

Tratamiento antitrombótico para la prevención del reinfarto tras la reperfusión: el precio del éxito

Rajiv Gulati y Bernard J. Gersh

División de Enfermedades Cardiovasculares. Clínica Mayo. Rochester. Minnesota. Estados Unidos.

A pesar de importantes avances terapéuticos, sobre todo en cuanto a la naturaleza y forma de aplicar el tratamiento de reperfusión aguda, el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) continúa siendo un importante problema de salud pública que causa aproximadamente 330.000 ingresos hospitalarios al año tan sólo en Estados Unidos¹. Las sociedades de países tanto desarrollados como en vías de desarrollo están envejeciendo, lo cual, unido a la incidencia creciente de enfermedad cardiovascular (ECV) en los países en desarrollo y en las nuevas naciones industrializadas, nos lleva a sufrir una epidemia mundial de ECV, con unas proyecciones a corto y medio plazo realmente alarmantes. En este contexto globalizado, la necesidad de algoritmos de tratamiento del IAMCEST que sean efectivos, económicos y factibles es más acuciante que nunca.

Los objetivos actuales del tratamiento del IAMCEST se centran en obtener una reperfusión rápida y persistente de la arteria relacionada con el infarto y en reducir al mínimo el riesgo asociado al tratamiento. Los cruciales experimentos realizados en animales por Reimer y Jennings, que pusieron de manifiesto el «fenómeno del frente de onda» de la necrosis miocárdica, sentaron las bases para tres décadas de avances continuos sobre la suposición acertada de que restablecer el flujo anterógrado normal en el vaso infartado permite salvar tejido miocárdico al tiempo que preserva la función sistólica ventricular izquierda y, en última instancia, mejora la supervivencia. Los resultados del estudio GISSI-1, el primer gran ensayo clínico y controlado con placebo del tratamiento fibrinolítico en el IAMCEST, respaldaron esta hipótesis. En ese estudio de 11.712 pacientes, la reducción del riesgo

relativo de muerte a los 21 días fue del 18% en el grupo de estreptocinasa, cifra que mejoraba hasta el 23% en los pacientes tratados en las primeras 3 h². Estudios posteriores han confirmado de manera uniforme que la reducción de la mortalidad como efecto beneficioso del tratamiento de reperfusión es máxima en las primeras 3 h tras el inicio de los síntomas. Se ha denominado a esto la «ventana de oro» o el «periodo crítico» que permite salvar más cantidad de miocardio³. Tras este periodo, la pendiente de la curva se aplanará rápidamente, para pasar a un periodo relativo independiente del tiempo, con una reducción progresiva del beneficio por unidad de tiempo. Durante este periodo, se produce un cambio del énfasis en el objetivo del tratamiento, que deja de ser alcanzar la reperfusión y la salvación del miocardio con la mayor rapidez posible para centrarse en el objetivo principal de abrir la arteria relacionada con el infarto. En esta fase de la evolución del IAMCEST, la intervención coronaria percutánea primaria (ICPP) es claramente superior al tratamiento farmacológico con este fin. De hecho, generalmente se acepta que, en igualdad de condiciones y especialmente a igual tiempo transcurrido hasta el tratamiento, la ICPP es superior al tratamiento fibrinolítico. Naturalmente, los mejores resultados de ambas estrategias terapéuticas son los que se obtienen en pacientes tratados precozmente. Lo que aún motiva cierta controversia es cuál es el retraso aceptable hasta trasladar a un paciente, desde un hospital local sin medios de intervención coronaria percutánea (ICP) a un centro con ICPP, en comparación con la administración inmediata del fibrinolítico al ingresar en el hospital. Además, las repercusiones de estos retrasos en el tratamiento dependen de manera crítica del tiempo de evolución de los síntomas antes de la presentación inicial. Por ejemplo, un retraso de 90 min en un paciente que ha acudido antes de 1 h tras la aparición de los síntomas probablemente sea mucho más relevante que un retraso similar en un paciente que acude en la parte plana de la curva, después de 3 h desde el inicio de los síntomas³.

