

Fibrinolíticos *versus* angioplastia primaria en el infarto agudo de miocardio (FAP). Estudio randomizado en un hospital de comunidad

D. BERROCAL**, J. BELARDI ^Δ, O. BAZZINO ^{Δ°}, A. CAGIDE ^Δ, H. DOVAL ^Δ,
C. ROJAS MATAS, A. SPINETTA, P. OBERTI, L. GRINFELD ^{Δ°}

Instituto del Corazón, Hospital Italiano de Buenos Aires

** Para optar Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 9/95 Aceptado: 9/95

Dirección para separatas: Gascón 450. Buenos Aires. Argentina

^Δ Miembro Titular SAC

[°] Fellow ACC

Antecedentes

La angioplastia transluminal coronaria es hoy una alternativa válida, respecto de los trombolíticos, como tratamiento inicial del infarto agudo de miocardio. El objetivo del presente estudio fue establecer si la angioplastia transluminal coronaria primaria: 1^º) era un método factible en nuestro medio y 2^º) podía mejorar la evolución clínica y angiográfica de estos pacientes comparada con la estreptoquinasa.

Material y método

Fueron incluidos pacientes con menos de 12 horas del comienzo del infarto agudo de miocardio e indicación de fibrinolíticos. Los criterios de exclusión fueron: shock cardiogénico, bloqueo completo de rama izquierda y contraindicaciones para fibrinolíticos. Los puntos finales primarios fueron: 1) reducción del supradesnivel del segmento ST en un 50% a los 120 minutos de la randomización; 2) permeabilidad con flujo TIMI 3 del vaso culpable en la angiografía prealta. Se consideró punto final secundario una combinación de eventos mayores intrahospitalarios: muerte, extensión del infarto agudo de miocardio, desarrollo de insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular no fatal, sangrado mayor y necesidad de revascularización de urgencia. Para establecer si la demora en iniciar la angioplastia transluminal coronaria era aceptable, fueron tabulados y analizados los intervalos en minutos desde la randomización hasta el comienzo del tratamiento y la resolución del segmento ST.

Resultados

Entre octubre de 1993 y marzo de 1995 se randomizaron 85 pacientes a estreptoquinasa 1,5 millones de unidades en 60 minutos (41 pacientes) o angioplastia transluminal coronaria primaria (44 pacientes). Las características de ambas poblaciones fueron similares. La edad media fue 67 ± 12 años y 70% eran hombres. El tiempo desde el comienzo de síntomas hasta la randomización fue de 246 ± 132 minutos para angioplastia transluminal coronaria y de 236 ± 149 minutos para el grupo estreptoquinasa (P: NS). El tiempo desde la randomización hasta el comienzo del tratamiento asignado fue de 64 ± 31 minutos para angioplastia transluminal coronaria y de 19 ± 48 para estreptoquinasa (P < 0,05). El tiempo desde el comienzo del tratamiento hasta la resolución del ST fue más corto para angioplastia transluminal coronaria que para estreptoquinasa (29 ± 24 minutos *versus* 59 ± 38 minutos [P < 0,05]). El éxito primario angiográfico de angioplastia transluminal coronaria fue 93%. La resolución del ST a los 120 minutos fue de 75% para angioplastia transluminal coronaria y 51% para estreptoquinasa (P < 0,05). La mortalidad intrahospitalaria fue de 9% para angioplastia transluminal coronaria y 12% para estreptoquinasa (P: NS). El seguimiento angiográfico fue del 90%. La arteria culpable se encontraba con flujo TIMI 3 en el 94% de los pacientes con angioplastia transluminal coronaria y en el 70% de los tratados con estrepto-

quinasa ($P < 0,05$). Los eventos mayores intrahospitalarios fueron 13,6% para angioplastia transluminal coronaria y 31,7% para el grupo estreptoquinasa (P : NS). De esta forma, la sobrevida libre de eventos fue de 86% para angioplastia transluminal coronaria y 68% para estreptoquinasa (P : NS).

Conclusiones

1ª) En nuestro estudio la angioplastia transluminal coronaria primaria demostró ser factible y tan segura como la estreptoquinasa; 2ª) la angioplastia transluminal coronaria fue superior estadísticamente en cuanto a: a) la resolución de los cambios del ST y b) la incidencia de flujo TIMI 3 en la arteria relacionada con el infarto, previo al alta, y 3ª) la sobrevida intrahospitalaria libre de eventos mostró una tendencia a ser mejor en los pacientes sometidos a angioplastia transluminal coronaria. *REV ARGENT CARDIOL* 1996; 64 (1): 17-26.

Palabras clave Infarto - Trombolisis - Angioplastia

En los últimos años se demostró que en los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) el tratamiento precoz con trombolíticos restaura el flujo a nivel del vaso responsable, lo que limitaría el tamaño del infarto, preservaría la función ventricular izquierda y reduciría la mortalidad. (1-6) No obstante, con este tratamiento el grado de reperfusión precoz no siempre es el adecuado, lográndose este objetivo en un 40 a 60% de los casos, según el régimen de drogas empleado. (7-10) Por otra parte, los resultados se ven limitados por las contraindicaciones de los trombolíticos y sus complicaciones hemorrágicas. Debido a todas estas razones, desde hace algunos años se ha intentado evaluar la angioplastia transluminal coronaria (ATC) como alternativa a los fibrinolíticos en el tratamiento en agudo del IAM. (11-13) Más recientemente, Grines y colaboradores compararon el uso de un régimen acelerado de t-PA con ATC para el tratamiento inicial del infarto, concluyendo que la angioplastia se asoció a menor incidencia de muerte y hemorragia intracraneana. (14) Zsijtra y colaboradores también encontraron ventajas de la ATC, dado que en su serie mostró mayor permeabilidad del vaso culpable, menor lesión residual y mejoría de la función ventricular izquierda, respecto de los trombolíticos. (15) Sin embargo, Gibbons y colaboradores no lograron demostrar diferencias en cuanto a salvataje miocárdico, evaluado con cámara gamma. (16) Otros estudios de menor envergadura mostraron resultados controvertidos respecto de este punto, pero la cantidad insuficiente de pacientes no permite obtener conclusiones al respecto. (17-19) Cualquiera que haya sido el escenario donde se presentara la ATC como alternativa de los trombolíticos, siempre se ha planteado la duda sobre la posibilidad de acceder a esta nueva propuesta de tratamiento y con resultados similares, en medios con menor disponibilidad de recursos humanos y económicos.

