

# El intervencionismo coronario en el infarto agudo de miocardio

Núria Batalla  
Ramón Pujadas

Servicio  
de Cardiología,  
Hospital  
del Sagrat Cor

## Resumen

El infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST suele ser producido por la oclusión aguda trombótica de una arteria coronaria tras la fisuración o ruptura de una placa vulnerable, exposición del tejido subintimal a la sangre circulante, y activación del sistema de coagulación. Ante estos pacientes, el mejor tratamiento es el que aporte mayores probabilidades de reperfundir rápidamente la arteria ocluida en ausencia de efectos colaterales indeseables significativos. Actualmente la principal estrategia disponible para este fin es la fibrinólisis farmacológica, que consigue la repermeabilización precoz en aproximadamente dos tercios de los casos, a expensas de un discreto riesgo de hemorragias graves. En la última década ha crecido el interés por la angioplastia primaria de urgencia para reperfundir inmediatamente la oclusión trombótica arterial coronaria responsable del IAM con elevación del segmento ST. Aunque la angioplastia primaria superase claramente a la fibrinólisis en cuanto al porcentaje de repermeabilización inmediata alcanzada, estos resultados quedaban limitados por el problema del riesgo de reoclusión dado el estado protrombótico local que sigue a la angioplastia sobre la lesión culpable de un síndrome coronario agudo. Los modestos resultados iniciales fueron mejorados al disponerse de nuevos dispositivos (como el stent) y nuevos fármacos antitrombóticos (como los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, asociados o no a dosis reducidas de fibrinolíticos), dado que todos ellos reducen sustancialmente el riesgo de reoclusión a corto y medio plazo. La combinación de estos tres pilares (angioplastia primaria, stent primario, y tratamiento antitrombótico agresivo) ha demostrado su superioridad respecto a la fibrinólisis farmacológica a nivel de riesgo de reinfarto o nueva angina inestable, así como de necesidad de nueva revascularización, y en algunas circunstancias incluso a nivel de mortalidad.

A continuación se revisan cronológicamente los estudios que han ido aportando datos sobre los efectos beneficiosos de la angioplastia primaria en el IAM con elevación del segmento ST, hasta llegar a las evidencias actuales sobre su inequívoca utilidad y principales indicaciones. Asumidos su viabilidad y efectos clínicos beneficiosos, la principal limitación de la angioplastia primaria en el IAM es la disponibilidad de medios tecnológicos y personal experimentado en la realización de este tipo de procedimientos intervencionistas con carácter de urgencia. Por el momento, ante la mayoría de los pacientes el único tratamiento disponible para intentar la repermeabilización inmediata del vaso ocluido sigue siendo la fibrinólisis farmacológica, pese a sus limitados resultados, riesgos y contraindicaciones.

**Palabras clave:** Angioplastia primaria. Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Fibrinólisis.

## Summary

Acute myocardial infarction (AMI) with ST segment elevation is generally related to abrupt thrombotic occlusion of a coronary artery after fissure or rupture of a vulnerable atheromatous plaque, with exposition of subintimal tissue to the circulating blood and activation of the clotting system. In these patients the treatment must be targeted to achieve a rapid reperfusion of the occluded artery in absence of significant collateral effects. Actually the main available strategy is pharmacological fibrinolysis, which achieves repermeabilization in approximately two thirds of the cases with a discrete risk of serious haemorrhages.

In the last decade the interest has focused in primary angioplasty to achieve a rapid reperfusion of the abrupt thrombotic coronary artery occlusion in patients with AMI with ST segment elevation. Although primary angioplasty clearly overcomes fibrinolysis in this setting, this benefit was limited by the risk of early reocclusion due to local prothrombotic factors acting after angioplasty in patients with acute coronary syndromes. The introduction of new devices (coronary stent) and new antithrombotic strategies (GP IIb/IIIa antagonists associated with heparin, aspirin and optionally low-dose fibrinolysis) improved significantly the initial results. The combination of these three therapeutic arms (primary angioplasty, primary stent, and aggressive antithrombotic regimens) is clearly better than conventional fibrinolysis with regard to early reperfusion, reinfarct risk, recurrence of angina, necessity of new revascularization, and in some settings mortality.

We have chronologically reviewed the main studies which investigated the beneficial effects of primary angioplasty in patients with AMI with ST segment elevation, emphasizing current evidences and indications for this treatment. Assumed its viability and beneficial clinical effects, the main limitation of primary angioplasty for AMI patients is the accessibility to technological equipments and personnel experienced in this type of emergency interventional procedures. At present, for most patients the only available strategy to attempt the immediate repermeabilization of the occluded vessel continues being the pharmacological fibrinolysis, in spite of its limited results, risks and contraindications.

**Key words:** Primary angioplasty. Acute myocardial infarction with ST segment elevation. Fibrinolysis.

## Introducción

El tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM) ha evolucionado sensiblemente durante las dos últimas décadas. Las tasas de mortalidad han ido disminuyendo debido a la interrelación de múltiples factores, como la

Correspondencia:  
Ramón Pujadas Capmany  
Servicio de Cardiología Hospital  
del Sagrat Cor  
Viladomat, 288  
08029 Barcelona

sensibilización y rapidez para establecer el diagnóstico y tratamiento del episodio agudo, la mayor disponibilidad de camas de atención cardiológica especializada, la prescripción generalizada de fármacos que mejoran la supervivencia (como la aspirina<sup>1</sup>, los beta-bloqueantes<sup>2</sup> y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina<sup>3</sup>), y los crecientes métodos disponibles para actuar sobre la isquemia recurrente, la insuficiencia cardíaca, y las complicaciones mecánicas o arrítmicas.

Sin embargo, dado que habitualmente el IAM es consecuencia de la oclusión aguda de una arteria coronaria por la formación de un trombo sobre una placa de ateroma, la atención y los resultados clínicos se han centrado cada vez más en el objetivo de restaurar el flujo sanguíneo anterógrado a nivel de la lesión responsable del infarto.

## La trombolisis farmacológica en el IAM

Múltiples ensayos prospectivos randomizados y controlados mediante placebo incluyendo globalmente a más de 60.000 pacientes demostraron que el tratamiento con fármacos trombolíticos consigue repermeabilizar rápidamente la arteria coronaria responsable del IAM en aproximadamente tres de cada cuatro pacientes, y que ello se asocia a una reducción significativa de la mortalidad<sup>4</sup>. Así, en el estudio TIMI 1 la mortalidad a los 30 días de los pacientes con arteria ocluida fue del 8,9%, disminuyendo al 4% en caso de recuperarse un flujo coronario normal<sup>5</sup>. La calidad del flujo obtenido tras la trombolisis es sumamente importante, hasta el punto que en el análisis retrospectivo de cuatro estudios multicéntricos alemanes<sup>6</sup> si a los 90 minutos el flujo alcanzado era nulo (grado TIMI 0) o mínimo (penetración a través de la lesión, TIMI 1) la mortalidad registrada era del 7,1%, mientras que si el vaso se rellenaba con flujo lento (TIMI 2) se reducía al 6,6%, pero en caso de conseguirse un flujo normal (TIMI 3) la mortalidad disminuía hasta sólo el 2,7%. Desafortunadamente, con las mejores pautas trombolíticas actualmente disponibles, a los 60 y 90 minutos sólo se consigue un flujo grado TIMI 3 en el 43% y 62% de los pacientes tratados, respectivamente<sup>7</sup>.

El estudio *Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries* (GUSTO-1) y su subestudio angiográfico confirmaron la importancia de la rápida y plena repermeabilización de la arteria responsable del IAM<sup>8-11</sup>, al documentar una correlación inversa entre mortalidad y permeabilidad del vaso a los 90 minutos de la trombolisis<sup>10</sup>. El tiempo transcurrido hasta la repermeabilización es otro aspecto fundamental, hasta el punto de que en el análisis de 1.352 pacientes consecutivos con IAM<sup>12</sup> los revascularizados durante las 2 primeras horas de evolución de los síntomas presentaron la mitad de mortalidad que los restantes.

Aunque a las 24-36 horas de la trombolisis el porcentaje de vasos repermeabilizados resulte similar entre los diversos fármacos disponibles, a los 90 minutos de la administración de alteplasa (t-PA; rt-PA) se había reabierto el flujo en la lesión responsable del IAM en el 65-70% de los pacientes, por sólo en el 30-50% de los tratados con estreptoquinasa<sup>5,7,13,14</sup>, y un 60% con APSAC

o uroquinasa<sup>15,16</sup>. Esta mayor tasa de repermeabilización asociada al tratamiento con alteplasa persistirá, siempre y cuando se asocie heparina manteniendo un tiempo de tromboplastina parcial entre 1,5 y 2 veces el valor normal<sup>17</sup>. Estas diferencias angiográficas en la reperusión precoz explican los resultados clínicos del estudio GUSTO<sup>8,9</sup>, donde la pauta acelerada de t-PA más heparina se asoció a una mortalidad a los 30 días del 6,3%, significativamente menor que el 7,2% registrado con estreptoquinasa y heparina subcutánea, así como respecto al 7,4% con estreptoquinasa y heparina intravenosa. Esta reducción absoluta del 1% de la mortalidad que proporciona el tPA respecto a la estreptoquinasa es relativamente importante, y constituye el único avance consolidado alcanzado en el campo de la trombolisis farmacológica durante los últimos 15 años.

Dado que la investigación sobre nuevos fármacos trombolíticos apenas ha mejorado los resultados de reperusión o supervivencia respecto a la pauta acelerada de t-PA, persisten importantes limitaciones inherentes a este tipo de tratamiento: la repermeabilización no es inmediata (suele producirse 60-90 minutos después de instaurarse el tratamiento trombolítico), sólo se consigue restaurar un flujo coronario grado TIMI 3 en la mitad de los casos, se reocluyen a corto plazo el 10% de los vasos reperfundidos generando un nuevo síndrome coronario agudo, y el 1% de los tratados sufre hemorragia cerebral que frecuentemente resulta mortal<sup>18</sup>. Por consiguiente, pese al extraordinario avance que representó la generalización del uso de la trombolisis en el IAM a finales de la década de los 80, seguían precisándose nuevas opciones terapéuticas que pudieran mejorar la evolución clínica de estos pacientes, especialmente en los subgrupos de peor pronóstico como el IAM extenso o asociado a disfunción ventricular.

