



**Universidad de Valladolid**



Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias de la Salud  
Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología

**TESIS DOCTORAL**  
**COMPARACIÓN DE LA ANGIOPLASTIA PRIMARIA**  
**FRENTE A LA ANGIOPLASTIA POST-FIBRINOLISIS EN**  
**PACIENTES CON INFARTO AGUDO**  
**DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST.**  
**EL ENSAYO CLÍNICO GRACIA 4**

Presentada por D. Ricardo Sanz Ruiz para optar al grado de Doctor por la  
Universidad de Valladolid

Dirigida por:  
Profesor José Alberto San Román Calvar

Valladolid, junio de 2017



***A Daniel***

***A toda mi familia***



## AGRADECIMIENTOS

Desde el comienzo de mi formación como cardiólogo allá por el año 2001 he tenido el privilegio de participar en varias líneas de trabajo en el mundo de la investigación cardiovascular, que además han marcado mi desarrollo como cardiólogo desde el punto de vista clínico y científico. Una de ellas comenzó en mi primer año de residencia y culmina – por el momento – en este trabajo de investigación: el proyecto GRACIA. Tengo que agradecer muchas cosas a muchas personas que de una u otra forma me han acompañado durante esta larga aventura.

En primer lugar, quiero dar las gracias a los pacientes participantes en los estudios GRACIA 1, 2, 3 y 4, cuyo bienestar es el fin último de esta investigación y de mi trabajo diario.

Quiero dar las gracias a mi maestro y mentor el Profesor Francisco Fernández-Avilés, líder de los estudios GRACIA, porque de él partieron las ideas que subyacen a la filosofía global del proyecto. Además, por su confianza y apoyo incondicionales, por su dirección y estímulo constantes, por enseñarme cada día algo nuevo y por darme la oportunidad de ejercer la Medicina a su lado.

Al Profesor José Alberto San Román Calvar, por ayudarme a formarme como cardiólogo durante los 5 años que compartí con él, transmitiéndome su amor por nuestra especialidad y ayudándome a entenderla. También por enseñarme la metodología de la investigación clínica, por compartir conmigo su visión rigurosa y humana de la práctica clínica, y finalmente por dirigir y supervisar este trabajo.

Al Profesor José María Fernández Gómez, por enseñarme Medicina en mis tiempos de Facultad y tras ellos, y por ayudarme a concluir este trabajo de investigación con éxito.

Al Profesor Pedro Luis Sánchez Fernández, por transmitirme su forma de entender la investigación, la asistencia clínica y la docencia, por su ayuda en el desarrollo de este trabajo y por sus consejos en lo profesional y en lo personal.

Quiero dar las gracias a todos y cada uno de los profesionales de los Servicios de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, del

Texas Heart Institute de Houston y del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, sobre todo a los involucrados en algún momento en la apasionante historia del grupo GRACIA. También quiero dar las gracias a todas las personas que he conocido en estos servicios y que me brindaron su amistad. En especial a Enrique Gutiérrez, Ana Fernández-Baza, María Eugenia Fernández, Carolina Hernández y María Eugenia Vázquez, por estar ahí en los momentos buenos y en los malos. Mi agradecimiento especial para Carmen González Morante y Marta Hurtado Martín por su ayuda en la edición, preparación e impresión de este trabajo.

Gracias a Raúl, Marco, Tony y otros amigos que siempre me escuchan y me aconsejan, sin los cuales no habría superado las pruebas de la vida y no habría llegado hasta aquí.

Quiero dar las gracias a Pilar Jiménez Quevedo, por ofrecerme otro punto de vista de la Cardiología, por enseñarme la metodología científica y por darme lo más valioso de mi vida, Daniel.

Por supuesto quiero dar las gracias a mis padres Javier y Pilar y a mi hermano Alejandro, por el amor que siempre me han dado, por apoyarme y ayudarme a cumplir mis proyectos, y por hacerme entender la vida y amar la Medicina desde la bondad, la constancia y el esfuerzo diario.

Finalmente, quiero dar las gracias a mi hijo Daniel, por regalarme su creatividad y su alegría, y por recordarme todos los días la importancia de la imaginación y de la curiosidad. Y a Teresa, que comparte su vida con la suya y la mía, siempre con una sonrisa y con un amor y una comprensión incondicionales.

***The important thing is to not stop questioning***

***Curiosity has its own reason for existing***

Albert Einstein





## FUENTES DE FINANCIACIÓN

Parte de la investigación realizada para el desarrollo de este trabajo de investigación recibió financiación del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII, Madrid, España) a través de un contrato “post-formación sanitaria especializada” para el doctorando, desde el 1 de enero de 2007 hasta el 29 de enero de 2008 (expediente CM06/00240).

Los tres estudios del grupo GRACIA que se referencian en este trabajo de investigación y el que constituye el proyecto de la misma (GRACIA-4), fueron financiados por las siguientes entidades públicas:

- 1) GRACIA-1: Red Española de Investigación Cardiovascular del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Sanidad) y Sociedad Española de Cardiología.
- 2) GRACIA-2: Red Temática de Enfermedades Cardiovasculares (RECAVA) del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Sanidad) y Sociedad Española de Cardiología.
- 3) GRACIA-3: Red Temática de Enfermedades Cardiovasculares (RECAVA) del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación), Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) mediante un proyecto coordinado (PI040308) del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación) y Junta de Castilla y León.
- 4) GRACIA-4: Red Temática de Investigación Cardiovascular (RECAVA RD06/0014) del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación) y Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) mediante un proyecto coordinado (PI07/0821) del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación).



## GLOSARIO DE TÉRMINOS

ACC/AHA: Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón (“American College of Cardiology/American Heart Association”).

ARI: arteria responsable del infarto.

BARC: clasificación de sangrados del consorcio de investigación académico (“Bleeding Academic Research Consortium”).

BCRI: bloqueo completo de rama izquierda.

CABG: cirugía de derivación aortocoronaria con bypass (“Coronary Artery Bypass Graft”).

CPK-MB: fracción MB de la creatin-fosfoquinasa.

CRO: Organización de Investigación Clínica (“Clinical Research Organization”).

ECG: electrocardiograma.

ESC: Sociedad Europea de Cardiología (“European Society of Cardiology”).

FBL: fibrinólisis.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

GFT: grado de flujo TIMI (TIMI, del inglés “Thrombolysis In Myocardial Infarction”).

GPMT: grado de perfusión miocárdica TIMI (TIMI, del inglés “Thrombolysis In Myocardial Infarction”).

GRACIA: GRupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda.

HR: razón de riesgos (“Hazard Ratio”).

IAM: infarto agudo de miocardio.

IAMEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

IC: intervalo de confianza.

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

ICH: Consejo Internacional de Harmonización (“International Council for Harmonization”).

ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

ICPP: intervencionismo coronario percutáneo primario (“angioplastia primaria”).

ICPP-FBL: intervencionismo coronario percutáneo post-fibrinólisis (“angioplastia post-fibrinólisis”).

IPA: índice de perfusión angiográfica.

MACE: eventos adversos cardíacos mayores (“Major Adverse Cardiac Events”).

OR: razón de probabilidades (“Odds Ratio”).

PCM: primer contacto médico.

RIC: rango intercuartílico.

SEC: Sociedad Española de Cardiología.

SFA: stent fármacoactivo.

VI: ventrículo izquierdo.



## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS .....	5
FUENTES DE FINANCIACIÓN .....	9
GLOSARIO DE TÉRMINOS .....	11
RESUMEN.....	15
ABSTRACT .....	17
1. INTRODUCCIÓN.....	19
1.1 LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA Y EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO. IMPORTANCIA DEL PROBLEMA. ....	19
1.2 LA FILOSOFÍA DEL GRUPO GRACIA. ....	21
1.3 EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA REPERFUSIÓN DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST. ....	22
1.3.1 Fundamentos fisiopatológicos del IAMEST. ....	22
1.3.2 Estrategias de reperfusión en el IAMEST. ....	22
1.3.3 Contexto científico en la concepción del estudio GRACIA-1. ....	26
1.3.4 Contexto científico en la concepción del estudio GRACIA-2. ....	31
1.3.5 Contexto científico en la concepción del estudio GRACIA-3. ....	35
1.3.6 Contexto científico en la concepción del estudio GRACIA-4. ....	42
2. HIPÓTESIS .....	53
3. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS.....	55
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	57
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO. ....	57
4.2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO. ....	58
4.3. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO DEL ESTUDIO. ....	60
4.4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO Y DEFINICIONES. ....	62
4.5. TAMAÑO MUESTRAL Y ANÁLISIS ESTADÍSTICOS. ....	65
5. RESULTADOS .....	67
5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DE LAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO. ....	67
5.2. OBJETIVO PRIMARIO Y OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	75
6. DISCUSIÓN.....	85
6.1. RESULTADO PRINCIPAL. ....	85
6.2. COMPARACIONES DEL ESTUDIO GRACIA-4 CON OTROS ESTUDIOS SIMILARES. ....	86
6.3. INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO TRAS FIBRINOLISIS EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST.....	88
6.4. INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO PRECOZ Y RUTINARIO TRAS FIBRINOLISIS EN COMPARACIÓN CON EL INTERVENCIONISMO PRIMARIO.....	90
7. LIMITACIONES .....	93
8. CONCLUSIONES.....	95
9. REFERENCIAS .....	97
10. ANEXO. Autorización del Director de Tesis .....	107



## RESUMEN

### ANTECEDENTES

El intervencionismo coronario percutáneo (ICP) primario (ICPP) es la estrategia de reperfusión preferida en los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) siempre y cuando se realice en los 120 minutos posteriores al primer contacto médico y por parte de un equipo con experiencia. Debido a los retrasos que conlleva el traslado de los pacientes con IAMEST, se desconoce si el ICPP es clínicamente superior a la fibrinólisis inmediata seguida de un ICP programado (ICP post-fibrinólisis o ICPP-FBL). El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia clínica de ambas estrategias.

### MÉTODOS

Se aleatorizó a pacientes con IAMEST atendidos en las primeras 12 horas después del inicio de los síntomas a someterse a: (1) ICPP o bien a (2) fibrinólisis inmediata seguida de ICP (ICPP-FBL), de rescate si la fibrinólisis era fallida o programada (coronariografía e ICP en las 3-12 horas siguientes a la fibrinólisis) si era exitosa. El objetivo primario fue combinado y compuesto por mortalidad por cualquier causa, reinfarto, nueva revascularización coronaria, rehospitalización por causas cardíacas y hemorragia grave a los 12 meses. Los objetivos secundarios incluyeron todos los componentes del criterio primario a los 30 días y a los 12 meses.

### RESULTADOS

El ensayo se interrumpió de forma prematura debido al lento ritmo de reclutamiento tras haber incluido a 355 pacientes (177 asignados a ICPP-FBL y 178 a ICPP). Ambos grupos fueron similares en cuanto a sus características basales. El objetivo primario se alcanzó en 25 pacientes (14,9%) en el grupo de ICPP-FBL y en 26 pacientes (15,0%) en el de ICPP (odds ratio [OR] 0,99; intervalo de confianza [IC] al 95% 0,55-1,79;  $p=0.96$ ). Del mismo modo, no se hallaron reducciones significativas en cuanto a mortalidad por cualquier causa (4,2% frente a 4,6%;  $p=0,84$ ), reinfarto (3,0% frente a 4,7%;  $p=0,43$ ), nueva

revascularización coronaria (4,3% frente a 5,3%;  $p=0,65$ ), rehospitalización (9,8% frente a 8,3%;  $p=0,64$ ) o hemorragia grave (1,2% frente a 0%;  $p=0,24$ ).

## CONCLUSIONES

En pacientes con IAMEST de menos de 12 horas de evolución desde el inicio de los síntomas, el ICPP realizado dentro de los tiempos recomendados no fue clínicamente superior a la fibrinólisis seguida de ICP precoz programado (rutinario o de rescate). Por tanto, el ICPP-FBL representa una estrategia válida para sistemas sanitarios que carezcan de redes cualificadas de atención al infarto o en casos en que se esperen retrasos superiores a los establecidos por las Guías de Actuación.



## ABSTRACT

### BACKGROUND

Primary percutaneous coronary intervention (PCI) is the preferred reperfusion strategy in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (STEMI) when performed expeditiously (i.e., within 120 minutes of the first medical contact) by an experienced team. Owing to the inherent delays in the transfer of STEMI patients, it is uncertain whether primary PCI is clinically superior to immediate fibrinolysis combined with timely PCI (post-lysis PCI). Our aim was to compare the clinical efficacy of both approaches.

### METHODS

STEMI patients who presented within 12 hours after symptom onset were randomized to undergo either (1) primary PCI or (2) immediate fibrinolysis followed by rescue PCI (if needed) or adjunctive coronary angiography and PCI within 3-12 hours after successful fibrinolysis. The primary endpoint was a composite of all-cause mortality, reinfarction, new coronary revascularization, rehospitalization for cardiac reasons and severe hemorrhage at 12 months. Secondary endpoints included all components of the primary endpoint at 30 days and 12 months.

### RESULTS

The trial was prematurely stopped owing to slow recruitment after enrolling 355 patients (177 allocated to post-fibrinolysis PCI and 178 to primary PCI). Both groups were well balanced in baseline characteristics. The primary endpoint was reached in 25 patients (14.9%) in the post-fibrinolysis PCI group and in 26 patients (15.0%) in the primary PCI group (odds ratio [OR] 0.99; 95% confidence interval [CI] 0.55-1.79;  $p=0.96$ ). Similarly, no significant reductions were found in all-cause mortality (4.2% vs 4.6%,  $p=0.84$ ), reinfarction (3.0% vs 4.7%,  $p=0.43$ ), new coronary revascularization (4.3% vs 5.3%,  $p=0.65$ ), rehospitalization (9.8% vs 8.3%,  $p=0.64$ ) or severe hemorrhage (1.2% vs 0%,  $p=0.24$ ).

## CONCLUSIONS

Expeditious primary PCI in patients with STEMI within 12 hours after symptom onset was not clinically superior to fibrinolysis followed by timely PCI (routine or rescue). Therefore, post-fibrinolysis PCI is a valid strategy in healthcare systems with no qualified STEMI networks or in cases with expected delays above guideline-mandated times.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA Y EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO. IMPORTANCIA DEL PROBLEMA.

Desde el principio del siglo XXI, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte y de discapacidad en el mundo, siendo las responsables de 17.3 millones de muertes en 2008, de 19.4 millones en 2015 y se pronostican 23.6 millones para 2030. De ellas, la más importante por su frecuencia es la cardiopatía isquémica, la cual causa el 15.6% de todas las muertes.<sup>1</sup>

La cardiopatía isquémica incluye un amplio espectro patológico que abarca desde la isquemia silente hasta el infarto agudo de miocardio (IAM) y la muerte súbita. Los cuatro estudios del grupo GRACIA (“GRupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda”) hacen referencia a la presentación de mayor importancia socio-sanitaria: el IAM o síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (IAMEST).

El IAMEST es una causa frecuente e importante de morbilidad y mortalidad en las sociedades desarrolladas y origina importantísimos costes al sistema sanitario. Los avances en los tratamientos farmacológicos y en las estrategias de reperfusión han hecho que su mortalidad global (pre e intra-hospitalaria) a los 28 días se reduzca desde unas tasas de alrededor del 50% en los años 80 a cifras alrededor del 30% en 2009, en poblaciones europeas entre 65 y 75 años.<sup>2</sup> Se ha demostrado que la adopción y la accesibilidad a las estrategias de reperfusión basadas en la evidencia reduce aún más la mortalidad a los 30 días, desde un 15% a un 8.6%, y la mortalidad al año del 21% al 13.3%.<sup>3</sup> Sin embargo, estas estrategias no son utilizadas en un gran número de pacientes (entre un 7% y un 63% en Europa dependiendo de los países),<sup>4</sup> de manera que las tasas de mortalidad intra-hospitalaria del IAMEST en Europa se encuentran entre el 6% y el 14%.<sup>5</sup> A los 6 meses la tasa de mortalidad del IAMEST en Europa es del 12%, pero en poblaciones de alto riesgo llega al 19%.<sup>6</sup> Por otro lado su incidencia en

Europa es de 44-142 casos/100.000 habitantes/año. Es decir, unos 800 pacientes sufren un IAMEST por cada millón de habitantes al año. Sólo en el año 2008 murieron 1.92 millones de europeos a consecuencia del IAMEST.<sup>4</sup>

En cuanto a la repercusión económica sobre los sistemas de salud pública europeos, las enfermedades cardiovasculares tienen un coste de 192 billones de euros al año, el 57% por cuidados de salud, el 21% por pérdida de productividad y el 22% por gastos indirectos.<sup>1</sup> Una parte importante de ese gasto se destina al tratamiento y a la recuperación del IAMEST. Además, los cada vez más frecuentes supervivientes al IAMEST desarrollan con frecuencia el síndrome de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Este síndrome muestra una mortalidad del 20% a los 3-6 meses del diagnóstico, absorbe el 54% de los presupuestos en sanidad en Europa (unos 200.000 millones de euros al año), y que supone un 24% de la pérdida total de productividad de la población.<sup>7</sup>

En las últimas décadas se han producido avances importantes en los campos de prevención primaria, diagnóstico y tratamiento del IAMEST. Quizá entre los campos más relevantes se podrían destacar los siguientes: la importancia de conseguir un diagnóstico no invasivo de la placa vulnerable, la placa culpable y la estenosis coronaria; la utilización de estrategias de tratamiento médico e invasivo que estabilicen y consigan la regresión de la placa aterosclerótica; la optimización y la extensión de las estrategias de reperfusión mecánica o farmacológica; el desarrollo de terapias que promuevan la angiogénesis en los tejidos isquémicos o la regeneración miocárdica del tejido infartado; la protección del lecho distal y la prevención de la reestenosis coronaria tras la revascularización percutánea. De estos avances, los relacionados con las estrategias de reperfusión en la fase aguda del infarto suponen el punto de partida de este trabajo de investigación.

## 1.2 LA FILOSOFÍA DEL GRUPO GRACIA.

En el año 1999, y bajo la dirección científica del Profesor Fernández-Avilés, se creó el GRupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda (GRACIA). La motivación científica y asistencial de este grupo fue el estudio de las diferentes estrategias de reperfusión y revascularización en el IAMEST: la fibrinólisis (FBL), el intervencionismo coronario percutáneo (ICP) primario (ICPP) y el intervencionismo coronario percutáneo post-fibrinólisis (ICPP-FBL). El objetivo final que trasciende a todos los estudios fue la optimización y la universalización de estas estrategias terapéuticas para finalmente reducir la morbimortalidad y mejorar el pronóstico de los pacientes que sufren un IAMEST, teniendo en cuenta las peculiaridades geográficas, logísticas y de organización asistencial de los diferentes tipos de hospitales que los reciben.

Sin embargo, desde el año 2000 se han publicado numerosos estudios sobre las estrategias de reperfusión del infarto, y se han modificado las Guías de Actuación del IAMEST en varias ocasiones. Este trabajo de investigación presenta los resultados principales del ensayo clínico GRACIA-4, que se fundamenta en los resultados de los tres estudios previos,<sup>8-10</sup> englobando una población total de 1.503 pacientes con IAMEST. Por ello en esta introducción haremos un resumen de la evolución de la evidencia científica en este campo para situar cada uno de los estudios del grupo de forma precisa en su contexto histórico y para comprender mejor el diseño, desarrollo y resultados del GRACIA-4.

## 1.3 EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA REPERFUSIÓN DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST.

### 1.3.1 Fundamentos fisiopatológicos del IAMEST.

Los estudios angiográficos y de anatomía patológica han contribuido de una forma crucial a nuestra comprensión de la patogénesis de los síndromes coronarios agudos en general y del IAMEST en particular. Las placas ateroscleróticas vulnerables que se forman en las arterias coronarias, caracterizadas por una cápsula fibrosa fina, por un núcleo rico en lípidos y por estar infiltradas por leucocitos, se ulceran, fisuran o rompen por diferentes factores.<sup>11</sup> La exposición del colágeno subendotelial conduce a la activación y adhesión de las plaquetas. Posteriormente se inicia la cascada de la coagulación por el factor tisular subendotelial y por sustancias vasoactivas segregadas por las plaquetas activadas. Estos procesos provocan agregación plaquetaria, generación de trombina, depósito de fibrina y finalmente trombosis de la arteria coronaria epicárdica. En el caso del IAMEST, la trombosis del vaso es oclusiva y produce una necrosis miocárdica transmural.<sup>12</sup> Los tratamientos de reperfusión, tanto farmacológicos como intervencionistas, son primordiales para restaurar el flujo anterógrado en la arteria responsable del infarto (ARI) y por lo tanto para contrarrestar la propagación de la necrosis.<sup>13</sup> Para proteger el miocardio y para reducir la morbilidad y la mortalidad la reperfusión debe ser rápida, completa y sostenida.

### 1.3.2 Estrategias de reperfusión en el IAMEST.

La era de la reperfusión en el IAMEST se inició en 1979 con la demostración por Rentrop de que una arteria coronaria ocluida de forma aguda podía ser recanalizada con la combinación de fármacos (estreptoquinasa intracoronaria) e intervenciones mecánicas (avance de una guía de angioplastia).<sup>14</sup> Tras ello varios ensayos clínicos demostraron la eficacia y el beneficio en supervivencia

de la estreptoquinasa intravenosa, y la FBL se convirtió en el tratamiento de reperusión de elección en el IAMEST durante las décadas de los 80 y los 90.<sup>15-</sup><sup>17</sup> Durante ese mismo periodo, Hartzler y otros demostraron que la reperusión mecánica con balón también era una estrategia eficaz.<sup>18-20</sup> Aunque pronto fue evidente que el ICPP mostraba ciertas ventajas sobre la FBL en tanto en cuanto conseguía mejores tasas de repermeabilización de la ARI y evitaba la mortalidad por hemorragia intracraneal, el ICPP no existió como una estrategia de reperusión competitiva hasta los 90, tras la publicación del estudio PAMI<sup>21</sup> y de los trabajos de Zwolle.<sup>22</sup> En ellos se comparó el ICP con balón frente al tratamiento con FBL de primera y segunda generación, demostrándose menores tasas de mortalidad, reinfarto y reingresos con ICPP, beneficios que se mantuvieron a los 2 años de seguimiento en el estudio PAMI y a los 5 años en los trabajos de Zwolle.

