

La angioplastia primaria es la terapéutica de reperfusión de elección en el tratamiento del infarto agudo de miocardio.

Argumentos en contra

Félix Pérez-Villa

Instituto de Enfermedades Cardiovasculares. Hospital Clínic. Barcelona.

angioplastia coronaria transluminal percutánea/ demora asistencial/ evidencia científica/ fibrinólisis/ flujo coronario/ infarto de miocardio/ revascularización miocárdica

El objetivo primordial del tratamiento en los pacientes con infarto agudo de miocardio es el restablecimiento rápido y sostenido del flujo coronario. La trombolisis es un tratamiento efectivo y fácilmente accesible para conseguir este objetivo. Sin embargo, en el 20% de los pacientes tratados con trombolíticos no se consigue recanalizar la arteria responsable del infarto, y sólo un 50% logra una reperfusión precoz y completa (flujo TIMI 3).

Algunos estudios aleatorios de pequeño tamaño han sugerido que la angioplastia primaria es más eficaz que la trombolisis para conseguir la reperfusión y prevenir la reoclusión de la arteria responsable del infarto. Además, los pacientes tratados con angioplastia primaria tenían una incidencia menor de isquemia recurrente, reinfarcto y muerte que los que recibían trombolisis. Posteriormente, el subestudio de angioplastia primaria del GUSTO IIB encontró sólo un pequeño beneficio de la angioplastia sobre la trombolisis con t-PA en muerte, reinfarcto o accidente cerebrovascular invalidante combinados, a los 30 días. A los 6 meses, este pequeño beneficio había desaparecido.

La principal limitación de la angioplastia primaria es la reducida accesibilidad al procedimiento. Sólo cuando la angioplastia se realiza de forma muy rápida, en centros con gran experiencia en angioplastia primaria y con las instalaciones y el personal de hemodinámica necesarios, puede ser la estrategia de reperfusión de elección.

Hoy día, para la inmensa mayoría de pacientes, la trombolisis sigue siendo el mejor tratamiento disponible para el infarto agudo de miocardio.

PRIMARY ANGIOPLASTY IS THE TREATMENT OF CHOICE FOR ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. ARGUMENTS AGAINST

The primary goal of treatment for patients with evolving infarction should be the rapid and sustained restoration of antegrade coronary blood flow. Thrombolytic therapy is an effective and widely available therapy to achieve this aim. However, thrombolysis does not achieve recanalization of the infarct-related artery in 20% of patients and early complete reperfusion (TIMI 3 flow) is achieved in only 50%.

Some small randomized trials suggested that primary angioplasty was more effective than thrombolytic therapy in restoring patency and preventing reocclusion of the infarct-related artery. Furthermore, the patients treated with immediate angioplasty had a lower incidence of recurrent ischemia, reinfarction and death than those given thrombolysis. More recently, the GUSTO IIB primary angioplasty substudy, found that primary angioplasty provided only a small short-term clinical benefit over thrombolytic therapy with t-PA, in the combined end-point of death, reinfarction and nonfatal disabling stroke at 30 days. At six months, this small benefit had vanished.

The major limitation for primary angioplasty is the restricted availability of the procedure. Only when angioplasty can be performed promptly, in centers with extensive experience in angioplasty and with adequate catheterization facilities and support personnel, may it be used as the reperfusion strategy of choice.

Nowadays, for the vast majority of patients, thrombolysis remains the best available treatment for acute myocardial infarction.

(*Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 948-953)

INTRODUCCIÓN

Estudios clínicos en los que se han incluido alrededor de 100.000 pacientes han demostrado que el trata-

Correspondencia: Dr. F. Pérez-Villa.
Instituto de Enfermedades Cardiovasculares. Hospital Clínic.
Villarreal, 170. 08036 Barcelona.

miento fibrinolítico consigue restaurar la permeabilidad en las arterias coronarias ocluidas y mejorar la supervivencia en los pacientes con infarto agudo de miocardio con onda Q^{1,2}.

A pesar de estos beneficios, el tratamiento trombolítico presenta algunas limitaciones. A los 90 min de iniciado el tratamiento, se consigue la repermeabilización de la arteria responsable del infarto en el 80% de los pacientes, y sólo 50% tienen una reperfusión completa (flujo grado 3 de la clasificación de TIMI). Algunos pacientes permanecen con una estenosis residual severa que ocasiona isquemia recurrente, y en un 6-10% de los casos se produce reoclusión. Pueden producirse complicaciones hemorrágicas severas, especialmente intracraneales, y esto hace que algunos pacientes no reciban trombolítico por considerarse contraindicada su administración.