## Trombolisis versus angioplastia primaria en el IAM

En 1977 Andreas Gruentzig realizó la primera angioplastia coronaria utilizando un catéter balón<sup>19</sup>. Desde entonces, la variabilidad y disponibilidad de dispositivos técnicos comercializados para cardiología intervencionista ha crecido exponencialmente, permitiendo mejorar los resultados angiográficos obtenidos, abordar lesiones previamente consideradas inasequibles, y solventar "in situ" las complicaciones inherentes al procedimiento. Ello ha abierto la posibilidad de plantear un enfoque alternativo en el tratamiento del IAM, de forma que en vez de intentarse la trombolisis farmacológica asumiendo sus limitaciones, se practicaría de inmediato una coronariografía seguida de angioplastia primaria de la lesión culpable si ello es adecuado y técnicamente factible.

En 1986 se publicó la primera comparación entre angioplastia coronaria primaria versus trombolisis en pacientes con IAM<sup>20</sup>, demostrándose que esta técnica es segura y que permite restaurar rápidamente el flujo ocluido en aproximadamente el 90% de los casos. La posibilidad de mejorar las tasas de reperusión respecto a la

trombolisis ha determinado que durante la última década haya ido creciendo progresivamente el interés y la utilización de la angioplastia primaria en el IAM. Además de reabrir mecánicamente la luz del vaso, esta técnica permite evaluar de inmediato el resultado obtenido, aportar información sobre la anatomía de todo el árbol arterial coronario y estratificar exactamente el riesgo del paciente. Su principal limitación es la restricción de su aplicación, dados los problemas de acceso al equipamiento y de logística hospitalaria que permitan su inmediata realización, así como por la dificultad de disponer permanentemente de personal experimentado en este tipo de procedimientos.

A principios de los años 90 se diseñaron varios estudios donde los pacientes con IAM se randomizaban a trombolisis versus angioplastia primaria, evaluándose el efecto de cada estrategia sobre la tasa de reperfusión, calidad del flujo residual, mortalidad, reinfarcto, y futura necesidad de revascularización. El metaanálisis<sup>21</sup> de los resultados a corto y medio plazo de 11 ensayos clínicos randomizados<sup>20,22-31</sup> realizados en esta época incluyendo a 2.606 pacientes con IAM (Figura 1) puso de manifiesto que la angioplastia primaria se asocia a menor mortalidad (4,4% con angioplastia versus 6,5% con trombolisis; reducción del 34%;  $p = 0,02$ ), representando un beneficio absoluto de 2 vidas salvadas por cada 100 pacientes tratados con angioplastia en vez de trombolisis. La reducción del objetivo combinado de muerte o reinfarcto no fatal tras la angioplastia fue especialmente llamativa (7,2% versus 11,9%; reducción del 40%;  $p < 0,001$ ), disminuyendo asimismo la incidencia de ictus desde el 2,0% con trombolisis hasta el 0,7% con angioplastia (reducción del 65%;  $p < 0,001$ ).

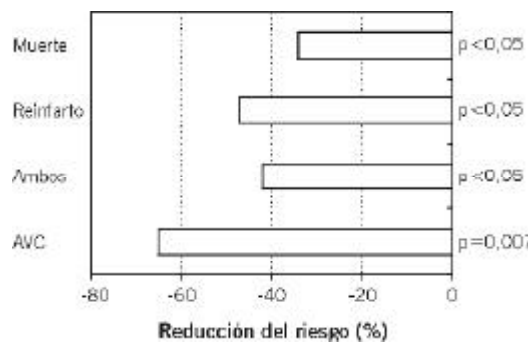
Recientemente se han publicado los resultados a largo plazo correspondientes a alguno de estos primeros estudios. Así, en el ensayo PAMI-I<sup>32</sup> a los 2 años de seguimiento el grupo adscrito a angioplastia primaria presentó una incidencia significativamente menor del objetivo compuesto de muerte o reinfarcto no fatal respecto al tratado con t-PA (14,9% con angioplastia versus 23% con t-PA;  $p = 0,034$ ). Asimismo, en dicho estudio la angioplastia se asoció a menores tasas de isquemia recurrente (36% versus 48%;  $p = 0,026$ ), reingresos hospitalarios (58,5% versus 69,0%;  $p = 0,035$ ), y especialmente de la necesidad de nueva revascularización (27,2% versus 46,5%;  $p < 0,0001$ ). En la actualidad la mejor informa-

ción sobre seguimiento a largo plazo tras la angioplastia primaria en el IAM procede del estudio holandés de Zijlstra *et al.*<sup>33</sup>; durante el periodo 1991-93 se randomizaron 395 pacientes con IAM a angioplastia primaria versus estreptoquinasa intravenosa, disponiéndose de datos de seguimiento a los 5 años y de la evaluación del impacto de cada estrategia terapéutica sobre los costes sanitarios. Transcurrido dicho periodo la mortalidad global registrada en el grupo de la estreptoquinasa y de la angioplastia fue respectivamente del 24% y 13% (riesgo relativo 0,54; intervalo de confianza 95% 0,36 - 0,87), reduciéndose asimismo la incidencia de reinfarcto no fatal desde el 22% hasta el 6% (riesgo relativo 0,27; intervalo de confianza 95% 0,15 - 0,52). En dicho estudio<sup>33</sup> la angioplastia primaria limitó espectacularmente el objetivo combinado de muerte y reinfarcto no fatal durante el primer mes de seguimiento (riesgo relativo 0,13; intervalo de confianza 95% 0,05-0,37), manteniéndose a los 5 años este significativo efecto beneficioso (riesgo relativo 0,62; intervalo de confianza 95% 0,43-0,91). La necesidad de reingreso por insuficiencia cardíaca o episodios isquémicos coronarios también resultó menor en el grupo tratado con angioplastia, y el coste sanitario por paciente fue inferior en el grupo adscrito a intervencionismo (16.090 versus 16.813 dólares americanos). Otros estudios de esta época correlacionaron los resultados clínicos con el gasto sanitario, confirmando que el coste de la angioplastia primaria es similar o ligeramente inferior al de la trombolisis, tanto al utilizarse estreptoquinasa como t-PA<sup>24,34,35</sup>.

Análogamente a lo observado con la trombolisis, en el caso de la angioplastia primaria también es fundamental el tiempo transcurrido hasta la reperfusión de la arteria responsable del IAM<sup>12,36</sup>. Entre los 565 pacientes con IAM randomizados a tratamiento con angioplastia coronaria primaria dentro del ensayo clínico GUSTO-IIb<sup>30</sup>, los pacientes reperfundidos durante la primera hora desde la inclusión en el estudio presentaron una tasa de mortalidad al mes del 1%. En cambio, la mortalidad aumentó hasta el 3,7% cuando el tiempo transcurrido entre la randomización y el primer inflado del balón quedó comprendido entre los 61 y 75 minutos, elevándose al 4% cuando la demora osciló entre 76 y 90 minutos, y hasta el 6,4% en caso de retrasarse la revascularización más de 90 minutos. El tiempo transcurrido hasta el primer inflado del balón resultó un predictor significativo e independiente de la mortalidad, demostrándose tras corrección en función de las características basales de los pacientes que el riesgo de muerte a los 30 días aumentaba en 1,6 veces al pasar al siguiente grupo cronológico de retardo en la reperfusión respecto al previo ( $p = 0,008$ ).

Además de los resultados de los ensayos clínicos, los registros de pacientes proporcionan una información muy próxima a la realidad asistencial, aunque con valor más bien orientativo dado que la asignación de pacientes no es randomizada y podrían existir sesgos en la asignación a cada grupo. Recientemente se ha publicado un análisis de 9.906 pacientes con IAM de menos de 12 horas de evolución tratados con angioplastia primaria o trombolisis (50% estreptoquinasa) incluidos en los registros observacionales alemanes multicéntricos MITRA (*Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial*

Figura 1. Metaanálisis de los resultados al mes de seguimiento en 11 estudios<sup>20,22-31</sup> que incluyeron a 2.606 pacientes randomizados a angioplastia primaria versus trombolisis intra-venosa (54% pauta acelerada de t-PA; 23% pauta estándar e t-PA)



*Infarction*) y MIR (*Myocardial Infarction Registry*).<sup>37</sup> En esta importante muestra de pacientes que representa la actividad asistencial rutinaria alemana en el IAM, la angioplastia primaria redujo significativamente la mortalidad hospitalaria (6,4% *versus* 11,3%; riesgo relativo 0,54; intervalo de confianza 95% 0,43-0,67).