Posteriormente y tradicionalmente, las estrategias de reperusión farmacológicas y mecánicas (“basadas en catéter”) se consideraron diferentes y mutuamente excluyentes. Sin embargo, cada una tiene sus ventajas y sus inconvenientes. La FBL es ampliamente disponible y puede administrarse rápidamente en los servicios de Urgencias. Sin embargo, aún con los agentes fibrinolíticos más potentes, la normalización del flujo epicárdico (grado de flujo TIMI [GFT] 3) a los 90 minutos se consigue únicamente en el 50-60% de los pacientes.<sup>23-25</sup> Su principal complicación, la hemorragia intracraneal, aparece en un 1% de los pacientes tratados con FBL y es mortal en el 60% de los casos.<sup>26</sup>

En contraposición, el ICPP consigue unas tasas de GFT 3 de más del 70%, y unas tasas de GFT 2-3 en aproximadamente el 90% de los pacientes, sin los riesgos hemorrágicos de la FBL.<sup>21,22,27</sup> Sin embargo, las instalaciones y el personal necesarios para realizar ICPP están presentes en una minoría de hospitales. E incluso en los centros equipados para realizar ICPP, el tiempo necesario para trasladar a los pacientes a las salas de hemodinámica resulta en una media de retraso de 2 horas en el tiempo desde el primer contacto médico (PCM) hasta el primer inflado del balón de angioplastia.<sup>28</sup> Todo ello a pesar de que se sabe desde finales del siglo pasado que el ICPP realizado en los primeros

90-120 minutos desde el PCM se asocia a mayores tasas de supervivencia comparado con el ICPP realizado más allá de los 120 minutos.<sup>29,30</sup>

El ICPP no sólo restaura rápidamente el flujo anterógrado, sino que resuelve la estenosis coronaria subyacente. Casi el 90% de los pacientes con la ARI permeable a los 90 minutos de ser tratados con FBL tienen una estenosis residual mayor del 50%.<sup>31</sup> Por lo tanto, la reparación mediante angioplastia de las estenosis hemodinámicamente significativas es capaz de reducir el riesgo de isquemia recurrente y reinfarcto, sobre todo si se repara la arteria coronaria con el implante de un stent. Además, el ICPP como estrategia de reperfusión tiene otras ventajas. Identifica pacientes que se benefician de la cirugía de revascularización coronaria (4% de los IAMEST) y pacientes que son tratados médicamente sin revascularización (6% de los IAMEST). Estos últimos incluyen los errores diagnósticos (evitando los riesgos hemorrágicos de la FBL), la ausencia de estenosis significativas (resolución de espasmos o trombos), la dificultad para identificar la ARI y los pacientes no revascularizables por anatomía desfavorable o ARI de pequeño diámetro.

El ICP puede entenderse y definirse de diferentes maneras en el contexto del IAMEST:

a) ICP primario (ICPP), directo o emergente: se refiere a la revascularización coronaria percutánea aplicada como la estrategia inicial de reperfusión en las primeras 12 horas del inicio de los síntomas, sin la utilización previa de ningún fármaco con capacidad de disolver el trombo.

b) ICP de rescate: sólo se aplica a los pacientes que han sido tratados con FBL y en los que no se ha conseguido la reperfusión de la ARI en los 90 minutos siguientes a su administración. Estos pacientes se someten de forma rutinaria a un cateterismo cardíaco urgente para reparar la ARI de forma mecánica.

c) ICP postFBL (ICPP-FBL): se ha denominado también más recientemente



“reperusión fármaco-invasiva” o “fármaco-mecánica”, ya que consiste en la revascularización mecánica (ICP) rutinaria y programada tras la administración de un tratamiento farmacológico encaminado a conseguir la apertura de la ARI, que en la mayoría de los casos es un fármaco fibrinolítico. La finalidad de esta estrategia combinada es paliar los retrasos inherentes al ICPP (reestablecer el GFT 3 cuanto antes para reducir el tamaño del infarto) y mejorar los resultados del tratamiento mecánico definitivo de la ARI al reducir la carga trombótica de la lesión. A su vez, se clasifica en “inmediato” o “pronóstico” (ICP en las 2 primeras horas tras la FBL, para evitar la reoclusión de la ARI), “precoz” (2-24 horas tras la FBL) y “diferido” o “electivo” (más de 24 horas tras la FBL). Como veremos más adelante, hace años se introdujo un término equívoco, el de “ICP facilitado” o “angioplastia facilitada”. Este concepto hacía referencia a la revascularización mecánica, sistemática, planeada y rutinaria, en las primeras 12 horas después de la administración de cualquier agente farmacológico destinado a conseguir la apertura de la ARI (heparinas, inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa, fibrinolíticos y sus combinaciones). Sin embargo, su utilización con diferentes grupos de fármacos y su diferente modo de aplicación según los grupos han hecho que caiga en desuso.

Los avances en el campo de la reperusión mecánica fueron enormes en la última década del siglo XX y en la primera del XXI: mayor experiencia de los operadores, mejoras en la calidad de la imagen de los equipos de RX, en las guías y balones de angioplastia, la introducción de los stents (convencionales y fármacoactivos) y mejoras en los tratamientos antiagregantes y anticoagulantes.<sup>32,33</sup> Por ello los resultados del ICP en el IAMEST han sido cada vez mejores y finalmente la estrategia de ICPP se ha impuesto sobre la FBL, siempre y cuando se lleve a cabo por operadores experimentados y en las ventanas de tiempo recomendadas. Por el contrario, los avances en el campo de la reperusión farmacológica han sido mucho menores. La combinación de FBL a mitad de dosis con inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa redujo los eventos isquémicos, pero a base de aumentar las hemorragias mayores, por lo que no hubo ningún beneficio clínico neto, por ejemplo en estudios como GUSTO V y ASSENT-3.<sup>34,35</sup> Parecía por lo tanto que los resultados de la reperusión con FBL

habían alcanzado un *plateau* y que estrategias más agresivas provocaban riesgos inaceptables de complicaciones hemorrágicas.

### 1.3.3 Contexto científico en la concepción del estudio GRACIA-1.

A finales de los años 90 ya se habían publicado dos metanálisis que comparaban el tratamiento FBL con el ICPP, mostrando una menor incidencia de reinfarto y de isquemia recurrente con el ICPP.<sup>36,37</sup> En el estudio GUSTO-IIb, las diferencias en reinfarto no se hicieron evidentes hasta el 5º día post-infarto, corroborando que los beneficios del ICPP iban más allá de la restauración inicial del GFT 3.<sup>27</sup>

En el escenario de la reperfusión fármaco-invasiva, en los años 80 se publicaron tres estudios con ICP inmediato y precoz tras la administración de activador tisular del plasminógeno (alteplasa), que demostraron la ausencia de beneficio con la angioplastia, un aumento de las complicaciones hemorrágicas y una tendencia a una mayor mortalidad.<sup>38-40</sup> Sin embargo, estos estudios se realizaron antes de la aparición de los stents, las tienopiridinas y los inhibidores de los receptores IIb/IIIa. Sus resultados se explicarían posteriormente al constatar que los pacientes con IAMEST tratados con FBL desarrollan niveles elevados de activación y agregación plaquetaria,<sup>41,42</sup> y están predispuestos a tener complicaciones trombóticas durante el ICP. Los inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa parecían contrarrestar este estado pro-trombótico.<sup>41</sup>

Aún en el escenario del ICP con balón, dos estudios de 1999 demostraron que en el caso del IAMEST con shock cardiogénico, los resultados en cuanto a mortalidad eran mejores con ICPP que con FBL.<sup>43,44</sup>

El primer estudio que se realizó tras la llegada de los stents coronarios, el stent-PAMI, data de 1999. En él se demostró que el implante de stents reducía la reestenosis y la necesidad de nuevas revascularizaciones, comparado con la angioplastia simple con balón, con frecuencia abocada al fallo de la repermeabilización coronaria por dicha reestenosis y por la reoclusión aguda del

vaso.<sup>32</sup> Estos resultados eran mejores si se utilizaban tienopiridinas o inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa.<sup>33,45</sup>

Con todas estas evidencias sobre la mesa, al inicio de la primera década del siglo XXI, las Guías de Actuación de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) y del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) promulgaban las siguientes recomendaciones en el tratamiento del IAMEST.

**1.3.3.1.-** Recomendaciones de la SEC:<sup>46</sup> se reconocía el beneficio del ICPP sobre la FBL, siempre que se realizara en centros con experiencia. Sin embargo, textualmente indicaba que “en el momento presente no son equivalentes en cuanto a disponibilidad y costes, y menos desde la perspectiva prehospitalaria”, por lo que se referían mayoritariamente a la FBL (realizada con estreptoquinasa, alteplasa, reteplasa y uroquinasa).

El tratamiento FBL se debía aplicar a todo paciente con síntomas de más de 30 minutos de duración, elevación del segmento ST y menos de 12 horas de evolución de los síntomas, en ausencia de contraindicaciones absolutas y relativas para dicho tratamiento (clase I) (figura 1). El ICPP se reservaba para pacientes con IAM con elevación del segmento ST y menos de 12 horas de evolución de los síntomas, que ingresaran en un hospital con instalaciones y probada experiencia en angioplastia, y especialmente en infartos extensos, con inestabilidad hemodinámica o contraindicación para el tratamiento FBL (clase I). También se recomendaba el ICPP con la misma clase I en pacientes en shock cardiogénico, menores de 75 años y dentro de las 6 primeras horas de la instauración del shock.

Recomendaciones para la utilización de trombolíticos fuera de la unidad coronaria		
Clase	Indicación	Lugar
I	Dolor torácico indicativo de isquémico de más de 30 min de duración que no cede con NTG, con ascenso del segmento ST y menos de 6 h de evolución de los síntomas. En ausencia de contraindicaciones absolutas y relativas en los que se espera una demora en el ingreso en dichas unidades superior a 30 min	Intrahospitalario. Fuera de la UCIC, por ejemplo, en el AUH
IIa	Dolor torácico indicativo de isquémico de más de 30 min de duración que no cede con NTG, con ascenso del segmento ST en las <i>dos primeras horas</i> de evolución de los síntomas. En ausencia de contraindicaciones absolutas y relativas en los que se espera una demora hasta el tratamiento en dichas unidades superior a 30 min. Por personal entrenado, previo acuerdo con el centro receptor	Medio extrahospitalario
IIa	Dolor torácico indicativo de isquémico de más de 30 min de duración que no cede con NTG, con ascenso del segmento ST y menos de <i>seis horas</i> de evolución de los síntomas. En ausencia de contraindicaciones absolutas y relativas en los que se espera una demora hasta el tratamiento en la UCIC (incluido el tiempo puerta-aguja) superior a <i>60 min</i> . Por personal entrenado, previo acuerdo con el centro receptor	Medio extrahospitalario
IIb	Dolor torácico indicativo de isquémico de más de 30 min de duración que no cede con NTG, con ascenso del segmento ST y menos de 6 h de evolución de los síntomas. En presencia de contraindicaciones relativas	Medio extrahospitalario
III	Dolor torácico indicativo de isquémico de más de 30 min de duración que no cede con NTG, con ascenso del segmento ST. Entre 6 y 12 h de evolución de los síntomas. En ausencia de contraindicaciones absolutas y relativas en los que se espera una demora inferior a 60 min	Medio extrahospitalario
III	Ausencia de entrenamiento o acuerdo previo de indicaciones con centro receptor	Medio extrahospitalario

AUH: área de urgencias hospitalaria; NTG: nitroglicerina; UCIC: unidad coronaria.

Figura 1. Recomendaciones del tratamiento FBL en las Guías de IAMEST de la SEC (1999).

Estas Guías añadían que “resulta evidente que en España es imposible el tratamiento con angioplastia primaria a todos los pacientes con IAM, con los medios actualmente existentes en nuestro país. La universalización de la técnica consumiría una parte nada despreciable del presupuesto sanitario del país, por lo que en estos momentos no es una opción estratégica válida ni siquiera a medio plazo” y que “no existen datos suficientes que permitan establecer recomendaciones sólidas sobre la angioplastia de rescate”. Es interesante darse cuenta de que en estas Guías no había cabida para el ICP posterior a la FBL.

**1.3.3.2.- Recomendaciones del ACC/AHA:**<sup>47</sup> publicadas en 1999 como actualización de las de 1996. Recomendaban la FBL como tratamiento de elección (clase I), específicamente en pacientes con elevación del segmento ST, menos de 12 horas desde el inicio de los síntomas y menores de 75 años, y también en pacientes con bloqueo completo de rama y clínica compatible.

El ICPP (figura 2) se reservaba como una alternativa a la FBL en pacientes con IAM con elevación del ST o con bloqueo completo de rama izquierda (BCRI) de nueva aparición que pudieran ser sometidos a angioplastia

en las primeras 12 horas de evolución (o después de 12 horas si la sintomatología persistía), y siempre y cuando el tiempo puerta-balón fuera menor de 90±30 minutos y lo realizaran operadores con más de 75 angioplastias al año, y en hospitales con más de 200 angioplastias al año y cirugía cardíaca (clase I). También otorgaban una clase I a los casos de IAMEST que desarrollaran shock cardiogénico en las primeras 36 horas, en menores de 75 años y siempre y cuando el ICP pudiera realizarse en las primeras 18 horas desde la instauración del shock.

El ICP con balón estaba proscrito en las 24 horas siguientes a la administración de FBL o en pacientes que quedaban asintomáticos tras ella (ambas situaciones con clase III). El ICP de rescate tenía una clase IIa en pacientes que desarrollaban shock cardiogénico o inestabilidad hemodinámica tras la FBL, y una clase IIb en pacientes con infartos anteriores o extensos tratados con FBL en los que se “sospechara que la ARI no se había repermeabilizado”.

**Primary Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA)**

JACC page no.	CIRC page no.	Original Recommendation (1996)	Revised Recommendation (1999)
1348-49	2345	<p><b>Primary PTCA</b></p> <p><i>Class I</i></p> <p>1. As an alternative to thrombolytic therapy only if performed in a <i>timely fashion by individuals skilled in the procedure*</i> and <i>supported by experienced personnel in high-volume centers.†</i></p> <p>*Individuals who perform &gt;75 PTCA procedures per year. †Centers that perform &gt;200 PTCA procedures per year.</p>	<p><b>Primary PTCA</b></p> <p><i>Class I</i></p> <p>1. As an alternative to thrombolytic therapy in patients with AMI and ST-segment elevation or new or presumed new left BBB (LBBB) who can undergo angioplasty of the infarct-related artery within 12 hours of onset of symptoms or beyond 12 hours if ischemic symptoms persist, if performed in a <i>timely fashion* by persons skilled in the procedure† and supported by experienced personnel in an appropriate laboratory environment.‡</i></p> <p>*Performance standard: balloon inflation within 90 (±30) minutes of admission. †Individuals who perform &gt;75 PTCA procedures per year. ‡Centers that perform &gt;200 PTCA procedures per year and have cardiac surgical capability.</p> <p>2. In patients who are within 36 hours of an acute ST-elevation/Q-wave or new LBBB MI who develop cardiogenic shock, are &lt;75 years old, and in whom revascularization can be performed within 18 hours of onset of shock.</p>

<p><i>Class Ia</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. As a reperfusion strategy in patients who are candidates for reperfusion but who have a <i>risk of bleeding</i> contraindication to thrombolytic therapy.</li> <li>2. Patients in cardiogenic shock.</li> </ol> <p><i>Class Ib</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. As a reperfusion strategy in patients who fail to qualify for thrombolytic therapy for reasons other than a risk of bleeding contraindication.</li> </ol> <p><i>Class III</i></p> <p>None.</p>	<p><i>Class Ia</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. As a reperfusion strategy in candidates for reperfusion who have a contraindication to thrombolytic therapy.</li> </ol> <p><i>Class Ib</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. In patients with AMI who do not present with ST elevation but who have reduced (less than TIMI grade 2) flow of the infarct-related artery and when angioplasty can be performed within 12 hours of onset of symptoms.</li> </ol> <p><i>Class III</i></p> <p>This category applies to patients with AMI who</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Undergo elective angioplasty of a non-infarct-related artery at the time of AMI</li> <li>2. Are beyond 12 hours after onset of symptoms and have no evidence of myocardial ischemia</li> <li>3. Have received fibrinolytic therapy and have no symptoms of myocardial ischemia</li> <li>4. Are eligible for thrombolysis and are undergoing primary angioplasty performed by a low-volume operator in a laboratory without surgical capability</li> </ol>
--	---

\* Time of symptom onset is defined as beginning of continuous persistent discomfort that brought the patient to the hospital.

† Repeat ECGs recommended during medical observation in clinical settings when initial ECG is nondiagnostic of ST elevation.

Figura 2. Recomendaciones del ICPP en las Guías de IAMEST del ACC/AHA (1999).

El ensayo clínico GRACIA-1 se diseñó tras un primer estudio piloto de seguridad<sup>48</sup> para demostrar la factibilidad y la seguridad del ICPP-FBL en la era de los stents y los nuevos antiagregantes plaquetarios (clopidogrel),<sup>8</sup> con la hipótesis de que el ICP tras la FBL mejoraría los resultados de la reperfusión evitando las reoclusiones coronarias (20-28% de las ocasiones) y consiguiendo una reparación permanente con GFT 3 en la ARI.

En el estudio GRACIA-1, publicado en 2004, un total de 500 pacientes con IAMEST fueron aleatorizados a dos estrategias postFBL con reteplasa: a) tratamiento invasivo precoz con revascularización adecuada mediante stent o cirugía en las primeras 24 horas tras la FBL (248 pacientes), o b) tratamiento conservador guiado por la presencia de isquemia espontánea o provocada en pruebas de estrés (252 pacientes). El objetivo primario fue la incidencia del episodio combinado compuesto por muerte, infarto de miocardio o necesidad de revascularización a los 12 meses. La revascularización de los pacientes asignados a la rama conservadora durante la estancia hospitalaria no fue considerada evento (51 pacientes la precisaron antes del alta, el 20%). En la rama intervencionista se decidieron los siguientes tratamientos tras la coronariografía: implante de stent en la ARI en el 79% de los casos, cirugía en

el 3% y tratamiento médico en el 16% (por estenosis no significativas o por anatomía desfavorable). Siguiendo el protocolo, se utilizó abciximab en el 27% de estos pacientes. La incidencia del objetivo primario a 30 días (grupo conservador 6% frente a grupo intervencionista 4.8%,  $p=0.55$ ) y la de complicaciones hemorrágicas (1.6% frente al 1.6%,  $p=NS$ ) fueron similares en ambos grupos, pero la estancia hospitalaria fue significativamente menor en el grupo invasivo ( $7.6 \pm 6.4$  frente a  $11.2 \pm 6.8$  días,  $p=0.0001$ ). Al año hubo una reducción del 64% en la incidencia del objetivo primario en el grupo invasivo (9% frente al 21%; RR 0.44; IC 95%, 0.28-0.70,  $p=0.0008$ ). La necesidad de revascularización tras el alta (4% frente al 30%,  $p=0,0005$ ) y las rehospitalizaciones por isquemia coronaria (15% frente a 25%,  $p=0,006$ ) fueron significativamente menores en el grupo invasivo. La incidencia de muerte o reinfarto fue del 7% en el grupo invasivo y del 12% en el grupo conservador (RR 0.59; IC 95%, 0.33-1.05,  $p=0.07$ ). En función de estos datos, se concluyó que en los pacientes con IAMEST la coronariografía precoz postFBL seguida de la intervención apropiada (implante de stent o cirugía) era una estrategia segura, que reducía la estancia hospitalaria, el número de revascularizaciones durante el ingreso y la incidencia de eventos cardíacos a los 12 meses. Las implicaciones clínicas de este estudio fueron muy importantes, ya que por primera vez se sugirió una alternativa segura y eficaz para aquellos pacientes que no se pudieran revascularizar con ICCP: la FBL seguida de un cateterismo cardíaco con coronariografía y revascularización adecuada en las 24 horas siguientes.

#### 1.3.4 Contexto científico en la concepción del estudio GRACIA-2.

En el año 2003 se publicaron 3 metanálisis que comparaban la FBL con el ICCP con balón,<sup>49-51</sup> y que ampliaban los resultados del previo de Weaver.<sup>36</sup> el ICCP se asociaba a menores tasas de muerte, reinfarto, isquemia recurrente e ictus, y a menores tasas del evento combinado formado por muerte, reinfarto e ictus. Estos beneficios se mantuvieron a largo plazo y fueron independientes del tipo de FBL utilizado (estreptoquinasa o fibrino-específicos) y del tipo de hospital de ingreso (con o sin capacidad para ICCP). La tasa de hemorragias intracraneales



fue menor con ICPP, pero el riesgo de hemorragias mayores fue mayor con ICPP, básicamente relacionadas con el punto de punción.<sup>49-51</sup> Los beneficios respecto a la mortalidad fueron evidentes (21 vidas salvadas por cada 1000 pacientes tratados), y se mantuvieron en todos los subgrupos analizados (ancianos, mujeres, diabéticos, infarto anterior frente a no anterior, infarto previo y bajo/alto riesgo).

Cinco estudios realizados en hospitales sin capacidad de ICPP compararon la FBL inmediata frente al traslado a centros con ICPP, entre ellos estudios importantes como DANAMI 2 y PRAGUE 2.<sup>52,53</sup> En ellos el traslado para ICPP mostró menor mortalidad y menores tasas de reinfarto y eventos adversos cardíacos mayores (MACE). Posteriormente un metanálisis de estos estudios mostró una tendencia a menor mortalidad y menores tasas del objetivo combinado compuesto por muerte, reinfarto e ictus con la segunda estrategia.<sup>49</sup> Es de reseñar que los tiempos de traslado en todos estos estudios fueron muy reducidos ya que se llevaron a cabo en países europeos con infraestructuras muy desarrolladas, y con unos retrasos entre la aleatorización y el ICPP de aproximadamente 90-105 minutos. Dos años más tarde, en 2005, se comprobaría por primera vez que en los Estados Unidos el tiempo puerta-balón era de 180 minutos. Sólo en el 4.2% de los pacientes se hacía la primera dilatación con balón en menos de 90 minutos desde el PCM.<sup>54</sup> En este sentido se conocía también a principios de la década pasada que un tiempo puerta-balón mayor de 120 minutos se asociaba con un aumento de la mortalidad del 41-62%.<sup>55-57</sup>

Fue en esta época, con un uso cada vez más generalizado de los stents tras observarse menores tasas de necesidad de nueva revascularización y reestenosis que con el balón,<sup>33</sup> en la que surgió el concepto del ICP facilitado o “angioplastia facilitada”.<sup>58</sup> Como hemos explicado previamente, nació con la filosofía de administrar agentes farmacológicos (FBL y/o inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa) antes del ICP para conseguir la reperusión más precozmente y lograr salvar miocardio durante el retraso que se produce desde el inicio de los síntomas hasta que se realiza dicho ICP. Esta estrategia se vio



impulsada por los buenos resultados de los nuevos antiagregantes como abciximab y clopidogrel, que habían demostrado reducir las complicaciones isquémicas e incluso mejorar la supervivencia.<sup>59,60</sup>

Los resultados iniciales de esta estrategia dieron buenos resultados en estudios observacionales y experimentales con un número reducido de pacientes,<sup>61-64</sup> y como hemos visto fueron corroborados de forma contundente en el GRACIA-1.<sup>8</sup> Mientras tanto, desde 1999 hasta 2003 no se publicaron Guías de Actuación para el IAMEST desde el ACC/AHA ni desde la European Society of Cardiology (ESC). Por lo tanto, en la práctica clínica habitual se sabía que el ICPP aplicado dentro de los límites de tiempo recomendados sólo estaba disponible para el 20% de los pacientes con IAMEST, y que la mayoría eran revascularizados una vez sobrepasados ya esos límites tras los cuales no existe un beneficio clínico claro del ICPP ni en cuanto al remodelado ventricular. Por el contrario, la FBL era capaz de reducir la mortalidad si se administraba en las primeras 8-12 horas desde el inicio de los síntomas,<sup>17</sup> e incluso de abortar el infarto en las primeras 1-2 horas.<sup>65,66</sup> Por todo ello, y por los excelentes resultados del ICPP-FBL en el GRACIA-1, nuestro grupo diseñó y comenzó en 2002 un ensayo clínico de no inferioridad para comparar el ICPP frente al ICPP-FBL. Se trataba del estudio GRACIA-2.<sup>9</sup>

El estudio GRACIA-2 utilizó como objetivo primario variables angiográficas de reperusión epicárdica y miocárdica. Se conocía ya desde estudios clásicos como GUSTO III y ASSENT 2 que la consecución de un GFT 3 en el IAMEST se asociaba a mayores tasas de supervivencia a corto y largo plazo,<sup>67,68</sup> y que el ICPP conseguía dicho grado de flujo “epicárdico” en más del 90% de los pacientes (54% en el caso de la FBL). Pero los mejores resultados de la reperusión se conseguían cuando dicha reperusión era óptima también en parámetros “miocárdicos”. La perfusión miocárdica se estudiaba en aquella época con objetivos subrogados (resolución de la elevación del segmento ST y blush miocárdico o “TIMI myocardial perfusion grade”). Ambos tipos de reperusión mejoraron substancialmente con la llegada de los stents, que redujeron la necesidad de nuevas revascularizaciones de un 15% a un 7% y la

incidencia de reoclusión de un 10% a un 5%, en comparación con la angioplastia con balón. En el diseño del GRACIA-2, por lo tanto, se incluyeron stents convencionales y se analizaron variables de flujo epicárdico, miocárdico y combinadas (índice de perfusión angiográfica o IPA).<sup>69</sup>

El objetivo del estudio GRACIA-2 fue comparar la eficacia y la no inferioridad del ICPP-FBL frente a una estrategia de ICPP. Se incluyeron 212 pacientes que se aleatorizaron a recibir: a) ICPP en condiciones óptimas con implante de stent en la ARI y bajo protección con abciximab, en las 3 primeras horas desde la aleatorización, o b) FBL con dosis plenas de tenecteplasa y 30 mg de enoxaparina intravenosa, seguida en las 3-12 horas siguientes de una revascularización adecuada mediante stent o cirugía. Los objetivos primarios fueron el tamaño del infarto (área bajo la curva de la fracción MB de la creatinofosfoquinasa [CPK-MB] y de la troponina T), la función ventricular izquierda a las 6 semanas (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI], contractilidad regional medida por el “wall motion index” y volúmenes ventriculares) y la perfusión miocárdica (normalización completa del segmento ST a las 3 y 6 horas desde la aleatorización). Como objetivos secundarios se analizó la incidencia de sangrados en el ingreso y del objetivo clínico combinado compuesto por muerte, reinfarto, ictus o revascularización guiada por isquemia a los 6 meses.

