

## Angioplastia facilitada: ni blanco ni negro

Pedro L. Sánchez y Francisco Fernández-Avilés

Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR). Hospital Clínico Universitario. Valladolid. España.

Lo primero que hay que recordar cuando se juzgan los tratamientos del síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCAEST) es que esta entidad obedece, generalmente, a un mecanismo consistente en la rotura o erosión de una placa de ateroma y la consecuente formación de un trombo que ocluye completamente la coronaria. A pesar de que las consecuencias clínicas siguen siendo devastadoras, los avances terapéuticos de las últimas décadas han permitido disminuir significativamente la mortalidad en la fase aguda del infarto de miocardio y mejorar el pronóstico y la calidad de vida a largo plazo<sup>1</sup>.

También debe insistirse en que la prioridad inicial fundamental en esta situación es combatir las arritmias y conseguir una restauración rápida y eficaz del flujo global (epicárdico y microvascular). El beneficio obtenido por la reperfusión precoz eficaz del miocardio en vías de necrosis limita el tamaño del infarto, reduce el grado de disfunción ventricular y mejora la supervivencia<sup>2</sup>. Ello puede lograrse mediante 2 estrategias bien establecidas: la farmacológica, mediante trombolíticos, y la mecánica, con angioplastia primaria. Ambas tienen ventajas e inconvenientes. En condiciones óptimas, la angioplastia primaria parece ser más eficaz que la trombólisis en el objetivo de restaurar el flujo coronario y mejorar la evolución clínica de los pacientes con SCAEST<sup>3</sup>. Sin embargo, debido a las limitaciones logísticas y técnicas inherentes a la angioplastia, este tratamiento es sólo aplicable a una pequeña proporción de pacientes con infarto<sup>4-6</sup>. Por el contrario, la trombólisis por vía intravenosa reduce la mortalidad a corto plazo y puede aplicarse a la inmensa mayoría de los pacientes con SCAEST<sup>7</sup>. Además, teniendo en

cuenta la disponibilidad actual de nuevos trombolíticos de más fácil administración, puede predecirse que la eficacia y la aplicabilidad de la reperfusión farmacológica crecerán sustancialmente en un futuro próximo. Sin embargo, la utilidad de la trombólisis tiene varias limitaciones importantes: *a)* conlleva riesgo hemorrágico, con una incidencia de hemorragia cerebral del 0,5-1%; *b)* su beneficio clínico depende mucho de la precocidad de la aplicación, por lo que se reduce sustancialmente cuando la evolución del infarto supera las 6 h<sup>8</sup>; *c)* existe una alta incidencia de fallo parcial o total de repermeabilización<sup>9,10</sup>, y *d)* entre el 5 y el 25% de los pacientes con reapertura inicial satisfactoria sufre una reoclusión por persistencia de una estenosis residual significativa<sup>10-12</sup>.

Las ventajas y los inconvenientes de ambas terapias produjeron un sentimiento dual radicalizado frente a la reperfusión del paciente con infarto, con posturas que niegan la existencia de alternativas entre una opción u otra. Frente a ello, algunos investigadores se han preguntado si la combinación de angioplastia y trombólisis podría resultar en una estrategia tan disponible como la trombólisis y tan eficaz o más que la angioplastia primaria; así surgió el concepto de angioplastia facilitada.

### DEFINICIÓN

La definición genuina de angioplastia facilitada consiste en la reparación percutánea de la arteria causante del infarto de forma temprana (< 12 h), rutinaria (no de rescate) y planeada (no urgente) en los pacientes con SCAEST tratados inicialmente con una terapia farmacológica dirigida a lograr la apertura arterial<sup>13</sup>. De esta manera, a la técnica de reperfusión más fácilmente aplicable y disponible para intentar que la arteria recobre su flujo lo antes posible, le sigue la angioplastia con el objeto de abrir la arteria –si no lo estaba–, o eliminar la estenosis residual y asegurar la permeabilidad arterial a largo plazo. No obstante, el término de angioplastia facilitada se ha utilizado también para referirse a las intervenciones percutáneas en pacientes con SCAEST que se realizan después de ad-

Correspondencia: Dr. F. Fernández-Avilés.  
Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR).  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid.  
Avda. Ramón y Cajal, 3. 47005 Valladolid. España.  
Correo electrónico: ffaviles@uva.es

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

ministrar sustancias antitrombóticas dirigidas a reducir los riesgos y a aumentar la eficacia de la intervención, como los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.

Esta estrategia debe diferenciarse de la llamada angioplastia pronóstica o electiva que supone la realización de un intervencionismo coronario percutáneo sistematizado después de las 12 h postinfarto en los pacientes tratados inicialmente con trombolíticos. La distinción entre angioplastia facilitada y pronóstica es, por tanto, arbitraria y se basa principalmente en una cuestión de tiempo.