En resumen, las evidencias disponibles demuestran que la angioplastia primaria supera inequívocamente a la trombolisis, reduciendo en más de un tercio las tasas de mortalidad, reinfarcto no fatal, ictus, isquemia recurrente, reingreso por insuficiencia cardíaca, y necesidad de nueva revascularización de la arteria responsable del IAM a corto y largo plazo. Tal y como ocurre con la trombolisis, el efecto beneficioso de la angioplastia primaria en el IAM es inversamente proporcional al tiempo transcurrido entre la oclusión arterial y su repermeabilización<sup>12,30,36</sup>. La evaluación de ambas estrategias resulta especialmente favorable a la angioplastia primaria cuando ésta se compara con la estreptoquinasa intravenosa, dado que a los 5 años de seguimiento hubo una muy significativa reducción tanto de la incidencia de muerte como de reinfarcto no fatal (riesgos relativos 0,54 y 0,27, respectivamente)<sup>33</sup>. La angioplastia también supera a la pauta estándar de t-PA, asociándose a una clara tendencia a la disminución de la mortalidad a corto y largo plazo, y a una reducción muy significativa del objetivo combinado de muerte o reinfarcto no fatal tanto intrahospitalariamente (5% *versus* 12%;  $p = 0,01$ )<sup>23</sup> como a los 2 años de seguimiento (14,9% *versus* 23%;  $p = 0,035$ )<sup>32</sup>. En el análisis conjunto de los registros observacionales MITRA y MIR se documentó una menor mortalidad a corto plazo entre los pacientes tratados con angioplastia primaria respecto a la trombolisis<sup>37</sup>. Estos resultados hubieran podido diferir si en los ensayos clínicos reseñados en vez de utilizarse estreptoquinasa<sup>33</sup> o la pauta estándar de t-PA<sup>32</sup> se hubiera administrado la pauta acelerada de t-PA, que reduce la mortalidad absoluta en un 1% respecto a las anteriores<sup>8,9</sup>; así, cuando en el estudio GUSTO IIb se comparó la angioplastia primaria en el IAM con la pauta acelerada de t-PA el intervencionismo redujo significativamente el objetivo combinado de muerte, reinfarcto o ictus a los 30 días (9,6% con angioplastia *versus* 13,6% con t-PA;  $p = 0,033$ ), si bien a los 6 meses sólo persistía una tendencia no significativa favorable a la angioplastia (13,3% *versus* 15,7% con t-PA)<sup>30</sup>. Esta pérdida del efecto favorable inicial con el transcurso del tiempo debe atribuirse al problema de la reoclusión y reestenosis postangioplastia, que afecta al 10-15% de los pacientes al cabo de 6 meses<sup>38,39</sup>.

### Implantación primaria de stent *versus* angioplastia primaria

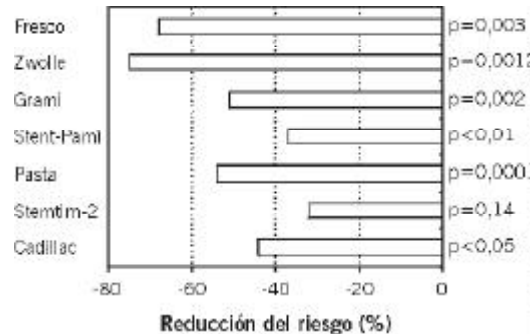
A pesar de los excelentes resultados a corto plazo de la angioplastia primaria en el IAM, persistía el problema de la atenuación progresiva del efecto por el riesgo de reoclusión precoz, y fundamentalmente de la reestenosis a corto o medio plazo; ello determinaba que a los 6 meses de seguimiento se precisara efectuar un nuevo procedimiento revascularizador en el 20% de los casos<sup>40,41</sup>.

Contrariamente al estancamiento de los resultados aportados por la trombolisis, en el caso del intervencionismo coronario la creciente disponibilidad de nuevos dispositivos (como los stents) abrió nuevas perspectivas en la lucha frente a las complicaciones precoces y tardías de la angioplastia primaria. Pese a las preocupaciones iniciales por el riesgo de que en el sustrato trombótico del IAM la implantación de un dispositivo metálico en la lesión pudiera incrementar la trombogenicidad local, posteriormente se demostró que el stent mejora la hemorreología local al ampliar el diámetro luminal residual de la lesión, atrapa e inmoviliza parcialmente al trombo al expandirse, y evita el efecto sinérgico reoclusivo derivado de la trombosis, las irregularidades estenóticas intraluminales, y el estrés de cizallamiento.<sup>42</sup>

En el contexto de la angioplastia electiva, varios estudios multicéntricos desarrollados en la segunda mitad de la última década demostraron la eficacia de la implantación de stents intracoronarios tanto en la reducción de la reestenosis postangioplastia como de la necesidad de nuevos procedimientos revascularizadores<sup>43,44</sup>. Recientemente se publicó el registro de angioplastias del estado de Nueva York<sup>45</sup> (12.595 angioplastias frente a 7.197 stents implantados durante el período 1994-96), documentándose que a los 2 años de seguimiento el stent se asoció a menor mortalidad a los 2 años de seguimiento (4,8% con angioplastia *versus* 3,8% con stent;  $p = 0,003$ ), así como a menor probabilidad de requerir nueva revascularización ( $p < 0,0001$ ). Una vez definidos la seguridad y el efecto beneficioso de la implantación electiva de stents, era preciso evaluar su efecto en los síndromes coronarios agudos de alto riesgo. Hace unos 5 años quedó bien establecida la seguridad de estos dispositivos incluso en lesiones con trombosis documentada angiográficamente<sup>46</sup>, abriéndose el camino para el desarrollo de ensayos clínicos sobre la implantación primaria del stent en el IAM.

En los últimos tres años se han publicado siete estudios randomizados comparando la angioplastia primaria con balón *versus* la implantación primaria de stent en 2.774 pacientes con IAM, documentándose uniformemente que este dispositivo aporta sustanciales beneficios clínicos<sup>47-53</sup>. En comparación con la angioplastia, a los 6 meses de seguimiento la implantación primaria de stent redujo el objetivo primario combinado de muerte, reinfarcto, ictus o revascularización del vaso responsable del infarto un una media del 45% (Figura 2), alcanzándose la significatividad en todos los estudios excepto el STENTIM-2<sup>51</sup>, donde se documentó una reducción no significativa de eventos del 31% pese a existir la mayor tasa de cruce de pacientes a stent por resultados angiográficos subóptimos (36,4%). Este efecto beneficioso fue debido fundamentalmente a una reducción del 53% en la necesidad de nueva revascularización a los 6 meses (10,4% con stent *versus* 21,9% con angioplastia primaria; Figura 3), así como a una reducción del 45% en la tasa de reinfartos. La implantación primaria de stent se asoció a una tendencia a la reducción de la mortalidad, tanto en el análisis global como en 6 de los 7 estudios individuales. La excepción (que impidió que en el análisis global la reducción de mortalidad alcanzase la significatividad) fue el estudio

**Figura 2.**  
Reducción del objetivo primario combinado de muerte, reinfarto y necesidad de nueva revascularización de la arteria responsable del infarto a los 6 meses de seguimiento en 7 ensayos clínicos<sup>47-53</sup> que incluyeron 2.774 pacientes con IAM randomizados a angioplastia primaria con balón versus implantación primaria de stent



cia del fenómeno de "no-reflujo", o a que el voluminoso diseño del dispositivo utilizado (stent de Palmaz-Schatz) pudiera permitir la extrusión de material trombotico a través de sus patas metálicas ("struts") con la subsiguiente embolización distal.

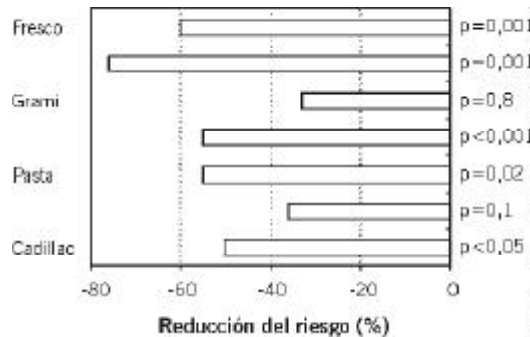
El análisis global de todos estos estudios pone de manifiesto la superioridad de la implantación primaria de stent sobre la angioplastia, reduciéndose muy significativamente el objetivo primario combinado de muerte, reinfarto, ictus o necesidad de nueva revascularización a los 6 meses, debido fundamentalmente al potente efecto ejercido sobre este último evento (reducción del 53%). Merece especial mención que este importante efecto beneficioso se alcanzó a pesar de cruzarse a stent entre el 15% y 25% de los pacientes adscritos a angioplastia primaria por presentar complicaciones o resultados angiográficos subóptimos.

### Implantación primaria de stent versus trombolisis con pauta acelerada de t-PA

La angioplastia primaria en el IAM mejoró significativamente los resultados de mortalidad respecto a la trombolisis con estreptoquinasa intravenosa, manteniéndose este efecto tras 5 años de seguimiento<sup>33</sup>. Al compararse la angioplastia primaria con la pauta estándar de t-PA no se documentaron diferencias significativas en cuanto a mortalidad a corto ni largo plazo, pero sí en el objetivo final combinado de mortalidad y reinfarto, tanto a corto plazo<sup>23</sup> como tras 2 años de seguimiento.<sup>32</sup> En cambio, al compararse con la pauta acelerada de t-PA la angioplastia aportó una reducción significativa del objetivo combinado de muerte, reinfarto e ictus a los 30 días, que desapareció a los 6 meses<sup>30</sup>. Dado que la pérdida del efecto beneficioso se atribuyó a la reoclusión o reestenosis precoz postangioplastia<sup>38,39</sup> y que el stent limita estas complicaciones disminuyendo en aproximadamente el 50% la necesidad de una nueva revascularización, cabría esperar resultados muy favorables al comparar la pauta acelerada de t-PA con la implantación de stent primario en el IAM.

En abril del presente año se publicaba el estudio STAT<sup>54</sup>, que randomizó a 123 pacientes con IAM (39,8% anterior, 55,3% inferior y 4,9% lateral; clase I de Killip 82,9%) entre trombolisis con la pauta acelerada de t-PA versus implantación primaria de stent. Mientras que en estudios previos comparando stent con angioplastia primaria en el IAM podrían haberse producido sesgos hacia lesiones más favorables debido a que la randomización se efectuó una vez cruzada la oclusión con la guía<sup>48,49</sup>, tras practicarse la dilatación mediante balón con éxito<sup>47</sup>, o después de la angiografía<sup>50,51</sup>, el estudio STAT fue el primero en randomizar antes del cateterismo inicial. Todos los pacientes adscritos a trombolisis recibieron la pauta acelerada de t-PA; se practicó coronariografía inmediata en 61 de los 62 (98%) pacientes adscritos a stent, que se implantó con éxito en 50 casos (81%) mientras sólo se practicó angioplastia en 2 pacientes (3%), y se optó por la revascularización quirúrgica primaria en 4 casos (6%).

