cuando se combina con la aspirina el riesgo de sangrado se agrava. Clopidogrel no debe ser utilizado dentro de los 5 a 7 días si una cirugía de revascularización coronaria es prevista, debido al riesgo de sangrado. Ticlopidina también se ha asociado con neutropenia, trombocitopenia y rara vez púrpura trombocitopénica trombótica.

Los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) actúan mediante la unión al receptor plaquetario IIb/IIIa e inhibiendo los enlaces cruzados entre las plaquetas y el fibrinógeno, la vía final común de la agregación plaquetaria. Un meta-análisis de seis ensayos que incluían a 31.402 pacientes con IMSEST demostró mejoría significativa en la mortalidad a 30 días o reinfarto con fármacos como tirofibán y eptifibatida [26]. Abciximab, sin embargo, no demostró reducir la tasa de infarto del miocardio y muerte en pacientes con SCA tratados médicamente sin realización de ICP [27]. Para los pacientes sometidos a ICP temprana, cualquiera de los inhibidores de GP IIb/IIIa está indicado [28]. El principal efecto adverso de estos agentes es el aumento del riesgo de sangrado, especialmente en la población anciana. Las contraindicaciones para el uso de inhibidores de GP IIb/IIIa son el riesgo excesivo de sangrado, disfunción renal significativa o trombocitopenia (recuento plaquetario <100,000).

ANTICOAGULACIÓN.

La heparina potencia la acción de la antitrombina III y por lo tanto inactiva trombina. Varios estudios han demostrado que la adición de heparina no fraccionada (HNF) a la aspirina en pacientes con SCA reduce la muerte o infarto del miocardio [29]. La HNF requiere un monitoreo frecuente con un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), que debe ser de 1,5 a 2,5 veces lo normal para una anticoagulación adecuada. La heparina de bajo peso molecular (HBPM) tiene una farmacocinética más predecible que la HNF y tiene una alta biodisponibilidad que permite su administración por vía subcutánea con períodos más largos de anticoagulación sistémica. Los estudios ESSENCE y TIMI 11B examinaron el efecto de las HBPM enoxaparina, comparado con HNF en el

contexto de SCASEST, demostrando una reducción del 20% en muerte, IM o isquemia recurrente en el grupo de HBPM, en comparación con el grupo de HNF. El beneficio del tratamiento fue especialmente significativo en los mayores de 65 años así como aquellos con uso previo de aspirina, ACTP previa y cambios dinámicos del segmento ST [30,31]. La HNF y HBPM deben ajustarse en los pacientes ancianos, con insuficiencia renal e hipoproteïnemia para evitar una anticoagulación excesiva. Los principales efectos adversos que deben ser vigilados incluyen sangrado y trombocitopenia.

Los inhibidores directos de la trombina también se han utilizado en pacientes con SCASEST y SCACEST. Estos agentes incluyen la hirudina, desirudina, lepirudina, bivalirudina, argatroban, efegatran e inogatran. Actualmente no existen ensayos clínicos que muestren una ventaja estadísticamente significativa en las tasas de mortalidad o infarto del miocardio para la uso de los inhibidores directos de la trombina en comparación con la heparina [15,16,32,33]. En los pacientes con trombocitopenia inducida por heparina, el uso de inhibidores directos de la trombina puede ser útil.

OTROS TRATAMIENTOS.

Los inhibidores IECA son vasodilatadores y disminuyen la remodelación del ventrículo izquierdo (VI). En los pacientes con IAM múltiples ensayos clínicos han demostrado una reducción significativa del 6,5% con respecto a la mortalidad a 30 días. En este caso, los IECA deben ser iniciados de manera temprana ya que la mayoría de los beneficios en la supervivencia se observan en los primeros 7 días. A largo plazo el uso de IECA han demostrado utilidad en varios grupos de pacientes, incluyendo aquellos con disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) inferior al 40% [34], aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva [35], y portadores de enfermedad coronaria previa y/o con factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria [36]. Los estudios también han encontrado una reducción del 20% en muerte e infarto del miocardio durante un periodo de 5 años en pacientes con enfermedad coronaria estable [37].