Los beneficios de una reperfusión más temprana obtenidos con la administración inmediata de fár-

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 501-9

Correspondencia: Prof. B.J. Gersh.
Mayo Clinic. Rochester, MN 55905. Estados Unidos.
Correo electrónico: gersh.bernard@mayo.edu

Full English text available from: www.revvespcardiol.org

macos fibrinolíticos en algunos contextos han de equilibrarse con dos inconvenientes importantes. En primer lugar, hay un aumento del riesgo de reinfarto recurrente precoz tras el tratamiento fibrinolítico del IAMCEST, y sabemos que el reinfarto se asocia a un aumento significativo de las tasas de mortalidad a largo plazo⁴. En segundo lugar, el riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas sistémicas debidas a la falta de especificidad de los fármacos fibrinolíticos por la circulación coronaria. Además, el riesgo hemorrágico aumenta notablemente en los pacientes de edad avanzada, las mujeres y los casos con un reducido índice de masa corporal o con antecedentes de hipertensión. A pesar de estas limitaciones y del desplazamiento terapéutico hacia la ICP como principal estrategia de reperfusión durante la última década, la fibrinólisis todavía tiene un papel crucial. De hecho, las directrices actuales del American College of Cardiology/American Heart Association establecen que el tratamiento fibrinolítico es el método de elección en tres contextos amplios⁵: *a*) la presentación temprana (≤ 3 h después del inicio de los síntomas y algún retraso para el tratamiento invasivo); *b*) la estrategia invasiva no es una opción aplicable, por ejemplo, cuando no se disponga de un laboratorio de ICP experimentado o haya limitaciones para el acceso vascular, *c*) el retraso en la aplicación de la estrategia invasiva, cuando es probable que el tiempo contacto-balón sea > 90 min. De hecho, el análisis del US National Registry of Myocardial Infarction puso de relieve que, en 2006, un 27,6% de los pacientes con IAMCEST elegibles para reperfusión recibieron tratamiento fibrinolítico⁶.

Con independencia de que el modo de reperfusión primaria utilizado sea mecánico o fibrinolítico, el tratamiento farmacológico con antiagregantes plaquetarios además de la anticoagulación es un componente clave de la asistencia intrahospitalaria en el IAMCEST y afecta tanto al restablecimiento como al mantenimiento de la perfusión en la arteria relacionada con el infarto. A este respecto, el trascendental estudio ISIS-2 indicó que el ácido acetilsalicílico solo salvaba tantas vidas como la estreptocinasa⁷, con lo que se estableció que el ácido acetilsalicílico es una piedra angular en el tratamiento del IAMCEST. Esto estimuló la búsqueda de nuevos y mejores fármacos antiagregantes plaquetarios durante las dos décadas siguientes. Los estudios iniciales con empleo de inhibidores de glucoproteína (GP) IIb/IIIa investigaron la hipótesis de que la adición de una inhibición plaquetaria más potente al tratamiento fibrinolítico pudiera aumentar su efecto beneficioso. Inicialmente, los estudios SPEED y TIMI-14 pusieron de manifiesto que el tratamiento combinado mejoraba las tasas de flujo TIMI III en la arteria relacionada con el in-

farto, aunque a costa de unas tasas de hemorragia más elevadas^{8,9}. Estos estudios eran pequeños y tenían escasa potencia estadística para estudiar la mortalidad. Sin embargo, dos ensayos posteriores más grandes, el GUSTO-V y el ASSENT-3, indicaron que el tratamiento combinado, utilizando una dosis reducida de fibrinolítico, no aportaba ninguna ventaja en cuanto a la mortalidad, pero aumentaba significativamente las tasas de hemorragias mayores, con lo que este tratamiento combinado actualmente está contraindicado^{10,11}.