El interés al respecto ha ido creciendo luego de lo observado retrospectivamente en los estudios del Western Washington y el TIMI I, en los que hubo una

reducción significativa de la mortalidad en los pacientes que habían permeabilizado la arteria responsable del infarto. (20, 21) Braunwald y colaboradores han enfatizado la importancia que tendría la llamada "hipótesis del vaso abierto", como predictora de eventos mayores inmediatos y alejados. (22)

Nuestro objetivo ha sido examinar el beneficio potencial de la ATC comparada con la estreptoquinasa (SK) en cuanto a:

1. Éxito en obtener la reperfusión, evaluado clínicamente.
2. Tasa prealta de permeabilidad angiográfica del vaso responsable del infarto.
3. Eventos clínicos intrahospitalarios.
4. Posibilidad de reproducir los resultados publicados mundialmente.

MATERIAL Y METODO

Con el objeto de simplificar y aclarar las decisiones en la sala de guardia, se decidió considerar como candidatos a randomización a todos aquellos pacientes que ingresaran con IAM y que estuviesen comprendidos en las indicaciones para fibrinólisis con SK. (23) De esta forma fueron incorporados en forma prospectiva y consecutiva, sin límites de edad, aquellos casos que cumplieren con los siguientes criterios de inclusión:

1. Dolor anginoso de más de 30 minutos de duración, cuyo comienzo estuviese comprendido en las últimas 12 horas.
2. Supradesnivel del segmento ST de 1 mm o más, en por lo menos dos derivaciones electrocardiográficas contiguas.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Contraindicaciones para recibir SK.
2. Clasificación según el criterio de Killip y Kimball mayor de grado 2.
3. Bloqueo completo de rama izquierda.
4. Enfermedades terminales.
5. Incapacidad para brindar consentimiento, en ausencia de familiares directos.

En la Figura 1 se observa el diagrama de flujo donde se resume el diseño del estudio, el cual se distribuyó en todas las áreas del hospital afectadas al protocolo.

Una vez ingresados en sala de emergencias, todos los pacientes recibieron oxígeno, 325 mg de aspirina por boca y nitroglicerina intravenosa. El uso de beta-bloqueantes, lidocaína y otras drogas, fue dejado a criterio del médico tratante. Una vez obtenido el consentimiento del paciente o su familiar más cercano, se efectuó la randomización mediante un sistema de sobres cerrados y numerados en forma consecutiva. Inmediatamente de asignado el tratamiento se inició un registro de electrocardiograma cada 10 minutos, el cual se continuó hasta los 120 minutos. A fin de obtener confirmación del diagnóstico de infarto, se efectuó una curva de creatinfosfoquinasa durante las primeras 24 horas. Se realizó un cuidadoso planillado de los horarios, a fin de poder reconstruir posteriormente todos los intervalos para ambas estrategias de tratamiento. Se definió como comienzo del tratamien-

to, para el caso de la SK, el inicio de la infusión, y para la ATC, el pasaje de la cuerda intracoronaria.

Los pacientes randomizados a trombolíticos recibieron 1,5 millones de unidades (U) endovenosas de SK en 60 minutos. El resto del tratamiento en este grupo respondió a los regímenes habituales utilizados en los estudios de trombolíticos. La indicación de angioplastia ante el fracaso de la SK fue dejada a criterio de los médicos a cargo en la unidad coronaria, recomendándose por protocolo tratar de respetar la "intención de tratar" y el período de observación previsto.

Aquellos pacientes randomizados a la rama angioplastia primaria se enviaron a la sala de cateterismo lo más rápidamente posible. Una vez obtenida la vía de abordaje arterial, se administró un bolo de 10.000 U de heparina a través del catéter guía. Al mismo tiempo se inició un goteo endovenoso de heparina a razón de 400 U/kg en 24 horas. Se realizaron controles de tiempo de coagulación activada cada 30 minutos, en base a los cuales se realizaron nuevas correcciones, en caso de ser necesarias, para mantener dichos tiempos por encima de 300 segundos. El procedimiento se inició con una angiografía de la arteria supuestamente no responsable del infarto. Una vez identificado el vaso culpable, se iniciaron las maniobras de angioplastia. Se extremaron los esfuerzos con el objetivo final de obtener apertura del vaso, con lesión residual menor del 50% y flujo TIMI 3. Se utilizó verapamil intracoronario en dosis total de hasta 500 microgramos, según tolerancia, en aquellos casos interpretados como con "bajo o ningún reflujo". El uso de balón de contrapulsación intraaórtica fue limitado a aquellos casos con hipotensión (tensión arterial sistólica menor de 90 mmHg), refractaria a por lo menos 30 minutos de tratamiento con agentes inotrópicos y ante la persistencia de flujo TIMI menor de 3 en ausencia de lesión residual significativa.

La angioplastia no se intentó si la arteria culpable tenía flujo TIMI grado 3 o en presencia de lesión asociada de tronco de coronaria izquierda mayor del 50%, cuando las arterias responsables eran la descendente anterior o la circunfleja.

Seguimiento clínico intrahospitalario

Todos los pacientes ingresaron en una base de datos de seguimiento intrahospitalario. En la misma se consignaron todos los eventos ocurridos durante este período. Se consideraron en particular: muerte, reinfarto, desarrollo de insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular (ACV) no fatal, sangrado mayor y nuevos procedimientos de revascularización no previstos por protocolo. De estos últimos sólo se consideraron como eventos aquellos cuya indicación surgiese de grave descompensación clínica.