Por otro lado, la angioplastia primaria, entendiendo como tal la angioplastia de la arteria responsable del infarto, realizada durante las primeras horas de evolución del mismo, sin la administración previa o asociada de tratamiento trombolítico, ofrece algunas ventajas de interés. Permite la constatación inmediata del éxito de la reperfusión, así como la detección y tratamiento de la estenosis residual coronaria. Identifica a los pacientes con una anatomía de alto riesgo (tronco común, enfermedad de 3 vasos severa), que pueden ser tratados con cirugía de revascularización. Además, es aplicable a los pacientes con contraindicaciones para la trombólisis.

Dado que tanto la angioplastia primaria como la trombólisis son sistemas efectivos para recanalizar las arterias causantes del infarto, se ha suscitado un debate sobre la cuestión de qué tratamiento es el óptimo para el paciente con un infarto agudo de miocardio.

¿ES MÁS EFICAZ LA ANGIOPLASTIA PRIMARIA QUE LA TROMBÓLISIS? EVIDENCIA CIENTÍFICA

Estudios aleatorios iniciales

Los primeros estudios aleatorios publicados en los que se comparaba la angioplastia primaria con el tratamiento trombolítico incluyeron en total a unos 1.200 pacientes³⁻¹². Difierían tanto en el agente trombolítico utilizado como en los objetivos primarios analizados. Sólo 2 de estos estudios incluyeron a más de 300 pacientes: el estudio del grupo PAMI⁵ y el estudio realizado en Zwolle (Holanda)^{6,7}.

En el estudio PAMI, que incluyó a 395 pacientes, la mortalidad intrahospitalaria no fue significativamente diferente entre el grupo tratado con angioplastia primaria y el que recibió trombolítico, aunque sí lo fue la incidencia combinada de muerte o reinfarto intrahospitalario (12% en el grupo de trombólisis frente al

5,1% en el de angioplastia). Además, en un análisis efectuado a posteriori se demostró que, en un subgrupo de pacientes calificados como de «no bajo riesgo» (con infarto anterior, edad > 70 años o taquicardia al ingreso), la mortalidad era del 10,4% en el grupo de t-PA y del 2% en el grupo de angioplastia primaria (p = 0,01).

En el estudio de Zwolle, que incluyó a 301 pacientes en un único hospital, la mortalidad intrahospitalaria fue del 7% en el grupo tratado con estreptocinasa y de sólo el 2% en el grupo de angioplastia primaria (p = 0,02).

Aunque ninguno de estos pequeños estudios iniciales tenía un número de pacientes suficiente como para poder detectar diferencias significativas en cuanto a la mortalidad, el metaanálisis conjunto de todos ellos sugiere una reducción del 60% en el riesgo de muerte para los pacientes tratados con angioplastia primaria en comparación con los que reciben trombolítico, lo que se traduciría en 44 vidas salvadas por cada 1.000 pacientes tratados. Este beneficio, basado fundamentalmente en datos obtenidos de los 350 pacientes asignados al grupo de angioplastia primaria en los estudios PAMI y Zwolle, sería mayor que el obtenido por la estreptocinasa sobre el placebo en el estudio GISSI-1 (23 vidas salvadas a las tres semanas) o en el ISIS-2 (28 vidas salvadas a las 5 semanas)^{13,14}.

¿Cómo podía explicarse un beneficio tan espectacular? El subestudio angiográfico del GUSTO-1 nos da la clave para comprender estos resultados¹⁵. En dicho estudio se demostró la correlación entre repermeabilización precoz de la arteria responsable del infarto y mortalidad. Aquellos pacientes con la arteria ocluida a los 90 min de iniciado el tratamiento trombolítico, fuera cual fuera éste, tenían la mortalidad más elevada al cabo de un mes (8,9%), mientras que los pacientes con una arteria completamente permeable (TIMI 3) tenían la menor mortalidad (4,4%).