Los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) tienen indicaciones similares a los IECA y se deben utilizar en pacientes que son intolerantes a estos. La terapia a largo plazo con estatinas ha demostrado reducir la mortalidad total, mortalidad cardiovascular, eventos coronarios e ictus en pacientes con SCA y EAC establecida. En pacientes con angina inestable, el uso de pravastatina demostró una reducción del 26% en mortalidad y una reducción significativa en IM sucesivos, revascularización coronaria y accidente cerebrovascular [38,39]. Además, en pacientes con SCA la implementación temprana de la terapia con estatinas demostró ser beneficiosa en el estudio MIRACL donde se asignaron al azar 3086 pacientes con placebo en comparación con atorvastatina 80 mg al ingreso hospitalario. El grupo de atorvastatina una reducción significativa del colesterol LDL del 40% así como reducción de muerte, IM y angina [40]. El estudio PROVE IT-TIMI 22 demostró que atorvastatina a dosis altas administradas tempranamente en SCA disminuye de manera significativa la mortalidad así como el número de eventos cardiovasculares posteriores [41].

TERAPIA DE REPERFUSIÓN.

TROMBOLISIS.

En pacientes con IMCEST la trombolisis es usada para restaurar la permeabilidad coronaria cuando se sospecha de oclusión total de la misma, lo que reduce el riesgo de muerte y complicaciones a largo plazo. Los pacientes se suelen presentar con dolor torácico y un electrocardiograma (ECG) que muestra elevación del segmento ST o un nuevo bloqueo de rama izquierda. La determinación del tiempo de aparición de los síntomas es un criterio importante para el uso de trombolíticos. El beneficio de la trombolisis se ha mostrado de manera concluyente hasta las 12 horas de inicio de los síntomas. Las contraindicaciones absolutas o relativas al uso de trombolíticos se basan en el riesgo de hemorragia y deben ser consideradas cuidadosamente en todos los pacientes, especialmente los ancianos; estas incluyen hemorragia cerebral previa, cirugía reciente, procedimientos invasivos o trauma, sangrado activo y la hipertensión severa.

Los principales ensayos clínicos al respecto han demostrado que la trombolisis en los pacientes con SCACEST reduce la mortalidad a las 4 a 6 semanas en un 20% a 25% [42]. Sin embargo, a pesar de la terapia trombolítica reduce la mortalidad en pacientes mayores de 75 años, el análisis de subgrupo de este tipo de pacientes en el FTT que incluía 5800 los pacientes y del GUSTO-1 que incluyó 3655 los pacientes, no mostró un beneficio estadísticamente significativo [43]. El CCP que fue un estudio retrospectivo de 7.864 pacientes de 65 a 86 años con SCACEST mostró que había un beneficio en la supervivencia a 30 días estadísticamente significativo en los pacientes de 65 a 75 años con el uso de trombolíticos, sin embargo, una desventaja estadísticamente significativa fue observada para los pacientes mayores de 75 años con un HR de 1.38 para mortalidad a 30 días [44]. Las posibles explicaciones para la falta de beneficio en los pacientes de más de 75 años es que tienen mayor probabilidad de enfermedad multivaso, mayor riesgo de accidente cerebrovascular y hemorragia. Dado el pequeño número de pacientes mayores de 75 años incluidos en los ensayos aleatorios, existen importantes limitaciones para concluir el valor de la terapia trombolítica en este grupo etéreo.

En la actualidad las guías de tratamiento de la ACC/AHA para pacientes con SCACEST otorgan una indicación clase I a la administración de la terapia trombolítica a los pacientes que se presentan dentro de las primeras 12 horas de inicio de los síntomas y la elevación del segmento ST o nuevo bloqueo de rama izquierda en el ECG si no tienen ninguna otra contraindicación. Las directrices en la actualidad no distinguen entre los pacientes ancianos y jóvenes [45].

En los pacientes con SCASEST la terapia trombolítica ha demostrado que no tienen ningún beneficio sobre la mortalidad. Esto se demostró en el ensayo TIMI-III B, que asignó al azar 1473 pacientes a recibir activador tisular del plasminógeno (t-PA) o placebo. IM fatal y no fatal ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de t-PA (7,4%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (4,9%). Además, t-PA se asoció con una tasa de 0,6% de hemorragia intracraneana en comparación con el 0% para el grupo placebo [46]. En la actualidad, el tratamiento trombolítico lleva una recomendación de clase III de la ACC/AHA para el manejo

de pacientes con angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST [14].

INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA (ICP).