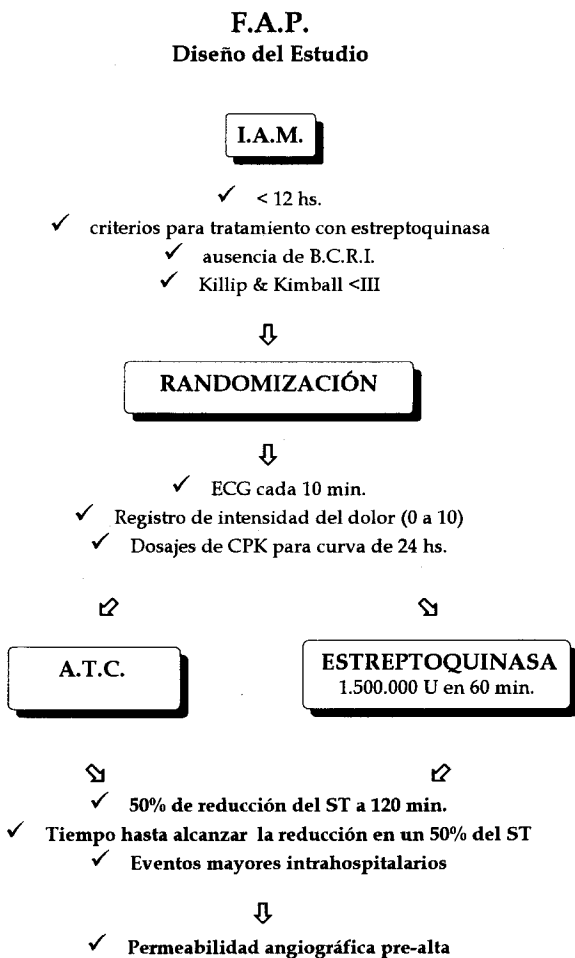


Fig. 1. Diseño del estudio. BCRI = bloqueo completo de rama izquierda. ECG = electrocardiograma. CPK = creatinfosfoquinasa.

Seguimiento angiográfico

Se extremaron los intentos para realizar en todos los pacientes un cateterismo prealta y lo más próximo posible al final de la primera semana posinfarto.

Los pacientes enviados a cirugía de revascularización dentro de ese período se consideraron no elegibles para el control angiográfico. En dicho control se establecieron: a) permeabilidad del vaso responsable y calidad del flujo (TIMI), (24) b) lesión residual en el segmento coronario involucrado con el fenómeno agudo y c) presencia de compromiso significativo de otros vasos. Como dato adicional se evaluó angiográficamente la función ventricular izquierda.

Aquellos pacientes que por alguna razón se encontraban anticoagulados fueron abordados mediante punción radial para evitar la suspensión o corrección de la anticoagulación.

Regímenes de anticoagulación

Los pacientes tratados con estreptoquinasa no recibieron heparina posteriormente, excepto aquellos sometidos a angioplastia de rescate. Para estos casos la heparinización intraprocedimiento fue realizada mediante un bolo de 5.000 U en única dosis, con correcciones de acuerdo con el tiempo de coagulación activada. Los pacientes asignados a angioplastia fueron heparinizados durante 48 a 72 horas en dosis suficientes como para mantener el KPTT entre 1,5 y 2,5 veces el valor basal. En ambos grupos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico en dosis diarias de 325 mg, durante la internación y luego del alta. En aquellos pacientes en que se implantaron stents intracoronarios, el esquema antitrombótico fue: ticlopidina 500 mg dos veces al día, durante 14 días, 100

mg diarios de ácido acetilsalicílico y acenocumarina en dosis suficiente para mantener una "razón internacional" (RIN) entre 2,5 y 3,5, durante un mes.

Puntos finales

Los puntos finales primarios preestablecidos fueron:

1. Resolución del supradesnivel del segmento ST, definida como una reducción de un 50% o más a los 120 minutos, con respecto al valor en milímetros obtenido en el electrocardiograma de randomización. (25)

2. Permeabilidad del vaso responsable con flujo TIMI 3, en el reestudio angiográfico prealta.

Los puntos finales secundarios fueron:

1. Una combinación de eventos intrahospitalarios constituidos por la suma de muerte, extensión del infarto, desarrollo de insuficiencia cardíaca, ACV no fatal, sangrado mayor y necesidad de revascularización de urgencia por grave deterioro clínico.

2. Tiempo desde la randomización hasta el logro del punto final primario (resolución del supradesnivel del segmento ST). El objetivo de este punto final fue establecer si los tiempos de implementación del tratamiento asignado y la obtención de la reperusión clínica eran comparables en ambas estrategias entre sí y respecto de la experiencia previamente informada.

Análisis de los datos

El análisis comparativo entre ambos grupos de tratamiento se realizó siguiendo la intención de tratar surgida de la randomización.

Todos los datos se obtuvieron en forma prospectiva y se ingresaron en una base de datos (Microsoft

Tabla 1
Características de población

	Población total	ATC	SK	P
N =	85 p.	44 p.	41 p.	
Edad (años)	66,8 ± 12,4	68,2 ± 12,2	63,0 ± 15,7	NS
Sexo masculino (%)	70,5	61,3	80,4	< 0,05
IAM anterior (%)	49,3	54,5	43,8	NS
IAM inferior (%)	48,1	40,8	56,0	NS
IAM posterolateral (%)	2,3	4,5	0,0	NS
IAM previo (%)	24,7	22,7	26,8	NS
FC de ingreso (latidos/minuto)	80 ± 15	79 ± 12	80 ± 17	NS
TA sist. de ingreso (mmHg)	132 ± 27	139 ± 30	125 ± 21	NS
Sínt./Random. (minutos)	241 ± 137	246 ± 132	236 ± 149	NS

ATC = angioplastia transluminal coronaria. SK = estreptoquinasa. IAM = infarto agudo de miocardio. FC = frecuencia cardíaca. TA sist. = tensión arterial sistólica. Sínt./Random. = intervalo desde el comienzo de los síntomas hasta la randomización.