Desde nuestro punto de vista, deberíamos utilizar el término de reperfusión farmacomecánica de forma global si se ha utilizado algún régimen antitrombótico farmacológico previo a la angioplastia, y reservar el término angioplastia facilitada a la realización de angioplastia sistematizada en los pacientes tratados inicialmente con trombólisis.

## ANTECEDENTES

La realización de cateterismo cardíaco e intervencionismo percutáneo de forma sistematizada en pacientes con SCAEST tratados con trombolíticos fue motivo de estudio y debate desde finales de los años ochenta. En esa época, anterior al uso de *stents* y de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o tienopiridinas, los resultados fueron desalentadores. En 1989 y 1991, 2 estudios aleatorizados<sup>14,15</sup> no mostraron beneficio clínico alguno en los pacientes con SCAEST, tratados inicialmente con trombolíticos, aleatorizados a cateterismo cardíaco e intervencionismo cardíaco realizados entre las 18 h y los 7 días tras el tratamiento trombolítico frente a los pacientes tratados con una estrategia conservadora guiada por isquemia. Por el contrario, en el estudio de Barbash et al<sup>16</sup>, con 201 pacientes con SCAEST tratados con activador tisular del plasminógeno recombinante, la estrategia facilitada realizada a los  $5 \pm 2$  días del tratamiento fibrinolítico se asoció con un incremento en la mortalidad a los 10 meses de seguimiento del 8,2% frente al 3,8% ( $p = 0,15$ )<sup>16</sup>.

Los resultados de estos estudios dieron lugar a que las guías de actuación de práctica clínica recomendaran que no se realizara un cateterismo cardíaco y un intervencionismo percutáneo sistematizado en los pacientes con SCAEST sometidos a tratamiento trombolítico, excepto si presentaban episodios o signos isquémicos durante el seguimiento.

Las posibles explicaciones a estos resultados desalentadores son varias. La estenosis residual posttrombólisis contiene normalmente un trombo inestable y la manipulación mecánica de este material con el balón puede ocasionar efectos indeseables como la oclusión trombótica o la disección del vaso. La presencia de un trombo también empeora el proceso reestenótico, lo que incrementa la hiperplasia neointimal y favorece un

modelado parietal negativo. Finalmente, la posible ausencia de beneficio de esta estrategia en la era *pre-stent* podría deberse a un problema logístico en el tiempo al demorarse el cateterismo cardíaco varios días tras el tratamiento trombolítico.

Estos interrogantes motivaron, ya en la época reciente, la realización de 2 estudios que otra vez revaluaban el papel de la angioplastia electiva (< 24 h) en el manejo del SCAEST tratado con trombólisis.

El estudio SIAM III<sup>17</sup> aleatorizó a 197 pacientes con SCAEST tratados con reteplasa a 2 estrategias terapéuticas: angioplastia facilitada dentro de las 6 h del tratamiento trombolítico o angioplastia electiva a las 2 semanas de la trombólisis. En todos los pacientes se implantó un *stent*; se administró inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (abciximab) al 9,8% de los pacientes aleatorizados al intervencionismo temprano y al 16,0% de los pacientes aleatorizados al intervencionismo diferido. Los pacientes aleatorizados a la rama de intervencionismo precoz presentaron una reducción en el objetivo principal combinado (muerte, reinfarto, angina inestable o revascularización) respecto de los pacientes en los que se realizó una angioplastia electiva a las 2 semanas (el 25,6 frente al 50,6%,  $p = 0,001$ ).

El estudio GRACIA I<sup>18</sup> fue un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico (participaron 20 centros de España y Portugal), en el que se trató a 500 pacientes con SCAEST con trombólisis y se los asignó bien a una estrategia de coronariografía precoz en las primeras 24 h después de la trombólisis, seguida de revascularización completa con *stent* o cirugía, o bien a un manejo conservador guiado por la detección de isquemia espontánea o provocada en la evaluación postinfarto. El objetivo principal de este estudio fue la incidencia al año del evento combinado formado por la mortalidad, el reinfarto, el accidente cerebrovascular y la revascularización inducida por isquemia. No se consideró evento la revascularización hospitalaria guiada por detección de isquemia espontánea o provocada en el grupo conservador, ya que forma parte de la estrategia habitual de tratamiento en este grupo de pacientes. Tras el reclutamiento, los pacientes siguieron, de forma estricta, un manejo de acuerdo con las recomendaciones de las guías de práctica clínica. La prevención secundaria se protocolizó de forma exhaustiva, tanto en la rama intervencionista como en la conservadora. Las indicaciones de coronariografía y revascularización en los pacientes asignados a la rama conservadora se basaron estrictamente en las guías elaboradas por la American Heart Association y el American College of Cardiology y la Sociedad Española de Cardiología. Es necesario reseñar que en la rama intervencionista la heparina no fraccionada se suspendió inmediatamente después de la angiografía. También es importante comentar que el uso de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa no fue obligatorio en los pacientes asignados