La reperfusión mecánica con intervención coronaria percutánea primaria (ICP) para pacientes con SCACEST puede lograr una reperfusión rápida y completa. ICP tiene una serie de ventajas con respecto a la terapia trombolítica; permite una restauración más consistente de la permeabilidad de los vasos y el flujo TIMI III, proporciona información hemodinámica y angiográfica que puede ser utilizada para la estratificación de riesgo. También se asocia con una reducción de la reoclusión y disminución de las tasas de hemorragia intracraneal, pero no está disponible en todos los hospitales, requiere de un operador y un equipo con habilidad así como contar con un volumen mínimo de casos para mantener la competencia.

Un meta-análisis de 10 ensayos clínicos donde se comparó angioplastia primaria versus trombolíticos mostro una disminución del 34% en relación con la mortalidad (4,4% versus 6,5%, $P = 0,02$) a favor para la ICP. Por otra parte, la ICP se asoció con una reducción significativa en IM recurrente no fatal, isquemia recurrente, accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico [47]. Otro meta-análisis de Keeley y cols. [48] incluyó a 7.739 pacientes y 23 ensayos comparativos de la ICP primaria frente a la terapia trombolítica mostrando superioridad de la primera, siendo asociada a disminución de la mortalidad a corto plazo (7% versus 9%), reinfarto (3% versus 7%) y accidente cerebrovascular (1% versus 2%).

La ICP primaria es especialmente beneficiosa en la población anciana. Múltiples ensayos clínicos aleatorizados y la base de datos CCP han demostrado que existe una ventaja de supervivencia de ICP en comparación con la terapia trombolítica. El meta-análisis de Keeley y cols. [48] demostró que en pacientes mayores de 75 años las tasas de mortalidad a 30 días, reinfarto no fatal y accidente cerebrovascular fueron inferiores en el grupo de ICP. Otro ensayo de Boer y cols. [49] donde fueron asignados al azar pacientes mayores de 75 años a estreptoquinasa frente a la ICP primaria. El criterio de valoración compuesto de

mortalidad, reinfarto o derrame cerebral se llegó a los 30 días en el 9% de los pacientes con ICP y en el 29% de los pacientes con trombolíticos ($p = 0,01$). En un año, el 13% de los pacientes con ICP y el 44% trombolítico habían alcanzado el punto final evaluado.

La angioplastia rutinaria tiene la limitación de que sólo está disponible en un pequeño número de hospitales. Por lo tanto, un número significativo de pacientes que se presentan con SCACEST no se someten a angioplastia por no estar disponible. Si la transferencia a un sitio donde se realiza la angioplastia primaria se puede lograr de manera oportuna, se prefiere transferir a los pacientes para realización de una intervención en comparación con la administración de la terapia trombolítica. Múltiples ensayos clínicos incluidos C-PORT [50], AIR-PAMI [51], DANAMI - 2 [52] y PRAGA-2 [53] han demostrado resultados similares en relación a la reducción del punto final compuesto de muerte, IM recurrente, accidente cerebrovascular en los pacientes tratados con angioplastia primaria después de la transferencia en comparación con los pacientes sometidos a tratamiento trombolítico en el hospital de admisión. El tiempo puerta-balón no debe ser mayor de 90 minutos para los pacientes con IMCEST sometidos a ICP primaria. Por otra parte, si el retraso anticipado es mayor de 60 minutos, los pacientes deben ser considerados para la trombolisis. El estudio DANAMI-2 informó que hubo una reducción del 46% en 30 días la probabilidad de mortalidad, reinfarto o ictus incapacitante para los mayores de 63 años cuando se asignaron al azar a la transferencia de la angioplastia en lugar de la trombolisis [52].

La ICP primaria es una indicación de clase I por la ACC/AHA para los pacientes con SCACEST que pueden someterse a ella dentro de los 90 minutos de presentación en el hospital y 12 horas de aparición de los síntomas. Por el contrario, si el paciente acude rápidamente a buscar atención médica (menos de 3 horas del inicio de síntomas) o si el tiempo de espera que el laboratorio de cateterismo es excesiva (mayor de 60 minutos), la trombolisis es el método de reperfusión preferido. Además, las directrices dan una indicación clase IIa para la ICP primaria en pacientes seleccionados de 75 años o mayores con SCACEST o IAM en presencia de nuevo bloqueo de rama izquierda o que desarrollan choque

cardiogénico dentro de 36 horas de infarto de miocardio dentro de las primeras 18 horas de iniciado el choque [45].