En el año 2007 se publicaron los resultados principales del GRACIA-2.<sup>9</sup> El 83% de los pacientes tratados con ICPP recibieron abciximab en comparación con el 23% de los pacientes tratados con ICPP-FBL. El ICPP-FBL demostró mayores tasas de reperfusión completa (21% vs 6%,  $p=0.03$ ), tanto epicárdica como miocárdica, tras el ICP. Ambos grupos mostraron similares resultados en cuanto a tamaño del infarto (área bajo la curva de la CPK-MB  $4613\pm 3373$   $\mu\text{g/L/h}$  frente a  $4649\pm 3632$   $\mu\text{g/L/h}$ ,  $p=0.94$ ), función ventricular a las 6 semanas (FEVI  $59.0\pm 11.6\%$  frente a  $56.2\pm 13.2\%$ ,  $p=0.11$ ; índice de volumen telesistólico  $27.2\pm 12.8$  frente a  $29.7\pm 13.6$ ,  $p=0.21$ ), hemorragias mayores (1.9% frente a 2.8%,  $p=0.99$ ) y a la incidencia del objetivo clínico a los 6 meses (10% frente a 12%,  $p=0.57$ ; RR 0.80, IC 95% 0.37-1.74). Sin embargo, es importante destacar que la mayor limitación de este estudio fue su diseño como estudio preliminar y

con objetivos subrogados, lo que no permitió extraer conclusiones directas sobre la equivalencia clínica de ambas estrategias.

Además, se conocía que la normalización del flujo epicárdico y miocárdico en un IAMEST se asociaba a mejorías de la FEVI al alta<sup>70</sup> y a la recuperación del miocardio aturdido tras ella.<sup>71</sup> Se habían realizado estudios que demostraban que una perfusión miocárdica deficiente, cuantificada con índices de flujo coronario,<sup>72</sup> “blush” miocárdico<sup>73</sup> y ecocardiografía miocárdica con contraste,<sup>74</sup> se asociaba a un remodelado ventricular adverso. Todas estas técnicas, sin embargo, no tenían en cuenta el flujo epicárdico y miocárdico antes del ICP. Para ello se diseñó un subestudio angiográfico del GRACIA-2 destinado a valorar el IPA, que es la suma del GFT y del grado de perfusión miocárdica TIMI (GPMT) antes y después del ICP.<sup>75</sup> Este parámetro ya se había asociado a eventos clínicos como muerte, reinfarto, arritmias ventriculares, ICC y shock, y al tamaño del infarto,<sup>75</sup> pero nunca se había relacionado con medidas volumétricas del ventrículo izquierdo (VI) para estudiar el remodelado ventricular. Ese fue el objetivo de un subestudio que se publicó en el año 2009 y que agrupó a todos los pacientes tratados con ICP (168 en total, tratados tanto con ICPP como con ICPP-FBL).<sup>69</sup> En él se demostró el valor del IPA como predictor de un remodelado ventricular adverso medido mediante ventriculografía izquierda a las 6 semanas. La perfusión completa (IPA 10-12), en comparación con la parcial (IPA 4-9) o la incompleta (0-3), se asoció con mayores FEVI ( $61.6 \pm 10.0\%$  frente a  $56.9 \pm 12.5\%$  frente a  $49.8 \pm 16.9\%$ ,  $p=0.015$ ), una reducción del volumen telesistólico del VI ( $-4.1 \pm 17.3$  cc frente a  $+2.0 \pm 17.3$  cc frente a  $+9.8 \pm 16.1$  cc,  $p=0.015$ ), un mayor incremento del volumen de eyección del VI ( $+13.7 \pm 17.1$  cc frente a  $+6.7 \pm 15.5$  cc frente a  $+1.2 \pm 13.4$  cc,  $p=0.009$ ) y una reducción del índice de contractilidad regional o número de cuerdas en la región hipocinética ( $15.1 \pm 16.4$  frente a  $21.4 \pm 20.5$  frente a  $32.9 \pm 22.1$ ,  $p=0.026$ ) a las 6 semanas.

### 1.3.5 Contexto científico en la concepción del estudio GRACIA-3.

Mientras se llevaba a cabo el reclutamiento del GRACIA-2 las sociedades

científicas publicaron nuevas Guías de Actuación en los años 2003 (ESC) y 2004 (ACC/AHA), ante la aparición de nuevas evidencias en las diferentes estrategias de reperusión del IAMEST.

1.3.5.1.- Recomendaciones de la ESC:<sup>76</sup> en ellas la FBL (se incluía por primera vez la tenecteplasa) debía administrarse en todos los pacientes con IAMEST que no tuvieran contraindicaciones (figura 3) y siempre y cuando no hubiera acceso al ICPP en menos de 90 minutos desde el PCM por parte de un laboratorio de hemodinámica experimentado (clase I, nivel de evidencia A). En pacientes con más de 4 horas de evolución se recomendaba utilizar FBL fibrino-específicos (alteplasa o tenecteplasa), como recomendación de clase IIa y nivel de evidencia B. Se propugnaba la administración de FBL de forma pre-hospitalaria si los recursos lo permitían (clase I, nivel de evidencia B).

Table 1 Contraindications to fibrinolytic therapy

<i>Absolute contraindications</i>
Haemorrhagic stroke or stroke of unknown origin at any time
Ischaemic stroke in preceding 6 months
Central nervous system damage or neoplasms
Recent major trauma/surgery/head injury (within preceding 3 weeks)
Gastro-intestinal bleeding within the last month
Known bleeding disorder
Aortic dissection
<i>Relative contraindications</i>
Transient ischaemic attack in preceding 6 months
Oral anticoagulant therapy
Pregnancy or within 1 week post partum
Non-compressible punctures
Traumatic resuscitation
Refractory hypertension (systolic blood pressure >180 mm Hg)
Advanced liver disease
Infective endocarditis
Active peptic ulcer

Figura 3. Contraindicaciones absolutas y relativas de la FBL en las Guías de Actuación de la ESC de 2003.

En cuanto al ICPP, era la opción preferida siempre y cuando se realizara en menos de 90 minutos desde el PCM por parte de un laboratorio de hemodinámica con experiencia (clase I, nivel de evidencia A). También estaba indicado en pacientes en shock cardiogénico o en pacientes con contraindicaciones para la FBL (clase I, nivel de evidencia C). Todas estas recomendaciones se recogen en la figura 4.

Es de reseñar que estas Guías hacían de nuevo referencia al ICPP-FBL, describiendo esta estrategia (en el caso de la angioplastia simple con balón) como “decepcionante” y con una tendencia a mayores tasas de mortalidad y de complicaciones. Sin embargo, reconocían que la mayor disponibilidad de stents y de antiagregantes potentes (como los inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa) habían convertido al ICP posterior a la FBL en una alternativa segura y eficaz. Concluían que una estrategia de reperfusión combinada farmacológica (prehospitalaria) y mecánica (hospitalaria) podría ser beneficiosa.

Reperfusion therapy					
Recommendations	Class I	Ila	Ilb	III	Level of evidence
Reperfusion therapy is indicated in all patients with history of chest pain/discomfort of <12 h and associated with ST-segment elevation or (presumed) new bundle-branch block on the ECG	X				A
<b>Primary PCI</b>					
• preferred treatment if performed by experienced team <90 min after first medical contact	X				A
• indicated for patients in shock and those with contraindications to fibrinolytic therapy	X				C
• GP IIb/IIIa antagonists and primary PCI					
no stenting	X				A
with stenting		X			A
<b>Rescue PCI</b>					
• after failed thrombolysis in patients with large infarcts		X			B
<b>Fibrinolytic treatment</b>					
In the absence of contraindications (see Table 1) and if primary PCI cannot be performed within 90 min after first medical contact by an experienced team pharmacological reperfusion should be initiated as soon as possible	X				A
• choice of fibrinolytic agent depends on individual assessment of benefit and risk, availability and cost					
In patients presenting late (>4 h after symptom onset) a more fibrin-specific agent such as tenecteplase or alteplase is preferred		X			B
For dosages of fibrinolytic and antithrombin agents see Tables 2 and 3					
• pre-hospital initiation of fibrinolytic therapy if appropriate facilities exist	X				B
• readministration of a non-immunogenic lytic agent if evidence of reocclusion and mechanical reperfusion not available		X			B
• if not already on aspirin 150–325 mg chewable aspirin (no enteric-coated tablets)	X				A
• with alteplase and reteplase a weight-adjusted dose of heparin should be given with early and frequent adjustments according to the aPTT	X				B
• with streptokinase heparin is optional		X			B

Figura 4. Recomendaciones de las estrategias de reperfusión en las Guías de la ESC (2003).

1.3.5.2.- Recomendaciones del ACC/AHA:<sup>77</sup> estas sociedades norteamericanas recomendaban la FBL como primera opción de reperfusión (clase I, nivel A), en pacientes con menos de 12 horas de evolución desde el inicio de los síntomas, siempre que no existieran contraindicaciones y si los pacientes ingresaban en un centro sin experiencia y sin capacidad de ICPP inmediato (tiempo PCM-balón menor de 90 minutos). El electrocardiograma (ECG) debía mostrar una elevación mayor de 0.1 mV en 2 derivaciones

precordiales o de los miembros, o un BCRI de nueva aparición. Las contraindicaciones absolutas y relativas eran similares a las de las Guías de la ESC.

En el caso del ICPP, se recomendaba como clase I y nivel de evidencia A en los pacientes con IAMEST y los mismos criterios electrocardiográficos, con menos de 12 horas de evolución desde el inicio de los síntomas, siempre que se realizara en menos de 90 minutos desde el PCM, por operadores experimentados (> 75 angioplastias/año) y en centros con los recursos necesarios (> 200 angioplastias/año - de las cuales más de 36 debían ser ICPP - y con Servicio de Cirugía Cardíaca).

Estas Guías remarcaban la importancia del tiempo del PCM desde el inicio de los síntomas, ya que se sabía que los retrasos en la reperfusión en pacientes con poco tiempo de evolución del IAMEST tenían un gran impacto en la mortalidad, no así en aquellos con infartos más evolucionados.<sup>78</sup> En la ventana de las tres primeras horas desde el inicio de los síntomas, diferenciaban dos situaciones en base a la diferencia entre el tiempo puerta-balón y el tiempo puerta-aguja (el llamado “tiempo de retraso relacionado con el ICP”): si era menor de 1 hora se indicaba el ICPP (nivel B) y si era mayor se indicaba FBL fibrino-específica (nivel B). Si habían pasado más de 3 horas desde el inicio de los síntomas, se prefería el ICPP (nivel B). En pacientes menores de 75 años que desarrollaran shock cardiogénico en las primeras 36 horas del IAMEST y que se pudiesen revascularizar en las primeras 18 horas desde el inicio del shock, también se indicaba el ICPP (nivel A), de la misma manera que para los casos de Killip III en las primeras 12 horas de evolución del IAMEST (nivel B). Las recomendaciones de la FBL y el ICPP se resumen en la figura 5.

**Table 11.** Assessment of Reperfusion Options for Patients with STEMI

<p><b>STEP 1: Assess Time and Risk</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Time since onset of symptoms</li> <li>▪ Risk of STEMI</li> <li>▪ Risk of fibrinolysis</li> <li>▪ Time required for transport to a skilled PCI lab</li> </ul>	
<p><b>STEP 2: Determine if Fibrinolysis or an Invasive Strategy is Preferred</b></p> <p><i>If presentation is less than 3 hours and there is no delay to an invasive strategy, there is no preference for either strategy</i></p>	
<p><b>Fibrinolysis is generally preferred if (See Section 6.3.1.6.3.1):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Early Presentation (less than or equal to 3 hours from symptom onset and delay to invasive strategy) (see below)</i></li> <li>▪ <i>Invasive Strategy is not an option</i> Catheterization lab occupied/not available Vascular access difficulties Lack of access to a skilled PCI lab †‡</li> <li>▪ <i>Delay to Invasive Strategy</i> Prolonged transport (Door-to-Balloon) – (Door-to-Needle) is greater than 1 hour *§ Medical Contact-to-Balloon or Door-to-Balloon is greater than 90 minutes</li> </ul>	<p><b>An Invasive Strategy is generally preferred if (See Section 6.3.1.6.4.2):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Skilled PCI lab available with surgical backup †‡</i> Medical Contact-to-Balloon or Door-to-Balloon is less than 90 minutes (Door-to-Balloon) – (Door-to-Needle) is less than 1 hour *</li> <li>▪ <i>High Risk from STEMI</i> Cardiogenic shock Killip class is greater than or equal to 3</li> <li>▪ <i>Contraindications to fibrinolysis including increased risk of bleeding and ICH</i></li> <li>▪ <i>Late Presentation</i> The symptom onset was greater than 3 hours ago</li> <li>▪ <i>Diagnosis of STEMI is in doubt</i></li> </ul>

Figura 5. Recomendaciones de las estrategias de perfusión en las Guías del ACC/AHA (2004).

Estas Guías, que ya recogían la publicación del GRACIA-1, también dedicaban varias páginas al ICPP-FBL. El ICPP facilitado como tal (ICP planeado e inmediato tras FBL) se consideraba una opción válida sólo en pacientes de alto riesgo isquémico y bajo riesgo hemorrágico, y si el ICPP no estaba disponible de forma inmediata, pero asignándole una recomendación clase IIb con nivel de evidencia B.

Más adelante incluían un epígrafe denominado “ICP tras FBL exitosa” que indicaba la revascularización mecánica en casos de anatomía coronaria favorable (clase I) si existía reinfarto (nivel C), isquemia moderada-severa espontánea o provocada en el postinfarto (nivel B) o shock/inestabilidad hemodinámica (nivel B). Como recomendación para el ICP de rutina se incluían los pacientes con FEVI menor del 40%, ICC, arritmias ventriculares malignas o ICC durante la fase aguda, aunque la FEVI fuera posteriormente mayor de 40% (nivel C). Se describía como recomendación de clase IIb y nivel de evidencia B el ICP rutinario (estrategia invasiva inicial) después de la utilización de FBL. Recordemos que estas Guías se referían al ICPP realizado sin stents y sin los últimos antiagregantes plaquetarios. En el momento de redacción de estas Guías



se estaban reclutando pacientes en estudios diseñados en ese sentido.

Independientemente a las Guías, durante los años 2005 y 2006 se publicaron otros dos metanálisis que comparaban el ICPP con la FBL,<sup>79,80</sup> con similares resultados a los previos. En el de Boersma<sup>80</sup> se demostraba una ventaja en mortalidad del ICPP incluso en situaciones en las que el tiempo de retraso relacionado con el ICP fuera de hasta 2 horas. Sin embargo, hay que destacar que ambos metanálisis incluían estudios de ICP con balón y ya algunos con stent, por lo que los resultados no eran del todo extrapolables a la práctica clínica habitual en aquel momento, en el que la utilización del stent era ya generalizada. De hecho, otros estudios contemporáneos demostraban mejores resultados del ICPP con el uso de stents, en comparación con la FBL.<sup>81,82</sup>

A mediados de la década pasada se demostró de forma definitiva la eficacia de los stents fármacoactivos (SFA) frente a los metálicos convencionales en reducción de la reestenosis y de la necesidad de nuevas revascularizaciones,<sup>83</sup> pero aparecieron estudios que alertaban sobre una supuesta mayor tasa de trombosis asociada a altas tasas de mortalidad y reinfarto.<sup>84-86</sup> Posteriormente varios metanálisis con datos clínicos reales y definiciones estandarizadas de la “trombosis del stent” demostraron que no existía tal aumento de la mortalidad y del reinfarto,<sup>87-89</sup> pero sí se observó una tasa de trombosis ligeramente superior a partir del primer año.<sup>83,85,87</sup>

En el escenario del ICPP, se publicaron los primeros estudios aleatorizados con SFA en 2006, los estudios TYPHOON (con SFA de sirolimus)<sup>90</sup> y PASSION (con SFA de paclitaxel).<sup>91</sup> En ambos se demostró que no existía un aumento de la mortalidad, el reinfarto o la trombosis del stent al año y que en contrapartida sí que se reducía la necesidad de nueva revascularización con los SFA en comparación con los stents convencionales.

En este mismo escenario, el del ICPP, el inhibidor de las glucoproteínas IIb/IIIa más estudiado fue abciximab. En 3 estudios aleatorizados de principios de la década<sup>92-94</sup> y en un metanálisis<sup>59</sup> se había demostrado que abciximab reducía la



mortalidad, el reinfarto y las revascularizaciones urgentes a los 30 días, y también mejoraba el número de pacientes con GFT 3 a las 24 horas y la trombosis del stent a los 30 días.

En resumen, a mediados de la década pasada se sabía que la realización de un cateterismo cardíaco precoz tras la FBL, y el ICP si estaba indicado, podían mejorar los resultados de la reperfusión en pacientes con IAMEST, en línea con los resultados de los estudios GRACIA-1, GRACIA-2 y otros.<sup>95-101</sup> Pero se desconocía la dosis y el momento ideal de administración de los antiagregantes plaquetarios (como tirofibrán) y la seguridad y la eficacia de los SFA en este escenario. Con toda esta información el grupo GRACIA diseñó un tercer estudio destinado a valorar el posible beneficio del inhibidor de las glucoproteínas IIb/IIIa tirofibrán y de los SFA de paclitaxel en pacientes con IAMEST tratados con ICPP-FBL, el estudio GRACIA-3.<sup>10</sup>

En este estudio, cuyos resultados se publicaron en 2010, se aleatorizó a 436 pacientes con IAMEST a recibir: a) stent convencional sin tirofibrán, b) stent convencional con tirofibrán, c) SFA de paclitaxel sin tirofibrán y d) SFA de paclitaxel con tirofibrán. Todos los pacientes fueron inicialmente tratados con tenecteplasa y enoxaparina. Tirofibrán fue iniciado 120 minutos después de tenecteplasa en aquellos pacientes aleatorizados a tirofibrán. Se realizó un cateterismo cardíaco en las primeras 3-12 horas desde la inclusión, y se implantaron stents (convencionales o SFA de manera aleatorizada) en la ARI. Los objetivos primarios fueron la tasa de reestenosis binaria en el segmento tratado con SFA de paclitaxel comparada con la de los stents convencionales, y el efecto de tirofibrán en el flujo epicárdico y miocárdico antes y después del ICP. A los 12 meses, la reestenosis binaria por segmento fue similar para el SFA liberador de paclitaxel y para el stent convencional (10.1% frente a 11.3%, RR 1.06, IC 95% 0.74-1.52, p=0.89). Sin embargo, la pérdida luminal tardía ( $0.04 \pm 0.055$  mm frente a  $0.27 \pm 0.057$  mm, p=0.003) fue significativamente menor en el grupo de SFA de paclitaxel. No se encontró ninguna evidencia de asociación entre el uso de tirofibrán y mejoría en la perfusión epicárdica y miocárdica. Se observaron hemorragias mayores en el 6.1% de los pacientes

tratados con tirofibrán y en el 2.7% de los pacientes que no lo recibieron (RR 2.22; IC 95% 0.86-5.73,  $p=0.14$ ). Por lo tanto, este estudio demostró que en pacientes con IAMEST tratados con ICPP-FBL la utilización de tirofibrán después de la FBL no mejoraba los parámetros de reperfusión epicárdica y miocárdica, y que el implante de SFA no reducía la reestenosis binaria pero sí la pérdida luminal tardía al año.

### 1.3.6 Contexto científico en la concepción del estudio GRACIA-4.

Todavía el estudio GRACIA-3 estaba en fase de reclutamiento cuando se publicó el estudio que parecía enterrar definitivamente al ICPP-FBL, el estudio ASSENT 4.<sup>102</sup> Este estudio fue interrumpido precozmente ya que demostró que una estrategia de FBL con tenecteplasa e ICP inmediato ofrecía peores resultados que el ICPP, con una mayor mortalidad intra-hospitalaria y mayores tasas de ictus. A los 90 días, el ICPP-FBL mostraba además más reinfartos y más revascularizaciones. Sin embargo, es importante remarcar que en ASSENT-4 el ICPP-FBL se realizaba en las primeras 3 horas desde la administración de tenecteplasa, cuando el efecto pro-trombótico de la FBL es máximo (estrategia no comparable a la del grupo GRACIA), sin uso de inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa, sin heparina en perfusión y sin dosis de carga de clopidogrel. De hecho, muchos de los eventos observados en el grupo de ICPP-FBL se debieron a trombosis precoz del stent.