al protocolo intervencionista, pero se recomendó su utilización en los casos con oclusión completa de la lesión causante que se trataría con angioplastia o en los casos que esta lesión tuviera signos angiográficos que nos hicieran sospechar la presencia de un trombo. La incidencia del objetivo primario a los 30 días fue similar en el grupo intervencionista y en el conservador (el 4,8 y el 6%, respectivamente), sin diferencias en las complicaciones vasculares o las hemorragias mayores. La hospitalización fue significativamente más corta en el grupo invasivo ( $7 \pm 6$  frente a  $11 \pm 6$  días;  $p < 0,001$ ). A los 12 meses, 23 (9%) pacientes del grupo de tratamiento invasivo habían alcanzado el objetivo combinado (muerte, infarto o necesidad de revascularización), comparado con 51 (21%) pacientes del grupo conservador (razón de riesgo = 0,44; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,28-0,70;  $p = 0,001$ ). La incidencia de muerte o reinfarcto en el seguimiento fue del 7 frente al 12%, respectivamente (razón de riesgo = 0,60; IC del 95%, 0,34-1,06;  $p = 0,07$ ). En conclusión, el estudio GRACIA 1 subraya que la intervención percutánea temprana rutinaria con *stent* en pacientes con SCAEST tratados con fibrinólisis es factible y segura, y mejora la evolución clínica en los 12 meses posteriores. El estudio GRACIA 1 también aportó información respecto de los parámetros de flujo y perfusión miocárdica relevantes en la evolución clínica. La coronariografía se realizó  $17 \pm 6$  h tras la administración de trombólisis en los 252 pacientes aleatorizados a la estrategia invasiva. El 27% de estos pacientes recibió tratamiento con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa. El flujo epicárdico en la arteria relacionada con el infarto fue TIMI 3 (80%) o TIMI 2 (10%), TIMI 1 (4%) y TIMI 0 (6%). Respecto del grado de perfusión miocárdica, sólo el 30% tenía un nivel adecuado con TIMI Myocardial Perfusion (TMP) 3 o TMP 2 (8%). De forma importante, los pacientes con flujo TIMI epicárdico 0 o 1 tuvieron una peor evolución en el año de seguimiento que los pacientes con flujo TIMI 2 o 3. En concreto, la mortalidad fue del 20 frente al 2% ( $p < 0,001$ ), y la incidencia combinada de muerte o reinfarcto del 25 frente al 6% ( $p < 0,009$ ). Asimismo, la afectación severa de la perfusión miocárdica tenía un efecto similar. Un TMP 0-1 presentaba una incidencia de mortalidad o reinfarcto al año del 12 frente al 1,4% de los pacientes con TMP 2-3. De forma interesante, las variables de flujo mejoraron claramente después de la implantación del *stent*, pero no se correlacionaron con la mortalidad o el reinfarcto en el seguimiento. De todo ello se deduce el interés por intentar mejorar las variables de perfusión epicárdica y miocárdica de la trombólisis aislada, y en ese sentido el posible papel del uso rutinario de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa. Finalmente, el análisis por subgrupos del estudio GRACIA 1 demostró que el mayor beneficio de esta estrategia invasiva de reperusión en el infarto agudo de miocardio se mostraba en los pacientes de

alto riesgo, tal y como se había observado en el contexto del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Así, al año, hubo una reducción del 93% en la incidencia del suceso combinado en los pacientes diabéticos tratados con una estrategia invasiva en comparación con la conservadora (el 3,2 frente al 30,3%, respectivamente; razón de riesgo = 0,07; IC del 95%, 0,01-0,58;  $p = 0,01$ ). Del mismo modo, los pacientes ancianos tratados con una estrategia invasiva presentaron una reducción del 78% en la incidencia del suceso combinado en comparación con el tratamiento conservador (el 8,3 frente al 29,4% respectivamente; razón de riesgo = 0,22; IC del 95%, 0,05-0,87;  $p = 0,03$ )<sup>19,20</sup>.

En resumen, los datos del estudio SIAM III y GRACIA 1 indican que, en la era del *stent* y los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, la estrategia consistente en realizar una angioplastia con *stent* de forma temprana ( $< 24$  h) y electiva tras la trombólisis es posible y segura, y además permite una estratificación del riesgo del paciente rápida, reduce sustancialmente la estancia hospitalaria, mejora la evolución del ventrículo izquierdo y parece disminuir la incidencia de sucesos coronarios adversos al año. Las implicaciones clínicas de estos estudios son importantes, ya que sugieren que en los pacientes en los que, por alguna razón, no se puede hacer angioplastia primaria, la alternativa es la trombólisis seguida en las 24 h siguientes de una coronariografía y una revascularización adecuada.