ICP VERSUS TROMBOLISIS EN EL ADULTO MAYOR

La terapia de reperfusión es la piedra angular en el tratamiento del SCACEST. Múltiples estudios, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados, han establecido la superioridad de la ICP sobre la trombolisis en pacientes seleccionados. En el caso de los pacientes ancianos los resultados de dichos estudios (predominantemente registros) han sido menos concluyentes.

Los datos derivados de registros indican que los pacientes ancianos con SCACEST sin contraindicaciones para terapia de reperfusión son tratados con esta modalidad en 40-75% de los casos, también se demuestra que el tiempo de retraso es mayor en comparación con los pacientes jóvenes [54-55]. Un estudio recientemente publicado apoya el uso de ICP primaria en este grupo de pacientes con beneficios similares a pacientes jóvenes [56].

JUSTIFICACIÓN

Existen pocos estudios que ayuden a guiar el tratamiento en SCACEST en el adulto mayor, siendo en su mayoría los derivados de bases de datos mundiales, cabe destacar que no existe información al respecto en nuestro país.

El presente trabajo ayudará a brindar una perspectiva de tratamiento y pronóstico en este grupo de edad, con base en los resultados obtenidos en los últimos 5 años en esta institución.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál será la mejor terapia de reperfusión en SCACEST en pacientes mayores de 75 años de edad en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez?

OBJETIVOS

- Principal:

Conocer cuál es la mejor opción en terapia de reperfusión en SCACEST en el adulto mayor en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

- Secundarios:

Describir las características demográficas de los adultos mayores con diagnóstico de SCACEST en este Instituto.

Conocer las complicaciones asociadas a la terapia de reperfusión en este grupo etáreo.

Comparar los resultados obtenidos respecto a las guías internacionales de tratamiento en este grupo de edad.

MATERIAL Y MÉTODOS

LUGAR DEL ESTUDIO:

El estudio se realizó en la unidad de cuidados coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

TIPO DE ESTUDIO:

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Todo paciente ingresado a la unidad de cuidados coronarios con diagnóstico de SCACEST, mayor de 75 años de edad, en el periodo comprendido de octubre de 2005 a octubre de 2010.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Todo aquel paciente que ingresó a la unidad de cuidados coronarios con diagnóstico diferente de SCACEST.

Pacientes con diagnóstico de ingreso a la unidad de cuidados coronarios de SCACEST menores de 75 años de edad.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Todo paciente mayor de 75 años que durante su estancia en la unidad de cuidados coronarios se le descartara el diagnóstico de SCACEST, por los métodos diagnósticos disponibles en la Institución.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Se analizó la base de datos de la unidad de cuidados coronarios de Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez a todos los pacientes > de 75 años de edad ingresados con diagnóstico de SCACEST durante el periodo comprendido de

octubre de 2005 a octubre de 2010, se determinó el porcentaje de ellos que recibieron terapia de reperfusión así como la modalidad de la misma (trombolisis vs ACTP), dividiéndose para su análisis en 3 grupos (sin terapia de reperfusión, trombolisis y ACTP respectivamente) determinando la mortalidad intrahospitalaria en cada uno de ellos, las complicaciones cardiovasculares asociadas así como las características clínicas y demográficas.

Para el análisis se utilizó estadística descriptiva, prueba de Chi² o t de Student, según el tipo de variables. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

De acuerdo con la base de datos de la unidad de cuidados coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, en el periodo comprendido de octubre de 2005 a octubre de 2010 se atendieron un total de 8686 pacientes de los cuales 2068 ingresaron con diagnóstico de SCACEST; de ellos 225 correspondieron al grupo de > 75 años, las características basales se presentan en la tabla 1.

CARACTERISTICAS BASALES		
	N	%
PACIENTES ADMITIDOS CON DIAGNÓSTICO DE SCACEST	2068	
MAYORES DE 75 AÑOS	225	100
HOMBRES	141	62.7
MUJERES	84	37.3
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA	163	72.4
DIABETES MELLITUS	76	33.8
DISLIPIDEMIA	77	34.2
TABAQUISMO ACTUAL	29	12.9
TABAQUISMO PREVIO	94	41.8
HISTORIA FAMILIAR DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	14	6.2
INFARTO DEL MIOCARDIO PREVIO (> 1 MES)	58	25.8
ACTP PREVIA (> 1 MES)	19	8.4
CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN PREVIA	14	6.2

Tabla 1.

SCACEST= Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. ACTP= Angioplastia coronaria transluminal percutánea.