Más recientemente, dos ensayos clave han revelado que la adición de clopidogrel, un antagonista de los receptores de ADP plaquetarios de la familia de las tienopiridinas, aporta un importante efecto beneficioso clínico incremental tras el IAMCEST. En el estudio CLARITY-TIMI 28 participaron 3.491 pacientes de menos de 75 años con IAMCEST, principalmente de Estados Unidos y Europa occidental¹². Los pacientes fueron tratados con un fármaco fibrinolítico y ácido acetilsalicílico y asignados aleatoriamente a la administración de una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel y posteriormente 75 mg al día o a placebo. Se realizó una angiografía coronaria 2-8 días después de la inclusión en el estudio y luego se llevó a cabo una ICP en más de la mitad de los casos. La variable de valoración principal (oclusión de la arteria relacionada con el infarto, muerte o infarto de miocardio recurrente antes de la angiografía) se produjo en un 15% de los pacientes del grupo tratado con clopidogrel, en comparación con el 21,7% del grupo placebo, lo que representaba una ventaja terapéutica significativa. Además, a los 30 días, el tratamiento con clopidogrel redujo en un 20% las probabilidades de aparición de la variable de valoración combinada formada por muerte cardiovascular, infarto de miocardio recurrente e isquemia recurrente con necesidad de revascularización urgente. El estudio no tenía la potencia estadística suficiente para detectar un cambio en la supervivencia y, de hecho, no se observó tal cambio en un plazo de 30 días (muertes cardiovasculares: el 4,4% en el grupo clopidogrel frente al 4,5% en el grupo placebo, sin significación estadística). Sin embargo, se observó una mejora en todas las variables de valoración angiográficas predefinidas, que previamente se habían asociado a la supervivencia a largo plazo. Es de destacar que el tratamiento con clopidogrel no se asoció a una superior tasa de hemorragias (hemorragias mayores a los 30 días, el 1,9 frente al 1,7% con placebo; $p = 0,8$), si bien debemos tener en cuenta que la población del ensayo era relativamente joven, con un riesgo hemorrágico basal probablemente bajo.

A diferencia del CLARITY, el estudio COMMIT, realizado exclusivamente en China, fue mucho más

amplio. Se incluyó a 45.852 pacientes, sin aplicar un límite superior de edad y con un tiempo mucho mayor entre el inicio de los síntomas y el momento de presentación (media, 10 h)¹³. Sólo la mitad de los pacientes recibió tratamiento fibrinolítico en el momento de la presentación inicial y el clopidogrel se administró en dosis de 75 mg diarios, sin dosis de carga. Posteriormente se realizaron coronariografías en menos del 5% de los pacientes. El tratamiento con clopidogrel se asoció a una reducción significativa de la probabilidad de aparición de episodios de la variable de valoración combinada formada por muerte, infarto de miocardio e ictus y, lo que tal vez sea más importante, de la mortalidad de forma aislada. Hay otras dos observaciones adicionales del COMMIT que conviene señalar. En primer lugar, el efecto beneficioso del clopidogrel sin dosis de carga se puso de manifiesto ya el primer día, lo que indica que grados menores de inhibición plaquetaria pueden ser eficaces en el contexto de una trombosis coronaria aguda o que el efecto beneficioso se observó en un subgrupo de pacientes con alta respuesta al tratamiento. En segundo lugar, no hubo ningún aumento estadísticamente significativo de la frecuencia de hemorragias mayores con clopidogrel, a pesar de que el estudio no utilizó un límite superior de edad y dispuso de la potencia estadística suficiente para detectar un motivo de preocupación de seguridad al respecto.