Ese mismo año se publicaron dos metanálisis que incluían ensayos clínicos de ICPP e ICPP-FBL con stents, el de Collet ya comentado<sup>82</sup> y el de Keeley.<sup>103</sup> Ambos incluyeron el GRACIA-2. En ellos se demostró que el ICPP-FBL tenía mayores tasas de mortalidad a corto plazo, de reinfarto y de nueva revascularización, sin diferencias en las hemorragias mayores. En el metanálisis de Keeley también se incluían estudios con dosis reducidas de FBL e inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa, como ADVANCE MI (eptifibatida y mitad de dosis de tenecteplasa) y BRAVE (abciximab y mitad de dosis de reteplasa). Estas combinaciones de fármacos demostraron las mismas tasas de mortalidad a corto

plazo, de reinfarto y de necesidad de nuevas revascularizaciones que el ICPP, pero con mayores tasas de hemorragias mayores. Sin embargo, la facilitación con inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa conseguía menores tasas de reinfarto que con FBL, dado el efecto pro-trombótico de la segunda. Por ello, a finales de la década pasada, cuando se diseñó el GRACIA-4, el tratamiento farmacológico más prometedor antes del ICP era el abciximab (sin FBL), que conseguía mayores tasas de GFT 3 en el momento de la angioplastia. Pero debido a los pequeños tamaños muestrales, esos resultados no se habían traducido en beneficios clínicos netos. A este respecto, en 2008 se publicó el estudio FINESSE,<sup>104</sup> que utilizaba abciximab en 3 ramas de tratamiento en 2452 pacientes: aisladamente como “facilitación” del ICP, junto con mitad de dosis de reteplasa también como “facilitación” o inmediatamente antes del ICP. Aunque los pacientes tratados con abciximab y reteplasa mostraron mayor normalización de la elevación del segmento ST, los 3 grupos tuvieron los mismos resultados clínicos en el objetivo primario compuesto por muerte, fibrilación ventricular, shock y reingreso por ICC.

Una explicación de la baja eficacia del ICPP-FBL con las diferentes estrategias exploradas fue postulada de manera elegante por Gersh.<sup>78</sup> Su teoría hipotetiza que el rescate miocárdico (“myocardial salvage”) y la reducción de la mortalidad son relevantes en las 2-3 primeras horas de evolución del IAMEST. Una vez pasadas esas 2-3 horas el potencial beneficio de la reperfusión disminuye de forma importante. Y se conoce que los pacientes con IAMEST consultan a los servicios médicos de media a las 2 horas de evolución del cuadro. Teniendo en cuenta que la FBL tarda en administrarse unos 30 minutos, y en actuar otros 60 minutos, es excepcional que se repermeabilice la ARI en menos de 2 horas desde el inicio de los síntomas, hecho que también se aplica en el caso del ICPP. En otras palabras, la mayoría de las ARI son repermeabilizadas en un momento en el que el rescate miocárdico ya es mínimo, lo que explicaría el escaso beneficio de la FBL preICP, tal y como se ha estudiado hasta ahora.

Las sociedades científicas publicaron además nuevas Guías de Actuación en los años 2008 (ESC) y 2007-2009 (ACC/AHA, como actualizaciones específicas de

las de 2004), que recogemos a continuación.

**1.3.6.1.- Recomendaciones de la ESC:**<sup>105</sup> en estas Guías se recomendaba el ICPP como primera elección (clase I y nivel A) siempre y cuando fuera realizado por personal experimentado y en las primeras 2 horas desde el PCM (en menos de 90 minutos en los pacientes con IAMEST de menos de 2 horas de evolución), dando una clase I y un nivel de evidencia B para estos tiempos. Así mismo, se decantaban por el ICPP en casos de shock cardiogénico y cuando la FBL estuviera contraindicada (clase I, nivel B). Estas Guías preconizaban el uso de stents convencionales, necesitándose aún más evidencias para la utilización de SFA.

La FBL se reservaba para los casos en que no hubiera contraindicaciones y no se pudiera acceder al ICPP en los tiempos mencionados, siempre con FBL fibrinoespecíficos e iniciando el tratamiento en la fase prehospitalaria (clase I, nivel A). Ambas recomendaciones se recogen en las figuras 6 y 7.

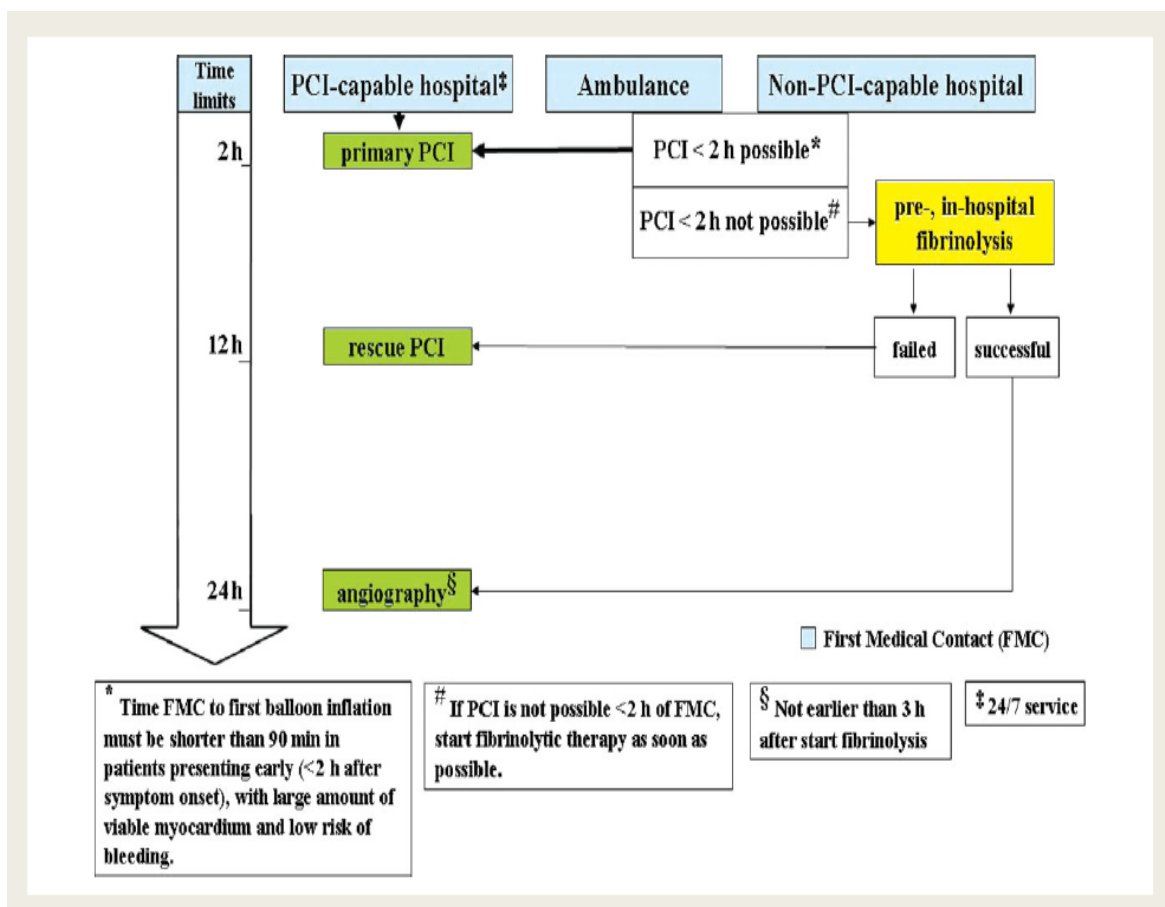


Figura 6. Diagrama de flujo de la atención al IAMEST en las Guías de la ESC (2008).

**Table 5** Reperfusion therapy

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Reperfusion therapy is indicated in all patients with history of chest pain/discomfort of <12 h and with persistent ST-segment elevation or (presumed) new left bundle-branch block	I	A
Reperfusion therapy should be considered if there is clinical and/or ECG evidence of ongoing ischaemia even if, according to patient, symptoms started >12 h before	IIa	C
Reperfusion using PCI may be considered in stable patients presenting >12 to 24 h after symptom onset	IIb	B
PCI of a totally occluded infarct artery >24 h after symptom onset in stable patients without signs of ischaemia	III	B
<b>Primary PCI</b>		
Preferred treatment if performed by an experienced team as soon as possible after FMC	I	A
Time from FMC to balloon inflation should be <2 h in any case and <90 min in patients presenting early (eg. <2 h) with large infarct and low bleeding risk	I	B
Indicated for patients in shock and those with contraindications to fibrinolytic therapy irrespective of time delay	I	B
<b>Antiplatelet co-therapy<sup>c</sup></b>		
Aspirin	I	B
NSAID and COX-2 selective inhibitors	III	B
Clopidogrel loading dose	I	C
<b>GPIIb/IIIa antagonist</b>		
Abciximab	IIa	A
Tirofiban	IIb	B
Eptifibatide	IIb	C
<b>Antithrombin therapy<sup>c</sup></b>		
Heparin	I	C
Bivalirudin	IIa	B
Fondaparinux	III	B
<b>Adjunctive devices</b>		
Thrombus aspiration	IIb	B
<b>Rescue PCI</b>		
After failed fibrinolysis in patients with large infarcts if performed within 12 h after onset	IIa	A
<b>Fibrinolytic therapy<sup>c</sup></b>		
In the absence of contraindications (see Table 7) and if primary PCI cannot be performed within the recommended time (see above and Figure 2)	I	A
A fibrin-specific agent should be given	I	B
Pre-hospital initiation of fibrinolytic therapy	IIa	A
<b>Antiplatelet co-therapy<sup>c</sup></b>		
if not already on aspirin oral (soluble or chewable/non-enteric-coated) or i.v. dose of aspirin plus clopidogrel oral loading dose if age ≤75 years	I	B
if age >75 years start with maintenance dose	IIa	B
<b>Antithrombin co-therapy<sup>c</sup></b>		
with alteplase, reteplase, and tenecteplase:		
enoxaparin i.v. bolus followed 15 min later by first s.c. dose; if age >75 years no i.v. bolus and start with reduced first s.c. dose	I	A
if enoxaparin is not available: a weight-adjusted bolus of i.v. heparin followed by a weight-adjusted i.v. infusion with first aPTT control after 3 h	I	A
with streptokinase:		
an i.v. bolus of fondaparinux followed by an s.c. dose 24 h later or	IIa	B
enoxaparin i.v. bolus followed 15 min later by first s.c. dose; if age >75 years no i.v. bolus and start with reduced first s.c. dose	IIa	B
or a weight-adjusted dose of i.v. heparin followed by a weight-adjusted infusion	IIa	C

Figura 7. Recomendaciones de las estrategias de reperfusión en las Guías de la ESC (2008).

La estrategia de ICPP-FBL (y el ICP precedido de inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa) se catalogaban como “sin beneficio clínico significativo”, y remarcando que, aunque la permeabilidad de la ARI era mayor, también lo era la incidencia de complicaciones hemorrágicas. Por lo tanto, concluyeron que el

ICPP-FBL, tal y como se había estudiado hasta ese momento, no podía ser recomendado. Sí que dejaban claro por otro lado que el ICP de rescate estaba indicado en infartos extensos tras el fracaso de la FBL, siempre y cuando se realizara en las 12 primeras horas tras el inicio de los síntomas (clase IIa, nivel A).

**1.3.6.2.- Recomendaciones del ACC/AHA:** esta sociedad científica publicó dos actualizaciones de sus Guías de 2004, una en 2007<sup>106</sup> y otra en 2009.<sup>107</sup> En la de 2007 (publicada en *Circulation* en enero de 2008) las recomendaciones se reformulaban con otros enunciados pero con la misma filosofía: el ICPP debía realizarse en los primeros 90 minutos *desde el primer contacto médico* (clase I, nivel A), y si el paciente ingresaba en un centro sin posibilidad de ICPP, *y el traslado hasta un centro con esa capacidad suponía un tiempo mayor de 90 minutos hasta el inflado del balón*, debía ser tratado con FBL (clase I, nivel B). En el caso de la ICPP-FBL, se consideraba una opción factible (clase IIb, nivel C) siempre y cuando no se utilizaran dosis plenas de FBL, y siempre que se cumplieran estas condiciones: pacientes de alto riesgo isquémico, ICPP no posible en menos de 90 minutos y bajo riesgo hemorrágico. Entendido como estrategia inicial de reperfusión consistente en dosis plenas de FBL e ICP inmediato, el ICPP-FBL continuaba proscrito (clase III, nivel B).

En la actualización de 2009 se hizo hincapié sobre todo en las redes de atención sanitaria al IAMEST, sin modificar sustancialmente las recomendaciones de las estrategias de revascularización. En el primer caso se recomendaba desarrollar sistemas de atención integral a los pacientes con IAMEST, que incluyeran equipos multidisciplinares (Servicios de Emergencias, centros sin capacidad de ICPP y centros con ella), protocolos de identificación pre-hospitalaria, protocolos hospitalarios y protocolos de traslado de los pacientes (clase I, nivel C). Además, en los pacientes de alto riesgo tratados con FBL en centros sin posibilidad de ICPP, se recomendaba el traslado a centros con ICP para revascularización mecánica en caso de que fuera necesaria o - por primera vez - como parte de una estrategia “fármaco-invasiva” (clase IIa, nivel B), siempre con adecuada cobertura anticoagulante y antiagregante durante el

traslado. En el caso de pacientes no de alto riesgo, la recomendación era la misma, pero con clase IIb y nivel de evidencia C. La graduación del riesgo utilizaba los criterios de los estudios CARESS-in-AMI y TRANSFER-AMI.<sup>99,100</sup> De forma interesante, estas Guías de 2009 desaconsejaban la utilización de los términos “ICP facilitado” y “ICP de rescate”, y sólo comentaban la utilidad del segundo. En cuanto al tipo de stent a utilizar en el ICP, por primera vez estas Guías especificaban que los SFA eran una alternativa a los stents convencionales, en los casos en los que hubiera indicación (diabéticos, vaso pequeño, lesiones largas), para evitar reestenosis y nuevas revascularizaciones (clase IIa, nivel B).

En conclusión, tras los estudios que hemos comentado y lo recogido en las Guías de Actuación, a finales de la década pasada, el ICPP-FBL se consideraba contraindicado para el tratamiento del IAMEST. Fue en este momento en el cual se diseñó el estudio GRACIA-4, para demostrar la superioridad del ICP en comparación con el ICPP-FBL, utilizando variables clínicas y no subrogadas, y con un diseño de superioridad y no de no inferioridad. Ambas son las principales diferencias entre los estudios GRACIA-4 y GRACIA-2.

Para terminar esta introducción tenemos que recordar que tras el diseño del GRACIA-4 y cuando ya se había comenzado su reclutamiento, la ESC publicó en 2012 unas nuevas Guías de Actuación en el IAMEST<sup>5</sup> y en 2014 unas recomendaciones de revascularización miocárdica.<sup>108</sup> El ACC/AHA también publicó unas nuevas Guías del IAMEST en 2013,<sup>109</sup> y posteriormente (ya con el reclutamiento del GRACIA-4 finalizado) una actualización de sus Guías de Actuación del IAMEST en 2016.<sup>110</sup> Aunque se publicaron una vez terminado nuestro estudio, incluimos estas recomendaciones a continuación ya que introdujeron algunas modificaciones importantes referentes al ICPP-FBL.

**1.3.6.3.- Recomendaciones de la ESC:** en el año 2012 la ESC definió por primera vez unos tiempos objetivo para la aplicación de las estrategias de reperfusión desde el PCM:<sup>5</sup> ≤ 10 minutos para el primer ECG, ≤ 30 minutos para el inicio de la FBL, ≤ 60 minutos para el ICPP en centros con capacidad de



realizarlo, ≤ 90 minutos para el ICPP en general como tiempo ideal y ≤ 120 minutos como tiempo aceptable (o ≤ 90 minutos si el infarto es de poco tiempo de evolución y el área en riesgo es importante), y finalmente un tiempo de entre 3 y 24 horas para el ICP tras la administración de FBL exitosa (figuras 8 y 9).

**Table 11 Primary PCI: indications and procedural aspects**

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>Indications for primary PCI</b>			
Primary PCI is the recommended reperfusion therapy over fibrinolysis if performed by an experienced team within 120 min of FMC.	I	A	69, 99
Primary PCI is indicated for patients with severe acute heart failure or cardiogenic shock, unless the expected PCI related delay is excessive and the patient presents early after symptom onset.	I	B	100
<b>Procedural aspects of primary PCI</b>			
Stenting is recommended (over balloon angioplasty alone) for primary PCI.	I	A	101, 102
Primary PCI should be limited to the culprit vessel with the exception of cardiogenic shock and persistent ischaemia after PCI of the supposed culprit lesion.	IIa	B	75, 103–105
If performed by an experienced radial operator, radial access should be preferred over femoral access.	IIa	B	78, 79
If the patient has no contraindications to prolonged DAPT (indication for oral anticoagulation, or estimated high long-term bleeding risk) and is likely to be compliant, DES should be preferred over BMS.	IIa	A	80, 82, 106, 107
Routine thrombus aspiration should be considered.	IIa	B	83–85
Routine use of distal protection devices is not recommended.	III	C	86, 108
Routine use of IABP (in patients without shock) is not recommended.	III	A	97, 98

BMS = bare-metal stent; DAPT = dual antiplatelet therapy; DES = drug-eluting stent; IABP = intra-aortic balloon pump; PCI = percutaneous coronary intervention.  
<sup>a</sup>Class of recommendation.  
<sup>b</sup>Level of evidence.  
<sup>c</sup>References.

Figura 8. Recomendaciones para el ICPP en las Guías de IAMEST de la ESC (2012).

**Table 14 Fibrinolytic therapy**

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Fibrinolytic therapy is recommended within 12 h of symptom onset in patients without contraindications if primary PCI cannot be performed by an experienced team within 120 min of FMC.	I	A	1, 41
In patients presenting early (<2 h after symptom onset) with a large infarct and low bleeding risk, fibrinolysis should be considered if time from FMC to balloon inflation is >90 min.	IIa	B	40, 41, 73
If possible, fibrinolysis should start in the prehospital setting.	IIa	A	72, 73, 155
A fibrin-specific agent (tenecteplase, alteplase, reteplase) is recommended (over non-fibrin specific agents).	I	B	150, 153
Oral or i.v. aspirin must be administered.	I	B	133
Clopidogrel is indicated in addition to aspirin.	I	A	156, 157
<b>Antithrombin co-therapy with fibrinolysis</b>			
Anticoagulation is recommended in STEMI patients treated with lytics until revascularization (if performed) or for the duration of hospital stay up to 8 days. The anticoagulant can be:	I	A	118, 153, 158–164
• Enoxaparin i.v followed by s.c. (using the regimen described below) (preferred over UFH).	I	A	158–163
• UFH given as a weight-adjusted i.v. bolus and infusion.	I	C	153
In patients treated with streptokinase, fondaparinux i.v. bolus followed by s.c. dose 24 h later.	IIa	B	118, 164
<b>Transfer to a PCI-capable centre following fibrinolysis</b>			
Is indicated in all patients after fibrinolysis.	I	A	165–167, 168–171
<b>Interventions following fibrinolysis</b>			
Rescue PCI is indicated immediately when fibrinolysis has failed (<50% ST-segment resolution at 60 min).	I	A	165, 166
Emergency PCI is indicated in the case of recurrent ischaemia or evidence of reocclusion after initial successful fibrinolysis.	I	B	165
Emergency angiography with a view to revascularization is indicated in heart failure/shock patients.	I	A	167
Angiography with a view to revascularization (of the infarct-related artery) is indicated after successful fibrinolysis.	I	A	168–171
Optimal timing of angiography for stable patients after successful lysis: 3–24 h.	IIa	A	172

aPTT = activated partial thromboplastin time; FMC = first medical contact; i.v = intravenous; s.c. = subcutaneous; UFH = unfractionated heparin.  
<sup>a</sup>Class of recommendation.  
<sup>b</sup>Level of evidence.  
<sup>c</sup>References.

Figura 9. Recomendaciones para la FBL en las Guías de IAMEST de la ESC (2012).



Se recomendaba el ICPP sobre la FBL siempre que se realizara por un equipo con experiencia y en menos de 120 minutos desde el PCM (clase I, nivel A), o en casos con ICC severa o shock cardiogénico a menos que los retrasos se consideraran excesivos y el tiempo de evolución fuera corto (clase I, nivel B). En el caso de la FBL, se consideraba una opción en casos sin contraindicaciones, con menos de 12 horas de evolución y si no había acceso al ICPP por un equipo experimentado en menos de 120 minutos (clase I, nivel A). En pacientes con poco tiempo de evolución (< 2 horas), infartos extensos y bajo riesgo hemorrágico, debía considerarse la FBL si el tiempo desde el PCM hasta el inflado del balón superaba los 90 minutos (clase IIa, nivel B). Si se utilizaba FBL, todos los pacientes debían trasladarse a un centro con posibilidad de ICP (clase I, nivel A), para llevar a cabo angioplastia de rescate (clase I, nivel A), ICP urgente en pacientes con isquemia recurrente (clase I, nivel B), coronariografía urgente en pacientes con ICC o shock cardiogénico (clase I, nivel A) y finalmente de forma planificada para revascularizar la ARI tras una FBL exitosa (como recomendación de clase I y con nivel de evidencia A). En este caso como hemos dicho la ventana de tiempo desde la FBL era de 3-24 horas.

En las Guías de Actuación de revascularización miocárdica de 2014,<sup>108</sup> la ESC realmente no introdujo ninguna diferencia relevante con las anteriores. La figura 10 resume el flujo de actuación indicado para los pacientes con IAMEST. Se modificaron ligeramente los enunciados, por ejemplo se recomendaba el ICPP sobre la FBL siempre que se realizara por un equipo con experiencia y *de forma temprana* (clase I, nivel A). En el caso de la FBL, los pacientes debían trasladarse a un centro con posibilidad de ICP *en 24 horas* (clase I, nivel A), y mantenían el intervalo de tiempo para el ICPP-FBL en 3-24 horas.

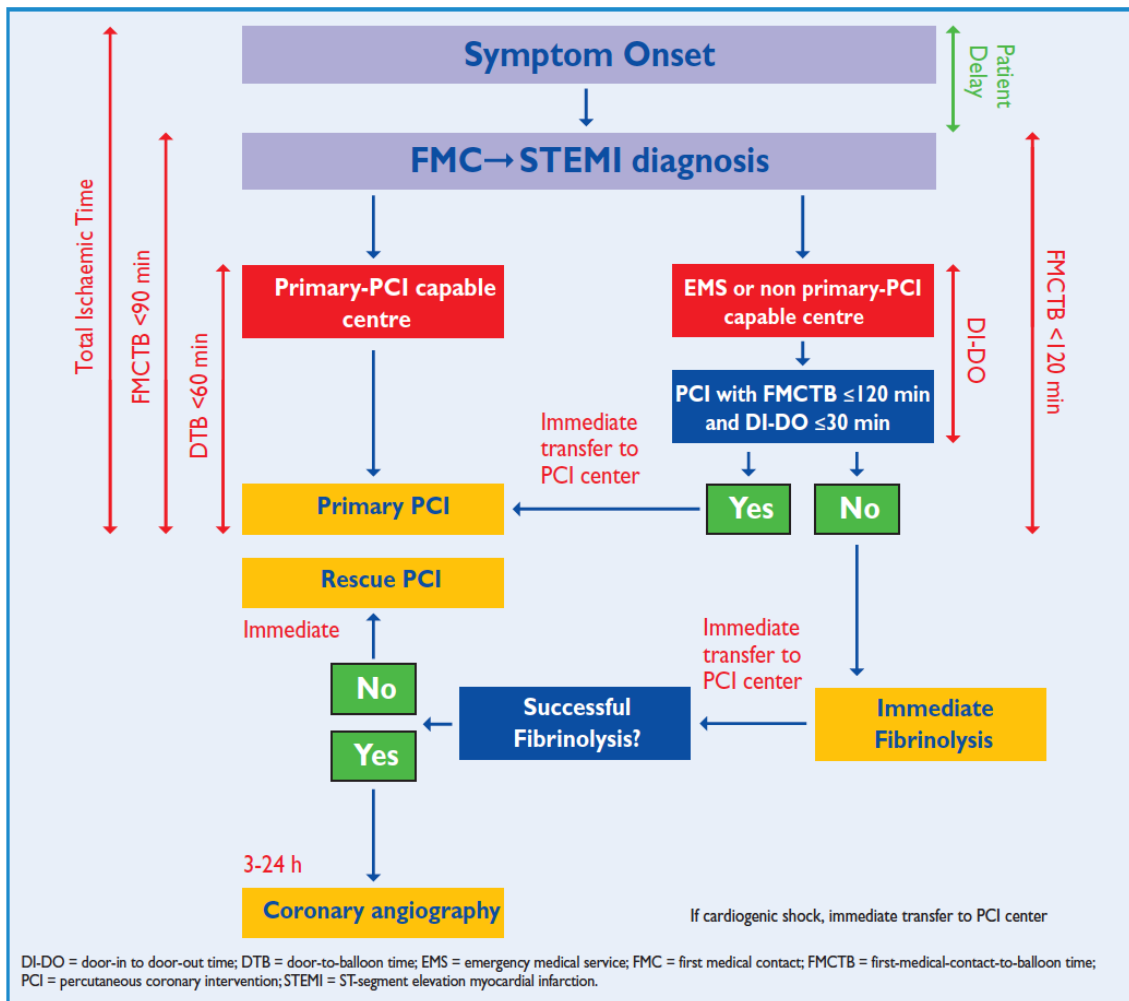


Figura 10. Diagrama de flujo de los pacientes con IAMEST en las Guías de revascularización miocárdica de la ESC (2014).