## REGÍMENES UTILIZADOS

La definición de angioplastia facilitada supone la realización de un intervencionismo coronario percutáneo temprano ( $< 12$  h) y sistematizado en los pacientes con SCAEST tratados inicialmente con diferentes regímenes farmacológicos que pretenden, como su propio nombre indica, facilitar los resultados de la reperusión mecánica. Los regímenes ensayados incluyen la administración previa de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, de heparina a dosis altas y de trombolíticos.

### Angioplastia facilitada con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

Los ensayos clínicos principales que han investigado la utilidad de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en el contexto del SCAEST tratado con angioplastia directa con implantación de *stent* (angioplastia facilitada) son el ADMIRAL<sup>21</sup>, el ISAR<sup>22</sup>, el ACE<sup>23</sup>, el CADILLAC<sup>24</sup>, el TIGER-PA<sup>25</sup>, el On-TIME<sup>26</sup>, los estudios de Cutlip et al<sup>27</sup> y Zorman et al<sup>28</sup>, el REOMOBILE<sup>29</sup> y el ERAMI<sup>30</sup>. Los cuatro primeros analizaron el beneficio del tratamiento coadyudante con abciximab frente a placebo, y los seis últimos el beneficio de la administración temprana, de tirofiban o abciximab,

frente a la tardía en pacientes con SCAEST sometidos a angioplastia primaria con implantación de *stent*. El uso de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en este contexto parece ser especialmente útil si se administran con anterioridad al procedimiento, pero no tanto si se administran durante éste, lo que se traduce en una mejoría en los parámetros de perfusión epicárdica y miocárdica y en una tendencia a un mayor beneficio clínico.

En el estudio ADMIRAL<sup>21</sup>, realizado en 300 pacientes, la administración precoz de abciximab se asoció a una mayor tasa de flujo TIMI 3 preprocedimiento que con el placebo (el 16,8 frente al 5,4%;  $p = 0,01$ ), y a una menor incidencia del objetivo primario (muerte, reinfarto y revascularización urgente) tanto a los 30 días (el 6 frente al 14,6%) como a los 6 meses (el 7,4 frente al 15,9%).

El estudio ISAR 2<sup>22</sup> aleatorizó a 401 pacientes sometidos a angioplastia primaria a heparina a dosis estándar frente a heparina a dosis bajas y abciximab. La administración de abciximab redujo la incidencia del objetivo primario combinado (muerte, reinfarto y revascularización) a 30 días (el 5 frente al 10,5%). Al año, el beneficio en la rama asignada a tratamiento con abciximab se traducía en una reducción absoluta, aunque no significativa, del 5,7%.

Resultados semejantes se encontraron en el estudio ACE<sup>23</sup>. El estudio ACE aleatorizó a 400 pacientes con SCAEST sometidos a angioplastia primaria con implantación de *stent* a tratamiento coadyudante con y sin abciximab. Al mes, la incidencia del objetivo primario combinado (muerte, reinfarto, revascularización o accidente cerebrovascular) fue significativamente menor en la rama asignada a abciximab (el 4,5 frente al 10,5%). Sin embargo, y de forma parecida al estudio ISAR 2, el beneficio a medio plazo (6 meses) fue menos evidente, con una tendencia a una menor mortalidad (el 4,5 frente al 8%) y una menor incidencia significativa de reinfarto (el 1 frente al 5,5%).

El estudio CADILLAC<sup>24</sup> aleatorizó a 2.082 pacientes con SCAEST a 4 grupos: angioplastia con balón, angioplastia con balón y administración de abciximab, angioplastia con implantación de *stent* y angioplastia con implantación de *stent* y administración de abciximab. Todos los pacientes recibieron tratamiento antiagregante con clopidogrel o ticlopidina. El uso de angioplastia con implantación de *stent* se asoció a una disminución en la necesidad de nueva revascularización por isquemia. Sin embargo, los resultados del estudio CADILLAC difieren de los observados en los estudios ADMIRAL, ISAR 2 y ACE. La disminución observada en la incidencia del objetivo primario combinado (muerte, reinfarto, revascularización y accidente cerebrovascular) en el grupo tratado con abciximab comparado con el grupo placebo (el 4,6 frente al 7,0%) se debió principalmente al incremento en el

porcentaje de eventos adversos de los pacientes asignados a angioplastia con balón (8,5%), sin que se observasen diferencias en los pacientes tratados con *stent* que recibieron abciximab o no (el 5,7 frente al 4,6%). El único beneficio observado, en los pacientes que recibieron abciximab, fue la reducción en la incidencia de trombosis subaguda (el 0,4 frente al 1,5%).