**Figura 3.**  
Reducción de la necesidad de nueva revascularización de la arteria responsable del infarto a los 6 meses de seguimiento en 7 ensayos clínicos<sup>47-53</sup> que incluyeron a 2.774 pacientes con IAM randomizados a angioplastia primaria versus implantación primaria de stent



Stent-PAMI,<sup>50</sup> que incluyó a 900 pacientes con IAM. Dicho estudio documentó una tendencia no significativa a aumentar la mortalidad en el grupo adscrito a stent (4,2% con stent versus 2,7% con angioplastia;  $p=0,27$ ), pese a reducirse muy significativamente tanto la incidencia de recurrencia anginosa (11,3% con stent versus 16,9% con angioplastia;  $p=0,02$ ), como la necesidad de revascularización (respectivamente 7,7% versus 17,0%;  $p<0,001$ ), y el objetivo primario combinado de muerte, reinfarto, ictus o revascularización del vaso responsable del IAM (20,3% versus 33,5%;  $p<0,001$ ). Por tanto, en el estudio Stent-PAMI esta tendencia no significativa a aumentar de la mortalidad en el grupo del stent resulta contradictoria con la muy significativa ( $p<0,001$ ) disminución de necesidad de nueva revascularización (reducción del 55%) y del objetivo primario combinado (reducción del 40%). Ello podría guardar relación con el cruce a stent del 15% de los pacientes randomizados a angioplastia por presentar resultados angiográficamente subóptimos, así como con la peculiaridad de que pese a alcanzarse mayor diámetro luminal mínimo postprocedimiento en el grupo del stent primario (2,56 mm con stent versus 2,12 mm con angioplastia;  $p<0,001$ ) se recuperase un flujo sanguíneo grado TIMI 3 en menos pacientes adscritos a stent que a angioplastia (89,4% versus 92,7%;  $p=0,10$ ). Esta tendencia a existir menores tasas de flujo sanguíneo grado TIMI 3 después del stent primario podría ser debida al azar (en los restantes estudios las tasas de flujo grado TIMI 3 fueron uniformemente superiores al 90%), a que en este estudio al transcurrir más tiempo entre el comienzo de los síntomas y el intervencionismo hubiera mayor inciden-

En el grupo de la trombolisis los criterios clínicos tradicionales determinaron que durante el primer ingreso se practicase coronariografía a 42 pacientes (63,9%), revascularizándose 27 (44,3%) de ellos (7 angioplastia de rescate, 13 angioplastia convencional, 7 cirugía). En el estudio STAT<sup>54</sup> la implantación primaria de stent redujo muy significativamente el objetivo primario combinado de muerte, reinfarcto, ictus o necesidad de nueva revascularización del vaso responsable tanto intrahospitalariamente (19,4% con stent *versus* 47,5% con t-PA;  $p < 0,001$ ), como a las 6 semanas (19,4% *versus* 50,8%;  $p < 0,001$ ) y a los 6 meses de seguimiento (24,2% *versus* 55,7%; odds ratio 0,25 [0,12-0,55];  $p < 0,001$ ). Este llamativo efecto beneficioso fue debido al potente efecto ejercido por el stent sobre la necesidad de nueva revascularización del vaso responsable del IAM, apareciendo precozmente (intrahospitalariamente 1,3% con angioplastia *versus* 42,6% con t-PA;  $p < 0,001$ ), y manteniéndose tanto a las 6 semanas (11,3% *versus* 42,6%;  $p < 0,001$ ) como a los 6 meses de seguimiento (14,5% *versus* 49,2%; riesgo relativo 0,18 [0,07-0,42];  $p < 0,001$ ). En conclusión, en esta población de 123 pacientes la implantación primaria de stent redujo en un 71% la necesidad de nueva revascularización de la arteria responsable del IAM a los 6 meses, representando un nuevo avance en la demostración de la superioridad del intervencionismo coronario respecto a la trombolisis en el tratamiento del IAM. La ausencia de efecto sobre la mortalidad podría atribuirse al reducido volumen de la muestra evaluada ( $n = 123$ ), al moderado riesgo global de los pacientes incluidos en el estudio (IAM anterior 39,8%; clase I de Killip 82,9%), y a que durante el primer ingreso se practicó coronariografía en el 63,9% de los pacientes adscritos a trombolisis con t-PA de forma que a los 6 meses se habían revascularizado mediante angioplastia o cirugía el 39,3% y 16,4% de ellos, respectivamente.

### Facilitación del stent primario en el IAM mediante inhibidores de la GP IIb/IIIa

La emergencia del stent coronario ha seguido un curso paralelo al de los nuevos fármacos antiplaquetarios<sup>55</sup>. La asociación de aspirina y ticlopidina mejora los resultados del stent coronario al reducir la trombosis precoz asociada al dispositivo<sup>56-58</sup>, y los nuevos inhibidores del receptor de la glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa reducen las complicaciones isquémicas tanto tras la angioplastia con balón<sup>59-63</sup> como después de la implantación de stent<sup>64-66</sup>. Entre éstos, el anticuerpo monoclonal C7E3 abciximab es el fragmento Fab original que se fija al receptor, si bien posteriormente se desarrollaron los inhibidores más específicos de "pequeña molécula" y corta vida media tirofiban y eptifibatide. Aunque todos ellos induzcan un potente efecto antiplaquetario, en el contexto del intervencionismo coronario los datos biológicos disponibles parecen más favorables al abciximab, cuya menor selectividad determina la inhibición simultánea del receptor de la integrina Mac-1 y de la vitronectina, con efectos potencialmente favorables. Su acción sobre el re-

ceptor Mac-1 reduce la activación neutrofílica, la adhesión leucocitaria y la agregación plaquetaria-leucocitaria<sup>67-73</sup>, efectos que podrían inducir una mejoría de la perfusión miocárdica postangioplastia reduciendo el miocardio amenazado en situaciones de riesgo de "no reflujo"<sup>72</sup>. Adicionalmente, el receptor Mac-1 desempeña un papel central en la activación de monocitos y granulocitos en múltiples procesos inflamatorios (incluyendo la aterosclerosis), por lo que el abciximab podría reducir la carga macrofágica plaquetaria, inhibiendo la apoptosis de células musculares lisas inducida por monocitos activados en la placa inflamada, lo cual favorecería la estabilización de la lesión<sup>71</sup>. Por otra parte, el abciximab también es el único inhibidor del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa actualmente disponible que interactúa con el receptor alfa<sub>v</sub>-beta<sub>3</sub> (vitronectina), inhibiendo tanto su efecto estimulador de la proliferación, migración y adhesión celular como la génesis de trombina dependiente de las plaquetas; por tanto, la acción antivitronectina del abciximab ejercería simultáneamente un efecto antiplaquetario y anticoagulante, pudiendo reducir el riesgo de hiperplasia y reestenosis a largo plazo<sup>67-71</sup>.

Desde el punto de vista clínico, el metaanálisis de 5.799 pacientes (aproximadamente el 22% de ellos con IAM) randomizados a placebo o abciximab en los estudios EPILOG<sup>62</sup>, EPIC<sup>63</sup> y EPISTENT<sup>64</sup> sobre angioplastia con<sup>64</sup> o sin<sup>62,63</sup> implantación de stent evidenció que el fármaco redujo el objetivo combinado de muerte, infarto de miocardio o necesidad de nueva revascularización a los 30 días en un 49% ( $p < 0,001$ ), así como en un 38% a los 6 meses de seguimiento ( $p < 0,001$ ). Al cabo de un año persistía una reducción de la mortalidad del 33% ( $p < 0,05$ )<sup>74</sup>, documentándose en el único estudio con datos de seguimiento a más largo plazo (EPIC)<sup>63</sup> que 3 años después de administrarse abciximab los pacientes en quienes inicialmente se practicó angioplastia por IAM o angina refractaria presentaban una mortalidad un 60% menor respecto a los que recibieron placebo (5,1% con abciximab *versus* 12,7% con placebo;  $p = 0,01$ ). Aunque los resultados obtenidos con los inhibidores selectivos de "pequeña molécula" en el intervencionismo de pacientes con IAM también hayan sido favorables, su efecto beneficioso ha sido más moderado, y no se ha demostrado su mantenimiento a largo plazo como en el caso del abciximab<sup>75,76</sup>. El estudio RESTORE<sup>77,78</sup> evaluó el efecto del tirofiban en 2.141 pacientes con síndrome coronario agudo (26% con IAM) tratados con angioplastia, documentando una reducción del objetivo combinado de muerte, infarto de miocardio o necesidad de nueva revascularización del 38% a los 2 días del procedimiento ( $p = 0,005$ ), si bien quedó limitada al 16% (no significativo) y 11% (no significativo) a los 30 días y 6 meses de seguimiento, respectivamente. En el estudio TARGET<sup>79</sup> se comparó abciximab con tirofiban en el intervencionismo coronario con implantación de stent, documentándose a los 30 días que este último se asoció a mayor incidencia del objetivo primario compuesto de muerte, infarto de miocardio o nueva revascularización urgente del vaso tratado (7,55% con tirofiban *versus* 6,01% con abciximab;  $p = 0,037$ ). En cuanto al eptifibatide, recientemente se han publicado los datos de seguimiento a los 6 meses del estudio ESPRIT<sup>80</sup>, donde 2.064 pacientes tratados electivamente con angioplastia e implantación de stent

se randomizaron a placebo o eptifibatide; este fármaco redujo el objetivo compuesto de muerte, infarto de miocardio o necesidad de nueva revascularización del vaso tratado en un 32% ( $p=0,002$ ) y 22% ( $p=0,008$ ) a los 30 días y 6 meses de seguimiento, respectivamente. Sin embargo, las poblaciones de pacientes que constituyen todos estos estudios son muy amplias, y no están compuestas completamente por pacientes con IAM.