El promedio de edad fue de 80 años (rango 75 a 96 años). Las características clínicas al ingreso se describen en la tabla 2 y 3.

EXPLORACIÓN FÍSICA AL INGRESO	
IMC	26.27 ± 3.97
FC	80 ± 20
PAS	125 ± 26
PAD	75 ± 15

Tabla 2.

IMC= índice de masa corporal. FC= frecuencia cardiaca. PAS= presión arterial sistólica. PAD= presión arterial diastólica.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AL INGRESO		
	N	%
CLASE KILLIP KIMBALL DE INGRESO		
I	149	66.2
II	59	26.2
III	10	4.4
IV	7	3.1
RIESGO TIMI:		
BAJO (<4)	27	12
ALTO (>5)	198	88
LOCALIZACIÓN DEL IMCEST (ANTERIOR)	109	48.4
FEVI <30%	21	9.3

Tabla 3.

FEVI= Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

El promedio en el tiempo de retraso fue de 24:21 hrs (rango 0:32-99:59 hrs), en base a ello se brindo terapia de reperfusión como sigue (ver tabla 4 y figura 1).

REPERFUSIÓN		
	N (225)	%
SIN REPERFUSIÓN	126	56
TROMBOLISIS	22	9.8
ACTP	77	34.2

Tabla 4.

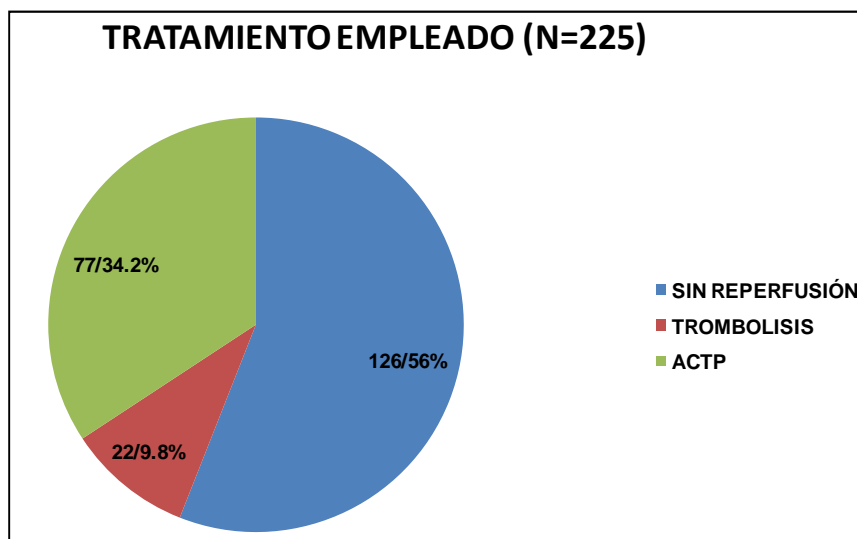


Figura 1

De los 77 pacientes llevados a ACTP la arteria responsable del infarto fue la descendente anterior en 34 (44.2%), circunfleja en 11 (14.3%), coronaria derecha en 28 (36.4%) y hemoductos en 4 (5.2%). Los resultados pre y post ACTP se muestran en la tabla 5.

TIMI PRE ACTP		
	N	%
0	43	55.84
1	14	18.18
2	12	15.58
3	8	10.38
TIMI POST ACTP		
0	9	11.68
1	5	6.49
2	7	9.09
3	56	72.72
TMP POST ACTP		
0	10	12.98
1	12	15.58
2	15	19.48
3	40	51.94

Tabla 5.

De los 22 pacientes a los que se proporcionó trombolisis 6 (27.27%) no tuvieron resolución del segmento ST (resolución definida como < del 30%), 6 (27.27%) tuvieron resolución parcial (>30 y <70% de resolución del segmento ST) y 10 (45.45%) tuvieron resolución completa (resolución del segmento ST >70%). De este grupo de pacientes solo 1 (4.54%) fue llevado a ACTP de rescate y 17 (77.27%) fueron llevados a angiografía coronaria de manera electiva durante el internamiento.

La mortalidad observada en cada uno de los grupos fue de 29 pacientes en el grupo de no reperfusión (23%), 4 pacientes en el grupo de trombolisis (18.2%) y 19 pacientes en el grupo de ACTP (24.7%); sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($P > 0.05$). Ver figura 2.