De forma global, el uso de abciximab se acompaña de una reducción al mes del 46% en el objetivo combinado de muerte, reinfarto y revascularización, una reducción del 34% para muerte y reinfarto y una reducción no significativa del 26% para muerte exclusivamente<sup>31</sup>. Los resultados contradictorios del estudio CADILLAC podrían deberse a las diferencias basales de los distintos estudios. Así el estudio CADILLAC no incluyó a pacientes de alto riesgo (pacientes en shock cardiogénico, no todos los pacientes presentaban elevación del segmento ST) y, por tanto, la incidencia de eventos coronarios adversos fue inferior que en otros estudios. Además, todos los pacientes del estudio CADILLAC fueron tratados antes de la angioplastia con una tiopiridina, a diferencia del resto de los estudios donde la tiopiridina se administró una vez realizado el intervencionismo percutáneo. La administración previa de esta tiopiridina podría disminuir el potencial efecto beneficioso del abciximab.

Los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en pacientes con SCAEST tratados con angioplastia primaria parecen ser especialmente útiles si se administran con anterioridad al procedimiento. En este contexto, el abciximab no ha sido el único inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa evaluado: también hay experiencia con el tirofiban. El beneficio de la administración precoz<sup>32</sup> de estos 2 agentes farmacológicos se ha estudiado en un metaanálisis, que incluye 6 estudios<sup>25-30</sup>, y se traduce en una mejoría en los parámetros de perfusión epicárdica y miocárdica y en una tendencia a un mayor beneficio clínico.

La administración conjunta de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa junto al tratamiento fibrinolítico cuando se administra como tratamiento de facilitación para la revascularización mecánica se comenta más adelante en el apartado destinado a los trombolíticos.

### Angioplastia facilitada con dosis altas de heparina

El uso de altas dosis de heparina administrada precozmente antes de la angioplastia primaria fue evaluado en el ensayo clínico HEAP<sup>33</sup>, que aleatorizó a 584 pacientes con SCAEST a heparina a dosis altas (300 unidades por kg) o a dosis bajas antes del intervencionismo coronario. No se observaron diferencias en la incidencia de eventos coronarios adversos y, por el contrario, los pacientes asignados a dosis altas de heparina presentaron una mayor tendencia de complicaciones hemorrágicas (el 10 frente al 6%).

## Angioplastia facilitada con trombolíticos

En 1999 se publicó el primer estudio que examinó el concepto de angioplastia facilitada en la era moderna: el estudio Plasminogen-Activator Angioplasty Compatibility Trial (PACT)<sup>34</sup> incluyó a 606 pacientes y en él se administraba la mitad de la dosis del trombolítico (50 mg de alteplasa), para intentar lograr la permeabilización de la arteria antes de la angioplastia, o placebo. Posteriormente, pero de forma inmediata, se realizaba una coronariografía y una angioplastia si la arteria no tenía un flujo completamente normal (TIMI 3), o se completaba el tratamiento trombolítico si la arteria tenía un flujo TIMI 3. En el 26% de los casos se implantaron *stents*, y en el 5% se administró abciximab. Los pacientes asignados a la rama facilitada (los que recibieron el activador del plasminógeno) tuvieron una tasa más alta, con respecto a los controles, de permeabilidad arterial (flujo TIMI 2 y 3) en el momento de la coronariografía (el 61 frente al 34%;  $p < 0,001$ ). Ésta se efectuó aproximadamente 3 h después del inicio del infarto agudo de miocardio. Al final de la estrategia, el 77 y el 79% de los pacientes tenían un flujo TIMI 3. Un hallazgo importante de este estudio fue que los pacientes con flujo normal en el momento de la coronariografía tuvieron mejores evolución clínica y función ventricular en el seguimiento. La mortalidad y la tasa de reinfartos a los 30 días fueron similares con ambas estrategias y, lo que es más importante, la incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores fue también similar (el 12,6 en el grupo tratado con trombolíticos frente al 13,5% en el grupo de angioplastia primaria).

El estudio SPEED (estudio piloto del GUSTO 4)<sup>35</sup> revaluó el papel de una intervención precoz en los pacientes tratados con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (abciximab) y trombolíticos (reteplasa). En el 61% de los casos (323 pacientes) se realizó una intervención precoz (a los 60-90 min), y su evolución se comparó con 162 pacientes en los que no se realizó cateterismo y revascularización. Las características de ambos grupos de pacientes fueron similares, y al 78% de los asignados a una intervención precoz se les implantó uno o más *stents*. La incidencia de muerte, reinfarto o necesidad de revascularización urgente a los 30 días fue menor en los grupos tratados de forma invasiva (el 16 frente al 6%,  $p = 0,001$ ) y la incidencia de hemorragia fue similar. Los pacientes tratados con la combinación de abciximab y media dosis de reteplasa tuvieron la tasa más alta de flujo TIMI 3 preintervención, en comparación con abciximab o reteplasa aislados (el 47 frente al 24% y el 40%, respectivamente;  $p = 0,05$ ).