El tratamiento anticoagulante adyuvante puede aportar un efecto beneficioso adicional. Los fármacos investigados son la heparina no fraccionada, las heparinas de bajo peso molecular, los inhibidores indirectos del factor Xa y los inhibidores directos de la trombina. Además de esta gama de tratamientos, es importante tener en cuenta la variedad de estrategias terapéuticas aplicables (dosis, vía de administración, duración, etc.), que da lugar a innumerables posibilidades. En el estudio ExTRACT-TIMI 25, se comparó el empleo de heparina no fraccionada (bolo e infusión de 48 h) con el de la heparina de bajo peso molecular enoxaparina (bolo intravenoso y administración subcutánea hasta el momento del alta, con dosis ajustadas según la edad y la función renal). El empleo de enoxaparina se asoció a una reducción del 17% en las muertes o los infartos de miocardio, a costa de un aumento absoluto del 0,7% en el riesgo de hemorragias mayores¹⁴. Aunque no hubo un exceso total de hemorragias intracraneales, la evaluación realizada en el estudio ASSENT-3 PLUS de 1.600 pacientes prehospitalarios con IAMCEST reveló un exceso de hemorragias intracraneales tras enoxaparina en el subgrupo de pacientes mayores de 75 años¹⁵. Así pues, aunque los efectos beneficiosos del tratamiento con heparina de bajo peso molecular como tratamiento adyuvante parecen demostrados, sigue siendo nece-

sario actuar con precaución en los pacientes con mayor riesgo de hemorragia, como los ancianos y los que presentan un deterioro de la función renal. El ensayo OASIS-6 es un estudio a gran escala, con un diseño complejo, en el que se evaluó el empleo del inhibidor del factor Xa fondaparinux en una población con IAMCEST¹⁶. La variable de valoración principal de muerte e infarto de miocardio se redujo con el empleo de fondaparinux por vía subcutánea, comparado con placebo. Sin embargo, no hubo diferencias significativas al comparar fondaparinux intravenoso con heparina no fraccionada. De hecho, en los pacientes a los que se practicó una ICPP en el grupo de fondaparinux, hubo una mayor incidencia de trombosis del catéter e intracoronaria, lo que obligó a modificar el protocolo y recomendar la administración de heparina adicional.

Los inhibidores directos de la trombina, a diferencia de lo que ocurre cuando se emplean como fármacos adyuvantes en la ICPP, se han asociado a tasas de hemorragia superiores cuando se emplean en combinación con fibrinolíticos, sin ninguna ventaja en cuanto a mortalidad comparados con la heparina no fraccionada^{17,18}.

El demostrado efecto beneficioso de los fármacos fibrinolíticos y las tienopiridinas en el contexto de los ensayos clínicos ha llevado a recomendaciones de clase I (con nivel de evidencia A) para su uso en el IAMCEST, pero ¿qué podemos aprender de la experiencia en la práctica clínica real? En este sentido, el proyecto GRACE, un registro multinacional de pacientes hospitalizados con síndromes coronarios agudos (incluido el IAMCEST) en 106 hospitales de 14 países, brinda una oportunidad única de evaluar estos fármacos en una población amplia y no seleccionada¹⁹. En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, López-Sendón et al²⁰ describen su estudio de 14.259 pacientes del registro que sufrieron un IAMCEST en un periodo de 6,5 años, hasta diciembre de 2005. El trabajo se centró en analizar las muertes y las hemorragias mayores intrahospitalarias como variables de valoración en los pacientes tratados con o sin fibrinolíticos y tienopiridinas. El resultado principal fue que el uso de tienopiridinas, con o sin fibrinolíticos, se asociaba de manera independiente a la supervivencia hospitalaria y a un aumento de las tasas de hemorragias mayores.

Hay otros resultados de interés. Durante el periodo estudiado, un 65% de los pacientes no recibió tratamiento fibrinolítico y un 27% no recibió fibrinólisis ni tienopiridinas. Además, el subgrupo de pacientes que no recibió ninguno de estos dos tratamientos era de mayor edad, con enfermedad más grave, con más factores de riesgo y con mayor prevalencia de mujeres, y con diferencia presentó la tasa de mortalidad hospitalaria más alta (15%).