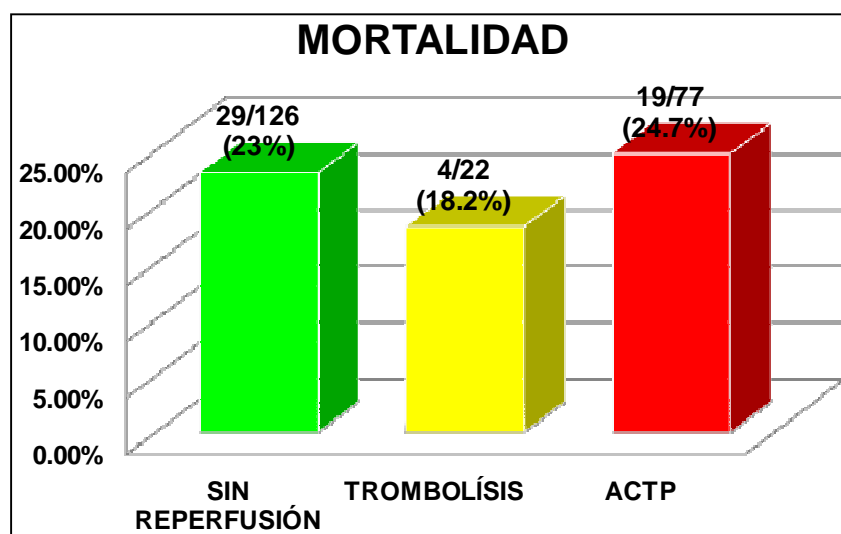


Figura 2.

En relación a las complicaciones cardiovasculares asociadas únicamente se observó diferencia estadísticamente significativa en el desarrollo de insuficiencia cardiaca, favoreciendo al grupo de ACTP (Ver tabla 6 y figura 3).

COMPLICACIONES ASOCIADAS				
	TROMBOLISIS (N=22)	ACTP (N=77)	SIN REPERFUSIÓN (N= 126)	P
REINFARTO	1 (4.5%)	3 (3.9%)	7 (5.6%)	0.85
ANGINA RECURRENTE	2 (9.1%)	1 (1.3%)	4 (3.2%)	0.17
ICC	5 (22.7%)	2 (2.6%)	14 (11.1%)	<0.05
EDEMA PULMONAR	2 (9.1%)	5 (6.5%)	7 (5.6%)	0.81
EVC ISQUÉMICO	0	0	1 (0.8%)	0.87
TV/FV	4 (18.2%)	14 (18.2%)	15 (11.9%)	0.41
SANGRADO MAYOR TIMI	0	1 (1.3%)	6 (4.8%)	0.26
SANGRADO MENOR TIMI	1 (4.5%)	2 (2.6%)	4 (3.2%)	0.89

Tabla 6.

ICC=Insuficiencia cardiaca congestiva. EVC=Enfermedad vascular cerebral. TV/FV=Taquicardia ventricular/fibrilación ventricular. Sangrado mayor TIMI definido como hemorragia intracraneal o sangrado evidente clínicamente o por estudios de imagen que condicionen descenso en el nivel de Hb >5gr/dl. Sangrado menor TIMI definido como sangrado no intracraneal evidente clínicamente o por estudios de imagen que condicione un descenso del nivel de Hb >3 y < 5 gr/dl.