Puesto que la angioplastia primaria conseguía, en los estudios citados, flujo TIMI 3 a los 90 min en el 81% (Zwolle) y en el 96% (PAMI) de los casos, comparado con el 54% con t-PA (GUSTO), la mayor tasa de permeabilidad y el mejor flujo conseguido con la angioplastia primaria se traducirían, lógicamente, en una mejor evolución y una menor mortalidad.

Sin embargo, el análisis cuidadoso de los estudios PAMI y Zwolle hace dudar de que sus resultados sean representativos de lo que sucedería con la aplicación de la angioplastia primaria a gran escala. En efecto, estos estudios se realizaron en centros seleccionados, con elevada especialización en angioplastia y con unas características de organización y, quizá, de motivación, excepcionales. Sólo así se entienden algunos aspectos destacados, comunes al estudio PAMI y al Zwolle:

1. El tiempo medio entre la admisión del paciente y el primer inflado del balón en el grupo de pacientes

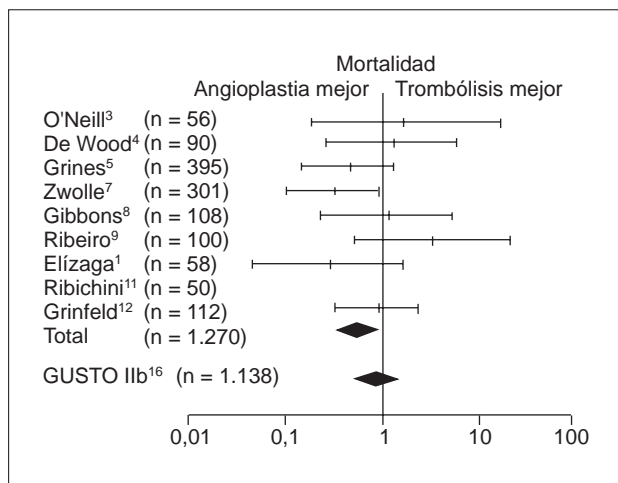


Fig. 1. Las líneas horizontales representan, para cada estudio, el riesgo relativo y su intervalo de confianza del 95%, obtenido al comparar la mortalidad de los pacientes tratados con angioplastia con la de los pacientes tratados con trombólisis. Los rombos representan el resultado global de todos los pequeños estudios por un lado, y el resultado del GUSTO IIb por otro. Los valores a la izquierda de la línea vertical indican beneficio para la angioplastia primaria.

tratados con angioplastia es de 60 min en ambos estudios. Un tiempo muy corto, más aún si consideramos que en esos mismos hospitales se tardaba 30 min como promedio en iniciar la trombólisis. Con esta diferencia tan corta entre el inicio de uno y otro tratamiento (30 min), cabe pensar que los pacientes tratados con angioplastia alcanzaban la reperfusión como promedio 60-90 min antes que los tratados con trombolítico. La diferencia aún debió ser mayor en el estudio Zwolle, en el que se utilizó estreptocinasa.

2. El éxito de la angioplastia en ambos estudios es casi insuperable: el 97 y el 99%, con flujo TIMI 3 en el 81 y el 96%, respectivamente. Cabe preguntarse hasta qué punto estos porcentajes son reproducibles en otros centros.

3. En ambos estudios, en un 5% de los pacientes inicialmente incluidos en el grupo de angioplastia no se intentó, de hecho, la angioplastia por considerarse su anatomía coronaria como de alto riesgo (tronco común, enfermedad de tres vasos severa o lesión de alto riesgo). Estos pacientes, con alto riesgo de muerte en razón de su anatomía coronaria, fueron tratados de forma urgente con «revascularización quirúrgica primaria» que, en pleno infarto agudo de miocardio, tuvo una mortalidad del 0%. Así, la baja mortalidad en el grupo de angioplastia es resultado de una estrategia de revascularización más amplia y agresiva que incluye la disponibilidad de cirugía coronaria urgente de alta calidad.

Estos hechos, junto con el pequeño número de pacientes incluidos en los estudios citados, la ausencia

de análisis centralizado e independiente de los datos angiográficos y la falta de utilización, en los estudios anteriores, del régimen de trombolítico óptimo, a la luz de los resultados del estudio GUSTO², motivaron el diseño y la realización del subestudio de angioplastia primaria dentro del estudio GUSTO IIb.