En una observación retrospectiva<sup>81</sup> de grupos de pacientes con IAM tratados con angioplastia primaria, angioplastia primaria más stent, abciximab más angioplastia primaria, o angioplastia primaria más stent y abciximab, la mortalidad a los 30 días en estos cuatro grupos fue respectivamente del 8,8%, 6,7%, 5,1% y 1,7%, sugiriendo un importante efecto beneficioso de este inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa asociado a implantación primaria de stent en el IAM. Adicionalmente, en dichos grupos la tasa combinada de eventos a los 30 días (muerte, reinfarto, ictus o necesidad de revascularización de la arteria responsable del IAM) fue respectivamente del 23,5%, 16,5%, 15,2%, y 5,9%.<sup>72</sup> En el estudio RAPPORT<sup>82</sup> se evaluó el efecto de asociar o no abciximab a la angioplastia primaria con balón en 483 pacientes con IAM, demostrándose que su administración se asoció a una menor incidencia del objetivo combinado de muerte, reinfarto o revascularización urgente a los 30 días (5,8% con abciximab *versus* 11,2% con placebo;  $p=0,03$ ) y a los 6 meses de seguimiento (respectivamente 11,6% *versus* 17,8%;  $p=0,048$ ). Esta reducción de eventos fue debida al potente efecto ejercido sobre la necesidad de revascularización urgente (a los 30 días 1,7% con abciximab *versus* 6,6% con placebo;  $p=0,006$ ) (a los 60 días respectivamente 3,3% *versus* 8,7%;  $p=0,01$ ), si bien se difuminó en caso de incluirse también la necesidad de revascularización no urgente. En el estudio piloto GRAPE<sup>83</sup> se demostró que la administración de abciximab, aspirina y heparina a 60 pacientes durante la espera hasta la realización de la angioplastia primaria mejora las tasas de permeabilidad y el flujo en la arteria responsable del IAM al comenzar el intervencionismo (20% con flujo TIMI 3; 40% con flujo TIMI 2 ó 3).

Aunque la información biológica básica apoye la asociación de stent e inhibidores del receptor IIb/IIIa<sup>67-73</sup>, existiendo asimismo datos favorables a nivel observacional<sup>81</sup> y de estudios pequeños<sup>82,83</sup> o constituidos por poblaciones mixtas de pacientes<sup>62-65</sup>, no existían estudios clínicos randomizados adecuadamente diseñados para investigar directamente el efecto de estos fármacos en la implantación primaria de stent en el IAM. Los primeros datos disponibles son parciales y proceden del estudio EPIDENT<sup>64</sup> que evaluó el efecto del abciximab asociado al stent en una población diversa de pacientes (16,5% con IAM), documentándose una reducción significativa del objetivo primario combinado de muerte, infarto de miocardio o necesidad de nueva revascularización a los 30 días (5,3% stent más abciximab *versus* 10,8% stent más placebo;  $p<0,001$ ), así como una reducción de la mortalidad al año de seguimiento (1,0% stent más abciximab *versus* 2,4% stent más placebo;  $p=0,037$ ).

Recientemente se han presentado los resultados de dos estudios randomizados que investigan directamente el

efecto del abciximab asociado a la implantación primaria de stent en pacientes con IAM. El ensayo clínico CADILLAC<sup>53</sup> incluyó a 2.082 pacientes afectados de IAM tratados con intervencionismo primario y randomizados entre 4 grupos: angioplastia primaria con o sin abciximab, *versus* implantación primaria de stent con o sin abciximab. La adición del inhibidor del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa mejoró el porcentaje de casos en que se alcanzó un flujo TIMI 3 (en la angioplastia primaria 96,1% *versus* 94,9%; en la implantación primaria de stent 96,1% *versus* 93,8%), reduciendo la tasa de trombosis precoz postintervencionismo (0,6% *versus* 1,7% en la angioplastia primaria; 0,0% *versus* 1,0% en la angioplastia primaria con implantación de stent). En cuanto a los eventos clínicos, el estudio demostró que el objetivo combinado de muerte, reinfarto, ictus o necesidad de nueva revascularización del vaso responsable del IAM resultó significativamente más frecuente en la angioplastia primaria sin abciximab que en los otros tres grupos, confirmando tanto la superioridad del stent sobre la angioplastia primaria, como el efecto beneficioso del inhibidor del receptor IIb/IIIa al asociarse a la angioplastia. Sin embargo, contradictoriamente con los resultados del estudio EPIDENT<sup>64</sup> y pese a que en el estudio CADILLAC el abciximab mejoró el porcentaje de casos en que se alcanzó un flujo TIMI 3, no se demostró que este fármaco mejorase significativamente los futuros eventos clínicos tras la implantación primaria de stent en el IAM.

En el mes de junio del año en curso se han publicado los resultados del estudio multicéntrico francés ADMIRAL<sup>84</sup>, que incluyó a 300 pacientes con IAM tratados con implantación primaria de stent randomizados a recibir abciximab *versus* placebo desde antes de practicarse la coronariografía. El pretratamiento con abciximab se asoció a un mayor porcentaje de reperfusión del vaso al practicarse la coronariografía inicial (TIMI 3 17% con abciximab *versus* 5% con placebo;  $p=0,01$ ), y a mayor tasa de flujo TIMI 3 inmediatamente después de la revascularización (95% *versus* 87%;  $p=0,04$ ) y al cabo de 6 meses (94% *versus* 83%;  $p=0,04$ ). El objetivo primario compuesto de muerte, reinfarto o necesidad de nueva revascularización del vaso responsable del IAM resultó significativamente menos frecuente en el grupo tratado con abciximab tanto a los 30 días (6,0% abciximab *versus* 14,6% placebo;  $p=0,01$ ) como a los 6 meses de seguimiento (7,4% *versus* 15,9%, respectivamente;  $p=0,02$ ). La mejor evolución clínica registrada en el grupo tratado con abciximab pudo correlacionarse con la mayor frecuencia con que se alcanzó flujo grado TIMI 3 tanto antes como inmediatamente después y a los 6 meses del procedimiento. Esta mejoría del flujo sanguíneo en la arteria responsable del infarto se asoció a mejor fracción de eyección ventricular izquierda en el grupo tratado con abciximab tanto a las 24 horas de implantarse el stent (57,0% con abciximab *versus* 53,9% con placebo;  $p<0,05$ ) como tras 6 meses de seguimiento (respectivamente 61,1% *versus* 57,0%;  $p=0,05$ ). El efecto beneficioso del abciximab se consiguió a expensas de un solo caso de hemorragia mayor.

Considerando todos los datos en conjunto, hay que aceptar que la revascularización percutánea primaria mejora el pronóstico del IAM respecto al tratamiento fibrinolítico,

que la implantación primaria de stent es superior a la angioplastia primaria con balón, y que el tratamiento coadyuvante con inhibidores del receptor IIb/IIIa (y preferentemente abciximab) iniciado mientras se prepara el cateterismo aumenta la probabilidad de repermeabilización inmediata de la arteria ocluida, mejora el flujo TIMI 3 y la fracción de eyección postprocedimiento, disminuye la tasa de reoclusión, y reduce la incidencia de eventos clínicos isquémicos tanto agudos como a medio plazo relacionados con la reestenosis.

### El intervencionismo primario en subgrupos específicos de pacientes con IAM

Definido el efecto clínico favorable del intervencionismo coronario primario en el IAM, cabría esperar que los pacientes de más riesgo y peor pronóstico constituyesen subgrupos donde la revascularización precoz resultase especialmente beneficiosa.

Los pacientes con IAM complicado con shock cardiogénico presentan una mortalidad superior al 60%, existiendo desde hace más de una década observaciones sugestivas de que la angioplastia primaria podría mejorar sustancialmente la supervivencia<sup>85,86</sup>. En el estudio GUSTO-I<sup>87,88</sup> se puso de manifiesto retrospectivamente que los 406 pacientes con IAM y shock cardiogénico cateterizados de urgencia (49% angioplastia; 9% cirugía; 42% tratamiento médico) presentaron una mortalidad a los 6 meses significativamente menor que la de los tratados conservadoramente (38% *versus* 62%;  $p = 0,0001$ ). La corrección en función de las diferencias en las características basales de los pacientes puso de manifiesto que la estrategia invasiva se asoció independientemente a una menor mortalidad al mes ( $p = 0,0001$ ). A pesar de las dificultades logísticas para reclutar pacientes de este tipo en ensayos randomizados, durante el período 1993-98 se desarrolló el estudio multicéntrico SHOCK<sup>89</sup> que incluyó 302 pacientes con IAM complicado con shock cardiogénico randomizados entre angioplastia primaria o tratamiento médico conservador. El análisis de la mortalidad a los 30 días de seguimiento mostró una tendencia favorable a la revascularización precoz (46,7% con angioplastia primaria *versus* 56% con tratamiento médico; reducción del 17%;  $p = 0,11$ ), que a los 6 meses alcanzó la significatividad (respectivamente 50,3% *versus* 63,1%; reducción del 20%;  $p = 0,027$ ). También se ha establecido la seguridad de la implantación de stents en pacientes con IAM y shock cardiogénico, con tendencia a mejores resultados angiográficos y clínicos al utilizar estos dispositivos<sup>90</sup>, incluso en el contexto de IAM y shock por lesión del tronco común<sup>91</sup>. La elevadísima mortalidad asociada al tratamiento médico del IAM complicado con shock cardiogénico, la reducción de la mortalidad a los 6 meses de seguimiento en el estudio SHOCK<sup>89</sup> (que representaría evitar 93 muertes por cada 1.000 pacientes tratados con angioplastia<sup>92</sup>), y las posibilidades de mejorar estos resultados utilizando stents coronarios hacen reco-

mendable el intervencionismo precoz en este tipo de pacientes siempre que ello sea logísticamente factible.