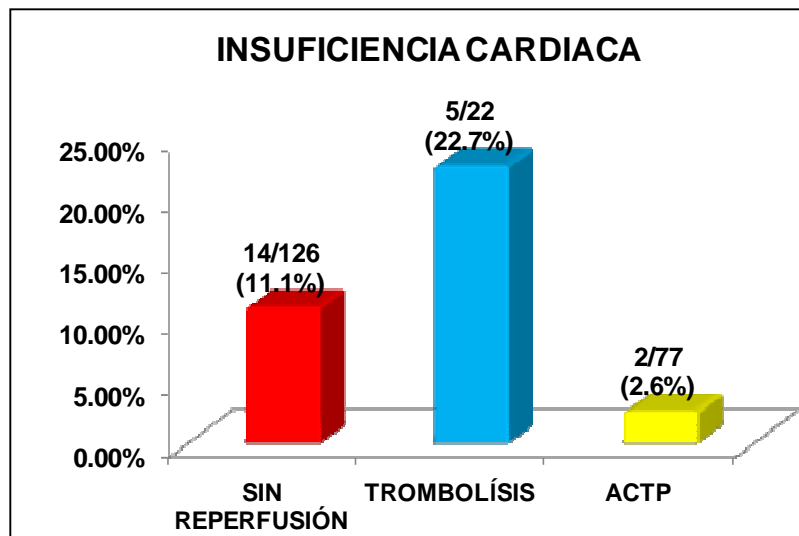


Figura 3.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio concuerdan con lo publicado en otros registros en relación a la proporción de pacientes ancianos con SCACEST que no reciben terapia de reperfusión (56% en este estudio en comparación con 40-75% publicado en la literatura internacional), la mayoría de ellos por presentar alguna contraindicación para la misma, predominantemente por acudir fuera del periodo considerado como ventana (<12 hrs desde iniciada el evento de angina o equivalente) o bien la falta de precisión para establecer el inicio de la sintomatología. De igual modo se observa un mayor tiempo de retraso (promedio 24 hrs con rango de 30 minutos hasta casi 100 hrs) probablemente lo anterior relacionado a las múltiples comorbilidades presentes en ellos con la asociación errónea de la sintomatología a otros padecimientos de carácter gastrointestinal u osteomuscular, umbral del dolor distinto en comparación con pacientes jóvenes en asociación a la presencia de DM en un 33.8% de ellos con las disestesias secundarias así como factores socioculturales. Lo anterior pudiera explicar la ausencia de beneficio en mortalidad intrahospitalaria en favor de los pacientes que recibieron terapia de reperfusión; ya que muchos de ellos probablemente fallecen antes de llegar al hospital y los que lo hacen acuden de manera muy tardía, que si bien aún lo hacen dentro del periodo considerado como ventana; este sobrepasa por mucho las primeras horas de evolución donde se observa el mayor beneficio en mortalidad (primeras 3 hrs); por lo que los resultados obtenidos se tendrán que tomar con reservas.

En relación a las complicaciones cardiovasculares asociadas tampoco se mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados salvo en el rubro de ICC, el cual favoreció a los grupos que recibieron reperfusión y de ellos a la ACTP primaria como se ha comentado en otras publicaciones.

Es importante destacar las limitaciones inherentes al diseño del estudio así como el tamaño de la muestra analizada, será necesario realizar estudios prospectivos para establecer con certeza los riesgos y beneficios asociados con la terapia de reperfusión en este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

1. Independientemente del tipo de terapia de reperfusión empleada, este estudio no demostró diferencia estadísticamente significativa en mortalidad intrahospitalaria, en los pacientes > de 75 años que acuden a la unidad de cuidados coronarios con diagnóstico de SCACEST.
2. En pacientes ancianos con diagnóstico de SCACEST, el tiempo de retraso hasta la búsqueda de atención médica es mayor en comparación con pacientes más jóvenes, siendo esto de carácter multifactorial, lo que repercute importantemente en el pronóstico.
3. En relación a las complicaciones cardiovasculares intrahospitalarias asociadas, únicamente se vio beneficio en favor a los grupos asignados a terapia de reperfusión, siendo de ellos el de ACTP el más beneficiado.
4. Nuestros resultados, en relación al beneficio de la ACTP primaria como modalidad de reperfusión en SCACEST en el adulto mayor no concuerdan con lo publicado en la literatura mundial, ello con las consideraciones analizadas previamente.

BIBLIOGRAFÍA.

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and economic costs-United States, 1995–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:300–3.
- [2] American Heart Association. Heart disease and stroke statistics 2004 update. Dallas (TX): American Heart Association; 2003.
- [3] Wenger NK. Cardiovascular disease in the elderly. *Curr Probl Cardiol* 1992;17:609–90.
- [4] Goldberg RJ, McCormick D, Gurwitz JH, et al. Age-related trends in short- and long-term survival after acute myocardial infarction: a 20-year population-based perspective (1975–1995). *Am J Cardiol* 1998;82:1311–7.
- [5] White HD, Barbash GI, Califf RM, et al. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy. Results from the GUSTO-I trial. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries trial. *Circulation* 1996;94:1826–33.
- [6] Stone PH, Thompson B, Anderson HV, et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: the TIMI III registry. *JAMA* 1996;275:1104–12.
- [7] Schulman SP, Lakatta EG, Fleg JL, et al. Age-related decline in left ventricular filling at rest and exercise. *Am J Physiol* 1992;263:H1932–8.
- [8] Davies CH, Ferrara N, Harding SE. Beta-adrenoceptor function changes with age of subject in myocytes from non-failing human ventricle. *Cardiovasc Res* 1996;31:152–6.
- [9] Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993;88:1456–62.
- [10] Kurotobi T, Sato H, Kinjo K, et al, for the OACIS Group. Reduced collateral circulation to the infarct-related artery in elderly patients with acute myocardial infarction. *JAmColl Cardiol* 2004;44(1):28–34.