GUSTO-IIb: la decepción

El subestudio de angioplastia primaria del estudio GUSTO IIb¹⁶ incluyó a 1.138 pacientes con infarto agudo de miocardio que fueron tratados con angioplastia primaria o con t-PA (pauta acelerada) en 57 hospitales distribuidos en 9 países, entre ellos España. El objetivo primario era la combinación de muerte, reinfarto o accidente cerebrovascular (ACV) invalidante a los 30 días.

Si bien la mortalidad en el grupo de t-PA (7%) fue comparable a la encontrada en otros estudios, la mortalidad en el grupo de angioplastia primaria (5,7%) fue superior a la esperada. De hecho, no se produjeron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a mortalidad, reinfarto o ACV invalidante. Sólo la combinación de los 3 parámetros fue ligeramente inferior en el grupo de angioplastia primaria (13,6% con t-PA frente a 9,6% con angioplastia; $p = 0,03$).

Los análisis de subgrupos previamente definidos en razón de la localización del infarto, edad, tiempo de evolución o alto o bajo riesgo, no detectaron ningún grupo de pacientes en el que uno de los dos tratamientos tuviera un beneficio sobre el otro.

Por si esto fuera poco, al realizar el seguimiento, la pequeña diferencia en la combinación de muerte, reinfarto y ACV invalidante que existía a los 30 días a favor del grupo de angioplastia primaria, a los 6 meses había desaparecido, no existiendo diferencias significativas entre los 2 grupos de tratamiento. Este fenómeno probablemente se debe a la tasa relativamente elevada de reestenosis y reoclusión después de la angioplastia primaria, que ha sido puesta de manifiesto en estudios angiográficos seriados¹⁷.

En comparación con los estudios previos, los resultados del GUSTO IIb en cuanto a mortalidad en el grupo de angioplastia primaria son decepcionantes (fig. 1). Sin embargo, estos resultados se explican si consideramos los siguientes aspectos:

1. En el estudio GUSTO IIb, el tiempo medio entre la admisión del paciente y el primer inflado de balón fue de 1,9 h (1 h y 54 min). Sin duda, esta hora adicional de retraso en practicar la angioplastia, con respecto a los estudios previos (PAMI y Zwolle) es una de las causas principales de que la diferencia en mortalidad con el grupo de trombólisis se minimice. Si el tiempo hasta el inicio del t-PA, sorprendentemente largo en el GUSTO IIb (72 min), hubiera sido el mismo que en

el GUSTO-I (45 min), quizá la diferencia entre ambos grupos sería aún menor.

2. En el estudio GUSTO I Ib, la angioplastia tuvo éxito en el 93% de los pacientes, pero se alcanzó flujo TIMI 3 sólo en el 73%, de acuerdo con el análisis del laboratorio central independiente. Sin duda es más de lo que se consigue con t-PA, pero queda lejos del 96% del estudio PAMI. La pequeña ventaja del 20% en TIMI 3 en el grupo de angioplastia primaria justifica el pequeño beneficio en mortalidad.

3. El protocolo GUSTO I Ib aconsejaba practicar cirugía de revascularización en lugar de angioplastia en los casos de anatomía coronaria de riesgo. Esto no se realizó en ningún paciente, si bien un 3,7% de los pacientes tratados con angioplastia requirieron después cirugía urgente el mismo día. No se especifican los motivos ni la mortalidad de estos pacientes.

En contra de lo que pueda parecer, los resultados del GUSTO I Ib y los de los estudios previos no son contradictorios sino complementarios. Los estudios PAMI y Zwolle nos muestran lo que puede obtenerse de la angioplastia primaria en unas condiciones óptimas, tan óptimas que son inalcanzables por la mayor parte de centros. Eliminando los casos técnicamente más complejos (y con mayor mortalidad), que van directamente a cirugía, y practicando angioplastia al resto en un tiempo extraordinariamente corto y con casi un 100% de éxitos, se consigue una mortalidad inferior a la del tratamiento trombolítico convencional.

En el estudio GUSTO I Ib se observa lo que puede obtenerse de la angioplastia primaria en unas condiciones más cercanas a la realidad en la mayoría de centros de nivel terciario, donde iniciar una angioplastia fuera del horario laboral diurno supone una espera cercana a las 2 h, con hemodinamistas no siempre tan expertos y sin el recurso a realizar revascularización quirúrgica primaria con baja mortalidad, cuando la anatomía sugiere pocas posibilidades de éxito para la angioplastia.