Algunos ensayos clínicos sugerían que los pacientes con IAM de localización anterior podrían constituir otro subgrupo que se beneficiase especialmente del intervencionismo coronario primario.<sup>93,94</sup> Resulta especialmente clarificador el estudio realizado en el Hospital Gregorio Marañón<sup>95</sup>, incluyendo a 220 pacientes con IAM anterior de menos de 5 horas de evolución randomizados a trombolisis con la pauta acelerada de t-PA *versus* angioplastia primaria completada con stent en función del resultado angiográfico. Sólo se implantaron stents en 14 de los 109 pacientes adscritos a angioplastia primaria (por disección o resultado angiográficamente subóptimo), y no se utilizaron inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa. La angioplastia primaria redujo la mortalidad hospitalaria en un 74% (2,8% *versus* 10,8%;  $p = 0,02$ ), así como la necesidad de nueva revascularización (22,0% *versus* 47,7%;  $p < 0,001$ ). A los 6 meses de seguimiento, los pacientes tratados con angioplastia seguían presentando menores tasas de mortalidad (4,6% *versus* 11,7%;  $p = 0,05$ ) y de necesidad de revascularización (31,2% *versus* 55,9%;  $p < 0,001$ ) que los adscritos a trombolisis con t-PA. Dado que en este tipo de pacientes la utilización de stents asociada a inhibidores del receptor IIb/IIIa mejora los resultados de la angioplastia primaria, dicho tratamiento parece la mejor opción para pacientes con IAM anterior en centros que dispongan de adecuada disponibilidad técnica y experiencia en intervencionismo coronario.

La edad es un potente factor predictivo de hemorragia cerebral asociada al tratamiento trombolítico, complicación que resulta ligeramente más frecuente al emplearse activador del plasminógeno tisular que estreptoquinasa<sup>96</sup>. A pesar del mayor riesgo de ictus, en un metaanálisis de los principales estudios randomizados sobre trombolisis los pacientes de más de 75 años también se beneficiaron de este tratamiento<sup>4</sup>. Aunque en la población geriátrica el porcentaje de reducción de mortalidad fuese ligeramente inferior al de los pacientes de mediana edad, la mayor mortalidad asociada al IAM entre los ancianos determinó que el beneficio absoluto en término de vidas salvadas con el tratamiento fuese similar o ligeramente superior al obtenido en los más jóvenes<sup>4</sup>. En cuanto al tipo de trombolítico, en el estudio GUSTO el análisis del subgrupo de 3.655 pacientes mayores de 75 años mostró similar beneficio absoluto del t-PA *versus* estreptoquinasa respecto a las diferencias halladas en pacientes más jóvenes<sup>8,9</sup>, documentándose asimismo un adecuado perfil de coste-beneficio al utilizarse la pauta acelerada de t-PA en el anciano<sup>97</sup>. A pesar de las evidencias sobre eficacia de la trombolisis en pacientes de avanzada edad, en la práctica cotidiana su utilización disminuye radicalmente entre los ancianos. En un registro de 350.775 pacientes que sufrieron un IAM durante el período 1990-93, se administró trombolisis en el 51% de los pacientes con edad inferior a 55 años, pero sólo en el 19% de los enfermos con edad comprendida entre 75 y 84 años, y en el 7% de los mayores de 85 años<sup>98,99</sup>. Aunque no existan claras bases científicas para ello, en la práctica clínica existe una tendencia a evitar la trombolisis en los

ancianos, habiéndose demostrado que en esta población la angioplastia resulta segura y efectiva tanto en el contexto de la angina inestable como postinfarto<sup>100,101</sup>. En el reciente análisis de los datos agrupados correspondientes a los registros MITRA (Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction) y MIR (Myocardial Infarction Registry)<sup>37</sup> incluyendo a 9.906 pacientes con IAM de menos de 12 horas de evolución, la angioplastia primaria superó a la trombolisis (mortalidad hospitalaria 6,4% *versus* 11,3%) y se observó análogo efecto en el subgrupo de pacientes con edad superior a 75 años. También en el estudio GUSTO IIb<sup>102</sup> la angioplastia se asoció a mejor evolución que la trombolisis, y resultó similarmente beneficiosa en ancianos y jóvenes. Por consiguiente, los datos disponibles sugieren que el efecto adverso incremental de la edad no debería modificar la estrategia terapéutica ante el IAM respecto a la práctica general existente en cada centro; sin embargo, la angioplastia parece especialmente beneficiosa en el amplio subgrupo de ancianos con especial riesgo de complicaciones hemorrágicas<sup>103</sup>.

## Angioplastia de rescate

Se entiende por angioplastia de rescate la reapertura mecánica de una arteria ocluida que está generando IAM, tras el fracaso de la trombolisis intravenosa. Está bien documentado que los pacientes en quienes fracasa este método de reperfusión tienen peor evolución, existiendo datos clínicos sencillos sugestivos de esta situación, como la persistencia de dolor, el deterioro de la situación hemodinámica o la no resolución de la elevación del segmento ST una vez finalizada la trombolisis farmacológica. Los estudios TIMI-14<sup>104</sup> y HIT-4<sup>105</sup> incluyeron respectivamente 444 y 1.208 pacientes con IAM, evaluando la mortalidad en función de la resolución del segmento ST a los 90 minutos desde el comienzo de la trombolisis. En dichos estudios cuando la elevación del segmento ST se redujo en más del 70% la mortalidad a los 30 días fue muy baja (1% en el TIMI-14, y 2,8% en el HIT-4), mientras que cuando se redujo en menos del 30% la mortalidad resultó cinco veces mayor (5,9% y 14,3%, respectivamente).

Aunque inicialmente el procedimiento se considerase peligroso, múltiples estudios recientes han demostrado la seguridad y factibilidad técnica de la angioplastia de rescate<sup>9,106</sup>, y sus resultados podrían mejorar mediante la implantación de stents<sup>107-109</sup>. Ross *et al.*<sup>110</sup> observaron que en el contexto del subestudio angiográfico del GUSTO-1 el subgrupo de 198 pacientes tratados con angioplastia de rescate presentó mejor evolución que 266 pacientes manejados médicamente tras fracasar la trombolisis. La angioplastia de rescate consiguió reabrir el vaso ocluido en el 88,4% de los casos (alcanzando flujo grado TIMI 3 en el 68%), y a los 30 días ello se asoció a menor mortalidad y mejor fracción de eyección ventricular izquierda que en pacientes tratados conservadoramente. El primer ensayo clínico sobre angioplastia de rescate fue el estudio RESCUE<sup>111</sup>, que incluyó a 151 pacientes con IAM anterior y trombolisis fallida durante las primeras 8 horas de evolución de los síntomas randomizados a intervencionismo

*versus* tratamiento conservador. La angioplastia fue técnicamente exitosa en el 92% de los casos, demostrándose una reducción del 65% en el objetivo combinado de muerte o insuficiencia cardíaca a los 30 días (6% con angioplastia *versus* 17% con tratamiento médico;  $p=0,05$ ), así como una mejoría de la función ventricular izquierda. Un reciente metaanálisis<sup>112</sup> de los 9 ensayos clínicos randomizados en los que se comparaba el efecto de la angioplastia de rescate con el tratamiento conservador tras trombolisis fallida en un total de 1.456 pacientes puso de manifiesto que el intervencionismo suele resultar angiográficamente exitoso, reduciendo la aparición de insuficiencia cardíaca precoz (1,7% con angioplastia *versus* 3,8% con tratamiento médico;  $p=0,04$ ), y mejorando la supervivencia al año en los pacientes con IAM de mediano o gran tamaño (respectivamente 92% *versus* 87%;  $p=0,001$ ). Adicionalmente, los datos de estudios contemporáneos sobre intervencionismo facilitado mediante el uso de stents e inhibidores del receptor IIb/IIIa sugieren que ello podría mejorar los resultados obtenidos en estos estudios randomizados.

## Futuras perspectivas

En el tratamiento del IAM resulta tan importante conseguir la repermeabilización precoz como garantizar su mantenimiento, por lo que debe tenerse en cuenta el problema de la interacción entre plaquetas y trombolíticos. Estos fármacos pueden estimular a las plaquetas directamente, así como a través de la trombina generada al exponerse el coágulo durante la trombolisis. Por otra parte, cuando empieza a disolverse el trombo la luz resulta muy estrecha e irregular, y las fuerzas de cizallamiento activan intensamente a las plaquetas, que a su vez pueden liberar sustancias que reducen la eficacia de los trombolíticos. Dado que el pretratamiento con abciximab también mejora la tasa de repermeabilización inmediata<sup>84</sup>, la asociación de trombolíticos con inhibidores del receptor de la glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa podría permitir reducir la dosis del trombolítico (principal determinante del riesgo de hemorragia cerebral), mejorando las tasas de recanalización respecto a la trombolisis tradicional, y facilitando el mantenimiento de la permeabilidad luminal a nivel de la lesión<sup>113</sup>.

El estudio TIMI 14 incluyó a 888 pacientes con IAM de menos de 12 horas de evolución<sup>7</sup>, comparándose la pauta acelerada de 100 mg de tPA con la asociación de abciximab y 50 mg de tPA; esta combinación generó mejores tasas de repermeabilización con flujo TIMI 3 tanto a los 60 minutos (72% *versus* 43%;  $p=0,0009$ ) como a los 90 minutos (77% *versus* 62%;  $p=0,02$ ), sin documentarse diferencias en la incidencia de hemorragias mayores. En el estudio SPEED<sup>114,115</sup> (subestudio del ensayo clínico GUSTO IV) también se consiguieron mayores tasas de repermeabilización inmediata con flujo TIMI 3 al combinar abciximab y dosis bajas de reteplasa, respecto a la pauta tradicional de trombolisis acelerada con t-PA.