Tabla 2
Intervalos

	ATC	SK	P
Sínt./Random. (minutos)	246 ± 132	236 ± 149	NS
Sínt./Tratamiento (minutos)	306 ± 144	252 ± 161	NS
Random./Tratamiento (minutos)	64 ± 31	19 ± 48	< 0,05
Sínt./ST < 50% (minutos)	342 ± 180	315 ± 200	NS
Random./ST < 50%	87 ± 52	74 ± 48	NS
Tratamiento/ST < 50% (minutos)	29 ± 24	59 ± 38	< 0,05

Sínt./Random. = intervalo desde el comienzo de los síntomas hasta la randomización. Sínt./Tratamiento = intervalo desde el comienzo de los síntomas hasta el inicio del tratamiento asignado. Random./Tratamiento = intervalo entre la randomización y el comienzo del tratamiento asignado. Sínt./ST < 50% = intervalo desde el comienzo de los síntomas hasta la disminución del supradesnivel del segmento ST en 50% o más respecto del valor basal. Random./ST < 50% = intervalo entre la randomización y la disminución del supradesnivel del segmento ST en 50% o más respecto del valor basal. Tratamiento/ST < 50% = intervalo entre el comienzo del tratamiento asignado y la disminución del supradesnivel del segmento ST en 50% o más respecto del valor basal.

Access®). Para el análisis de los datos electrocardiográficos y angiográficos se convocaron dos observadores independientes en cada caso, quienes efectuaron el mismo en desconocimiento del tratamiento asignado.

Los resultados de la angioplastia fueron evaluados también por dos observadores que no habían participado en los procedimientos aunque, obviamente, conocían la estrategia empleada primariamente.

Análisis estadístico

Para el caso de las variables continuas se utilizó la prueba de "t" para muestras independientes, con un intervalo de confianza de 95%. Las variables ordinales fueron tratadas con el método de "chi cuadrado". Los datos están expresados como medias \pm desvío estándar.

RESULTADOS

Entre octubre de 1993 y marzo de 1995 ingresaron por guardia 261 pacientes con diagnóstico de IAM. De ellos, 85 cumplieron con los criterios de inclusión, constituyendo la población del presente estudio. Se asignaron al azar 41 pacientes a SK endovenosa y 44 pacientes a angioplastia primaria. Los datos generales de ambos grupos fueron comparables y están presentados en la Tabla 1. Cabe destacar el elevado promedio de edad y la alta incidencia de infarto anterior de esta población con respecto a otras series publicadas. Cuando se consideraron tres marcadores pronósticos como son: a) una edad mayor de 70 años, b) la localización anterior del infarto y c) la presencia de infarto previo, 69 pacientes (81%) presentaban una o más de estas condiciones de riesgo aumentado (*not low risk*). (14, 26)

Tiempos operativos

Las medias de los intervalos registrados se resumen en la Tabla 2. Como puede observarse, los tiempos desde el comienzo de los síntomas hasta la randomización y comienzo del tratamiento asignado no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Pese a que el tiempo desde la randomización hasta el comienzo del tratamiento fue significativamente menor para el grupo SK (19 ± 48 versus 64 ± 31 minutos; $P < 0,05$), la ATC mostró mayor rapidez en el intervalo desde el comienzo del tratamiento hasta la obtención del punto final electrocardiográfico (29 ± 24 versus 59 ± 38 minutos; $P < 0,05$). Esto dio como resultado que, tanto desde el comienzo de los síntomas como desde la randomización hasta la resolución clínica, las diferencias no fuesen significativas (Figuras 2 y 3).

Resolución del supradesnivel del segmento ST

A los 120 minutos de la randomización, 33 de 44

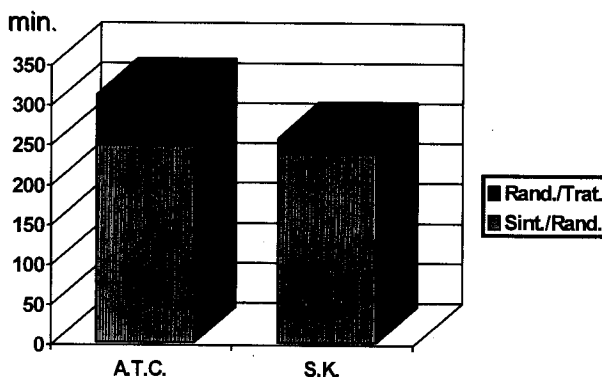


Fig. 2. Tiempos operativos I. El tiempo desde el comienzo de los síntomas hasta la randomización (Sint./Rand.) fue comparable entre ambos grupos. El período desde la randomización hasta el inicio de la terapéutica asignada (Rand./Trat.) fue significativamente más prolongado para los pacientes tratados mediante ATC ($P < 0,05$).

pacientes (75%) en el grupo ATC y 21 de 41 (51,2%) en el grupo SK mostraron reducción del 50% o más del supradesnivel del segmento ST ($P < 0,05$). En quienes alcanzaron este criterio en ambos grupos los tiempos hasta la obtención del mismo no mostraron diferencias significativas (Tabla 2).

Eventos intrahospitalarios

La mortalidad global fue del 10,5% (9/85), 4 pacientes del grupo ATC (9%) y 5 (12,1%) del grupo SK ($P = NS$).

Se observó un reinfarto en un paciente de cada grupo. Ningún paciente del grupo ATC desarrolló insuficiencia cardíaca grave durante la internación. Este evento se produjo en 3 (7,3%) pacientes del grupo SK ($P = NS$). Ningún paciente del grupo ATC fue

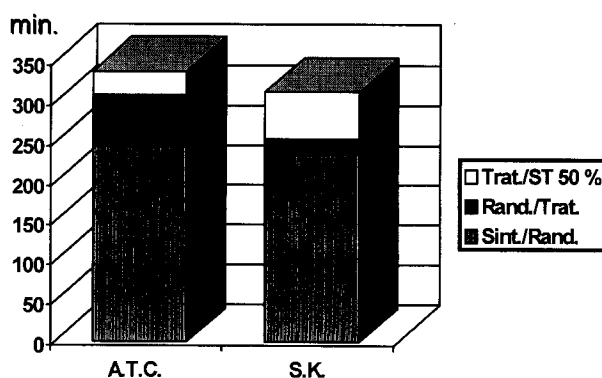


Fig. 3. Tiempos operativos II. El tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la obtención de la resolución del supradesnivel del ST en un 50% o más de su valor en la randomización (Trat./ST 50%) fue significativamente menor para el grupo ATC ($P < 0,05$). Sumado este dato a los tiempos mencionados en la Figura 2, vemos que la resultante desde el comienzo de los síntomas hasta la obtención del punto final electrocardiográfico no mostró diferencia estadísticamente significativa.