En el estudio PRAGUE 1<sup>36</sup>, la incidencia de muerte, infarto o accidente cerebrovascular a los 30 días fue del 23% en los pacientes tratados con estreptocinasa y del 15% en los pacientes sometidos a una terapia com-

binada (estreptocinasa en el hospital de origen y angioplastia en el hospital de referencia). El porcentaje fue incluso inferior (8%) en los pacientes tratados con angioplastia primaria.

La estrategia de angioplastia facilitada fue investigada por el grupo GRACIA (Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda) en España. Además del reseñado estudio GRACIA 1, en el que la estrategia de terapia farmacomecánica se incluiría por definición dentro de la angioplastia llamada pronóstica o electiva, se ha realizado el estudio GRACIA 2. El objetivo del estudio GRACIA 2<sup>37</sup> fue comparar la eficacia de la angioplastia primaria, con *stent* y abciximab, frente a una estrategia de reperfusión facilitada tras un tratamiento trombolítico. Se asignó aleatoriamente a 212 pacientes a recibir: *a*) angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con *stent* de la arteria causante con protección con abciximab en las 3 primeras horas, o *b*) trombólisis con tenecteplasa (dosis completa ajustada al peso) y 30 mg de enoxaparina por vía intravenosa, seguida en las 3-12 h siguientes de una revascularización adecuada (arteria causante y no causante, si amenaza a un territorio de importancia funcional) mediante ACTP-*stent* o cirugía. Los principales criterios de valoración fueron la estimación de la función ventricular izquierda y la perfusión miocárdica. También se comparó la incidencia de episodios a las 6 semanas y a los 6 meses. El 83% de los pacientes tratados con angioplastia primaria recibieron abciximab en comparación con el 23% de los pacientes tratados con una estrategia facilitada. No hubo diferencias en los parámetros de función ventricular izquierda entre los 2 grupos. Sin embargo, el grado de perfusión miocárdica antes (TMPG 3: el 56 frente al 16%;  $p < 0,001$ ) y después (TMPG 3: el 49 frente al 26%) del intervencionismo coronario fue superior en la estrategia facilitada. No se apreciaron diferencias significativas en las complicaciones hemorrágicas (el 10,3 en la facilitada frente al 6,7% en la primaria) ni en la incidencia de episodios cardiovasculares adversos (el 9% en la facilitada frente al 14% en la primaria) en los 2 grupos. Los resultados del estudio GRACIA 2 sugieren que una estrategia de reperfusión con trombólisis con tenecteplasa seguida de revascularización inmediata (entre las 3 y 12 h) es tan eficaz y segura como la realización de una angioplastia primaria en condiciones óptimas (*stent* y utilización de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa).

Otros estudios (TIMI 14<sup>38</sup>, INTRO-AMI<sup>39</sup>, INTEGRITI<sup>40</sup>) han mostrado también que la asociación de inhibidores plaquetarios potentes junto a dosis bajas de trombolíticos mejora el flujo arterial a los 60 min con respecto a la trombólisis aislada. Con esta estrategia, el 60% de las arterias causantes de un SCAEST tienen un flujo TIMI 3 a los 60 min. Estos datos sugieren que una terapia combinada de reperfusión farmacológica (fibrinolíticos e inhibidores de la glucoproteí-

na IIb/IIIa) seguida de forma inmediata de coronariografía e intervención sería al menos tan eficaz como la angioplastia primaria.

La angioplastia facilitada con este diseño se ha evaluado en el estudio BRAVE<sup>41</sup>, que aleatorizó a 253 pacientes a abciximab o abciximab más reteplasa a mitad de dosis seguido de la realización de una angioplastia con *stent*. Por tanto, todos los pacientes recibieron un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa. No hubo diferencias en el objetivo principal del estudio: la estimación del tamaño del infarto mediante gammagrafía (el 11,5 en la rama con sólo abciximab frente al 13,0%). La incidencia de eventos cardiovasculares adversos (muerte, reinfarto o accidente cerebrovascular agudo) fue del 1,6% en el grupo con abciximab y del 3,2% en el grupo con terapia farmacológica combinada ( $p = 0,66$ ).