- [11] Abete P, Ferrara N, Cacciatore F, et al. Angina-induced protection against myocardial infarction in adult and elderly patients: a loss of preconditioning mechanisms in the aging heart? *J Am Coll Cardiol* 1997;30(4):947–54.
- [12] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2003 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction summary article. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366–74.
- [13] Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, et al. National use and effectiveness of beta-blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction: National Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1998;280(7):623–9.
- [14] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina); 2002.
- [15] ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345(8951):669–85.
- [16] Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343(8906):1115–22.
- [17] Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988;260(15):2259–63.
- [18] Hennekens CH, Albert CM, Godfried SL, et al. Adjunctive drug therapy of acute myocardial infarction: evidence from clinical trials. *N Engl J Med* 1996;335(22):1660–7.
- [19] Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1999;34(3):890–911.

[20] LewisHDJr, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983;309(7):396–403.

[21] Expert Panel of Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486–97.

[22] Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319(17):1105–11.

[23] Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2(8607):349–60.

[24] The CURE investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345(7):494–502.

[25] Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention:the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358(9281):527–33.

[26] Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomized clinical trials. *Lancet* 2002;359(9302):189–98.

[27] GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization:the GUSTO IV-ACS randomized trial. *Lancet* 2001;357(9272):1915–24.

- [28] Brown DL, Fann CS, Chang CJ. Meta-analysis of effectiveness and safety of abciximab versus eptifibatide or tirofiban in percutaneous coronary intervention. *AmJ Cardiol* 2001;87(5):537–41.
- [29] Oler A, Whooley MA, Oler J, et al. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996;276(10):811–5.
- [30] Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:447–52.
- [31] Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial. *Circulation* 1999;100:1593–601.
- [32] A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) 11b Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:775–82.
- [33] Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. *Lancet* 1999;353(9151):429–38.
- [34] Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet* 1995;345:686–7.
- [35] Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669–77.

- [36] Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993;342:821–8.
- [37] Fonarow GC, Gawlinski A, Moughrabi S, et al. Improved treatment of coronary heart disease by implementation of a Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program (CHAMP). *Am J Cardiol* 2001;87:819–22.
- [38] Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–9.
- [39] Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001–9.
- [40] Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–8.
- [41] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504.
- [42] Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311–22.
- [43] Mahaffey KW, Granger CB, Sloan MA, et al. Risk factors for in-hospital nonhemorrhagic stroke in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis: results from GUSTO-I. *Circulation* 1998;97:757–64.
- [44] Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, et al. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation* 2000;101(19):2239–46.
- [45] Antman E, Anbe D, Armstrong P, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive

summary: 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.

[46] Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. Circulation* 1994;89:1545–56.

[47] Weaver W, Simes R, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997;278:2093–8.

[48] Keeley E, Boura J, Grines C. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13–20.

[49] De Boer MJ, Ottervanger JP, Van't Hof AW, et al, for the Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(11):1723–8.

[50] Aversano T, Aversano LT, Passamani E, et al, for the Atlantic Cardiovascular Patient Outcomes Research Team (C-PORT). Thrombolytic therapy vs. primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospital without on-site cardiac surgery: a randomised controlled trial. *JAMA* 2002;287:1943–51.

[51] Grines CL, Westerhausen DR Jr, Grines LL, et al, for the Air PAMI Study Group. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the air primary angioplasty in myocardial infarction study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1713–9.

[52] Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al, for the DAMANI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733–42.

- [53] Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al, for the PRAGUE Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94–104.
- [54] Mehta RH, Sadiq I, Goldberg RJ, et al. Effectiveness of primary percutaneous coronary intervention compared with that of thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;147:253-9.
- [55] Berger AK, Schulman KA, Gersh BJ, et al. Primary coronary angioplasty vs thrombolysis for the management of acute myocardial infarction in elderly patients. *JAMA* 1999;282:341-8.
- [56] Newell M, Jason T, Duval S, et al. Impact of age on treatment and outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *Am HeartJ* 2011;161:664-72.