Tiempo hasta la reperusión: el factor clave

La clave, en cuanto al tratamiento del infarto agudo de miocardio se refiere, se encuentra no tanto en conseguir la reperusión como en conseguirla rápidamente. En el estudio GUSTO, el porcentaje de vasos abiertos en el grupo de estreptocinasa y de t-PA a las 3 h de iniciado el tratamiento era similar, pero a los 90 min era superior con el t-PA¹⁵. Los dos fármacos conseguían reperfundir las arterias, pero el t-PA las abría antes, conseguía salvar más miocardio isquémico y reducía, por este mecanismo, la mortalidad.

El tiempo hasta la reperusión es la clave, también en angioplastia primaria. En un estudio de Brodie et al¹⁸, analizando una base de datos de 1.352 pacientes tratados con angioplastia primaria, cuando el tiempo

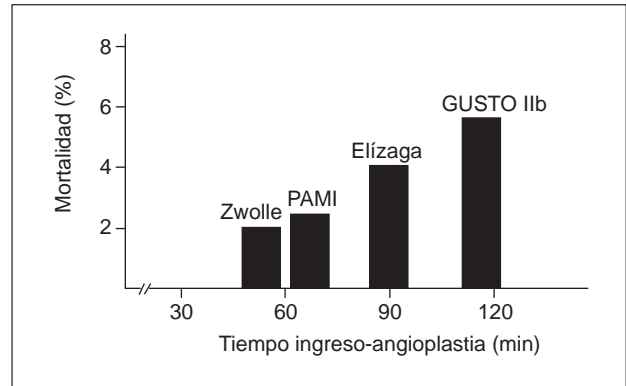


Fig. 2. Relación entre tiempo medio transcurrido entre la admisión y el inicio de la angioplastia, por un lado, y mortalidad, por otro, en los pacientes tratados con angioplastia primaria.

entre la admisión del paciente y el inicio de la angioplastia era menor de 2 h, la mortalidad intrahospitalaria era más baja (4,3%) y la fracción de eyección al alta mayor, mientras que cuando el tiempo era mayor de 2 h, la mortalidad se duplicaba (8,9%) y la fracción de eyección al alta empeoraba. El análisis de los estudios aleatorios con angioplastia primaria en que conocemos el tiempo entre la admisión del paciente y el inicio de la angioplastia, sugiere también una relación entre este tiempo y la mortalidad (fig. 2).

La mejor evolución de los pacientes tratados con angioplastia primaria en los estudios PAMI y Zwolle se debe no a que se les haga una angioplastia, sino a que se les realiza reperusión antes que a los pacientes tratados con trombolítico, porque la angioplastia se realiza con gran celeridad. En los pacientes en el estudio GUSTO I Ib se lleva a cabo la reperusión al mismo tiempo, tanto si reciben trombolítico como angioplastia, por lo que su pronóstico es similar.

DISPONIBILIDAD DE LA ANGIOPLASTIA PRIMARIA

El problema fundamental que impide que la angioplastia primaria sea una opción para el tratamiento de los pacientes con infarto agudo de miocardio está en que requiere hospitales con capacidad para realizar angioplastia las 24 h del día, con hemodinamistas experimentados y con posibilidad de cirugía coronaria urgente. Menos del 18% de hospitales en los EE.UU. y menos del 10% en la mayoría de países europeos, incluido España, reúnen estas condiciones. Si la mayor parte de pacientes deben ser trasladados hasta uno de estos centros, la reperusión se retrasa y el beneficio potencial de la angioplastia se pierde.

Por el contrario, la trombólisis puede ser administrada por una enfermera en cualquier área de urgencias, o incluso antes de que el paciente llegue al hospital. La

magnitud de su beneficio no depende de quién o dónde se administra sino sólo de la precocidad con que se administra.

ELECCIÓN DEL MÉTODO DE REPERFUSIÓN

Cuando nos hallamos ante un paciente con un ECG diagnóstico de infarto agudo de miocardio, la elección entre angioplastia y trombólisis se reduce a la comparación, para cada paciente individual y en cada situación particular, entre el tiempo hasta el inicio de la trombólisis y el tiempo hasta el inicio de la angioplastia.