## FUTURO DE LA ANGIOPLASTIA FACILITADA

La revascularización percutánea con *stent* ha incrementado notablemente la eficacia de los tratamientos mecánicos de reperfusión y revascularización en el contexto del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, tanto cuando se realiza directamente (angioplastia primaria) como cuando se aplica tras la administración rutinaria de un tratamiento farmacológico dirigido a la reapertura de la arteria causante del infarto (angioplastia facilitada). No obstante, todavía hay problemas sin resolver. Por ejemplo, no se ha explorado suficientemente la eficacia y la seguridad de los *stents* liberadores de fármacos en este escenario. Tampoco se sabe a ciencia cierta si es útil el uso de tratamientos dirigidos a combatir el presunto componente microembólico de la disfunción microvascular inherente a la reperfusión del miocardio con isquemia severa, ni cuál es el papel real de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en este contexto.

La seguridad y la eficacia de la utilización de inhibidores plaquetarios potentes junto a dosis bajas de trombolíticos serán nuevamente evaluadas en 3 estudios (CADILLAC II, ASSENT 4 y FINESSE), que aleatorizarán a 2.700 pacientes con SCAEST a recibir angioplastia primaria en 60-120 min con abciximab o abciximab con reteplasa seguido de angioplastia. El análisis de estos estudios demostrará si la angioplastia facilitada, con este diseño, es más eficaz que la angioplastia primaria sólo con abciximab.

En el estudio GRACIA 3 se ha formulado la hipótesis de que el uso de *stents* recubiertos de paclitaxel es una estrategia segura que reduce la necesidad de revascularización. También se parte de la hipótesis de que la utilización de antagonistas de los receptores IIb/IIIa, antes de la angioplastia pero suficientemente tarde para evitar las complicaciones hemorrágicas que ocurren cuando se administran junto con fibrinolíticos, podría ser una forma segura de optimizar la

reperfusión epicárdica y microvascular del infarto en evolución. Para comprobar ambas hipótesis, se ha diseñado un ensayo clínico, aleatorizado, multicéntrico y abierto en el que ya se está incluyendo a 436 pacientes con SCAEST tratados con trombolíticos, que serán asignados de forma aleatoria a 4 estrategias de tratamiento: *a)* *stent* liberador de paclitaxel y administración de tirofiban, *b)* *stent* liberador de paclitaxel sin administración de tirofiban, *c)* *stent* convencional y administración de tirofiban y *d)* *stent* convencional sin administración de tirofiban. Los objetivos primarios de este estudio son valorar la eficacia del *stent* liberador de taxol, comparado con *stent* convencional, en el sustrato del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, y valorar el efecto del tirofiban administrado antes de la revascularización percutánea, pero 120 min después de la fibrinólisis, en la perfusión epicárdica y miocárdica, antes y después de la revascularización mecánica. La eficacia se valorará en términos de reestenosis determinada a los 12 meses y en la mejora de diferentes parámetros de perfusión epicárdica y miocárdica. En conclusión, la angioplastia facilitada modifica, sin lugar a duda, el escenario actual de reperfusión en el SCAEST. La estrategia real, aunque no siempre ideal, de reperfusión en el SCAEST debe basarse en los siguientes puntos cardinales: eficacia, tiempo, aplicabilidad y coste. Teniendo en cuenta que la angioplastia facilitada puede implementarse perfectamente a la infraestructura sanitaria actual de nuestro país, podría constituir en el futuro la estrategia de elección en la reperfusión del SCAEST en nuestro medio. En este sentido, la angioplastia facilitada con trombolíticos se sitúa más allá del dualismo competitivo con el que se ha contemplado hasta ahora la reperfusión temprana de las víctimas de infarto. Es una simbiosis dirigida a aunar las ventajas de las terapias farmacológicas (fácil aplicabilidad, disponibilidad universal) y mecánicas (eficacia). Ni blanco ni negro, sino todo lo contrario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arós F, Loma-Osorio A, Bosch X, González Aracil J, López Bescós L, Marrugat J, et al. Manejo del infarto de miocardio en España (1995-1999). Datos del registro de infartos de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias (RISCI) de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54: 1033-40.
2. Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction and improved survival: should the paradigm be expanded? *Circulation*. 1989;79:441-4.
3. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361: 13-20.