Estos resultados son paralelos a los del estudio del US National Registry of Myocardial Infarction en más de 8.000 pacientes llevado a cabo en la época anterior a la fibrinólisis²¹, en el que se llegó a la conclusión de que las estrategias de reperfusión se infrutilizaban precisamente en los subgrupos de pacientes con mayor riesgo basal de mortalidad. El estudio de López-Sendón et al²⁰ es alentador por cuanto este grupo de pacientes —que presentaba el mayor riesgo— tenía también las tasas de revascularización durante la hospitalización más altas, con *bypass* coronario (8,2%) y con ICP (11%), en comparación con los pacientes tratados con un fármaco fibrinolítico, una tienopiridina o ambos. Esto contrasta en cierta medida con los datos del registro CRUSADE, que indicaban lo contrario en una población de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST²². No obstante, tan sólo una minoría de los pacientes de cualquiera de los subgrupos fue revascularizada durante la hospitalización (una tasa realmente baja según las normas actuales), mientras que es de destacar que el 53,8% del total de pacientes con IAMCEST, incluidos los de mayor riesgo, no recibió reperfusión temprana ni revascularización durante la hospitalización. Naturalmente, puede que las razones de este hecho sean multifactoriales, pero es improbable que se expliquen por la incidencia de contraindicaciones absolutas para la reperfusión. Además, en ese estudio, el grupo con el riesgo basal más alto fue también el que tuvo un menor uso de ácido acetilsalicílico, bloqueadores beta, inhibidores de la GP IIb/IIIa, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) y estatinas. En conjunto, estos resultados subrayan la necesidad de continuar dedicando esfuerzos a aumentar la aplicación de medidas que pueden salvar la vida del paciente, con la reperfusión, los antiagregantes plaquetarios y otras estrategias farmacológicas, en pacientes en los que el potencial de beneficio es máximo.

Resulta alentador, y merece destacarse, que la aplicación del uso de tienopiridinas aumentara durante el periodo de estudio. De hecho, tal vez resulte sorprendente que hasta un 32% de los pacientes en 1999 —6 años antes de la publicación de los estudios CLARITY y COMMIT— recibieran una tienopiridina (clopidogrel o ticlopidina). Aunque su uso fue más frecuente en los pacientes tratados con una ICP, este porcentaje tan elevado probablemente se explique (como señalan los autores) por la percepción de un efecto beneficioso en la población del IAMCEST basada en el beneficio obtenido en otros síndromes coronarios agudos. El uso de tienopiridinas confirmó una reducción notable del riesgo de mortalidad hospitalaria en ese estudio observacional (con la tasas más bajas en los pacientes tratados adicionalmente con fibrinólisis),

que persistía tras introducir un ajuste con respecto a variables de riesgo a corto plazo y a la ICP (*odds ratio* = 0,50). No está claro si esto correspondía a un efecto del tratamiento con tienopiridinas o si se explicaba por factores de confusión. De hecho, el uso de tienopiridinas en ese estudio también se asoció al uso de estatinas e IECA, por lo que resulta difícil establecer un efecto independiente del tratamiento con tienopiridinas. No obstante, los resultados concuerdan con los presentados en el amplio estudio aleatorizado COMMIT y complementan los observados en estudios aleatorizados y registros sobre el uso de tienopiridinas en otros síndromes coronarios. Por otra parte, estos resultados concuerdan también con el hecho de que el uso de tratamientos basados en la evidencia es, de por sí, un marcador indirecto de una mejora de los resultados clínicos²³.

Otro resultado clave presentado por López-Sendón et al²⁰ en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA es que el uso de tienopiridinas en este subgrupo de pacientes del registro se asoció a unas tasas de hemorragia grave más elevadas. Además, las tasas de hemorragia descritas fueron muy superiores a las observadas en los estudios aleatorizados. Casi con seguridad, la discrepancia se explica por la presencia en el registro de pacientes de mayor edad y en situación más frágil, con una mayor incidencia de comorbilidades, es decir, una población con un riesgo basal de hemorragia muy superior. Aunque el efecto de la hemorragia mayor en la evolución clínica no se evaluó en este estudio, cada vez se aprecia más que la hemorragia es un factor de riesgo competitivo con los acontecimientos adversos mayores y la mortalidad. Las razones son complejas y no conocidas por completo. En primer lugar, como se ha mencionado antes, la hemorragia puede ser un indicador de fragilidad o comorbilidad, con lo que se asociará a variables de valoración negativas de manera no causal²⁴. En segundo lugar, la localización de la hemorragia, por ejemplo la intracraneal, puede comportar directamente la muerte o una morbilidad grave. En tercer lugar, las consecuencias hemodinámicas de la hemorragia pueden ser nocivas de forma directa en el contexto de la enfermedad coronaria y la lesión miocárdica. En cuarto lugar, en los pacientes con hemorragias es más probable que se suspenda la administración de los fármacos antiagregantes plaquetarios y antitrombóticos que tienen efectos favorables, y es menos probable que se reinicie su administración cuando esto sea posible²⁵. En quinto lugar, la hemorragia puede motivar transfusiones, que por sí solas conllevan un riesgo adicional. Sean cuales fueren los mecanismos, la hemorragia es un predictor importante de la mortalidad y continúa siendo el lado oscuro de las estrategias de reperfusión.