Para que la trombólisis sea competitiva es fundamental iniciarla de inmediato, en los primeros minutos después del diagnóstico, en la propia área de urgencias, sin perder tiempo en traslados innecesarios.

Para realizar una angioplastia primaria, la estrategia es la opuesta. Necesitamos trasladar cuanto antes al paciente hasta un laboratorio de hemodinámica donde haya un equipo de cardiólogos intervencionistas y enfermeras capacitados para realizarla. Sabemos que si la angioplastia se realiza en los primeros 60 min después del diagnóstico, es superior a la trombólisis (PAMI, Zwolle). También sabemos que si se realiza a los 100-120 min no tiene beneficio sobre el tratamiento trombolítico.

En la práctica, y con nuestra infraestructura actual, la angioplastia primaria sólo es una opción a considerar para aquellos pacientes que ingresan durante el horario diurno, en una jornada laborable, en un hospital terciario que realice angioplastias coronarias y con una sala de hemodinámica disponible en el plazo de una hora.

Para el resto, para la inmensa mayoría de pacientes con infarto agudo de miocardio, la terapia de reperfusión de elección sigue siendo, sin duda alguna, la trombólisis.

Es obvio que en aquellos pocos casos de contraindicación absoluta para la trombólisis o en que los trombolíticos no tienen beneficio (shock cardiogénico), la elección no se plantea y son candidatos a angioplastia como única opción de tratamiento.

PERSPECTIVAS DE FUTURO

La utilización creciente de *stents* en la angioplastia primaria y el empleo de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa de las plaquetas como tratamiento coadyuvante pueden sin duda mejorar los resultados de la reperfusión mediante catéter en los pacientes con infarto. A su vez, la asociación de esos mismos inhibidores de la GP IIb/IIIa con dosis bajas de trombolíticos (t-PA) puede representar una nueva vía farmacológica para conseguir una reperfusión más rápida y reducir la tasa de reoclusión. Todas estas hipótesis, actualmente en estudio, podrían hacer cambiar el tratamiento de elección

de los pacientes con infarto en los próximos años. Tendremos que esperar hasta entonces.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all major randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322.
2. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682.
3. O'Neill W, Timmis GC, Bourdillon PD, Lai P, Ganghadarhan V, Walton J Jr et al. A prospective, randomized clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 314: 812-818.
4. DeWood MA, Fischer MJ. Direct PTCA versus intravenous r-tPA in acute myocardial infarction: Preliminary results from a prospective randomized trial. *Circulation* 1989; 80: 418.
5. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 673-679.
6. Zijlstra F, Jan de Boer M, Hoorntje JCA, Reiffers S, Reiber JHC, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 680-684.
7. Jan de Boer M, Hoorntje JCA, Ottervanger JP, Reiffers S, Suryapranata H, Zijlstra F. Immediate coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: Left ventricular ejection fraction, hospital mortality and reinfarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1.004-1.008.
8. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspirger MR, Gersh BJ. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 685-691.
9. Ribeiro EE, Silva LA, Carneiro R, D'Oliveira LG, Gasquez A, Amino JG et al. Randomized trial of direct coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 376-380.
10. Elízaga J, García EJ, Delcán JL, García-Robles JA, Bueno H, Soriano J et al. Primary coronary angioplasty versus systemic thrombolysis in acute anterior myocardial infarction: in-hospital results from a prospective randomized trial. *Circulation* 1993; 88: 411.
11. Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, Meinardi F, Vado A, Feola M et al. Primary angioplasty versus thrombolysis in inferior acute myocardial infarction with anterior ST-segment depression, a single-center randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 221A.
12. Grinfeld L, Berrocal D, Belardi J, Spinetta A, Rojas Matas C, Oberti P et al. Fibrinolytics versus primary angioplasty in acute myocardial infarction (FAP): a randomized trial in a community hospital in Argentina. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 222A.
13. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. *Lancet* 1990; 336: 65-71.
14. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
15. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery

- patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1.615-1.622.
16. 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: 1.621-1.628.
 17. Nakagawa Y, Iwasaki Y, Kimura T, Tamura T, Yokoi H, Hamasaki N et al. Serial angiographic follow-up after successful direct angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78: 980-984.
 18. Brodie B, Stuckey TD, Wall TC, Muncy DB, Hansen CJ, De Franco AC et al. Importance of time to reperfusion for hospital and long term survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 32.