4. Hasdai D, Behar S, Vallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J*. 2002;23:1190-201.
5. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, Lopez-Sendon J; GRACE Investigators. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet*. 2002;359:373-7.
6. Gibson CM. NRM and current treatment patterns for ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004;148:S29-33.
7. Yusuf S, Collins R, Peto R, Furberg C, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 1985;6:556-85.
8. Boersma E, Mass ACP, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996;348:771-5.
9. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:673-82.
10. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med*. 1993;329:1615-22.
11. Ohnam EM, Califf RM, Topol EJ, Candela R, Abbottsmith C, Ellis S, et al. Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction: the TAMI Study Group. *Circulation*. 1990;82:781-91.
12. Granger CB, White HD, Bates ER, Ohman EM, Califf RM. A pooled analysis of coronary arterial patency and left ventricular function after intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1994;74:1220-8.
13. Keeley EC, Cigarroa JE. Facilitated primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute ST segment elevation myocardial infarction: rationale for reuniting pharmacologic and mechanical revascularization strategies. *Cardiol Rev*. 2003;11:13-20.
14. SWIFT trial of delayed elective intervention v conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis?) Trial Study Group. *BMJ*. 1991;302:555-60.
15. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. The TIMI Study Group. *N Engl J Med*. 1989;320:618-27.
16. Barbash GI, Roth A, Hod H, Modan M, Miller HI, Rath S, et al. Randomized controlled trial of late in-hospital angiography and angioplasty versus conservative management after treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;66:538-45.
17. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:634-41.
18. Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al; GRACIA (Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda) Group. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1045-53.
19. Sánchez PL, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso J, et al, Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda (GRACIA). Resultados del estudio GRACIA 1 (comparación en el IAM entre revascularización en las 24 horas tras trombólisis y el tratamiento conservador) en la población anciana. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57 Supl 2:120.
20. Alonso JJ, Sánchez PL, Castro A, López J, Calvo I, Martínez L, et al. Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda (GRACIA). Resultados del estudio GRACIA 1 (comparación en el IAM entre revascularización en las 24 horas tras trombólisis y el tratamiento conservador) en la población diabética. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57 Supl 2:135.
21. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;344:1895-903.
22. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, Blasini R, Hadamitzky M, Mehilli J, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:915-21.
23. Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo F, et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1879-85.
24. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;346:957-66.
25. Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, Fearon WF, Rezaee M, Carter AJ, et al. Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty (TIGER-PA) pilot trial. *Circulation*. 2003;107:1497-501.
26. Van't Hof AWJ, Ernst N, DeBoer MJ, De Winter R, Boersma E, Bunt T, et al. Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the Ongoing Tirofiban in Myocardial Infarction Evaluation (On-TIME) trial. *Eur Heart J*. 2004;25:837-46.
27. Cutlip DE, Ricciardi MJ, Frederick SL, Fearon WF, Rezaee M, Carter AJ, et al. Effect of tirofiban before primary angioplasty on initial coronary flow and early ST-segment resolution in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003;92:977-80.
28. Zorman S, Zorman D, Noc M. Effects of abciximab pretreatment in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Am J Cardiol*. 2002;90:533-6.
29. Arntz HR, Schroder JF, Pels K, Schwimbeck P, Witzensbichler B, Schultheiss HP, et al. Prehospital versus periprocedural administration of abciximab in STEMI: early and late results from the randomised REOMOBILE-study [abstract]. *Eur Heart J*. 2003;24 Suppl:268.
30. Mesquita Gabriel H, Oliveira J, Canas da Silva P, Marques da Costa J, Correia da Cunha JA, França C, et al. Early administration of abciximab bolus in the emergency room improves microperfusion after primary percutaneous coronary intervention, as assessed by TIMI frame count: results of the ERAMI trial [abstract]. *Eur Heart J*. 2003;24 Suppl:543.
31. Topol EJ, Neumann FJ, Montalescot G. A preferred reperfusion strategy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1886-9.
32. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;292:362-6.
33. Liem A, Zijlstra F, Ottervanger JP, Hoorntje JC, Suryapranata H, De Boer MJ, et al. High dose heparin as pretreatment for primary angioplasty in acute myocardial infarction: the Heparin in Early Patency (HEAP) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35: 600-4.
34. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, Greenhouse SW, Fink C, Frey A, et al. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1954-62.

35. Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, Stebbins AL, Bode C, Betriu A, et al. Facilitation or early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction. Results from the SPEED (GUSTO 4 Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1489-96.
36. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J*. 2000;21:823-31.
37. Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Castro Beiras A, Goicolea J, Blanco J, Alonso J, et al. Primary optimal PCI versus facilitated intervention (Tenecteplase plus stenting) in patients with ST elevated acute myocardial infarction: the GRACIA 2 randomized trial [abstract]. *Circulation*. 2003;108 Suppl:2149.
38. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: result of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 investigators. *Circulation* 1999;99:2720-32.
39. Brener SJ, Zeymer U, Adgey AA, Vrobel TR, Ellis SG, Neuhaus KL, et al. Eptifibatide and low-dose tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: the integrilin and low-dose thrombolysis in acute myocardial infarction (INTRO AMI) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:377-86.
40. Giugliano RP, Roe MT, Harrington RA, Gibson CM, Zeymer U, Van de Werf F, et al. Combination reperfusion therapy with eptifibatide and reduced-dose tenecteplase for ST-elevation myocardial infarction: results of the integrilin and tenecteplase in acute myocardial infarction (INTEGRITI) phase II angiographic trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;16:1251-60.
41. Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K, Dotzer F, Dirschinger J, Schmitt C, et al. Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation (BRAVE) Study Investigators. Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:947-54.