1.3.6.4.- Recomendaciones del ACC/AHA:<sup>109</sup> las Guías norteamericanas de 2013 nuevo recomendaban el ICPP en todos los pacientes con IAMEST de menos de 12 horas de evolución (clase I, nivel A), en pacientes con contraindicaciones para la FBL independientemente del tiempo de evolución (clase I, nivel A) y en pacientes con shock cardiogénico o ICC severa (clase I, nivel A), si eran ingresados en centros con capacidad de realizar ICPP. En centros sin esa posibilidad, recomendaban la FBL si el tiempo estimado desde el PCM hasta el ICP superaba los 120 minutos (clase I, nivel A). Si se utilizaba FBL, el traslado a un centro con capacidad para ICP debía ser inmediato en casos de shock cardiogénico o ICC severa (clase I, nivel A), urgente en caso de fracaso de la FBL (clase IIa, nivel B) y razonable en caso de FBL exitosa y con la misma ventana de tiempo de 3-24 horas evitando realizar el ICP en las

primeras 2 o 3 horas desde la administración de la FBL (clase IIa, nivel B). El documento de actualización editado por el ACC/AHA en 2015 (publicado en *Journal of the American College of Cardiology* en marzo de 2016)<sup>110</sup> no añadía nada con respecto a las estrategias de revascularización, ampliando la información únicamente sobre el ICP en los casos de enfermedad multivaso y sobre la tromboaspiración.

Como vemos, en todas estas guías la estrategia de reperfusión preferida en pacientes con IAMEST y síntomas isquémicos de menos de 12 horas de evolución era el ICPP. La FBL se reservaba para pacientes sin acceso al ICPP o si éste no se podía realizar dentro de las ventanas de tiempo recomendadas. Por un lado parecía ya claro que el ICP realizado inmediatamente después de la FBL provocaba más muertes, más reinfartos y más hemorragias graves que el ICPP, y debía evitarse.<sup>111-113</sup> Pero por otro lado la estrategia de ICP precoz tras FBL pero con un margen de tiempo mayor para realizar el intervencionismo (de 3 a 12 horas tras la FBL) se había estudiado en mucha menor profundidad, y aunque se contempló por primera vez como una posibilidad real que podría ofrecer resultados similares a los del ICPP en las Guías de Actuación del año 2012, la evidencia provenía de tres estudios que habían investigado el ICPP-FBL pero comparando diferentes estrategias de traslado para ICP tras la FBL en centros sin capacidad para ICPP, no ambas estrategias.<sup>99,100,114</sup> De hecho, hasta aquel momento únicamente se habían llevado a cabo tres ensayos clínicos aleatorizados que compararan *estrategias* (ICPP y ICPP-FBL): GRACIA-2,<sup>9</sup> WEST<sup>98</sup> y STREAM.<sup>115</sup> En todos ellos se había demostrado curiosamente que ambas ofrecían unos resultados clínicos y en pruebas de imagen (con objetivos subrogados) similares.

Otro hecho que hay que tener en cuenta es que la aplicación del ICPP, tal y como se presenta en las Guía de Actuación y en los ensayos clínicos, exige unos retrasos máximos y unos intervalos de tiempo difíciles de conseguir en la práctica clínica habitual.<sup>54</sup> De hecho, los datos publicados en registros de su aplicación en el mundo real no corroboran el mayor beneficio a largo plazo que se observa en los estudios aleatorizados.<sup>116</sup> Si además tenemos en cuenta las publicaciones

que han estudiado la estrategia fármaco-invasiva y que han demostrado que podría tener un impacto pronóstico equivalente al del ICPP,<sup>8,9,65,98,101,115</sup> se puede cuestionar desde el punto de vista ético la conveniencia de negar la administración de un fibrinolítico antes del ICP.

Precisamente para profundizar en el beneficio clínico real del ICPP se diseñó el GRACIA-4. Su objetivo fue demostrar la superioridad del ICPP frente a una estrategia combinada de FBL seguida de ICP precoz (3-12 horas después) en pacientes con STEMI, teniendo en cuenta los retrasos inherentes al traslado de los pacientes en la primera. Este trabajo de investigación contiene los resultados finales de este estudio.

## 2. HIPÓTESIS

La hipótesis de este trabajo de investigación es la siguiente: en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación persistente del segmento ST el intervencionismo coronario percutáneo primario es superior desde el punto de vista clínico a una estrategia combinada de fibrinólisis inmediata con tenecteplasa e intervencionismo coronario percutáneo sistematizado en las 3-12 horas siguientes, a pesar del retraso que supone el traslado de dichos pacientes.



### 3. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

Los objetivos de este trabajo de investigación son los siguientes:

1. Objetivo primario: comparar la eficacia clínica del intervencionismo coronario percutáneo primario frente a la administración de un fármaco fibrinolítico seguida de intervencionismo entre 3 y 12 horas después en base a la incidencia del objetivo combinado compuesto por mortalidad por cualquier causa, reinfarto, nueva revascularización coronaria, rehospitalización por causas cardíacas o hemorragia grave a los 12 meses, en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación persistente del segmento ST.

2. Objetivos secundarios:

2.1. Comparar los resultados de cada una de las dos estrategias para cada uno de los eventos adversos que forman el objetivo combinado del estudio (mortalidad por cualquier causa, reinfarto, nueva revascularización coronaria, rehospitalización por causas cardíacas y hemorragia grave) a los 12 meses.

2.2. Comparar los resultados de cada una de las dos estrategias en cuanto a mortalidad cardiovascular a los 12 meses.

2.3. Comparar los resultados clínicos de las dos estrategias en base a la incidencia del objetivo combinado compuesto a los 30 días.

2.4. Comparar los resultados de cada una de las dos estrategias en cada uno de los eventos adversos que forman el objetivo combinado del estudio a los 30 días.

2.5. Comparar los resultados clínicos de las dos estrategias en base a la incidencia del objetivo combinado compuesto a los 12 meses en los siguientes subgrupos pre-especificados: tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la

aleatorización ( $< o \geq 3$  horas y  $< o \geq 6$  horas), edad del paciente ( $< o \geq 75$  años), localización del infarto (anterior o no anterior), sexo, presencia de diabetes mellitus y tipo de centro de reclutamiento (con o sin capacidad de intervencionismo urgente).



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

El estudio GRACIA-4 fue un ensayo clínico de fase IV, prospectivo, aleatorizado (1:1), multicéntrico, abierto y de ciego simple, realizado en pacientes con IAMEST para demostrar la superioridad clínica del ICPP frente al ICPP-FBL. Se trató de un ensayo clínico académico. El promotor del estudio no participó en el diseño, recogida, análisis o interpretación de los datos, ni en la redacción de este trabajo de investigación. El doctorando tuvo pleno acceso a todos los datos del estudio, los tabuló y analizó, y redactó los resultados, la discusión y las conclusiones que se recogen en este trabajo de investigación.

El protocolo del estudio fue aprobado por las autoridades competentes y reguladoras nacionales y por los comités de ética locales. A cada paciente que cumplía los criterios de selección se le facilitó una hoja de información y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes. Todos ellos fueron aleatorizados mediante un sistema telefónico central interactivo de respuesta por voz. El médico que informó al paciente llamó para la asignación a uno de los dos grupos de estudio. Se utilizaron bloques para generar la secuencia de asignación aleatoria y para asegurar que el número de pacientes en cada grupo estuviera bien equilibrado durante el ensayo. El tamaño de los bloques se incrementó en múltiplos de 4 (4, 8, etc.).

Este estudio se registró con el número de EudraCT 2009-012596-94 y en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) con el número NCT 02268669.

## 4.2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO.

En el estudio GRACIA-4 se reclutaron pacientes con IAMEST ingresados en ocho hospitales españoles (cinco con capacidad de realizar ICPP 24 horas/día y 7 días/semana, y tres sin capacidad de realizarlo) desde mayo de 2010 hasta enero de 2014. Los pacientes que cumplieron los criterios de selección se aleatorizaron a una de estas dos estrategias:

- ICPP de la ARI bajo protección con bivalirudina en las primeras 3 horas desde la aleatorización y con implante de SFA si estaba indicado o
- ICPP-FBL con tenecteplasa, rutinaria y precoz (entre las 3-12 horas siguientes a la administración del fibrinolítico, estrategia conocida coloquialmente como “angioplastia de la mañana siguiente”), con reparación mecánica de la ARI e implante de SFA si estaba indicado.

Los criterios de inclusión fueron:

- Edad superior a 18 años.
- Diagnóstico de IAMEST en las primeras 12 horas desde el inicio de los síntomas con los siguientes criterios: a) dolor torácico típico de más de 30 minutos de duración sin respuesta a nitroglicerina y b) elevación del segmento ST de al menos 1 mm en 2 derivaciones contiguas de los miembros, de al menos 2 mm en 2 o más derivaciones precordiales contiguas, sospecha de bloqueo completo de rama izquierda de nueva aparición o ritmo electroestimulado por marcapasos con clínica típica.
- Obtención del consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron:

- Shock cardiogénico (presión arterial sistólica < 90 mmHg de forma mantenida sin respuesta a fluidoterapia, o presión arterial sistólica < 100 mmHg tras la administración de medicación vasoconstrictora en ausencia de bradicardia).
- Contraindicaciones para la administración de FBL o bivalirudina: uso de acenocumarol o warfarina, historia de diátesis hemorrágica, coagulopatía,

trombocitopenia inducida por heparina, masas/tumores cerebrales, aneurismas o malformaciones arterio-venosas, ictus hemorrágico, ictus isquémico en los 6 meses previos, déficit neurológico grave, negación a recibir transfusiones, sangrado gastrointestinal o genitourinario en los 2 meses previos, cirugía mayor en las 6 últimas semanas, trombopenia conocida (plaquetas  $< 100.000/\text{mm}^3$ ) o anemia conocida con hemoglobina  $< 10 \text{ g/dL}$ .

- Sospecha o evidencia de rotura cardíaca.
- Enfermedad no cardíaca con una esperanza de vida inferior a 12 meses.
- Contraindicaciones para la utilización de aspirina, ticlopidina, clopidogrel o heparina. Haber recibido tratamiento fibrinolítico, bivalirudina, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa o heparinas de bajo peso molecular antes de la aleatorización.
- Insuficiencia renal conocida (creatinina sérica  $> 221 \mu\text{mol/L}$  o  $> 2,5 \text{ mg/dL}$ ).
- Enfermedad coronaria multivaso previamente conocida e identificada como no revascularizable.
- Cirugía mayor prevista en el próximo año.
- Enfermedad vascular periférica que imposibilite la realización de un cateterismo cardíaco.
- Antecedentes de neutropenia, trombocitopenia o disfunción hepática.
- Mujeres en edad fértil, excepto en caso de test de embarazo negativo.
- Inclusión en otro ensayo clínico.

### 4.3. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO DEL ESTUDIO.

Tras obtener el consentimiento informado, los pacientes con IAMEST que cumplieron los criterios de selección se asignaron aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento (figura 11).

1. El ICPP de la ARI se realizó con anticoagulación con bivalirudina, que se administró en un bolo de 0,75 mg/kg y se continuó con una perfusión a un ritmo de 1,75 mg/kg/h durante el procedimiento de ICP y durante las 4 horas posteriores. Se administró una dosis oral de 600 mg de clopidogrel inmediatamente tras la aleatorización, excepto a los pacientes > 75 años, que recibieron 300 mg de clopidogrel. Todos los pacientes recibieron 200-500 mg de ácido acetilsalicílico de los servicios de urgencias.

2. Los pacientes que se sometieron a ICPP-FBL precoz recibieron inmediatamente tenecteplasa durante 5 segundos en función del peso corporal (30 mg para un peso < 60 kg, 35 mg para 60-69 kg, 40 mg para 70-79 kg, 45 mg para 80-89 kg y 50 mg para  $\geq$  90 kg), un bolo intravenoso de 30 mg de enoxaparina seguido de una dosis subcutánea de 1 mg/kg de enoxaparina, 200-500 mg de ácido acetil-salicílico y 300 mg de clopidogrel. No se administró bolo de enoxaparina a los pacientes > 75 años, y en estos pacientes la dosis subcutánea fue de 0,75 mg/kg y el clopidogrel se administró en una dosis fija de 75 mg, tal y como fue descrito por los investigadores del grupo GRACIA en estudios previos sobre ICPP-FBL. Se indicó ICP de rescate en caso de una resolución de la elevación del segmento ST inferior al 50% en la derivación con la máxima elevación o de evidencia clínica de reperfusión fallida en los 90 minutos posteriores a la fibrinólisis. En caso contrario, se realizó un cateterismo cardíaco rutinario con coronariografía e ICP en las 3-12 horas posteriores a la fibrinólisis. La utilización de bivalirudina durante el ICPP-FBL (precoz o de rescate) fue a juicio del cardiólogo intervencionista.

En ambos grupos se trató la ARI con el implante de un SFA liberador de paclitaxel (Taxus, Boston Scientific) en caso de oclusión total, si la estenosis coronaria era

> 50% o si el GFT era inferior a 3. El implante del SFA se realizó de acuerdo a la práctica local habitual y a las Guías de Actuación, cuando las lesiones coronarias eran morfológicamente adecuadas para ello y cuando se esperaba obtener un buen resultado angiográfico. Para evitar la compresión y la embolización del contenido trombótico se intentó el implante directo del stent siempre que fue posible. La decisión de utilizar stents convencionales o SFA y de administrar inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa corrió a cargo del médico responsable y del cardiólogo intervencionista. Las lesiones en arterias no responsables fueron tratadas con stent en un segundo tiempo cuando amenazaban un territorio funcionalmente importante de miocardio y cuando la estenosis era > 90% por estimación visual en un segmento coronario con un diámetro de referencia > 2,75 mm. En caso de que la revascularización fuera eficaz no se administraron más dosis de heparina de bajo peso molecular. Todos los pacientes recibieron tras el intervencionismo betabloqueantes, inhibidores del enzima conversor de la angiotensina, estatinas y medicación antiagregante de acuerdo a las Guías de Actuación internacionales.<sup>5,108-110</sup>

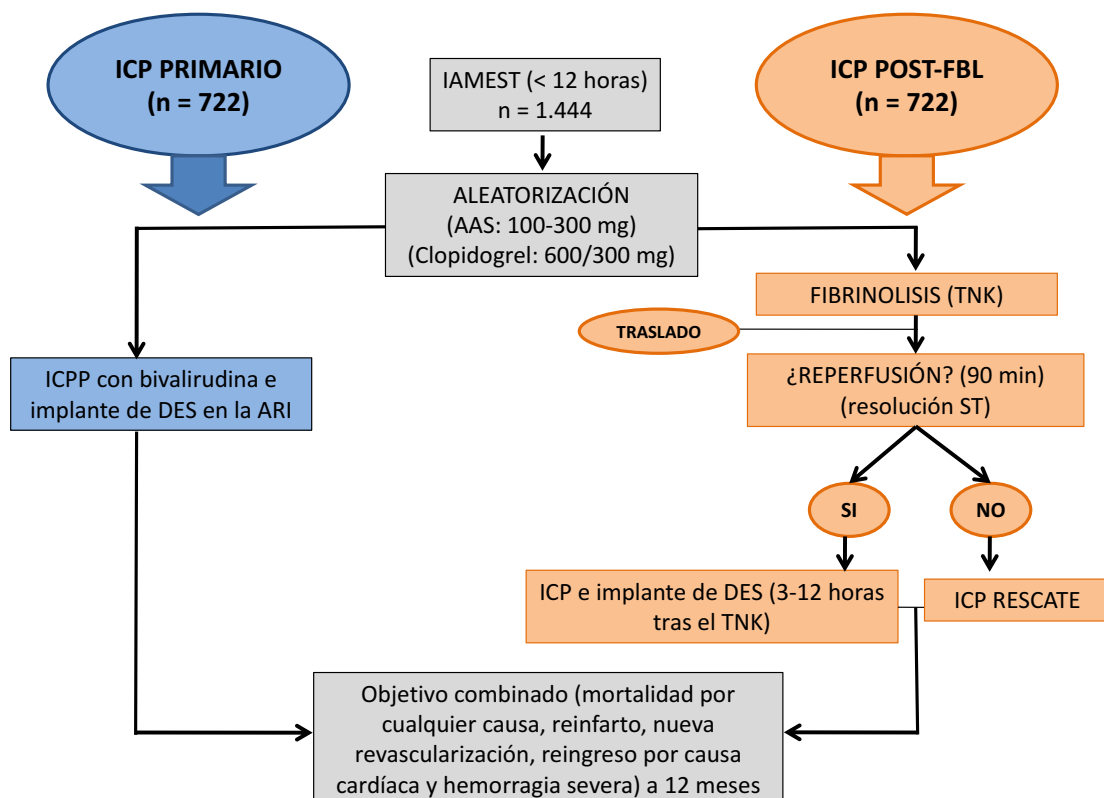


Figura 11. Diagrama de flujo del estudio GRACIA-4.

#### 4.4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO Y DEFINICIONES.

El objetivo general del estudio fue demostrar la superioridad del ICPP frente al ICPP-FBL en pacientes con IAMEST en cuanto a variables clínicas. Para ello se definieron los siguientes objetivos:

- Objetivo primario: incidencia del objetivo combinado compuesto por mortalidad por cualquier causa, reinfarto, nueva revascularización coronaria, rehospitalización por causas cardíacas o hemorragia grave a los 12 meses.
- Objetivos secundarios:
  - Incidencia de cada uno de los componentes del objetivo principal a los 30 días y a los 12 meses.
  - Incidencia de mortalidad cardiovascular a los 12 meses.
  - Incidencia del objetivo combinado compuesto a los 30 días.

Además, se preespecificó un análisis por subgrupos para comparar la eficacia clínica de las dos estrategias a los 12 meses, entre ellos: tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la aleatorización ( $< 0$  o  $\geq 3$  horas y  $< 0$  o  $\geq 6$  horas), edad del paciente ( $< 0$  o  $\geq 75$  años), localización del infarto (anterior o no anterior), sexo, presencia de diabetes mellitus y tipo de centro de reclutamiento (con o sin capacidad de intervencionismo urgente).

Finalmente, en el grupo de pacientes tratados con ICPP-FBL se comparó a aquellos que requirieron ICP de rescate y los que se sometieron a ICP rutinaria programada 3-12 horas tras la administración de tenecteplasa.

Todos los eventos clínicos y de seguridad fueron revisados y adjudicados centralmente por un Comité de Eventos Clínicos, experto e independiente, de forma ciega a las estrategias de tratamiento asignadas a cada paciente, y mediante definiciones establecidas previamente.

Las definiciones de las variables incluidas en los objetivos fueron similares a las utilizadas en los estudios previos del grupo GRACIA:

- La mortalidad por cualquier causa se definió como cualquier muerte con una causa específica, tanto cardíaca como no cardíaca. En el segundo grupo se incluyeron las causas pulmonares, renales, gastrointestinales, hepatobiliares, pancreáticas, infecciosas (sepsis), inflamatorias, hemorrágicas, quirúrgicas, traumáticas, neurológicas, el suicidio y el cáncer.
- La mortalidad cardíaca o cardiovascular incluye los casos de muerte debidos a IAMEST, muerte súbita cardíaca, ICC, ictus, muerte debida a procedimientos cardiovasculares, hemorragias cardiovasculares y muertes por otras causas cardiovasculares.
- El reinfarto se definió como la presencia de dolor torácico típico de más de 30 minutos de duración junto con una re-elevación de la CPK-MB con o sin cambios del ECG. La cinética de este isoenzima debía cumplir los siguientes criterios: a) si el dolor torácico apareció dentro de las 48 horas siguientes al infarto inicial, la re-elevación se consideró positiva si aparecía durante la fase descendente de la curva de esta isoenzima y si alcanzaba al menos el 150% de la última determinación, b) si el dolor apareció pasadas las 48 horas desde el infarto inicial, la re-elevación se consideró positiva si correspondía claramente a una nueva curva de CPK-MB tras la del infarto inicial y si alcanzaba un valor máximo de al menos tres veces el valor de referencia, y c) si el dolor apareció en las primeras 48 horas tras el ICP o la cirugía de revascularización, la re-elevación se consideró positiva si correspondía claramente a una nueva curva de CPK-MB tras la del infarto inicial y si alcanzaba un valor máximo de al menos cinco veces el valor de referencia.
- La nueva revascularización coronaria se definió como un ICP indicado clínicamente en la lesión coronaria tratada previamente, por tener una estenosis > 50% medida por angiografía coronaria cuantitativa y cuando el paciente tuviera síntomas de isquemia o evidencia funcional de isquemia que no se pudiera explicar por lesiones en otros vasos nativos o en bypasses.
- La rehospitalización por causa cardíaca se definió como cualquier ingreso o visita a un servicio de urgencias que supone una estancia mínima de 24

horas en el hospital (o si se cambia la fecha del calendario en caso de que las horas de ingreso y alta no estén disponibles) debido a una de las siguientes: síntomas de isquemia, ICC o arritmias ventriculares.

- Las hemorragias severas se definieron como aquellas que resultaron en muerte, que necesitaron cirugía o transfusión, o que prolongaron el ingreso hospitalario (criterios GUSTO,<sup>34</sup> o los tipos 3 y 5 de la clasificación BARC [Bleeding Academic Research Consortium]).<sup>117</sup>
- La hemorragia intracraneal se definió como un episodio agudo de disfunción focal o global, cerebral o medular, causado por una hemorragia intraparenquimatosa, intraventricular o subaracnoidea.
- El accidente isquémico transitorio se definió como un episodio transitorio de focalidad neurológica causado por isquemia cerebral, medular o retiniana y sin infarto agudo.
- El ictus isquémico se definió como un episodio agudo de disfunción neurológica focal o global causado por un infarto de origen vascular cerebral, medular o retiniano.