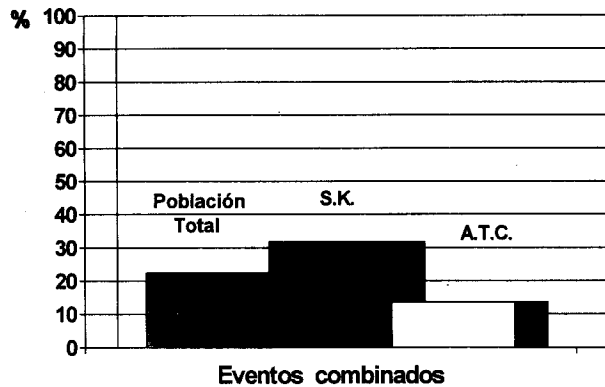


Fig. 4. Eventos combinados intrahospitalarios. El análisis de los eventos combinados intrahospitalarios mostró una menor incidencia en el grupo ATC respecto de la población total y del grupo SK, pero esta diferencia no alcanzó a ser estadísticamente significativa.

sometido a nueva angioplastia, en tanto 20 del grupo SK fueron angioplastiados (24,3%). De éstos, sólo en 6 (14,6%) la indicación fue considerada como evento mayor: en 3 por insuficiencia cardíaca grave y en los demás por hipotensión sostenida con síndrome de bajo volumen minuto interpretado como secundario a compromiso de ventrículo derecho.

Tres pacientes del grupo ATC (6,8%) y dos del grupo SK (4,8%) recibieron cirugía de revascularización miocárdica. De ellos, sólo en uno del grupo ATC la indicación fue considerada como evento mayor, dado que se envió a cirugía dentro de las primeras 24 horas, por flujo TIMI 2 en el vaso culpable y lesión severa de tronco de coronaria izquierda. Los restantes fueron operados electivamente por angor posinfarto o por su anatomía coronaria, durante la internación.

Un paciente en el grupo SK sufrió sangrado mayor (urinario y digestivo), siendo el único evento hemorrágico registrado en nuestra población.

No se registraron ACV en la población del estudio. De este análisis surgió una incidencia de eventos

Tabla 3
Hallazgos angiográficos prealta

	ATC	SK	SK sola
Permeabilidad (%)	93,9 (31/33)	70,9 (22/31)*	57,1 (12/21)
Estenosis residual (%)	31 ± 25	72 ± 29*	86 ± 18
Enfermedad de otros vasos (%)	57,5 (19/33)	42,8 (18/42)**	54,5 (12/22)

SK = grupo total de pacientes randomizados a SK, incluidos aquellos que se cruzaron a ATC de rescate. SK sola = pacientes tratados con SK solamente. Permeabilidad (%) = arteria responsable del infarto abierta y con flujo TIMI 3. Estenosis residual (%) = lesión residual en el segmento arterial responsable de la oclusión del vaso. Enfermedad de otros vasos (%) = presencia de estenosis mayor del 70% en uno o más vasos o relacionados con el infarto. * P < 0,05 respecto de ATC. ** P: NS respecto de ATC.

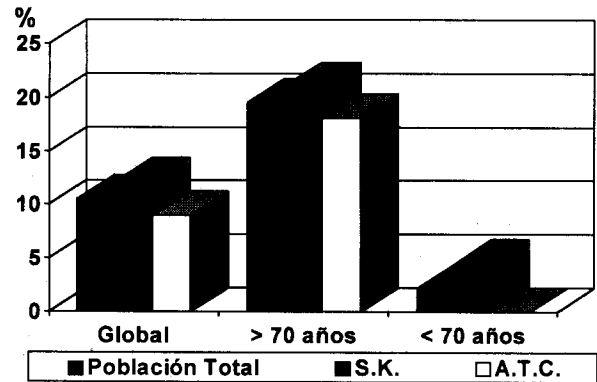


Fig. 5. Mortalidad. Se observa la mortalidad global y discriminada por grupo etario. Cuando se dividieron los pacientes en mayores y menores de 70 años pudo observarse una reducción ostensible de este evento en los pacientes más jóvenes. Si bien esta tendencia se mantuvo, tanto en los dos grupos de tratamiento como en la población no discriminada, la diferencia no alcanzó a ser estadísticamente significativa.

combinados de 6/44 para ATC (13,6%) y 13/41 (31,7%) para el grupo SK. Aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, pudo observarse una tendencia en favor de los pacientes tratados con ATC (Figura 4).

Control angiográfico prealta

Se consideraron elegibles aquellos pacientes que no fueron sometidos a cirugía de revascularización miocárdica. De esta forma, y sobre un total de 71 pacientes, a 64 (90%) se les realizó una coronariografía prealta (89% del grupo ATC y 91% del grupo SK). El tiempo medio del control angiográfico fue de 8,3 ± 4,7 días.

En la Tabla 3 se observa que la permeabilidad con flujo TIMI 3 estaba presente en 31 de 33 pacientes (93,9%) en el grupo ATC y en 22 de 31 pacientes (70,9%) asignados a SK (P < 0,05). Estos resultados

Tabla 4
Comparación de tiempos operativos con publicaciones previas

Random./Tratamiento	ATCp	Fibrinolíticos
PAMI (14)	60 ± 41 min.	32 ± 22 min.
Zsijtra y col. (15)	61 ± 22 min.	30 ± 15 min.
FAP	64 ± 31 min.	19 ± 48 min.
GUSTO (3)	—	44 a 50 min
T' com. sint./punto final	ATCp	Fibrinolíticos
PAMI (14)	290 ± 174 min.	354 ± 241 min.
FAP	342 ± 180 min.	315 ± 200 min.