sión. Los estudios de importantes registros, como el que se presenta en este número de la Revista, sirven para subrayar la importancia de reducir al mínimo el riesgo de hemorragia al tiempo que se mantiene la eficacia de la reperfusión. Queda por ver si los datos de los nuevos fármacos antiagregantes plaquetarios, como el prasugrel, mantendrán a largo plazo la ventaja de la isquemia frente a la elevación de los riesgos de hemorragia.

BIBLIOGRAFÍA

- Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics —2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117:e25-146.
- Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet*. 1986;1:397-402.
- Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? *JAMA*. 2005;293:979-86.
- Gibson CM, Karha J, Murphy SA, James D, Morrow DA, Cannon CP, et al. Early and long-term clinical outcomes associated with reinfarction following fibrinolytic administration in the Thrombolysis in Myocardial Infarction trials. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:7-16.
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. 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 (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:E1-211.
- Gibson CM, Pride YB, Frederick PD, Pollack CV, Canto JG, Tiefenbrunn AJ, et al. Trends in reperfusion strategies, door-to-needle and door-to-balloon times, and in-hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction enrolled in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008;156:1035-44.
- Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2:349-60.
- 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;99:2720-32.
- Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. *Circulation*. 2000;101:2788-94.
- Topol EJ. 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;357:1905-14.
- Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001;358:605-13.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-89.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607-21.
- Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354:1477-88.
- Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, 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 a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108:135-42.
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006;295:1519-30.
- 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;358:1855-63.
- Multicenter, dose-ranging study of efegatran sulfate versus heparin with thrombolysis for acute myocardial infarction: The Promotion of Reperfusion in Myocardial Infarction Evolution (PRIME) trial. *Am Heart J*. 2002;143:95-105.
- 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;141:190-9.
- López-Sendón J, Dabbous OH, López de Sá E, Stiles M, Gore JM, Brieger D, et al. Evolución hospitalaria asociada al empleo de fibrinolíticos y tienopiridinas en pacientes con infarto agudo de miocardio y elevación del segmento ST. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Rev Esp Cardiol*. 2009;32:000-000.
- Barron HV, Bowlby LJ, Breen T, Rogers WJ, Canto JG, Zhang Y, et al. Use of reperfusion therapy for acute myocardial infarction in the United States: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Circulation*. 1998;97:1150-6.
- Roe MT, Peterson ED, Newby LK, Chen AY, Pollack CV, Brindis RG, et al. The influence of risk status on guideline adherence for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2006;151:1205-13.
- Briffa T, Hickling S, Knuiman M, Hobbs M, Hung J, Sanfilippo FM, et al. Long term survival after evidence based treatment of acute myocardial infarction and revascularisation: follow-up of population based Perth MONICA cohort, 1984-2005. *BMJ*. 2009;338:b36.
- Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, Gore JM, Goldberg RJ, Steg PG, et al. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation*. 2007;116:2793-801.
- Wang TY, Xiao L, Alexander KP, Rao SV, Kosiborod MN, Rumsfeld JS, et al. Antiplatelet therapy use after discharge among acute myocardial infarction patients with in-hospital bleeding. *Circulation*. 2008;118:2139-45.