#### 4.5. TAMAÑO MUESTRAL Y ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.

El ensayo se diseñó como un estudio de superioridad del ICPP frente al ICPP-FBL. El cálculo del tamaño muestral se hizo según las Guías del International Council for Harmonization (ICH) y asumió una incidencia del 25% del objetivo primario en el grupo de ICPP-FBL y una reducción del 25% del “hazard ratio” (HR) de este objetivo primario en el grupo de ICPP frente al del ICPP-FBL.<sup>10</sup> Por tanto, para demostrar diferencias en la hipótesis nula con una potencia estadística de al menos el 80% mediante una prueba  $\chi^2$  bilateral para una muestra, con un nivel de significación global del 5% (bilateral), el ensayo debía incluir a 1.444 pacientes (722 por grupo). El cálculo del tamaño muestral asumió que se perderían en el seguimiento un 5% de los pacientes. Se realizó un análisis por intención de tratar de los objetivos primario y secundarios en todos los pacientes aleatorizados.

Los datos se recogieron mediante un sistema de doble entrada, y la exactitud de los datos recogidos fue validada con las historias clínicas de los pacientes por una Organización de Investigación Clínica (CRO) independiente (Chiltern International Spain S.A., Madrid, España). Los datos se presentan como media y desviación estándar, como medianas y su rango intercuartílico (RIC, entre los percentiles 25 y 75), o como porcentajes. Las variables de eficacia y seguridad se analizaron calculando las tasas de eventos para cada grupo del estudio y comparándolas en un análisis de regresión mediante los “odds ratio” (OR) con intervalos de confianza bilaterales al 95%. Asimismo, se realizaron análisis de subgrupos pre-especificados para el objetivo primario (véase “Objetivos del estudio y definiciones”). La supervivencia se analizó comparando las curvas de Kaplan-Meier mediante el “log-rank test”. Se definió la significación estadística por un valor p bilateral inferior a 0,05. Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, Nueva York, EE.UU.).



## 5. RESULTADOS

### 5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DE LAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO.

Entre mayo de 2010 y enero de 2014, se reclutaron y asignaron aleatoriamente un total de 355 pacientes a recibir ICPP-FBL (177 pacientes) o ICPP (178 pacientes). El ensayo se interrumpió en enero de 2014 debido al bajo ritmo de reclutamiento y tras agotarse los fondos de financiación del Instituto de Salud Carlos III.

En la figura 12 se muestra el flujo de pacientes del estudio. En el grupo de ICPP-FBL 4 pacientes no recibieron tenecteplasa, 2 debido a la resolución espontánea de la elevación del segmento ST y 2 por un error diagnóstico evidente (miopericarditis aguda).

Se realizó coronariografía a todos los pacientes del grupo de ICPP. Un paciente en el grupo de fibrinólisis falleció antes de la coronariografía debido a rotura cardíaca tras la administración de tenecteplasa. Un paciente en el grupo de ICPP-FBL y siete en el de ICPP presentaron arterias coronarias sin estenosis significativas.

Trece pacientes del grupo de fibrinólisis y nueve del de ICPP se perdieron en el seguimiento a 12 meses (cuatro retiraron su consentimiento en el primer grupo y tres en el segundo).

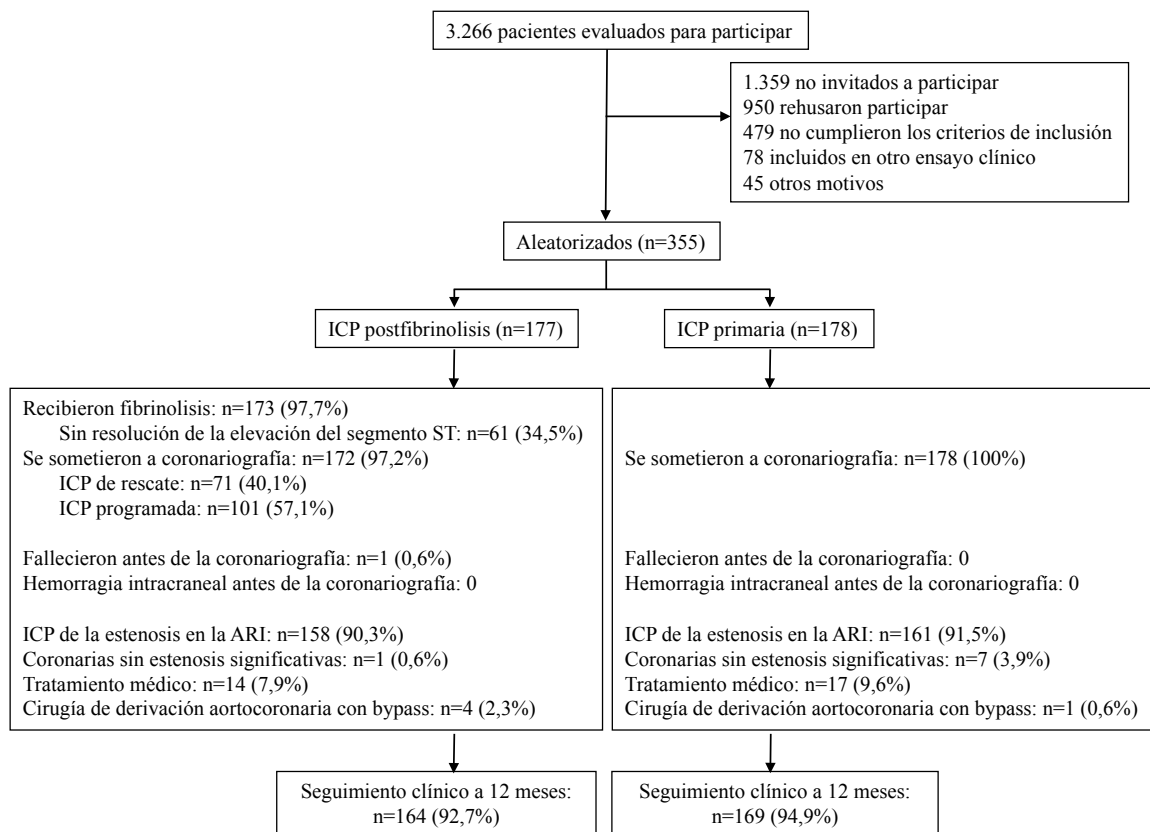


Figura 12. Esquema con el flujo de pacientes del estudio. Se muestra el número de pacientes evaluados como candidatos a participar, el número de pacientes excluidos y el número de pacientes que completaron el seguimiento a 12 meses. ICP: intervención coronaria percutánea; ARI: arteria responsable del infarto.

Las características basales estuvieron bien balanceadas en los dos grupos (tabla 1). La mediana del intervalo de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el PCM y la aleatorización fue similar en ambos grupos. La mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas y el comienzo del tratamiento de reperusión fue de 170 minutos para el bolo de tenecteplasa y de 225 minutos para la colocación del introductor arterial ( $p < 0,001$ ). Tal y como se esperaba, la mediana de tiempo desde la aleatorización hasta la coronariografía fue sustancialmente mayor en el grupo de ICPP-FBL (437,5 minutos) que en el de ICPP (65 minutos,  $p < 0,001$ ).

	ICPP-FBL (n=177)	ICPP (n=178)	Valor p
<b>Datos demográficos y antecedentes médicos</b>			
Edad			
Media, años	62,01 ± 12,98	61,73 ± 12,50	0,83
≥ 75 años, n (%)	32 (18,1%)	34 (19,1%)	0,81
Mujeres, n (%)	38 (21,5%)	29 (16,3%)	0,21
Hipertensión, n (%)	81 (46,3%)	75 (42,1%)	0,43
Diabetes, n (%)	28 (16,0%)	33 (18,5%)	0,53
Tabaquismo, n (%)	82 (47,1%)	84 (47,2%)	0,99
Dislipidemia, n (%)	83 (47,4%)	70 (39,3%)	0,13
Infarto de miocardio previo, n (%)	14 (8,0%)	16 (9,0%)	0,74
ICP previo, n (%)	14 (8,0%)	12 (6,7%)	0,65
CABG previo, n (%)	0	2 (1,1%)	0,50
Enfermedad vascular previa de las extremidades inferiores, n (%)	1 (0,6%)	4 (2,2%)	0,37
Insuficiencia cardíaca congestiva previa, n (%)	0	2 (1,1%)	0,50
Enfermedad respiratoria previa, n (%)	8 (4,6%)	9 (5,1%)	0,83
Insuficiencia renal previa, n (%)	4 (2,3%)	4 (2,2%)	1
Accidente cerebrovascular previo, n (%)	4 (2,3%)	5 (2,8%)	1
<b>Exploración física</b>			
Peso, kg	76,25 ± 13,75	78,04 ± 11,95	0,20
Frecuencia cardíaca, latidos/min	71,49 ± 18,01	73,84 ± 16,59	0,20
Presión arterial sistólica en la aleatorización, mmHg	132,65 ± 27,78	134,73 ± 25,85	0,47
Presión arterial diastólica en la aleatorización, mmHg	79,08 ± 16,22	80,56 ± 16,30	0,39
Clase Killip en la aleatorización			0,71
I, n (%)	160 (92,0%)	161 (93,1%)	
II o III, n (%)	14 (8,1%)	11 (6,4%)	
IV, n (%)	0	1 (0,6%)	
Peor clase Killip durante la hospitalización			0,71
I, n (%)	158 (90,8%)	157 (90,8%)	
II o III, n (%)	14 (8,1%)	12 (7,0%)	
IV, n (%)	2 (1,1%)	4 (2,3%)	
<b>Localización del infarto mediante ECG</b>			
Anterior, n (%)	36 (20,7%)	47 (27,2%)	0,16
No anterior, n (%)	138 (79,3%)	126 (72,8%)	0,16

Intervalo de tiempo (min), mediana (rango intercuartílico)			
Del inicio de los síntomas a la aleatorización	160 (105–221)	150 (100–225)	0,62
Del inicio de los síntomas al inicio de la fibrinólisis o a la colocación del introductor arterial	170 (117,50–240)	225 (160–315)	<0,001
Del inicio de los síntomas a la coronariografía	600 (360–1154,25)	225 (160–315)	<0,001
De la aleatorización a la colocación del introductor arterial	437,50 (175,75–920)	65 (45–91,25)	<0,001
Del primer contacto médico al inicio de la fibrinólisis o a la colocación del introductor arterial	75 (45-109)	126 (90-175)	<0,001
Del primer contacto médico a la coronariografía	492,50 (240,75- 1013,25)	126 (90-175)	<0,001

Tabla 1. Características basales y principales intervalos de tiempo. ICPP-FBL: intervencionismo coronario percutáneo post-fibrinólisis; ICPP: intervencionismo coronario percutáneo primario; ICP: intervención coronaria percutánea; CABG: cirugía de derivación aortocoronaria con bypass; ECG: electrocardiograma.

Los tratamientos farmacológicos administrados al ingreso y las características angiográficas y procedimientos intervencionistas establecidos por protocolo se presentan en la tabla 2. Las dosis de carga de clopidogrel más bajas (75 y 300 mg) fueron más frecuentes tras la FBL, y las más altas (600 mg) se administraron principalmente en el grupo de ICPP (según protocolo). La enoxaparina se utilizó exclusivamente en el grupo de ICPP-FBL, y la bivalirudina y la heparina no fraccionada fueron más frecuentemente administradas en los pacientes sometidos a ICPP. Además, la utilización discrecional de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa también fue más frecuente en el grupo de ICPP. En línea con este dato, la coronariografía inicial mostró peores GFT en estos pacientes que en los del grupo de la ICPP-FBL. Tras el ICP, las tasas de permeabilidad arterial coronaria fueron elevadas y prácticamente idénticas en ambos grupos. El acceso radial fue más frecuente tras la FBL, y en este mismo grupo el ICP sobre arterias no responsables fue más frecuente durante el procedimiento inicial.

	ICPP-FBL (n=177)	ICPP (n=178)	Valor p
<b>Tratamiento antitrombótico antes de la coronariografía</b>			
Aspirina, n (%)	167 (95,4%)	166 (93,9%)	0,38
Clopidogrel, n (%)	171 (97,7%)	172 (96,6%)	0,54
75 mg, n (%)	17 (9,9%)	7 (4,1%)	0,03
300 mg, n (%)	136 (79,5%)	66 (38,4%)	<0,001
600 mg, n (%)	13 (7,6%)	97 (56,4%)	<0,001
Enoxaparina, n (%)	168 (96,0%)	0	<0,001
<b>Tratamiento antitrombótico durante la coronariografía</b>			
Bivalirudina			
Bolo de bivalirudina, n (%)	95 (54,9%)	151 (84,8%)	<0,001
Perfusión de bivalirudina, n (%)	93 (53,8%)	150 (84,3%)	<0,001
Heparina no fraccionada, n (%)	13 (7,4%)	27 (15,2%)	0,02
Antagonistas IIb/IIIa, n (%)	13 (7,7%)	31 (17,4%)	0,007
<b>Características angiográficas</b>			
Localización de la arteria responsable del infarto			0,21
Descendente anterior, n (%)	52 (30,4%)	63 (37,3%)	
Circunfleja, n (%)	27 (15,8%)	24 (14,2%)	
Coronaria derecha, n (%)	89 (52,0%)	82 (48,5%)	
Tronco común, n (%)	3 (1,8%)	0	
Número de vasos afectados			0,23
Coronarias sin lesiones, n (%)	1 (0,6%)	7 (4,0%)	
Enfermedad de un vaso, n (%)	98 (57,0%)	103 (58,5%)	
Enfermedad de dos vasos, n (%)	51 (29,7%)	48 (27,3%)	
Enfermedad de tres vasos, n (%)	20 (11,6%)	15 (8,5%)	
Enfermedad de tronco y tres vasos, n (%)	2 (1,2%)	3 (1,7%)	
Grado de flujo TIMI en la coronariografía			
Antes del ICP			<0,001
0, n (%)	29 (18,6%)	110 (67,9%)	
1, n (%)	50 (32,1%)	26 (16,0%)	
2, n (%)	36 (23,1%)	10 (6,2%)	
3, n (%)	41 (26,3%)	16 (9,9%)	
Después del ICP			0,71

0, n (%)	5 (3,1%)	4 (2,5%)	
1, n (%)	3 (1,9%)	3 (1,8%)	
2, n (%)	7 (4,4%)	12 (7,4%)	
3, n (%)	144 (90,6%)	144 (88,3%)	
<b>Procedimiento intervencionista</b>			
Acceso radial, n (%)	121 (70,3%)	101 (57,7%)	0,01
Coronariografía de rescate, n (%)	71 (40,1%)	NA	NA
ICP, n (%)	158 (90,3%)	161 (91,5%)	0,70
CABG tras la coronariografía, n (%)	4 (2,3%)	1 (0,6%)	0,22
Implantación de stent, n (%)	158 (91,9%)	158 (89,8%)	0,50
ICP sobre lesiones no responsables en el procedimiento inicial, n (%)	17 (9,9%)	4 (2,3%)	0,003
ICP sobre lesiones no responsables en un segundo procedimiento, n (%)	31 (18,0%)	43 (24,4%)	0,14

Tabla 2. Tratamiento antiagregante y anticoagulante durante la reperfusión, características angiográficas en el cateterismo inicial y características del procedimiento de revascularización. ICPP-FBL: intervencionismo coronario percutáneo post-fibrinólisis; ICPP: intervencionismo coronario percutáneo primario; ICP: intervención coronaria percutánea; TIMI: trombólisis en infarto de miocardio; CABG: cirugía de derivación aortocoronaria con bypass.

El porcentaje de pacientes en tratamiento al alta con los grupos farmacológicos recomendados en las Guías de Actuación fue elevado y no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos, excepto para el ácido acetilsalicílico, más frecuentemente usado al alta en el grupo de ICPP-FBL, y las estatinas, utilizadas con una frecuencia ligeramente superior en el grupo de ICPP-FBL a los 30 días (tabla 3).

	<b>ICPP-FBL (n=172)</b>	<b>ICPP (n=174)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Al alta, n (%)</b>			
Ácido acetilsalicílico	172 (100%)	168 (96.6%)	0.03
Clopidogrel	158 (91.9%)	156 (89.7%)	0.48
Ticagrelor	0	0	NA
Prasugrel	6 (3.5%)	5 (2.9%)	0.74



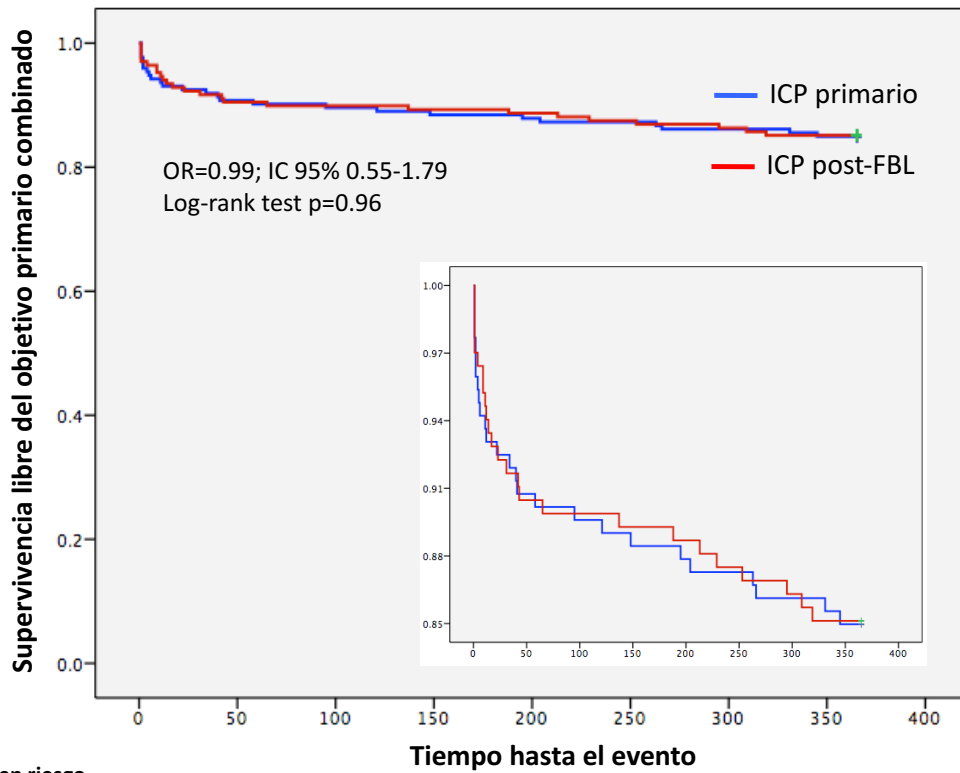
Antagonistas de la vitamina K	6 (3.5%)	2 (1.1%)	0.17
Betabloqueantes	138 (80.2%)	127 (73.0%)	0.11
Inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina	108 (62.8%)	113 (64.9%)	0.68
Antagonistas de los receptores tipo II de la angiotensina	4 (2.3%)	9 (5.2%)	0.16
Diuréticos	16 (9.3%)	14 (8.0%)	0.68
Bloqueantes de la aldosterona	8 (4.6%)	4 (2.3%)	0.24
Omeprazol	72 (41.9%)	84 (48.3%)	0.23
Pantoprazol	42 (24.4%)	45 (25.9%)	0.76
Ranitidina	29 (16.9%)	22 (12.6%)	0.27
Digoxina	2 (1.2%)	0	0.25
Estatinas	168 (97.7%)	164 (94.3%)	0.11
<b>En el seguimiento a 30 días, n (%)</b>			
Ácido acetilsalicílico	154 (98.7%)	160 (97.6%)	0.69
Clopidogrel	140 (89.7%)	146 (89.0%)	0.84
Ticagrelor	0	0	NA
Prasugrel	5 (3.2%)	6 (3.7%)	0.82
Antagonistas de la vitamina K	6 (3.8%)	1 (0.6%)	0.06
Betabloqueantes	127 (81.4%)	134 (81.7%)	0.95
Inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina	106 (67.9%)	111 (67.7%)	0.96
Antagonistas de los receptores tipo II de la angiotensina	4 (2.6%)	9 (5.5%)	0.19
Diuréticos	10 (6.4%)	10 (6.1%)	0.91
Bloqueantes de la aldosterona	7 (4.4%)	4 (2.4%)	0.18
Omeprazol	67 (42.9%)	72 (43.9%)	0.86
Pantoprazol	37 (23.7%)	47 (28.7%)	0.32
Ranitidina	28 (17.9%)	23 (14.0%)	0.34
Digoxina	2 (1.3%)	0	0.24
Estatinas	153 (98.1%)	152 (92.7%)	0.02
<b>En el seguimiento a 12 meses, n (%)</b>			
Ácido acetilsalicílico	150 (98.7%)	153 (96.8%)	0.45
Clopidogrel	74 (48.7%)	79 (50.0%)	0.82
Ticagrelor	0	1 (0.6%)	1
Prasugrel	5 (3.3%)	3 (1.9%)	0.50
Antagonistas de la vitamina K	4 (2.6%)	3 (1.9%)	0.72
Betabloqueantes	116 (76.3%)	122 (77.2%)	0.85

Inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina	95 (62.5%)	103 (65.6%)	0.57
Antagonistas de los receptores tipo II de la angiotensina	13 (8.6%)	13 (8.2%)	0.92
Diuréticos	15 (9.9%)	19 (12.0%)	0.54
Bloqueantes de la aldosterona	9 (5.9%)	7 (4.5%)	0.70
Omeprazol	61 (40.1%)	62 (39.2%)	0.87
Pantoprazol	39 (25.7%)	38 (24.1%)	0.74
Ranitidina	23 (15.1%)	20 (12.7%)	0.53
Digoxina	1 (0.7%)	1 (0.6%)	1
Estatinas	143 (94.1%)	148 (93.7%)	0.88

Tabla 3. Medicaciones concomitantes al alta, a los 30 días y al año. ICPP-FBL: intervencionismo coronario percutáneo post-fibrinólisis; ICPP: intervencionismo coronario percutáneo primario.

## 5.2. OBJETIVO PRIMARIO Y OBJETIVOS SECUNDARIOS.

El objetivo primario (criterio de valoración principal) se observó en 25 de 177 pacientes (14,9%) en el grupo de ICPP-FBL y en 26 de 178 pacientes (15,0%) en el de ICPP (OR para el grupo de ICPP-FBL: 0,99; IC 95% 0,55-1,79; p=0,96) (figura 13). La incidencia de este objetivo combinado en los subgrupos pre-especificados fue similar a los resultados globales, sin demostrarse diferencias entre estrategias (figura 14) ni interacciones significativas entre los tratamientos.



Número en riesgo	0	50	100	150	200	250	300	350
ICP primario	173	157	155	153	152	151	149	147
ICP post-FBL	168	152	151	150	149	147	145	143

Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier para el objetivo combinado primario, compuesto por mortalidad por cualquier causa, reinfarto, nueva revascularización coronaria, rehospitalización por causas cardíacas o hemorragia grave a los 12 meses. ICP: intervención coronaria percutánea; FBL: fibrinólisis.