ATCp = angioplastia primaria. Fibrinolíticos = tratamiento trombolítico (estreptoquinasa, rt-PA). Random./Tratamiento = intervalo entre la randomización y el comienzo del tratamiento asignado. T' com. sint./punto final = intervalo entre el comienzo de los síntomas hasta el logro del punto final predeterminado como indicador de reperfusión.

corresponden al análisis efectuado como "intención de tratar". Sin embargo cabe destacar que, si excluimos aquellos pacientes del grupo SK sometidos a ATC, la diferencia es aún más marcada.

La lesión residual no se consideró punto final; no obstante, y según lo esperado, fue significativamente menor para el grupo ATC ($31 \pm 25\%$) respecto del SK ($72 \pm 29\%$).

Resultados de angioplastia

El éxito primario fue obtenido en 41 de 44 pacientes (93%) del grupo ATC. En 84% de los casos se obtuvo flujo TIMI 3 y en 9% TIMI 2. Todas las angioplastias de rescate fueron exitosas y con obtención de flujo TIMI 3.

DISCUSION

Estudios previos no controlados (12, 13) y randomizados (14-16) demostraron que la angioplastia primaria no sólo constituye un método seguro sino que, además, parecería ser una estrategia superior a los trombolíticos para la reperfusión en el IAM. Sin embargo, se han reclamado sostenidamente evidencias que demuestren la posibilidad de reproducir estos resultados en instituciones y países de menores recursos. (27)

El objetivo del presente estudio fue, por un lado, explorar la factibilidad en nuestro medio de la angioplastia primaria como alternativa de tratamiento inicial del IAM y, por otra parte, establecer si era posible lograr con tal técnica una mejor reperfusión evaluada mediante un criterio electrocardiográfico y una mayor permeabilidad angiográfica al alta.

Respecto de la factibilidad, nuestros tiempos de implementación de ambas estrategias fueron comparables con los previamente publicados (3, 14, 15) (Tabla 4). Cabe destacar que, como suele ocurrir en estudios controlados, el tiempo de inicio del tratamiento fue reducido en forma ostensible en ambos grupos, siendo este hecho más acentuado en la población asignada a estreptoquinasa. En estudios epidemiológicos, aun en países de alto nivel socioeconómico, los tiempos desde la llegada del paciente hasta el inicio de los fibrinolíticos oscilan entre 30 y 60 minutos. (28)

El porcentaje de éxito de la angioplastia (93%) fue también similar a lo publicado previamente en las series no controladas (12, 13) y en las randomizadas (14-16) (91 al 98%).

La mortalidad de nuestro estudio (10,5%) fue mayor que en los trabajos ya mencionados (Tabla 5). Pese a que el diseño y tamaño de la muestra no fueron previstos para evaluar este evento, basados en el subanálisis del GISSI-2, (29) en el que la edad resultó un predictor independiente de mortalidad, se realizó un análisis retrospectivo para explorar el impacto

Tabla 5
Comparación de la mortalidad con publicaciones previas

	ATCp Mortalidad	Fibrinolíticos Mortalidad
O'Keefe y col. (12)	6,4%	—
Brodie y col. (13)	9,1%	—
PAMI (14)	2,5%	6,5%
Zsijtra y col. (15)	0,0%	6,0%
Brodie y col. (16)	4,2%	4,0%
FAP	9,0%	12,1%

Mortalidad = mortalidad intrahospitalaria. ATCp = angioplastia transluminal coronaria primaria. Fibrinolíticos = tratamiento trombolítico (estreptoquinasa, rt-PA).

de esta variable. El mismo mostró una marcada diferencia en la mortalidad de la población global en los pacientes mayores de 70 años (19,5%) con respecto a los menores (2,2%). Esta diferencia se mantuvo para ambas estrategias (ATC 18,1% versus 0% y SK 21% versus 4,5%). Los pacientes tratados con ATC mostraron menor mortalidad global y en ambos grupos etarios en relación con aquellos que recibieron SK, sin llegar a valores estadísticamente significativos (Figura 5). Cabe destacar que, en nuestro estudio, el 48,2% de la población era mayor de 70 años. Estas cifras de mortalidad son comparables con las informadas en el GUSTO (3) para los pacientes añosos, que en este estudio no llegaban al 15% de la población total. Por otro lado, como ya se mencionó al referirnos a las características de nuestra población, 81% de los pacientes presentaban uno o más criterios de riesgo aumentado (*not low risk*).

Si bien porcentualmente la incidencia de eventos intrahospitalarios fue mayor en el grupo SK (31,7%) respecto del ATC (13,7%), la diferencia sólo mostró la tendencia estadística ($P: 0,08$), probablemente debido al tamaño de la muestra.

El éxito en la reperfusión clínica mostró una diferencia significativa en favor de la ATC (75% versus 51,2%; $P \leq 0,05$). En un informe posterior al inicio de nuestro estudio los autores del GISSI-2 (30) encontraron una mejoría significativa en la sobrevida de los pacientes que obtuvieron una reducción del 50% o más del supradesnivel del ST a las 3 horas. Si bien este punto final no fue concebido para demostrar mejor evolución sino como indicador clínico de reperfusión, (25) este hallazgo del grupo GISSI-2 permitiría asumir un beneficio agregado en nuestra población tratada con ATC.