Estos datos sugieren que en los próximos años nuevos estudios nos introducirán en una nueva era basada en la trombolisis farmacológica de tipo mixto, que al mejorar

las tasas de repermeabilización nos obligará a replantear las comparaciones entre intervencionismo precoz y trombolisis tradicional efectuadas hasta ahora. Finalmente, como optimización de todas las posibilidades terapéuticas ante el IAM se expandirá la triple combinación para pacientes de alto riesgo (angioplastia facilitada), donde la trombolisis mixta (combinación de inhibidor del IIb/IIIa plaquetario y dosis baja de trombolítico) aumentaría la permeabilidad precoz a los 30-60 minutos, y a continuación el intervencionismo precoz (no de rescate) mejoraría la permeabilidad a los 60-90 minutos facilitando su posterior persistencia. El estudio piloto SPEED / GUSTO IV<sup>114,115</sup> incluyó a 323 pacientes tratados con abciximab y dosis bajas de reteplasa, recomendándose efectuar angioplastia precoz; se consiguió completar con éxito el 88% de los procedimientos intervencionistas, registrándose una incidencia del objetivo primario combinado de muerte, reinfarto o necesidad de nueva revascularización a los 30 días de sólo el 5,6%. Para evaluar la nueva situación generada se requerirán más ensayos clínicos a gran escala comparando esta estrategia de intervencionismo facilitado respecto a la trombolisis mixta completada con angioplastia de rescate en caso de existir criterios clínicos de trombolisis fallida.

## Conclusiones

En las dos últimas décadas se han registrado enormes progresos en los métodos mecánicos y farmacológicos de reperfundir arterias coronarias ocluidas induciendo IAM. Disponemos de nuevas tecnologías y dispositivos para el intervencionismo, de agentes trombolíticos más potentes y fibronoespecíficos, y de nuevos antiplaquetarios que prometen mejorar la evolución clínica de los pacientes. Sin embargo, como principio básico del tratamiento del IAM persiste el concepto de la arteria abierta rápidamente: cuanto más precoz, plena y mantenida sea la reperusión del vaso ocluido más favorable resultará la evolución del paciente.

La comparación de intervencionismo con trombolisis no permite establecer que ninguna de ambas estrategias sea definitivamente mejor que la otra; sin duda el tratamiento preferible para cada paciente y cada contexto es el que pueda utilizarse con mayor rapidez y seguridad. Así, hay que optar por la angioplastia siempre que ésta pueda efectuarse de inmediato, por personal experimentado, y disponiendo de adecuada infraestructura logística y soporte cardioquirúrgico, especialmente en pacientes de alto riesgo o con contraindicaciones para la trombolisis. La implantación de stent resulta mejor que la angioplastia convencional, y al reducir sustancialmente el riesgo de reoclusión y reestenosis requiriendo una nueva revascularización aporta una relación coste-efectividad sanitariamente asumible. Cuando falla el tratamiento trombolítico y persiste un flujo TIMI 0/1 la angioplastia de rescate es inequívocamente beneficiosa. Hasta la actualidad no existen indicaciones establecidas para la angioplastia facilitada (precoz, pero no de rescate) en pacientes pretratados con trombolítico sólo o asociado a un inhibidor del receptor IIb/IIIa. Esta estrategia aumen-

taría la repermeabilización a los 30-60 minutos, y al ir seguida de intervencionismo precoz mejoraría la permeabilidad a los 90-120 minutos y la probabilidad de que ésta se mantenga a largo plazo; su efecto clínico todavía no está plenamente evaluado, y deberá compararse con el de las nuevas pautas de trombolisis mixta en estudio. Finalmente, en los pacientes con IAM y shock cardiogénico los datos observacionales disponibles y un estudio randomizado abogan por la revascularización urgente mediante intervencionismo primario.

## Bibliografía

1. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.
2. Lau J, Antman EN, Jiménez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:248-54.
3. Latini R, Maggioni AP, Flather M, Sleight P, Tognoni G. ACE-inhibitor use in patients with myocardial infarction: summary of evidence from clinical trials. *Circulation* 1995;92:3123-37.
4. 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 one thousand patients. *Lancet* 1994;343:311-22.
5. Hesebro JH, Knatterud G, Roberts R, *et al.* Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987;76:142-54.
6. Vogt A, Von Essen R, Tebbe U, Feuerer W, Appel KF, Neuhaus KL. Impact of early perfusion status of the infarct-related artery on the short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1391-5.
7. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, *et al.* for the TIMI 14 Investigators. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. *Circulation* 1999;99:2720-32.
8. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
9. The GUSTO Angiographic Investigators. The effect of tissue plasminogen activator, streptokinase or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1615-22.
10. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR, *et al.* For the GUSTO Investigators. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion: importance of early and complete infarct artery reperfusion. *Circulation* 1995;91:1923-8.
11. Kleiman NS, White HD, Ohman EM, Ross AM, Woodlief LH, Califf RM, Holmes DR Jr, Bates E, Pfisterer M, Vahanian A, Topol EJ, for the GUSTO Investigators. Mortality within 24 hours of thrombolysis for myocardial infarction: the importance of early reperfusion. *Circulation* 1994;90:2658-65.
12. Brodie BR, Stuckey TD, Wall TC, *et al.* Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1312-9.

13. Verstraete M, Bernard R, Bory M, *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;1:842-7.
14. Mueller HS, Rao AK, Forman SA, and the TIMI Investigators. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI): Comparative studies of coronary reperfusion and systemic fibrinogenolysis with two forms of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:479-90.
15. Marder VJ, Rothbard RL, Fitzpatrick PG, Francis CW. Rapid lysis of coronary artery thrombi with anisoylated plasminogen-streptokinase activator complex: Treatment by bolus intravenous injection. *Ann Intern Med* 1986;104:304-10.
16. Mathey DG, Schofer J, Sheehan FH, Becher H, Tilsner V, Dodge HT. Intravenous urokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985;55:878-82.
17. Ganger CG, Califf RM, Hirsch J, Woodlief LH, Topol EJ. The GUSTO Investigators. APTTs after thrombolysis and standard intravenous heparin are often low and correlate with body weight, age and sex: Experience from the GUSTO trial. *Circulation* 1992;86:1:258.
18. Cannon CP. Overcoming thrombolytic resistance. Rationale and initial clinical experience combining thrombolytic therapy and glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1395-402.
19. Gruentzig AR. Transluminal dilation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263.
20. O'Neill W, Timmis GC, Bourdillon PD, *et al.* A prospective randomised clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986;314:812-8.
21. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, *et al.* Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997;278:2093-8.
22. Zijlstra F, de Boer JM, Hoorntje JC, *et al.* A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:680-4.
23. Grines CL, Browne KF, Marco J, *et al.* A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:673-9.
24. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bayley 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;328:685-91.
25. Elizaga J, García EJ, Delcan JL, *et al.* Primary coronary angioplasty versus systemic thrombolysis in acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1993;88 (suppl 1):1-441.
26. DeWood MA. Direct PTCA vs intravenous t-PA in acute myocardial infarction: results from a prospective randomised trial. In: *Proceedings from the Thrombolysis and Interventional Therapy in Acute Myocardial Infarction Symposium VI*. Washington, DC: George Washington University, 1990:28-9.
27. Ribeiro EE, Silva LA, Carneiro R, *et al.* Randomized trial of direct coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:376-80.
28. Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, *et al.* Primary angioplasty versus thrombolysis in inferior acute myocardial infarction with anterior ST-segment depression: a single-center randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:A-221.
29. Griffinfield L, Berrocal D, Belardi J, *et al.* Fibrinolytic vs primary angioplasty in acute myocardial infarction (FAP). *J Am Coll Cardiol* 1996;27(suppl):A-222.
30. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:1621-8.
31. Zijlstra F, Beukema W, Van't Hof A, *et al.* Randomized comparison of primary coronary angioplasty with thrombolytic therapy in low risk patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:908-12.
32. Nunn CM, O'Neill WW, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, *et al.* for The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction I Study Group. Long-term outcome after primary angioplasty: report from the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI-I) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:640-6.
33. Zijlstra F, Hoorntje JCA, de Boer MJ, *et al.* Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1413-9.
34. Stone GW, Grines CL, Rothbaum D, *et al.* for the PAMI trial investigators. Analysis of the relative costs and effectiveness of primary angioplasty versus tissue-type plasminogen activator: the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:901-7.
35. Lieu TA, Gurley RJ, Lundstrom RJ, *et al.* Projected cost-effectiveness of primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1741-50.
36. Berger PB, Bell MR, Holmes DR Jr, Gersh BJ, Hopfenspirger M, Gibbons R. Time to reperfusion with direct coronary angioplasty and thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994;73:231-6.
37. Zahn R, Schiele R, Schneider S, *et al.* for the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) and the Myocardial Infarction Registry (MIR). Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: can we define subgroups of patients benefiting most from primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1827-35.
38. Brodie BR, Grines CL, Ivanhoe R, *et al.* Six-month clinical and angiographic follow-up after direct angioplasty for acute myocardial infarction: final results from the Primary Angioplasty Registry. *Circulation* 1994;90:156-62.
39. Nakagawa Y, Iwasaki Y, Kimura T, *et al.* Serial angiographic follow-up after successful direct angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:980-4.
40. Edep ME, Guarneri EM, Teirstein PS, *et al.* Differences in TIMI frame count following successful reperfusion with stenting or percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83:1326-9.
41. Rodriguez A, Ayala F, Bernardi V, *et al.* on behalf of the OCBAS Investigators. Optimal Coronary Balloon Angioplasty with provisional stenting versus primary stent (OCBAS). Immediate and long-term follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1351-7.
42. Merino A, Cohen M, Badimon JJ, Fuster V, Badimon L. Synergistic action of severe wall injury and shear forces on thrombus formation in arterial stenosis: definition of a thrombotic shear rate threshold. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1091-7.
43. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, *et al.* A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent study group. *N Engl J Med* 1994;25:489-95.
44. Fishman DL, Leon MB, Baim DS, *et al.* A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Reestenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;25:496-501.
45. Hannan EL, Raczy MJ, Arani DT, *et al.* A comparison of short and long-term outcomes for balloon angioplasty and coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:395-403.
46. Le May MR, Labinaz M, Beanlands RS, *et al.* Usefulness of intracoronary stenting in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:148-52.

47. Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L, 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;31:1234-9.
48. Suryapranata H, van't Hof AW, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2502-5.
49. Rodriguez A, Bernardi V, Fernández M, et al. In-hospital and late results of coronary stents versus conventional balloon angioplasty in acute myocardial infarction (GRAMI) trial. Gianturco-Roubin in Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1998;81:1286-91.
50. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1949-56.
51. Maillard L, Hamon M, Khalife K, et al. A comparison of systematic stenting and conventional balloon angioplasty during primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. STENTIM-2 Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1729-36.
52. Saito S, Hosokawa G, Tanaka S, et al. Primary stent implantation is superior to balloon angioplasty in acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1999;48:262-8.
53. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. A prospective, randomized trial comparing primary balloon angioplasty with or without abciximab to primary stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. Primary endpoint analysis from the CADILLAC trial. *Circulation* 2000;102(suppl)II-664.
54. Le May MR, Labin V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting: the Full Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998;98:1597-603.
55. Barragan P, Sainsous J, Silvestri M, et al. Ticlopidine and subcutaneous heparin as an alternative regimen following coronary stenting. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1994;32:133-8.
56. Schömig A, Neumann FJ, Kastrali A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084-9.
57. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting: the Full Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998;98:1597-603.
58. Cutlip DE, Leon MB, Ho KK, et al. Acute and nine-month clinical outcomes after "suboptimal" coronary stenting: results from the Stent Antithrombotic Regimen Study (STARS) Registry. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:698-706.
59. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angiography. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
60. Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, et al. Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical reestenosis: results at six months. *Lancet* 1994;343:881-6.
61. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997;349:1429-35.
62. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:1689-96.
63. Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF, et al. for the EPIC Investigator Group. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin beta3 blockade with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 1997;278:479-84.
64. Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, 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 randomized trial. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1999;354:2019-24.
65. Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, et al. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. *N Engl J Med* 1999;341:319-27.
66. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:2037-44.
67. Mascelli MA, Lance ET, Damaraju L, et al. Pharmacodynamic profile of short-term abciximab treatment demonstrates prolonged platelet inhibition with gradual recovery from GP IIb/IIIa receptor blockade. *Circulation* 1998;97:1680-8.
68. Jordan R, Mascelli MA. Pharmacological differentiation of GP IIb/IIIa inhibitors. *Eur Heart J* 1999;1(suppl E):E3-E10.
69. Collier BS. Platelet GP IIb/IIIa antagonists: the first anti-integrin receptor therapeutics. *J Clin Invest* 1997;99:1467-71.
70. Tam SH, Sassoli PM, Jordan RE, et al. Abciximab (ReoPro, Chimeric 7E3 Fab) demonstrates equivalent affinity and functional blockade of glycoprotein IIb/IIIa and alpha<sub>v</sub>beta<sub>3</sub> integrins. *Circulation* 1998;98:1085-91.
71. Reverter JC, Beguin S, Kessels H, et al. Inhibition of platelet-mediated, tissue factor-induced thrombin generation by the mouse/human chimeric 7E3 antibody. *J Clin Invest* 1996;98:863-74.
72. Neumann FJ, Zohlnhöfer D, Fakhoury L, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on platelet leukocyte interaction and surface expression of the leukocyte integrin Mac-1 in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1420-6.
73. Simon DI, Xu H, Ortlepp S, Rogers C, Rao NK. 7E3 monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa cross-reacts with the leukocyte integrin Mac-1 and blocks adhesion to fibrinogen and ICAM-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:528-35.
74. Cho L, Topol EJ, Balog C, et al. Clinical benefit of glycoprotein IIb/IIIa blockade with abciximab is independent of gender: pooled analysis from EPIC, EPILOG and EPISTENT trials. Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications. Evaluation in Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb/IIIa blockade. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stent. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:381-6.
75. Kong DF, Califf RM, Miller DP, et al. Clinical outcomes of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease. *Circulation* 1998;98:2829-35.
76. Kereiakes DJ, Lincoff AM, Tchong J, Topol EJ. GO IIb/IIIa blockade during coronary intervention for unstable angina: longer is not better. *Am J Cardiol* 1998;82(7A):95S.
77. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96:1445-53.
78. Gibson CM, Goel M, Cohen DJ, et al. Six-month angiographic and clinical follow-up of patients prospectively randomized to receive either tirofiban or placebo during angioplasty in the RESTORE trial: Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:28-34.
79. Topol E. TARGET (Do Tirofiban and Reopro Give Similar Efficacy Outcomes Trial). *Clin Cardiol* 2001;24:85.
80. O'Shea JC, Haffey GE, Greenberg S, et al. for the ESPRIT Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatid in coronary stent intervention. The ESPRIT Trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2468-73.

81. Giri S, McKay RG, Hirst JA, *et al.* Synergy between abciximab and coronary stenting in improving angiographic and clinical outcome of primary angioplasty. *Circulation* 1998;(supl I):1-22.
82. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JEB, *et al.* Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction (RAPPORT). *Circulation* 1998;98:734-41.
83. Van der Merkhof LFM, Zijlstra F, Olsson H, *et al.* Abciximab in the treatment of acute myocardial infarction eligible for primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the glycoprotein receptor antagonist patency evaluation (GRAPE) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1528-32.
84. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, *et al.* for the ADMIRAL Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895-903.
85. Lee I, Bates ER, Pitt B, *et al.* Percutaneous transluminal coronary angioplasty improves survival in acute myocardial infarction complicated with shock. *Circulation* 1988;78:345-51.
86. Hibbard M, Holmes DR, Sleeper JA, *et al.* Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:636-49.
87. Berger PB, Holmes DR, Stebbins AI, *et al.* for the GUSTO-I Investigators. Impact of aggressive catheterization and revascularization strategy on mortality in patients with cardiogenic shock in the Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activators for Occluded Arteries (GUSTO-I) Trial. *Circulation* 1997;96:122-7.
88. Berger PB, Tuttle RH, Holmes DR, *et al.* for the GUSTO-I Investigators. One-year survival among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock, and its relation to early revascularization. Results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1999;99: 873-8.
89. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, *et al.* for the SHOCK Investigators. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341:625-34.
90. Antoniucci D, Valenti R, Santoro GM, *et al.* Systematic direct angioplasty and stent-supported direct angioplasty therapy for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: in-hospital and long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:294-300.
91. Marso SP, Steg G, Plokker T, *et al.* Catheter based reperfusion of unprotected left main stenosis during an acute myocardial infarction (the ULTIMA experience). Unprotected Left Main Trunk Intervention Multi-center Assessment. *Am J Cardiol* 1999;83: 1513-7.
92. Ryan TJ. Early revascularization in cardiogenic shock-a positive view of a negative trial. *N Engl J Med* 1999; 341:687-8.
93. De Boer MJ, Hoorntje JC, Ottervanger JP, Reiffers S, Suryapranata H, Zijlstra F. Immediate coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: left ventricular ejection fraction, hospital mortality and reinfarction. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1004-8.
94. Stone GW, Grines CL, Browne KF, *et al.* Influence of acute myocardial infarction location on in-hospital and late outcome after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty versus tissue plasminogen activator therapy. *Am J Cardiol* 1996;78:19-25.
95. García E, Elizaga J, Pérez-Castellano N, Serrano JA, Soriano J, Abeytua M, *et al.* Primary angioplasty versus systemic thrombolysis in anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:605-11.
96. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, *et al.* Stroke after thrombolysis: Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I Trial. *Circulation* 1995;92:281-818.
97. Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, *et al.* Cost-effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:1418-24.
98. Rogers WJ, Bowlby LJ, Chandra NC, *et al.* Treatment of myocardial infarction in the United States (1990 to 1993): Observations from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 1994;90:2103-14.
99. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, Rubison M, Chandra N, Rogers WJ. Receipt age-related trends in the use of thrombolytic therapy in patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1996;124:283-91.
100. Iñiguez A, Macaya C, Hernández R, *et al.* Long-term outcome of coronary angioplasty in elderly patients with post-infarction angina. *Eur Heart J* 1994;15: 489-94.
101. The TIMI IIIB Investigators: 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. *Circulation* 1994;89:1545-56.
102. Holmes DRJ, White HD, Pieper KS, *et al.* Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:412-9.
103. Maynard C, Every NR. Thrombolysis versus primary angioplasty in older patients with acute myocardial infarction. *Drugs Aging* 1999;14:427-35.
104. De Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, *et al.* ST-segment resolution and infarct-related patency and flow after thrombolytic therapy. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 Investigators. *Am J Cardiol* 2000;85:299-304.
105. Schroder R, Zeymer U, Wegscheider K, Neuhaus KL. Comparison of the predictive value of ST segment elevation resolution at 90 and 180 minutes after start of streptokinase in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20:1563-71.
106. The CORAMI Study Group. Outcome of rescue angioplasty after failed thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994;74:172-4.
107. Cafri C, Denktas AE, Crystal E, Ilia R, Battler A. Contribution of stenting to the results of rescue PTCA. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;47:411-4.
108. Moreno R, Garcia E, Abeytua M, *et al.* Coronary stenting during rescue angioplasty after failed thrombolysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;47:1-5.
109. Dauerman HL, Prpic R, Andreou C, Vu MA, Popma JJ. Angiographic and clinica outcome after rescue coronary stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;50:269-75.
110. Ross AM, Lundergan CF, Rohrbeck SC, *et al.* Rescue angioplasty after failed thrombolysis: technical and clinical outcomes in a large thrombolysis trial. GUSTO-1 Angiographiv Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1511-7.
111. Ellis SG, Da Silva ER, Heyndrickx G, *et al.* Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:2280-4.
112. Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM, Nobuyoshi M, Weiner B, Taley JD. Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J* 2000;139:1046-53.
113. Herrmann HC. Triple therapy for acute myocardial infarction: combining fibrinolysis, platelet IIb/IIIa inhibition, and percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2000;85:10C-16C.
114. SPEED GROUP: Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED). *Circulation* 2000;101:2788-94.
115. Herrman HC, Moliterno DJ, Ohman EM, *et al.* Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction: results from the SPEED (GUSTO-IV Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1489-96.