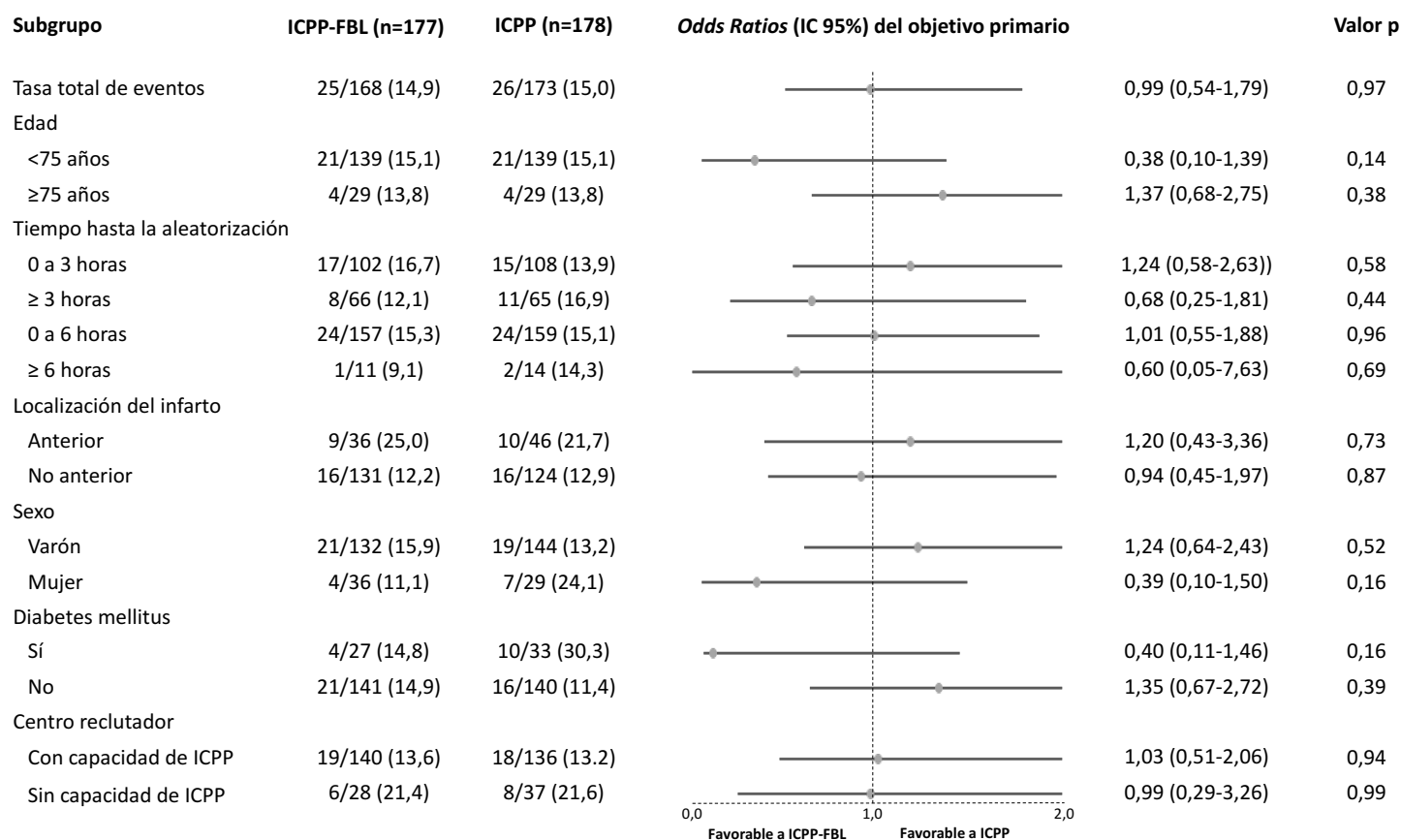


Figura 14. Análisis por subgrupos. Se muestran las tasas del objetivo primario en los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea primaria y post-fibrinólisis en los subgrupos pre-especificados. El límite superior de los intervalos de confianza al 95% está interrumpido en 2,0 en la gráfica para aquellos intervalos que lo sobrepasan. ICPP-FBL: intervencionismo coronario percutáneo post-fibrinólisis; ICPP: intervencionismo coronario percutáneo primario.

En la tabla 4 se muestran los componentes individuales del objetivo primario y una descripción detallada de las complicaciones hemorrágicas durante la hospitalización y hasta los 30 días. No hubo casos de hemorragia intracraneal en ninguno de los dos grupos ni casos de hemorragia grave en el grupo de ICPP. En cambio, se observaron dos casos de hemorragia grave en el grupo de ICPP-FBL (un caso de sangrado gastrointestinal en un paciente con síndrome de Mallory-Weiss y un caso de sangrado grave tras la canalización de una vena subclavia). En ambos casos las hemorragias ocurrieron el día siguiente a la administración de tenecteplasa. Los niveles de hemoglobina y el hematocrito al ingreso y durante la hospitalización fueron significativamente inferiores tras la FBL con respecto a los pacientes tratados con ICPP. Para el resto de variables

clínicas las tasas fueron muy similares en ambos grupos, existiendo una tendencia a mayores tasas de ictus en el grupo de ICPP-FBL (3,4% frente a 0,6%;  $p=0,07$ ). Valorando de manera aislada los casos de hemorragia intracraneal, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico no se observaron diferencias entre los dos grupos.

	ICPP-FBL (n=177)	ICPP (n=178)	Valor p
<b>Seguimiento durante la hospitalización y en el seguimiento a 30 días</b>			
<b>Objetivo primario</b> (mortalidad por cualquier causa, reinfarto, nueva revascularización, rehospitalización o hemorragia grave), n (%)	13 (7,6%)	13 (7,4%)	0,95
Muerte por cualquier causa, n (%)	4 (2,3%)	4 (2,3%)	1
Muerte cardíaca, n (%)	4 (2,3%)	4 (2,3%)	1
Reinfarto, n (%)	2 (1,2%)	5 (2,9%)	0,45
Nueva revascularización, n (%)	2 (1,2%)	4 (2,3%)	0,69
Rehospitalización, n (%)	5 (2,9%)	4 (2,3%)	0,75
Hemorragia grave, n (%)	2 (1,2%)	0	0,25
<b>Accidentes cerebrovasculares totales</b> , n (%)	6 (3,4%)	1 (0,6%)	0,07
Hemorragia intracraneal, n (%)	0	0	NA
Accidente isquémico transitorio, n (%)	2 (1,1%)	0	0,25
Ictus isquémico, n (%)	4 (2,3%)	1 (0,6%)	0,21
<b>Complicaciones hemorrágicas</b>			
Hemorragias totales, n (%)	11 (6,4%)	9 (5,1%)	0,62
Hemorragias menores, n (%)	9 (5,3%)	9 (5,1%)	1
Transfusiones sanguíneas, n (%)	2 (1,2%)	0	0,25
Cirugía debida a hemorragia, n (%)	0	0	NA
<b>Datos de laboratorio</b>			
Hemoglobina al ingreso (g/dl)	14,54 ± 1,91	15,03 ± 2,44	0,04
Hemoglobina < 10 g/dl al ingreso, n (%)	4 (2,3%)	1 (0,6%)	0,37
Menor valor de hemoglobina durante la hospitalización (g/dl)	12,68 ± 2,16	13,48 ± 3,09	0,005
Hemoglobina < 10 g/dl durante la hospitalización, n (%)	17 (9,9%)	11 (6,4%)	0,23
Hematocrito al ingreso (%)	42,61 ± 5,39	43,42 ± 4,63	0,13
Hematocrito < 30 por ciento al ingreso, n (%)	4 (2,3%)	2 (1,2%)	0,69
Menor valor de hematocrito durante la	37,37 ± 5,81	38,83 ± 5,33	0,02

hospitalización (%)			
Hematocrito < 30 por ciento durante la hospitalización, n (%)	17 (9,9%)	11 (6,5%)	0,25

Tabla 4. Variables clínicas de eficacia y complicaciones hemorrágicas a los 30 días. ICPP-FBL: intervencionismo coronario percutáneo post-fibrinólisis; ICPP: intervencionismo coronario percutáneo primario.

En la tabla 5 se muestran los componentes individuales del objetivo primario y las complicaciones hemorrágicas al completar el seguimiento de 12 meses. En esta tabla se incluyen los eventos registrados también durante la hospitalización y a los 30 días. Al aparecer la mayoría de eventos en el primer mes desde el ingreso, no existen grandes diferencias al final del seguimiento con respecto a las tasas de eventos a corto plazo. Sin embargo, al completar el seguimiento, las tasas de ictus fueron mayores en el grupo de ICPP-FBL (4,9% frente a 0,6%;  $p=0,02$ ). Es importante remarcar que si consideramos únicamente los casos de ictus isquémico y hemorragia intracraneal (obviando el accidente isquémico transitorio) existe una tendencia, pero se pierde la significación estadística a favor del ICPP (3,7% frente a 0,6%;  $p=0,06$ ).

	ICPP-FBL (n=177)	ICPP (n=178)	Valor p
<b>Seguimiento a 12 meses (incluida la hospitalización y el seguimiento a 30 días)</b>			
<b>Objetivo primario</b> (mortalidad por cualquier causa, reinfarto, nueva revascularización, rehospitalización o hemorragia grave), n (%)	25 (14,9%)	26 (15,0%)	0,97
Muerte por cualquier causa, n (%)	7 (4,2%)	8 (4,6%)	0,84
Muerte cardíaca, n (%)	6 (3,6%)	5 (2,9%)	0,72
Reinfarto, n (%)	5 (3,0%)	8 (4,7%)	0,43
Nueva revascularización, n (%)	7 (4,3%)	9 (5,3%)	0,65
Rehospitalización, n (%)	16 (9,8%)	14 (8,3%)	0,64
Hemorragia grave, n (%)	2 (1,2%)	0	0,24
<b>Accidentes cerebrovasculares totales</b> , n (%)	8 (4,9%)	1 (0,6%)	0,02
Hemorragia intracraneal, n (%)	0	0	NA
Accidente isquémico transitorio, n (%)	2 (1,2%)	0	0,24

Ictus isquémico, n (%)	6 (3,7%)	1 (0,6%)	0,06
<b>Complicaciones hemorrágicas</b>			
Hemorragias totales, n (%)	14 (8,4%)	13 (7,7%)	0,80
Hemorragias menores, n (%)	12 (7,2%)	13 (7,6%)	0,88
Transfusiones sanguíneas, n (%)	2 (1,2%)	0	0,25
Cirugía debida a hemorragia, n (%)	0	0	NA

Tabla 5. Variables clínicas de eficacia y complicaciones hemorrágicas a los 12 meses. ICPP-FBL: intervencionismo coronario percutáneo post-fibrinólisis; ICPP: intervencionismo coronario percutáneo primario.

Finalmente, se realizó una comparación directa entre el ICP de rescate y la coronariografía rutinaria precoz (3-12 horas) seguida de ICP en todos los pacientes que recibieron tenecteplasa. Se administró FBL en 173 pacientes, y uno de ellos murió como consecuencia de una complicación mecánica del infarto antes de realizarse la coronariografía. De los 172 restantes, en 71 hubo que realizar ICP de rescate (40,1%) y en 101 (57,1%) se hizo el ICP de forma programada (figura 12). No se observaron diferencias en las características basales (tabla 6). Tal y como se esperaba, el tiempo desde el inicio de los síntomas y el PCM hasta la coronariografía fue menor en el grupo del ICP de rescate (345 frente a 1.080 minutos y 252 frente a 783,5 minutos, respectivamente, ambos  $p < 0,001$ ).

Con respecto a la medicación anticoagulante, se observó una tendencia a recibir más dosis de enoxaparina y una administración más frecuente de bivalirudina en el grupo de ICP programado. La enfermedad coronaria fue más compleja en el grupo del ICP de rescate (mayor número de vasos afectados y peores parámetros de flujo epicárdico antes del ICP). Hubo una tendencia a utilizar con más frecuencia el acceso radial en el grupo de ICP programado, así como a realizar más procedimientos de revascularización en un segundo tiempo en arterias no responsables en el grupo del ICP de rescate.

	ICP de rescate postfibrinólisis (n=71)	ICP programado postfibrinólisis (n=101)	Valor p
<b>Datos demográficos y antecedentes médicos</b>			
Edad			
Media, años	61,96 ± 12,56	62,06 ± 13,11	0,96
≥ 75 años, n (%)	11 (15,5%)	20 (19,4%)	0,51
Mujeres, n (%)	14 (19,7%)	24 (23,3%)	0,57
Hipertensión, n (%)	30 (42,3%)	50 (48,5%)	0,41
Diabetes, n (%)	11 (15,5%)	17 (16,5%)	0,86
Tabaquismo, n (%)	32 (45,7%)	50 (48,5%)	0,72
Dislipidemia, n (%)	31 (43,7%)	52 (50,5%)	0,38
Infarto de miocardio previo, n (%)	5 (7,0%)	9 (8,7%)	0,69
ICP previo, n (%)	6 (8,5%)	8 (7,8%)	0,87
Accidente cerebrovascular previo, n (%)	3 (4,2%)	1 (1,0%)	0,31
<b>Exploración física</b>			
Peso, kg	78,31 ± 13,54	74,84 ± 13,86	0,10
Frecuencia cardíaca, latidos/min	70,97 ± 18,03	71,95 ± 18,14	0,73
Presión arterial sistólica en la aleatorización, mmHg	128,20 ± 28,47	135,75 ± 27,15	0,08
Presión arterial diastólica en la aleatorización, mmHg	78,62 ± 18,09	79,49 ± 14,94	0,73
Clase Killip en la aleatorización			
I, n (%)	64 (90,1%)	95 (93,1%)	0,38
II o III, n (%)	7 (9,9%)	7 (6,9%)	
IV, n (%)	0	0	
<b>Localización del infarto mediante ECG</b>			
Anterior, n (%)	15 (21,1%)	20 (19,6%)	0,81
No anterior, n (%)	56 (78,9%)	82 (80,4%)	0,81
<b>Intervalo de tiempo (min), mediana (rango intercuartílico)</b>			
Del inicio de los síntomas hasta la fibrinólisis	170 (120–255)	170 (115–240)	0,80
Del primer contacto médico hasta la fibrinólisis	80 (40-109)	75 (49-107,50)	0,78
Del inicio de los síntomas hasta la coronariografía	345 (270–450)	1080 (662,50–1374)	<0,001
Del primer contacto médico hasta la	252	783,50	<0,001



coronariografía	(195-461,50)	(422,25-1111,25)	
<b>Tratamiento antitrombótico antes de la coronariografía</b>			
Aspirina, n (%)	68 (95,8%)	98 (95,1%)	1
Clopidogrel, n (%)	71 (100%)	99 (96,1%)	0,15
75 mg, n (%)	7 (9,9%)	9 (9,1%)	0,87
300 mg, n (%)	55 (77,5%)	81 (81,8%)	0,48
600 mg, n (%)	6 (8,5%)	7 (7,1%)	0,74
Enoxaparina			
Bolo intravenoso, n (%)	66 (93,0%)	101 (98,1%)	0,12
Dosis subcutáneas, n (%)	63 (88,7%)	99 (96,1%)	0,06
<b>Tratamiento antitrombótico durante la coronariografía</b>			
Bivalirudina			
Bolo de bivalirudina, n (%)	19 (27,1%)	76 (74,5%)	<0,001
Perfusión de bivalirudina, n (%)	19 (27,1%)	74 (72,5%)	<0,001
Heparina no fraccionada, n (%)	6 (8,5%)	7 (6,8%)	0,68
Antagonistas IIb/IIIa, n (%)	7 (10,0%)	6 (6,1%)	0,35
<b>Características angiográficas</b>			
Localización de la arteria responsable del infarto			0,73
Descendente anterior, n (%)	24 (33,8%)	28 (28,0%)	
Circunfleja, n (%)	9 (12,7%)	18 (18,0%)	
Coronaria derecha, n (%)	37 (52,1%)	52 (52,0%)	
Tronco común, n (%)	1 (1,4%)	2 (2,0%)	
Número de vasos afectados			0,01
Coronarias sin lesiones, n (%)	0	1 (1,0%)	
Enfermedad de un vaso, n (%)	34 (47,9%)	64 (63,4%)	
Enfermedad de dos vasos, n (%)	21 (29,6%)	30 (29,7%)	
Enfermedad de tres vasos, n (%)	14 (19,7%)	6 (5,9%)	
Enfermedad de tronco y tres vasos, n (%)	2 (2,8%)	0	
Grado de flujo TIMI en la coronariografía			
Antes del ICP			<0,001
0, n (%)	22 (34,9%)	7 (7,5%)	
1, n (%)	11 (17,5%)	39 (41,9%)	
2, n (%)	14 (22,2%)	22 (23,7%)	
3, n (%)	16 (25,4%)	25 (26,9%)	
Después del ICP			0,83

0, n (%)	2 (3,1%)	3 (3,2%)	
1, n (%)	1 (1,6%)	2 (2,1%)	
2, n (%)	4 (6,3%)	3 (3,2%)	
3, n (%)	57 (89,1%)	87 (91,6%)	
<b>Procedimiento intervencionista</b>			
Acceso radial, n (%)	45 (63,4%)	76 (75,2%)	0,09
ICP, n (%)	67 (94,4%)	91 (90,1%)	0,31
CABG tras la coronariografía, n (%)	1 (1,4%)	3 (3,0%)	0,64
Implantación de stent, n (%)	66 (93,0%)	92 (91,1%)	0,66
ICP sobre lesiones no responsables en el procedimiento inicial, n (%)	5 (7,0%)	12 (11,9%)	0,30
ICP sobre lesiones no responsables en un segundo procedimiento, n (%)	24 (33,8%)	21 (20,8%)	0,06

Tabla 6. Características basales, intervalos de tiempo principales, tratamiento antiagregante y anticoagulante durante la reperfusión, características angiográficas en el cateterismo inicial y del procedimiento de revascularización, en los pacientes aleatorizados a intervención coronaria percutánea (ICP) precoz post-fibrinólisis que requirieron ICP de rescate frente a aquellos tratados con ICP rutinaria programada. CABG: derivación aortocoronaria con injerto; ECG: electrocardiograma; TIMI: trombólisis en el infarto de miocardio.

En el seguimiento a 12 meses no se hallaron diferencias en los resultados clínicos entre estos dos grupos (tabla 7). Sin embargo, hubo una tendencia a más reinfartos y más ictus isquémicos en el grupo de ICP programado, pero sin alcanzar la significación estadística. Finalmente, se observaron valores menores de hemoglobina y de hematocrito durante la hospitalización en los pacientes tratados con ICP de rescate, sin diferencias en el número de complicaciones hemorrágicas entre los dos grupos.

	<b>ICP de rescate postfibrinólisis (n=71)</b>	<b>ICP programado postfibrinólisis (n=101)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Seguimiento a 12 meses (incluida la hospitalización y el seguimiento a 30 días)</b>			
<b>Objetivo primario</b> (mortalidad por cualquier causa, reinfarto, nueva revascularización, rehospitalización o hemorragia grave), n (%)	11 (16,2%)	13 (13,1%)	0,58

Mortalidad por cualquier causa, n (%)	4 (5,9%)	2 (2,0%)	0,23
Muerte cardíaca, n (%)	4 (5,9%)	1 (1,0%)	0,16
Reinfarto, n (%)	0	5 (5,1%)	0,08
Nueva revascularización, n (%)	2 (3,0%)	5 (5,1%)	0,70
Rehospitalización, n (%)	5 (7,6%)	11 (11,2%)	0,44
Hemorragia grave, n (%)	2 (3,0%)	0	0,16
<b>Accidentes cerebrovasculares totales, n (%)</b>	<b>1 (1,5%)</b>	<b>7 (7,1%)</b>	<b>0,15</b>
Hemorragia intracraneal, n (%)	0	0	NA
Accidente isquémico transitorio, n (%)	1 (1,5%)	1 (1,0%)	1
Ictus isquémico, n (%)	0	6 (6,1%)	0,08
<b>Complicaciones hemorrágicas</b>			
Hemorragias totales, n (%)	6 (9,0%)	8 (8,1%)	0,84
Hemorragias menores, n (%)	4 (6,0%)	8 (8,1%)	0,60
Transfusiones sanguíneas, n (%)	2 (3,0%)	0	0,16
Cirugía debida a hemorragia, n (%)	0	0	NA
<b>Datos de laboratorio</b>			
Hemoglobina al ingreso (g/dl)	14,42 ± 2,04	14,63 ± 1,83	0,47
Hemoglobina < 10 g/dl al ingreso, n (%)	3 (4,2%)	1 (1,0%)	0,31
Menor valor de hemoglobina durante la hospitalización (g/dl)	12,15 ± 2,38	13,05 ± 1,93	0,007
Hemoglobina < 10 g/dl durante la hospitalización, n (%)	12 (17,1%)	5 (5,0%)	0,009
Hematocrito al ingreso (%)	42,40 ± 5,80	42,79 ± 5,13	0,64
Hematocrito < 30 por ciento al ingreso, n (%)	3 (4,2%)	1 (1,0%)	0,31
Menor valor de hematocrito durante la hospitalización (%)	36,06 ± 6,20	38,29 ± 5,41	0,01
Hematocrito < 30 por ciento durante la hospitalización, n (%)	12 (17,1%)	5 (5,0%)	0,009

Tabla 7. Variables clínicas de eficacia y complicaciones hemorrágicas a los 12 meses en los pacientes aleatorizados a intervención coronaria percutánea (ICP) precoz post-fibrinólisis que requirieron ICP de rescate frente a aquellos tratados con ICP rutinaria programada.



## 6. DISCUSIÓN

### 6.1. RESULTADO PRINCIPAL.

El ensayo clínico aleatorizado GRACIA-4 comparó la eficacia clínica del ICPP-FBL frente al ICPP en pacientes con IAMEST dentro de las primeras 12 horas de evolución posteriores al inicio de los síntomas. El hallazgo principal del estudio fue que el ICPP no es clínicamente superior al ICPP-FBL en pacientes con IAMEST tratados con los regímenes farmacológicos y los procedimientos intervencionistas vigentes en la actualidad, en cuanto a mortalidad por cualquier causa, reinfarto, nueva revascularización coronaria, rehospitalización por causas cardíacas o hemorragia grave a los 12 meses. Este hallazgo se confirmó en todos los subgrupos preespecificados analizados.

Lamentablemente, el estudio tuvo que ser interrumpido de forma prematura debido al lento reclutamiento, lo que impidió alcanzar el tamaño muestral calculado. No obstante, creemos que nuestros resultados son relevantes y de gran interés clínico. Comentaremos estos resultados en los tres siguientes epígrafes.

## 6.2. COMPARACIONES DEL ESTUDIO GRACIA-4 CON OTROS ESTUDIOS SIMILARES.

El estudio GRACIA-4 se diseñó como un estudio de superioridad, al contrario que los estudios GRACIA-2<sup>9</sup> y WEST<sup>98</sup> que fueron diseñados para demostrar la no inferioridad del ICPP-FBL, o que el estudio STREAM<sup>115</sup> que se diseñó para demostrar la equivalencia de los dos tipos de tratamiento.

En cuanto a los retrasos hasta el inicio de la reperusión fueron mayores que en el estudio STREAM y similares a los del estudio WEST: el tiempo de administración de la FBL tras el PCM fue de 75 minutos y el del inicio del ICPP fue de 126 minutos. En el STREAM estos tiempos fueron de 38 y 117 minutos,<sup>115</sup> y en el WEST de 61-67 y 143 minutos,<sup>98</sup> respectivamente. Aunque estas cifras no se alejan de las publicadas en estudios clásicos de la última década,<sup>118</sup> es cierto que los tiempos para la FBL doblaron los recomendados mientras que para el ICPP se ajustaron mejor a las recomendaciones de las Guías de Actuación. Esto se explica por la adopción en muchos centros y por parte de muchos cardiólogos de una política de “ICPP para todos” tras la publicación de las Guías de la ESC en 2012, por la generalización de las redes de atención al infarto con ICPP tipo “Código Infarto” en España y por la deshabitación progresiva del personal sanitario en la utilización de la medicación fibrinolítica. Además, todos los centros participantes, tanto con posibilidad de realizar ICPP como sin ella, contaban con una amplia experiencia en el manejo en red de este tipo de pacientes, con mecanismos de comunicación e infraestructuras de traslado optimizados después de años de trabajo coordinado.