La permeabilidad al alta con flujo TIMI 3 fue significativamente más frecuente en los pacientes del grupo ATC. Desde los análisis retrospectivos del Western Washington (20) y del TIMI I, (21) sumados al informe de Brodie y colaboradores (13) respecto de la sobrevida al año de los pacientes que tenían

Tabla 6
Comparación de la obtención de flujo TIMI 3 con publicaciones previas

	Flujo TIMI 3 ATCp
Brodie y col. (13)	91%
Zsijtra y col. (15)	87%
FAP	84%

Flujo TIMI 3 = calidad de flujo, lograda mediante ATC, según la clasificación del estudio TIMI. ATCp = angioplastia transluminal coronaria primaria.

permeable la arteria responsable del IAM, ha cobrado interés creciente la "hipótesis del vaso abierto". (31) Si bien la misma se basa en datos de observación o no controlados, las ostensibles diferencias encontradas probablemente limiten éticamente la realización de un estudio prospectivo randomizado que evalúe este punto. Es difícil pensar que se acepte un protocolo en el cual, habiendo objetivado angiográficamente que el vaso culpable permanece ocluido, se respete la estrategia asignada de no intentar su apertura mediante ATC. De todas maneras, la mayor tasa de permeabilidad observada en nuestra población con ATC podría representar otro beneficio adicional para la evolución clínica de estos pacientes. El porcentaje de arterias permeables en el grupo SK (70,9%) es comparable con lo observado en el subestudio angiográfico del GUSTO (7) (51 a 58% según el régimen trombolítico empleado). Dado que el análisis de los datos fue realizado con la "intención de tratar", la permeabilidad en el grupo SK puede haber sido influida por el 24,3% de angioplastias de rescate realizadas. Esto se hace evidente cuando se excluyen estos pacientes del análisis de permeabilidad, pues en el grupo que recibió exclusivamente trombolíticos la permeabilidad en el estudio prealta es del 57,1% (Tabla 3).

Debido a que no se realizó angiografía inmediata, una vez finalizada la infusión de estreptoquinasa no puede establecerse la cantidad de pacientes en quienes se logró flujo TIMI 3 con esta estrategia. Sin embargo, el GUSTO (7) mostró claramente que el flujo TIMI 3 se alcanzó en un 54% con rt-PA acelerado y en un 32% con SK a los 90 minutos. Por otra parte, en ese mismo estudio se demostró que la evolución clínica de los pacientes que quedaron con flujo TIMI 2 fue similar a la de aquellos con flujo 0 o 1. En nuestra población, los pacientes asignados a ATC tuvieron una tasa de reperfusión con flujo TIMI 3 del 84%, lo cual es coincidente con investigaciones previas (13, 15) (Tabla 6) y se compara favorablemente con los datos de cualquiera de los regímenes de drogas trombolíticas del GUSTO. (7)

CONCLUSIONES

De los resultados del presente estudio podemos concluir que:

1. La angioplastia primaria demostró ser factible y al menos tan segura como la estreptoquinasa.
2. Los tiempos de implementación de ambas estrategias fueron comparables entre sí y respecto de los publicados mundialmente.
3. La angioplastia fue significativamente superior a la estreptoquinasa en cuanto a:
 - a) éxito en la reperfusión clínica (expresado por la mayor resolución de los cambios del segmento ST);
 - b) permeabilidad con flujo TIMI 3 en la arteria responsable del infarto, previo al alta.
4. La sobrevida intrahospitalaria libre de eventos fue mayor con ATC, si bien la diferencia sólo mostró tendencia estadística.

LIMITACIONES DEL PRESENTE ESTUDIO

Se trata de una serie que incluyó pacientes de edad avanzada y alta incidencia de infarto anterior e infarto previo, si la comparamos con la mayoría de las publicaciones hasta hoy disponibles. (3, 14-16) Si bien esto explicaría la mayor mortalidad observada, limita la posibilidad de extrapolar nuestros resultados a poblaciones de menor riesgo. En este subgrupo de mayor riesgo, nuestro estudio no logró mostrar diferencias en puntos finales "duros" (mortalidad, etc.), dado que no fue diseñado para hacerlo. Por lo tanto serían necesarios estudios prospectivos y controlados para determinar si la ATC es capaz de reducir la mortalidad en los pacientes de riesgo aumentado (*not low risk*).

No obstante ser una experiencia local, debe tenerse en cuenta que la institución en que se llevó a cabo es un centro de derivación para esta patología. De ello se desprende que los resultados no se deberían extrapolar a centros de menor complejidad, y mucho menos concluir, en base a los mismos, que la angioplastia deba reemplazar a los trombolíticos como tratamiento electivo de todos los infartos en la República Argentina.

SUMMARY

FIBRINOLITICS VERSUS PRIMARY ANGIOPLASTY IN THE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Background

Percutaneous transluminal coronary angioplasty has become an alternative to thrombolytics as initial approach in the treatment of acute myocardial

infarction. The purpose of this study was to determine if: 1) primary percutaneous transluminal coronary angioplasty was feasible in our media and 2) it could improve the clinical angiographic outcome.

Method

Patients within 12 hours of an acute myocardial infarction, eligible for thrombolysis were included. Exclusion criteria were cardiogenic shock and LBBB. The primary end points were 50% reduction of ST elevation in the EKG at 120 minutes after randomization and the presence of TIMI 3 flow in the infarct-related artery in the angiogram prior to discharge. A composite of in-hospital clinical major events (death, extension of myocardial infarction, development of heart failure, non fatal stroke, major bleeding and need for urgent revascularization) was a secondary end point. In order to evaluate if the delay in the beginning of percutaneous transluminal coronary angioplasty therapy was acceptable, all the intervals were carefully assessed.

Results

From 10/93 to 3/95, 85 patients were randomized to streptokinase 1,500,000 U (41 patients) or primary percutaneous transluminal coronary angioplasty (44 patients). Baseline clinical and infarct location characteristics were similarly distributed in both groups. The mean age was 67 ± 12 years, with 70% male gender. The time from the onset of symptoms to randomization was 246 ± 132 minutes for percutaneous transluminal coronary angioplasty and 236 ± 149 for streptokinase (P: NS). From randomization to the beginning of the assigned treatment, the interval was 64 ± 31 minutes for percutaneous transluminal coronary angioplasty and 19 ± 48 for streptokinase (P < 0.05). Achievement of the primary end point from the beginning of treatment was significantly shorter for percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with streptokinase (29 ± 24 minutes versus 59 ± 38 minutes [P < 0.05]). The angiographic success for percutaneous transluminal coronary angioplasty was 93%. Resolution of ST at 120 minutes was 75% for percutaneous transluminal coronary angioplasty and 51% for streptokinase (P < 0.05). In-hospital mortality was 9% for percutaneous transluminal coronary angioplasty and 12% for streptokinase (P: NS). Angiographic follow up was obtained in 90% of the patients. TIMI 3 flow was found in 94% for percutaneous transluminal coronary angioplasty and 70% for streptokinase (P < 0.05). The combined end point of in-hospital clinical major events was 13.6% for percutaneous transluminal coronary angioplasty and 31.7% in streptokinase group (P: NS). Thus event free in-hospital survival was 86% for percutaneous transluminal coronary angioplasty and 68% in streptokinase (P: NS).

Conclusions

1) In this study primary percutaneous transluminal coronary angioplasty was feasible and as safe as streptokinase. 2) Percutaneous transluminal coronary angioplasty showed a significantly: a) greater resolution in ST changes and b) greater incidence of TIMI 3 flow at the infarct related artery prior to discharge, than streptokinase. 3) In-hospital event free survival showed a tendency to be better with percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Key word Myocardial infarction - Thrombolysis - Angioplasty

Agradecimientos

A los Dres. William O'Neill y Ricardo Gelpi, por sus valiosos comentarios y observaciones. A los Médicos Residentes, personal de enfermería y técnicos del Servicio de Hemodinamia y de Unidad Coronaria, por su inapreciable colaboración, y a la Srta. Sandra Bosch por su sobresaliente tarea de secretaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
2. ISIS 2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *ISIS 2. Lancet* 1988; 2: 349-360.
3. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682.
4. LATE Study Group. Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 759-766.
5. EMERAS (Estudio Multicéntrico de Estreptokinasa en las Repúblicas de América del Sur) Collaborative Group. Randomized trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 750-758.
6. AIMS Trial Study Group. Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled trial. *Lancet* 1988; *i*: 842-847.
7. 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: 1615-1622.
8. Neuhaus KL, Von Essen R, Tebbe U, Vogt A, Roth M, Riess M y col. Improved thrombolysis in acute myocardial infarction with front loaded administration of alteplase: Results of the t-PA-APSAC Patency Study (TAPS). *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 885-891.
9. Anderson JL, Sorensen SG, Moreno FL, Hackworthy RA, Browne KF, Dale HT y col. Multicenter patency trial of intravenous anistreplase compared with streptokinase in acute myocardial infarction. The TEAM-2 Study Investigators. *Circulation* 1991; 83: 126-140.
10. Lincoff AM, Topol EJ. Trickle down thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1396-1398.
11. O'Neil W, Weintraub R, Grines CL y col. A prospective placebo-controlled, randomized trial of intravenous streptokinase and angioplasty versus lone angioplasty therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1992; 86: 1710-1717.
12. O'Keefe JH, Rutherford BD, Mc Conahay DR, Ligon RW, Johnson WL, Giorgi LV y col. Early and late results of coronary angioplasty without antecedents thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1221-1230.

13. Brodie BR, Grines CL, Ivanhoe R, Knopf W, Taylor G, O'Keefe J y col. Importance of patent infarct related artery for hospital and late survival after direct coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1113-1119.
14. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone G, O'Keefe J y col. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group). *N Engl J Med* 1993; 328: 673-679.
15. Zsijtra FA, de Boer MJ, Hoorntje J, Reiffers S, Reiber J, Suryapranata H. Comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 680-684.
16. Gibbons RJ, Holmes D, Reeder GS, Bailey K, Hopfenspirger M, Gersh B. Immediate angioplasty compared with the administration of thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 685-691.
17. De Wood MA, Fisher MJ for the Spokane Research Group. Direct PTCA versus intravenous t-PA in acute myocardial infarction: preliminary results from a prospective randomized trial (abstract). *Circulation* 1989; 80 (Suppl II): II-418.
18. Elizaga J, García EJ, Delcan JL, García-Robles JA, Bueno H, Soriano J y col. Primary coronary angioplasty versus systemic thrombolysis in acute anterior myocardial infarction: in-hospital results from a prospective randomized trial (abstract). *Circulation* 1993; 88 (Suppl I): I-411.
19. De Boer M, Hoorntje J, Suryapranata H, Zsijtra F. Coronary angioplasty results in a lower rate of recurrent infarction and death when compared with streptokinase in patients with acute myocardial infarction (abstract). *Circulation* 1993; 88 (Suppl I): I-106.
20. Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, Stadius ML, Maynard C, Fritz JK y col. The Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction: a 12-month follow-up report. *N Engl J Med* 1985; 312: 1073-1078.
21. Dalen JE, Gore JM, Braunwald E, Borer J, Goldberg RJ, Passamani ER y col and the TIMI Investigators. Six- and twelve-month follow-up of the phase I Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (TIMI) Trial. *Am J Cardiol* 1988; 62: 179-185.
22. Kim Ch, Braunwald E. Potential benefit of late reperfusion of infarcted myocardium. *Circulation* 1993; 88: 2426-2436.
23. Muller DW, Topol EJ. Selection of patients with acute myocardial infarction for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 949-960.
24. The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II Trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 618-627.
25. Shah PK, Cerek B, Lew AS, Ganz W y col. Angiographic validation of bedside markers of reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 55-61.
26. Mueller HS, Cohen LS, Braunwald E, Forman S, Feit F, Ross A y col. Predictors of early morbidity and mortality after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction: Analysis of patients subgroups in the TIMI Trial Phase II. *Circulation* 1992; 85: 1254-1264.
27. Michels KB, Yusuf S. Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? *Circulation* 1995; 91: 476-485.
28. The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 383-389.
29. Maggioni AP, Maseri A, Fresco C, Franzosi MG, Mauri F, Santoro E y col. Investigators of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Age related increase in mortality among patients with first myocardial infarctions treated with thrombolysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1442-1448.
30. Mauri F, Maggioni AP, Maseri A, Fresco C, Franzosi MG, Santoro E y col for the GISSI-2 Trial Investigators. A simple electrocardiographic predictor of the outcome of patients with acute myocardial infarction treated with a thrombolysis agent: A Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2)-Derived Analysis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 600-607.
31. Braunwald E. Then open artery theory is alive and well-again. *N Engl J Med* 1993 (Editorial); 329: 1650-1652.