Planteados con similares objetivos primarios y secundarios, las tasas de eventos a los 30 días en WEST y STREAM fueron mayores que en el GRACIA-4: del 23-25% en el WEST<sup>98</sup> y entre del 12,4 y el 14,3% en el STREAM.<sup>115</sup> Estas menores tasas de eventos en el GRACIA-4 (7,4 y 7,6%) posiblemente sean debidas a las mejoras en los tratamientos farmacológicos y mecánicos del IAMEST con el paso de los años (desde 2006 hasta la actualidad).

Dentro del grupo de pacientes fibrinolizados se demostraron unas cifras de necesidad de ICP de rescate similares a las publicadas en los estudios WEST (28%)<sup>98</sup> y STREAM (36%).<sup>115</sup> Sin embargo, dichos estudios no analizaron los eventos con ICP rutinario postFBL frente a ICP de rescate.

Con respecto a las complicaciones hemorrágicas, en el GRACIA-4 se observaron menos eventos que en el resto de estudios.<sup>9,98,115</sup> Todos los casos de hemorragias graves en nuestro estudio se dieron en el grupo de ICPP-FBL, pero los números son tan bajos (dos únicos casos) que no permiten hacer comparaciones ni extraer conclusiones al respecto.

No se observaron casos de hemorragia intracraneal, como en el estudio WEST.<sup>98</sup> En el GRACIA-2 hubo un solo caso de hemorragia intracraneal en el grupo de ICPP-FBL,<sup>9</sup> y en el estudio STREAM hubo diferencias significativas entre grupos (9 casos en el grupo de ICPP-FBL y 2 en el de ICPP,  $p=0,04$ ),<sup>115</sup> que desaparecieron al enmendar el protocolo reduciendo la dosis de tenecteplasa en los mayores de 75 años (ver más adelante, sección 6.4). Los ictus isquémicos fueron más frecuentes en nuestro estudio en el grupo de ICPP-FBL, sin alcanzar la significación estadística, concentrados en el seguimiento a corto plazo y en mayores tasas (3,7%) que en los estudios previos (1% en GRACIA-2 y WEST, y 0,6% en STREAM).<sup>9,98,115</sup>

### 6.3. INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO TRAS FIBRINOLISIS EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST.

A día de hoy la estrategia de revascularización de elección para los pacientes con IAMEST es el ICPP, siempre y cuando se realice dentro de los límites de tiempo recomendados (< 90 minutos tras el PCM en hospitales con capacidad de realizar ICPP y < 120 minutos en hospitales sin esa capacidad).<sup>5,108-110</sup> Sin embargo, en la práctica clínica habitual es frecuente que estos tiempos de reperfusión no se alcancen, especialmente en pacientes atendidos en zonas no urbanas o ingresados en hospitales sin capacidad para llevar a cabo un ICP urgente.<sup>4,119,120</sup> Estos retrasos a la hora de garantizar una reperfusión eficaz en los pacientes con IAMEST continúan siendo importantes en la actualidad, incluso en la era de las redes nacionales de atención integral al IAMEST (tipo “Código Infarto”) y de proyectos institucionales como la “Stent-for-Life Initiative”, implantada en 2008 por la ESC.<sup>121,122</sup> De hecho, y a pesar de que estas iniciativas han logrado avances muy importantes para asegurar un acceso universal al ICPP, la FBL continúa siendo el tratamiento inicial de reperfusión más accesible en el mundo, y supone una mejora significativa en el tratamiento de los pacientes con IAMEST, especialmente en regiones o comunidades que carecen de redes de atención al infarto o que están sujetas a traslados muy prolongados por grandes distancias hasta los hospitales.

Como vimos en la introducción, el papel del ICPP-FBL se ha investigado a través de dos estrategias: un ICP inmediato urgente tras la FBL (el denominado “ICP facilitado tras FBL”) y otra estrategia diferente de ICP precoz programado tras la FBL (“ICP precoz o rutinario postFBL”), con un margen de tiempo relativamente mayor para realizar la intervención. En la actualidad la facilitación del ICP con regímenes basados en fármacos fibrinolíticos está desaconsejada, dado que se asocia a mayores tasas de mortalidad, reinfarto, revascularización del vaso tratado y hemorragias graves con respecto al ICPP.<sup>82,103,113</sup> En cambio, la estrategia de ICP precoz postFBL definida en los estudios GRACIA puede aplicarse de una manera segura en coordinación con los centros terciarios en el



caso de hospitales que no dispongan de un laboratorio de hemodinámica. Por tanto, y a la vista de los resultados de este trabajo, este enfoque representa una alternativa aceptable para la todavía elevada proporción de pacientes con IAMEST que no pueden acceder al tratamiento recomendado por motivos logísticos.<sup>123</sup> Se trata de una estrategia razonable incluso desde el punto de vista de las autoridades sanitarias que tienen que asumir sus costes, como ha sido confirmado recientemente en un amplio registro del “mundo real”.<sup>124</sup>

#### 6.4. INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO PRECOZ Y RUTINARIO TRAS FIBRINOLISIS EN COMPARACIÓN CON EL INTERVENCIONISMO PRIMARIO.

Tres ensayos clínicos aleatorizados y el estudio GRACIA-4 intentaron determinar si el ICP precoz rutinario postFBL era similar al ICPP en pacientes con IAMEST. En el ensayo WEST, que comparó el resultado clínico de ambas estrategias, se aleatorizaron 204 pacientes dentro de las 6 primeras horas posteriores al inicio de los síntomas.<sup>98</sup> No se observaron diferencias entre los dos grupos con respecto a la incidencia de muerte, reinfarto, isquemia refractaria, ICC, shock cardiogénico o arritmias ventriculares graves a los 30 días. Del mismo modo, en el estudio GRACIA-2 se aleatorizaron 212 pacientes a someterse a un ICPP o a recibir dosis plenas de tenecteplasa seguidas de ICP precoz (de 3 a 12 horas) tras la FBL.<sup>9</sup> La incidencia de hemorragias y del objetivo combinado compuesto por muerte, reinfarto, accidente cerebrovascular y revascularización a los 6 meses fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, este estudio se diseñó para analizar la equivalencia de las dos estrategias a la hora de limitar el tamaño del infarto y el deterioro de la función ventricular izquierda, siendo los resultados de las variables clínicas un objetivo secundario.

Los hallazgos de los estudios WEST y GRACIA-2 fueron interpretados con cautela a finales de la década pasada, ya que el número total de pacientes aleatorizados en ambos estudios fue bajo (416) y sin potencia estadística suficiente para demostrar diferencias de relevancia clínica. En cambio, en el ensayo STREAM se comparó el ICPP-FBL precoz con el ICPP en 1.892 pacientes dentro de las 3 primeras horas desde inicio de los síntomas y que no podían someterse a un ICP en la hora posterior.<sup>115</sup> A los 30 días, el ICPP-FBL precoz presentó una menor incidencia - aunque estadísticamente no significativa - del objetivo primario compuesto por muerte, shock, ICC y reinfarto respecto al ICPP. La tasa de hemorragia intracraneal en el grupo de ICPP-FBL fue significativamente mayor, lo que condujo a los investigadores a realizar una enmienda relevante al protocolo que consistía en utilizar mitad de dosis de tenecteplasa en pacientes mayores de 75 años, basándose en los estudios de

dosis de Henry<sup>125</sup> y Denktas.<sup>126</sup> Tras esa enmienda la incidencia de hemorragias intracraneales se redujo de un 8,1% a un 0% en ese subgrupo de pacientes ancianos, y no se observaron diferencias entre grupos. En consecuencia, a la hora de redactar las próximas Guías de Actuación se debería contemplar una reducción del 50% en la dosis de tenecteplasa en los pacientes ancianos ( $\geq 75$  años) que se vayan a tratar con ICPP-FBL, con el fin de reducir las tasas de sangrados intracraneales.<sup>115,125,126</sup>



## 7. LIMITACIONES

La principal limitación del estudio GRACIA-4 fue la necesidad de su interrupción prematura antes de alcanzar el tamaño muestral calculado, limitando así su potencia estadística y la posibilidad de extraer conclusiones definitivas. Como hemos comentado, esta interrupción se debió a un ritmo de reclutamiento muy lento y al agotamiento de la financiación. Existen diversas razones para explicar ese bajo ritmo de reclutamiento.

En primer lugar, su naturaleza académica dificultó la inclusión de pacientes. Con una financiación exclusivamente pública y sin remuneración alguna para los investigadores y los participantes, fue difícil competir con ensayos promovidos por la industria farmacéutica, en los que habitualmente esta remuneración sí que existe. En segundo lugar y desafortunadamente, el desarrollo del estudio GRACIA-4 coincidió en el tiempo con la implantación en España de redes regionales de atención al infarto como el “Código Infarto” y del proyecto europeo “Stent-for-Life”, iniciativas que se apoyaban en las recomendaciones de las Guías de Actuación y que facilitaban el acceso de los pacientes con IAMEST a la reperusión mediante ICPP, estrategia que se generalizó rápidamente en detrimento del ICPP-FBL. Como hemos visto en la figura 12, durante el tiempo que se mantuvo el estudio abierto se identificaron 3.266 potenciales candidatos para participar. De todos ellos, a 1.359 no se les ofreció esa posibilidad (41.6%), y a otros 950 se les propuso pero rehusaron participar (29.1%).

Como segunda limitación, los tiempos de reperusión en el grupo de ICPP fueron mejores que los del grupo de ICPP-FBL por la generalización del ICPP y la deshabitación en el uso de la FBL. Esto pudo haber favorecido al primer grupo en detrimento del segundo. Por tanto, nuestra conclusión de que el ICPP-FBL podría ser tan efectivo como el ICPP se ve fortalecida.

Finalmente, en este estudio no se incluyeron nuevos fármacos antiagregantes como ticagrelor y prasugrel, que mejoran los resultados clínicos de los pacientes

con IAMEST tratados con ICPP, puesto que se diseñó antes de que éstos fueran adoptados universalmente en la práctica clínica habitual.

## 8. CONCLUSIONES

1. Los resultados del estudio GRACIA-4 sugieren que la estrategia de intervencionismo coronario percutáneo primario urgente en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST podría no ofrecer ventajas clínicas en comparación con el intervencionismo coronario percutáneo precoz post-fibrinólisis, realizado 3-12 horas tras la administración de la fibrinólisis.

2. El intervencionismo coronario percutáneo primario podría no mejorar los resultados del intervencionismo post-fibrinólisis con respecto al objetivo combinado formado por mortalidad por cualquier causa, reinfarto, nueva revascularización coronaria, rehospitalización por causas cardíacas o hemorragia grave a los 12 meses, y de forma independiente para cada una de las variables incluidas en ese objetivo combinado. Estos resultados son los mismos en cuanto a mortalidad cardiovascular a los 12 meses.

3. El intervencionismo coronario percutáneo primario podría no mejorar los resultados del intervencionismo post-fibrinólisis con respecto al objetivo combinado formado por mortalidad por cualquier causa, reinfarto, nueva revascularización coronaria, rehospitalización por causas cardíacas o hemorragia grave a los 30 días, y de forma independiente para cada una de las variables incluidas en el objetivo combinado.

4. Las dos estrategias podrían obtener los mismos resultados clínicos con respecto al objetivo primario combinado en todos los subgrupos analizados en función de la edad, el sexo, el tiempo de evolución y la localización del infarto, la presencia de diabetes mellitus y la disponibilidad de un equipo de hemodinámica para intervencionismo coronario percutáneo urgente al ingreso.

5. Finalmente, nuestros resultados se suman a los ya existentes en la literatura que propugnan que una estrategia de intervencionismo coronario percutáneo rutinario y precoz post-fibrinólisis puede ser considerada como una alternativa

válida y eficaz en numerosas áreas sanitarias sin acceso a redes cualificadas de atención al infarto con intervencionismo coronario percutáneo primario y en aquellos sistemas sanitarios en los que no es posible implantar dichas redes.



## 9. REFERENCIAS

1. Callea G, Tarricone R, Lara AM. Economic evidence of interventions for acute myocardial infarction: a review of the literature. *EuroIntervention* 2012;8 Suppl P:P71-6.
2. Degano IR, Salomaa V, Veronesi G, et al. Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. *Heart* 2015;101:1413-21.
3. Jernberg T, Johanson P, Held C, et al. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2011;305:1677-84.
4. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31:943-57.
5. Steg PG, James SK, Atar D, et al. Task Force on the management of ST segment acute myocardial infarction of the ESC. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
6. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;31:2755-64.
7. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847.
8. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, et al. 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.
9. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Pena G, et al. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2007;28:949-60.
10. Sanchez PL, Gimeno F, Ancillo P, et al. Role of the paclitaxel-eluting stent and tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing postfibrinolysis angioplasty: the GRACIA-3 randomized clinical trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:297-307.
11. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992;326:242-50.
12. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897-902.
13. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of

coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977;56:786-94.

14. Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, et al. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol* 1979;2:354-63.

15. 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.

16. 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.

17. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-22.

18. Brodie BR, Weintraub RA, Stuckey TD, et al. Outcomes of direct coronary angioplasty for acute myocardial infarction in candidates and non-candidates for thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1991;67:7-12.

19. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1983;106:965-73.

20. O'Neill WW, Weintraub R, Grines CL, et al. A prospective, placebo-controlled, randomized trial of intravenous streptokinase and angioplasty versus lone angioplasty therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1992;86:1710-7.

21. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:673-9.

22. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:680-4.

23. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.

24. Bode C, Smalling RW, Berg G, et al. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. The RAPID II Investigators. *Circulation* 1996;94:891-8.

25. Smalling RW, Bode C, Kalbfleisch J, et al. More rapid, complete, and stable coronary thrombolysis with bolus administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction. RAPID Investigators. *Circulation* 1995;91:2725-32.

26. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, et al. Risk for intracranial hemorrhage after tissue plasminogen activator treatment for acute myocardial infarction. Participants in the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Ann Intern Med* 1998;129:597-604.

27. 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.
28. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000;283:2941-7.
  29. Berger PB, Ellis SG, Holmes DR, Jr., et al. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the global use of strategies to open occluded arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial. *Circulation* 1999;100:14-20.
  30. 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.
  31. Llevadot J, Giugliano RP, McCabe CH, et al. Degree of residual stenosis in the culprit coronary artery after thrombolytic administration (Thrombolysis In Myocardial Infarction [TIMI] trials). *Am J Cardiol* 2000;85:1409-13.
  32. 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.
  33. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957-66.
  34. Topol EJ and GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;357:1905-14.
  35. The ASSENT-3 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen) Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-13.
  36. 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.
  37. Michels KB, Yusuf S. Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? A quantitative overview (meta-analysis) of the randomized clinical trials. *Circulation* 1995;91:476-85.
  38. 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;320:618-27.
  39. Topol EJ, Califf RM, George BS, et al. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987;317:581-8.
  40. Simoons ML, Arnold AE, Betriu A, et al. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1988;1:197-203.
  41. Coulter SA, Cannon CP, Ault KA, et al. High levels of platelet inhibition with abciximab despite heightened platelet activation and aggregation during thrombolysis for acute myocardial infarction: results from TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) 14. *Circulation* 2000;101:2690-5.

42. Moser M, Nordt T, Peter K, et al. Platelet function during and after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction with reteplase, alteplase, or streptokinase. *Circulation* 1999;100:1858-64.
43. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999;341:625-34.
44. Garcia E, Elizaga J, Perez-Castellano N, et al. Primary angioplasty versus systemic thrombolysis in anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:605-11.
45. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
46. Aros F, Loma-Osorio A, Alonso A, et al. The clinical management guidelines of the Sociedad Espanola de Cardiologia in acute myocardial infarct. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:919-56.
47. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 1999;100:1016-30.
48. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Gimeno F, et al. Safety of coronary stenting early after thrombolysis in patients with acute myocardial infarction: one- and six-month clinical and angiographic evolution. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55:467-76.
49. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003;108:1809-14.
50. 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.
51. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;92:824-6.
52. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-42.
53. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94-104.
54. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, et al. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRMIs)-3/4 analysis. *Circulation* 2005;111:761-7.
55. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004;109:1223-5.
56. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, 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.

57. Fox KA, Goodman SG, Anderson FA, Jr., et al. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24:1414-24.

58. Gibson CM. A union in reperfusion: the concept of facilitated percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1497-9.

59. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:1759-65.

60. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294:1224-32.

61. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2788-94.

62. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 1999;99:2720-32.

63. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, 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.

64. Herrmann 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-4 Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1489-96.

65. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108:2851-6.

66. Taher T, Fu Y, Wagner GS, et al. Aborted myocardial infarction in patients with ST-segment elevation: insights from the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen-3 Trial Electrocardiographic Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:38-43.

67. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;337:1118-23.

68. Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;354:716-22.

69. Abraham JM, Gibson CM, Pena G, et al. Association of angiographic perfusion score following percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction with left ventricular remodeling at 6 weeks in GRACIA-2. *J Thromb Thrombolysis* 2009;27:253-8.

70. Angeja BG, Gunda M, Murphy SA, et al. TIMI myocardial perfusion grade



- and ST segment resolution: association with infarct size as assessed by single photon emission computed tomography imaging. *Circulation* 2002;105:282-5.
71. Schomig A, Ndrepepa G, Kastrati A. Late myocardial salvage: time to recognize its reality in the reperfusion therapy of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:1900-7.
72. Balachandran KP, Berry C, Norrie J, et al. Relation between coronary pressure derived collateral flow, myocardial perfusion grade, and outcome in left ventricular function after rescue percutaneous coronary intervention. *Heart* 2004;90:1450-4.
73. Bax M, de Winter RJ, Schotborgh CE, et al. Short- and long-term recovery of left ventricular function predicted at the time of primary percutaneous coronary intervention in anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:534-41.
74. Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:1121-6.
75. Gibson CM, Murphy SA, Morrow DA, et al. Angiographic perfusion score: an angiographic variable that integrates both epicardial and tissue level perfusion before and after facilitated percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:336-40.
76. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
77. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:E1-E211.
78. Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR, Jr. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? *JAMA* 2005;293:979-86.
79. Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol* 2005;95:100-1.
80. Boersma E, the Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779-88.
81. Cantor WJ, Brunet F, Ziegler CP, Kiss A, Morrison LJ. Immediate angioplasty after thrombolysis: a systematic review. *CMAJ* 2005;173:1473-81.
82. Collet JP, Montalescot G, Le May M, Borentain M, Gershlick A. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1326-35.
83. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007;356:998-1008.
84. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a

- meta-analysis. *Eur Heart J* 2006;27:2784-814.
85. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369:667-78.
  86. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, et al. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356:1009-19.
  87. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356:1030-9.
  88. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356:1020-9.
  89. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356:989-97.
  90. Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1093-104.
  91. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1105-13.
  92. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895-903.
  93. Tcheng JE, Kandzari DE, Grines CL, et al. Benefits and risks of abciximab use in primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation* 2003;108:1316-23.
  94. Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;343:385-91.
  95. Scheller B, Hennen B, Hammer B, et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:634-41.
  96. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:417-24.
  97. Thiele H, Engelman L, Elsner K, et al. Comparison of pre-hospital combination-fibrinolysis plus conventional care with pre-hospital combination-fibrinolysis plus facilitated percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:1956-63.
  98. Armstrong PW, the WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J* 2006;27:1530-8.
  99. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined

Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008;371:559-68.

100. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360:2705-18.

101. Danchin N, Coste P, Ferrieres J, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008;118:268-76.

102. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569-78.

103. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367:579-88.

104. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205-17.

105. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45.

106. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008;117:296-329.

107. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009;120:2271-306.

108. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.

109. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78-140.



110. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1235-50.
111. Bogaty P, Filion KB, Brophy JM. Routine invasive management after fibrinolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction: a systematic review of randomized clinical trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:34.
112. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:2156-69.
113. Liu F, Guo Q, Xie G, Zhang H, Wu Y, Yang L. Percutaneous Coronary Intervention after Fibrinolysis for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0141855.
114. Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:102-10.
115. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368:1379-87.
116. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation* 2009;119:3101-9.
117. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736-47.
118. Fosbol EL, Granger CB, Jollis JG, et al. The impact of a statewide pre-hospital STEMI strategy to bypass hospitals without percutaneous coronary intervention capability on treatment times. *Circulation* 2013;127:604-12.
119. Danchin N, Puymirat E, Steg PG, et al. Five-year survival in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction according to modalities of reperfusion therapy: the French Registry on Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) 2005 Cohort. *Circulation* 2014;129:1629-36.
120. Vora AN, Holmes DN, Rokos I, et al. Fibrinolysis use among patients requiring interhospital transfer for ST-segment elevation myocardial infarction care: a report from the US National Cardiovascular Data Registry. *JAMA Intern Med* 2015;175:207-15.
121. Kaifoszova Z, Kala P, Wijns W. The Stent for Life Initiative: quo vadis? *EuroIntervention* 2016;12:14-7.
122. Varcoe RW, Clayton TC, Gray HH, et al. Impact of call-to-balloon time on 30-day mortality in contemporary practice. *Heart* 2017;103:117-24.
123. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC

countries. *Eur Heart J* 2014;35:1957-70.

124. Rashid MK, Guron N, Bernick J, et al. Safety and Efficacy of a Pharmacoinvasive Strategy in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Patient Population Study Comparing a Pharmacoinvasive Strategy With a Primary Percutaneous Coronary Intervention Strategy Within a Regional System. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:2014-20.

125. Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, et al. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:721-8.

126. Denktas AE, Athar H, Henry TD, et al. Reduced-dose fibrinolytic acceleration of ST-segment elevation myocardial infarction treatment coupled with urgent percutaneous coronary intervention compared to primary percutaneous coronary intervention alone results of the AMICO (Alliance for Myocardial Infarction Care Optimization) Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:504-10.

## 10. ANEXO. Autorización del Director de Tesis



Universidad de Valladolid



Impreso 1T

### AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/A DE TESIS

(Art. 7.2 de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la Uva)

D. José Alberto San Román Calvar, con D.N.I./Pasaporte 00801412-T  
Profesor/a del departamento de Medicina, Demartología y Toxicología  
Centro Facultad de Medicina  
Dirección a efecto de notificaciones Hospital Clínico Universitario, Servicio de Cardiología,  
Avda. Ramón y Cajal s/n 7ª planta, 47003 Valladolid  
e-mail: asanroman@secardiologia.es  
como Director de la Tesis Doctoral titulada “Comparación de la angioplastia primaria frente a la angioplastia post-fibrinólisis en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El ensayo clínico GRACIA 4”.  
realizada por D. Ricardo Sanz Ruiz  
alumno del Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias de la Salud  
**autoriza** su presentación, considerando que el proyecto presentado cumple con los requisitos necesarios para poder ser presentado ante un Tribunal para su evaluación

Valladolid, 14 de Junio de 2017

El Director de la Tesis,

Fdo.: Dr. J. Alberto San Román Calvar

SR/SRA. PRESIDENTE/A DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO